

Aus der Klinik für Neurologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Assoziatives und nicht-assoziatives Kurzzeitgedächtnis bei  
Patienten mit Läsionen des rechten medialen Temporallappens

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Christiane Weinrich

aus Duisburg

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. C. J. Ploner  
2. Priv.-Doz. Dr. med. H. Obrig  
3. Prof. Dr. med. M. Niedeggen

Datum der Promotion: 03.09.2010

*„Gedächtnis verbindet die zahllosen Einzelphänomene zu einem Ganzen, und wie unser Leib in unzählige Atome zerstieben müsste, wenn nicht die Attraktion der Materie ihn zusammenhielte, so zerfiele ohne die bindende Macht des Gedächtnisses unser Bewusstsein in so viele Splitter, als es Augenblicke zählt.“*

Ewald Hering

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>1 EINLEITUNG</b>	<b>1</b>
1.1 <i>Historische Aspekte der Gedächtnisforschung</i>	1
1.2 <i>Rolle des MTL für das Gedächtnis</i>	2
1.2.1 Patient H.M.	3
1.2.2 Anatomie des medialen Temporallappens (MTL)	3
1.2.3 Gedächtnisfunktionen des medialen Temporallappens (MTL)	6
1.3 <i>Funktionale Spezialisierung der einzelnen Substrukturen</i>	9
1.4 <i>Medialer Temporallappen (MTL) und assoziative Gedächtnisinhalte</i>	11
1.5 <i>Herleitung der Fragestellung</i>	12
<b>2 METHODEN</b>	<b>14</b>
2.1 <i>Versuchspersonen</i>	14
2.2 <i>Patienten</i>	16
2.3 <i>Läsionen</i>	18
2.4 <i>Versuchsaufbau</i>	22
2.4.1 Stimuluspräsentation	22
2.4.2 Video-okulographische Fixationskontrolle	22
2.5 <i>Versuchsablauf</i>	24
2.5.1 Paradigmen	24
2.5.2 Allgemeine Durchführung der Experimente	31
2.6 <i>Datenanalyse</i>	33
2.6.1 Analyse der Rohdaten	33
2.6.2 Statistische Analyse	34
2.6.3 Analyse der Augenbewegungsmessung	35
<b>3 ERGEBNISSE</b>	<b>36</b>
3.1 <i>Non-assoziative Paradigmen</i>	36
3.1.1 Vergleich der Testleistung der Kontrollprobanden in den non-assoziativen Paradigmen	36
3.1.2 Farbparadigma	37
3.1.3 Positionsparadigma	38
3.1.4 Formparadigma	40
3.1.5 Buchstabenparadigma	41

3.2 Assoziationsparadigmen	43
3.2.1 Vergleich der Testleistung der Kontrollprobanden in den einzelnen Assoziationsparadigmen	43
3.2.2 Spatale Assoziationsbedingung	44
3.2.3 Non-spatiale Assoziationsparadigmen	47
<b>4 DISKUSSION</b>	<b>50</b>
4.1 Afferenzen visueller und spatialer Informationen zum MTL	50
4.2 Epilepsiepatienten mit postchirurgischen Läsionen als Modell der MTL-Dysfunktion für Kurzzeitgedächtnisaufgaben	55
4.3 Strukturelle Schäden bei Epilepsiepatienten außerhalb des MTL	56
4.4 Non-assoziative Paradigmen	57
4.5 Assoziationsparadigmen	59
4.6 Visuo-spatiale Assoziationen	62
4.7 Assoziatives versus allozentrisches Raumgedächtnis	64
4.8 Schlussfolgerung	66
<b>5 ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>68</b>
<b>LITERATUR</b>	<b>70</b>
<b>ABBILDUNGEN</b>	<b>84</b>
<b>TABELLEN</b>	<b>85</b>
<b>DANKSAGUNG</b>	<b>86</b>
<b>CURRICULUM VITAE</b>	<b>87</b>
<b>PUBLIKATION</b>	<b>88</b>
<b>ERKLÄRUNG AN EIDES STATT</b>	<b>89</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Historische Aspekte der Gedächtnisforschung

Das Bestreben, die kognitiven Fähigkeiten des Menschen erforschen und verstehen zu wollen, spiegelt sich bereits in frühen philosophischen Beiträgen wider. Im 20. Jahrhundert wurde die Kognitionsforschung durch experimentelle Ansätze in Psychologie und Biologie ergänzt. Als Begründer experimenteller Arbeiten in der Psychologie trug Hermann Ebbinghaus dazu bei, zwei wichtige Grundsätze der Speicherung von Gedächtnisinhalten zu formulieren. Er entdeckte, dass Gedächtnisinhalte sich bezüglich der Zeitdauer für die sie gespeichert werden unterscheiden; einige Inhalte werden nur für Minuten gespeichert und andere für Monate oder Jahre. Darüber hinaus konnte er zeigen, dass häufiges Wiederholen von Informationen dazu führt, diese über eine längere Zeitdauer speichern zu können [Ebbinghaus, 1885]. William James baute diese Erkenntnisse weiter aus und führte die Trennung in ein Kurzzeitgedächtnis, welches aktuell wichtige Informationen über eine Zeitspanne von Sekunden bis Minuten abrufbar hält, und in ein Langzeitgedächtnis, in dem Informationen über Wochen, Monate oder Jahre gespeichert werden, ein [James, 1890].

In der Mitte des 20. Jahrhunderts wurde die Verhaltensforschung durch kognitive und biologische Ansätze erweitert, die sich nicht nur auf die Betrachtung von Stimulus und Verhalten beschränkten, sondern sich für die mentale Verarbeitung und interne Repräsentation von Gedächtnis im Gehirn interessierten. Dabei rückte neben der Erforschung zellulärer und molekularer Mechanismen die klare Zuordnung einzelner Gedächtnisfunktionen zu bestimmten Gehirnregionen in den Fokus der Kognitionsforschung. Franz Joseph Gall und sein Schüler Johann Spurzheim begründeten zu Beginn des 19. Jahrhunderts die Phrenologie, eine topologisch ausgerichtete Lehre, die einzelnen kognitiven Funktionen bestimmte, klar abgegrenzte Hirnareale zuordnet [Gall und Spurzheim, 1810]. Als Gegenentwurf gilt die Äquipotentialtheorie, welche auf Marie Jean Pierre Flourens zurückgeht. Durch experimentelle Arbeiten an Versuchstieren kam er zu dem Schluss, dass der zerebrale

Kortex nicht in einzelne funktionale Einheiten unterteilbar sei, sondern seine Funktion als Ganzes ausübe. [Flourens, 1824].

Im 20. Jahrhundert nahm Karl Lashley diese Theorie als eine Grundlage seiner Forschungsarbeit. Er verglich die Fähigkeit seiner Versuchstiere, sich vor und nach Entfernung verschiedener Teile des Kortex in einem Labyrinth zurecht zu finden. Dabei fand er heraus, dass es eine Korrelation zwischen dem Ausmaß des entfernten Kortex und der Gedächtnisdefizite für das Zurechtfinden innerhalb des Labyrinthes gab. Er interpretierte die Ergebnisse in der Weise, dass es keine spezifische Lokalisation für die von ihm getestete Gedächtnisfunktion gebe und postulierte mit dem Gesetz der „Mass Action“ eine Korrelation zwischen Größe des entfernten Kortex und Gedächtnisverlust. Seine Ergebnisse deuteten darauf hin, dass mentale Prozesse nicht ausschließlich auf die Funktion einer Hirnstruktur zu beziehen sind [Lashley, 1929] .

Der Psychologe Donald Hebb interpretierte Lashleys Befunde und stellte die Vermutung auf, dass Informationen in Zellverbände, die sich über den gesamten Kortex verteilen, gespeichert werden. Hebbs Vorstellung trug entscheidend dazu bei, den Grundstein für die heute gültige Ansicht zu legen, dass Gedächtnisprozesse in verschiedenen neuronalen Netzwerken im gesamten Gehirn ablaufen und dass einzelne Gedächtnisfunktionen dabei bestimmten Hirnregionen zugeordnet werden können [Hebb, 1949].

## **1.2 Rolle des MTL für das Gedächtnis**

Strukturen des Temporallappens sind bereits zu Beginn des 20. Jahrhunderts mit Gedächtnisfunktionen in Verbindung gebracht worden [Bechterew, 1900]. Der Neurochirurg Wilder Penfield machte in den fünfziger Jahren des letzten Jahrhunderts die Beobachtung, dass zwei Patienten nach Resektion der anterioren Anteile des Temporallappens, welche den linken Hippokampus komplett miterfasste, postoperativ unter einer anterograden Amnesie litten [Penfield und Milner, 1958]. Da dieser plötzliche Gedächtnisverlust jedoch nicht bei allen operierten Patienten auftrat und die pathologische Untersuchung des Gehirns eines betroffenen Patienten erbrachte, dass auch der nicht-resezierte rechte Hippokampus Schädigungen aufwies, postulierte er, dass eine bilaterale Schädigung des Hippokampus in kausalem Zusammenhang mit der anterograden Amnesie stand.

### **1.2.1 Patient H.M.**

Diese Vermutung wurde im Jahr 1953 bestätigt. Um seinen Patienten H.M. von einer seit der Kindheit bestehenden therapierefraktären Epilepsie zu befreien, führte der Neurochirurg Scoville erstmals eine bilaterale Resektion der medialen Temporallappen durch [Scoville und Milner, 1957b]. Diese experimentelle Therapie verbesserte zwar die Schwere des Epilepsieleidens, H.M. verfiel jedoch postoperativ in ein schweres amnestisches Syndrom. Die Psychologin Brenda Milner führte umfangreiche neuropsychologische Untersuchungen durch, um die Gedächtnisstörung genauer zu erforschen. Nach der Operation litt H.M. unter einer anterograden Amnesie. Er konnte einfache verbale und figurale Stimuli kurzzeitig erinnern, doch war er unfähig neue Informationen in sein Langzeitgedächtnis zu überführen [Scoville und Milner, 1957a, b; Wickelgren, 1968]. Daneben litt H.M. unter einer partiellen retrograden Amnesie. So war der Abruf von bereits gespeicherten Inhalten, welche sich auf einen Zeitraum von der Jugend bis zur Operation bezogen, gestört, wohingegen frühe Kindheitserinnerungen intakt blieben [Scoville, 1954; Scoville und Milner, 1957a]. Sein allgemeines intellektuelles Leistungsniveau, seine Introspektionsfähigkeit und seine Persönlichkeit waren nicht beeinträchtigt. Zudem wurde deutlich, dass H.M. bestimmte Aufgaben, wie z.B. motorische Fähigkeiten, erlernen konnte [Milner, 1962]. Scoville und Milner schlossen aus ihren Beobachtungen unter anderem, dass Läsionen des MTL, welche auch die HF betrafen, für den Gedächtnisverlust verantwortlich waren. Zum damaligen Zeitpunkt war die komplexe Anatomie des MTL aber noch kaum erforscht und es blieb zunächst nicht vollständig geklärt, welche anatomische Struktur für den plötzlichen Gedächtnisverlust des Patienten H.M. verantwortlich war.

### **1.2.2 Anatomie des medialen Temporallappens (MTL)**

Intensive Forschung an Primaten mit spezifischen Läsionen von MTL-Subregionen [Mishkin, 1982] und neuropathologische Studien trugen entscheidend dazu bei, die einzelnen anatomischen Strukturen des MTL-Gedächtnissystems zu identifizieren [Squire und Zola-Morgan, 1991]. Dieses setzt sich zusammen aus der hippokampalen Formation (HF), welche die Ammonshornregionen (CA - Felder) des Hippokampus, den Gyrus dentatus, das Subiculum und den entorhinalen Kortex (ERC) umfasst sowie der



parahippokampalen Region, bestehend aus perirhinalem (PRC) und parahippokampalem Kortex (PHC).

Die mediale Ansicht des menschlichen MTL nach Entfernung des Hirnstamms sowie des Kleinhirns lässt den Gyrus parahippocampalis erkennen (Abb.1). Dieser wird lateral durch den rostral gelegenen Sulcus rhinalis und den sich kaudal anschließenden Sulcus collateralis vom temporalen Isokortex abgegrenzt. Der Gyrus parahippocampalis lässt sich in einen anterioren Teil, bestehend aus dem medial gelegenen entorhinalen Kortex (ERC) und dem sich lateral anschließenden perirhinalen Kortex (PHC), sowie den sich kaudal anschließenden posterioren Teil, bestehend aus dem parahippokampalen Kortex (PHC), gliedern [Insausti und Amaral, 2004].

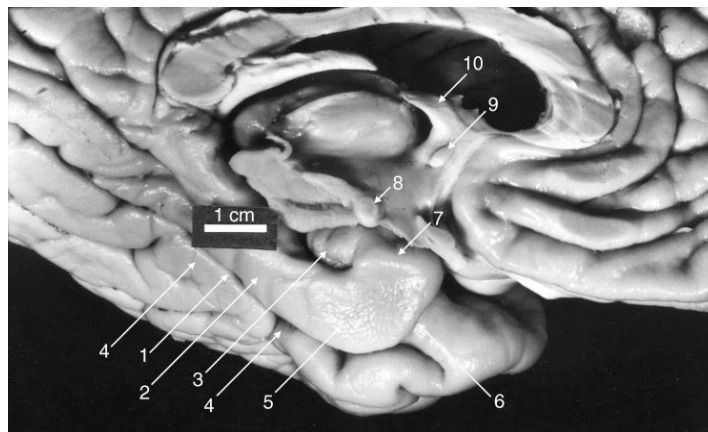


Abb. 1: Mediale Ansicht des menschlichen MTL nach Entfernung des Hirnstamms und des Kleinhirns. Das Gehirn ist zur besseren Ansicht der infero-temporalen Oberfläche lateral rotiert. 1. Sulcus collateralis; 2. Parahippokampaler Kortex (Gyrus parahippocampalis posterior); 3. Uncus; 4. Gyrus fusiforme; 5. Entorhinaler Kortex (Gyrus parahippocampalis anterior); 6. Sulcus rhinalis; 7. Gyrus ambiens; 8. Corpus mamillare; 9. Commissura anterior; 10. Säulen der Fornix [aus: Insausti und Amaral, 2004]

Die HF ist gut in axialer Schicht durch den Temporallappen an der Medialwand des Seitenventrikelunterhorns zu beurteilen. Das rostrale Endstück mit einer tatzenähnlichen Struktur (Pes hippocampus) geht über in den dünner werdenden Körper des Hippokampus. Auf der medialen Seite des Hippokampus befindet sich das nach kaudal immer dicker werdende Faserbündel, die Fimbria. Diese efferente

Projektion setzt sich über Fornix und hippokampale Kommissur in die Corpora mamillaria fort.



Abb. 2: Sicht auf den Hippokampus. 1. Pes hippocampus; 2. Körper des Hippokampus; 3. Fimbria-Fornix; 4. Hippokampale Kommissur; 5. Corpora mamillaria (aus:[http://www.thiemeteachingassistant.com/images/thumbs/978-1-60406-081-2c039\\_f013b.jpg](http://www.thiemeteachingassistant.com/images/thumbs/978-1-60406-081-2c039_f013b.jpg), zugegriffen am 09.01.2010)

Es wird davon ausgegangen, dass die neuronalen Netzwerke des MTL hierarchisch strukturiert sind. Informationen aus unimodalen und polymodalen Assoziationsregionen des frontalen, temporalen und parietalen Neokortexes werden zuerst in den PRC und PHC projiziert. Reziproke Verbindungen zwischen PHC und PRC ermöglichen hier bereits eine Verknüpfung von Informationen aus verschiedenen neokortikalen Arealen. Die hier verarbeiteten Informationen werden zum ERC weitergeleitet, welcher als zweite Stufe in der hierarchischen Organisation der „Neokortex-Hippokampus-Schleife“ gesehen werden kann. Von hier gelangen die Informationen über den Tractus perforans in den „hippokampalen Schaltkreis“ (Gyrus dentatus  $\Rightarrow$  CA-Felder  $\Rightarrow$  Subiculum), welcher als Integrationszentrum an der Spitze dieses neuronalen Netzwerkes steht [Lavenex und Amaral, 2000].

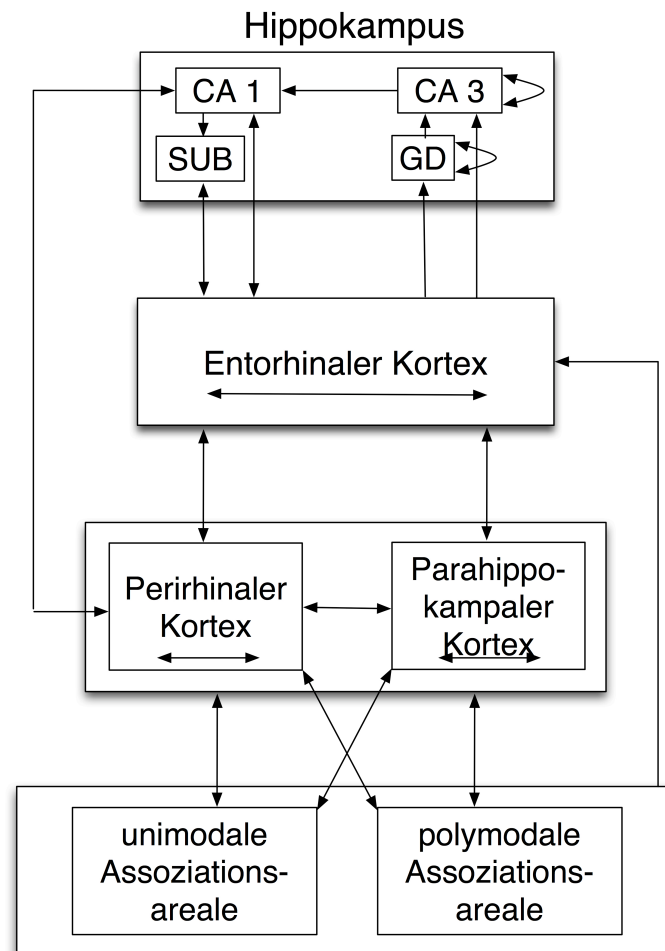


Abb. 3: Verschaltung zwischen den Regionen des medialen Temporallappens und neokortikalen Arealen. GD: Gyrus dentatus, SUB: Subiculum [modifiziert nach Lavenex und Amaral, 2000]

### 1.2.3 Gedächtnisfunktionen des medialen Temporallappens (MTL)

Welche Gedächtnisfunktionen sind es nun, die von der Integrität des eben beschriebenen neuronalen Netzwerkes abhängen?

#### 1.2.3.1 Deklaratives Gedächtnis

Die Beobachtung, dass H.M. und andere amnestische Patienten bestimmte implizite, d.h. unbewusst oder intuitiv ablaufende Fähigkeiten und Aufgaben, wie z.B. das Lesen und Schreiben von Spiegelschrift erlernen konnten, dagegen aber nicht im Stande waren, Fakten und episodische Informationen zu speichern, führte zu dem Konzept einer Dissoziation in ein *deklaratives* und ein *nicht-deklaratives* Gedächtnis, eine

Dichotomie, die bereits viele Jahre zuvor von Psychologen als implizit versus explizit oder „knowing-how“ und „knowing-that“ beschrieben worden ist [Cohen und Squire, 1980; Squire, 1992a].

Unter deklarativem Gedächtnis wird das bewusste Erinnern von Fakten und Ereignissen verstanden. Der Psychologe Endel Tulving führte die Unterscheidung in ein episodisches Gedächtnis, der Fähigkeit Erinnerungen mit spezifischem räumlichem und zeitlichem Kontext zu speichern (z.B. „mein erster Skiurlaub mit Katharina in Tirol Silvester 2008“), sowie in ein semantisches Gedächtnis, welches generelles Faktenwissen und das Erlernen von neuen Wortbedeutungen umfasst (z.B. „Paris ist die Hauptstadt von Frankreich“), ein [Tulving, 1972].

Demgegenüber umfasst das nicht-deklarative oder implizite Gedächtnis eine heterogene Gruppe von Gedächtnisfunktionen, wie das prozedurale Gedächtnis, das Priming („Bahnung“), Formen des assoziativen Lernens wie die klassische Konditionierung sowie Formen des non-assoziativen Lernens wie die Sensibilisierung bzw. Habituation [Gabrieli, 1998; Squire und Zola, 1996; Zola-Morgan und Squire, 1993]. Unter prozeduralem Gedächtnis werden motorische und kognitive Fähigkeiten subsummiert, die unbewusst vollzogen werden (z.B. Fahrradfahren). Das Priming umfasst die bessere Wiedererkennungsleistung für zuvor unbewusst Wahrgenommenes auf der Basis perzeptueller Fragmente (z.B. das Erinnern eines zuvor präsentierten Wortes anhand einzelner Buchstaben). Beim klassischen Konditionieren führt die geringfügig zeitversetzte mehrmalige Darbietung eines neutralen Reizes (z.B. Ton) mit einem unkonditionierten Reiz (z.B. Futter) dazu, dass der neutrale Reiz nun zum konditionierten Reiz wird und selbst die bedingte Reaktion (z.B. Speichelfluss) auslöst. Es wird also ein neuer Reflexbogen zwischen einem konditionierten Reiz und einer konditionierten Reaktion gelernt [Pawlow, 1927]. Bei den Formen des non-assoziativen Lernens wird hingegen keine Verbindung zwischen verschiedenen Reizen gelernt. Hier führt die wiederholte Darbietung eines Reizes zu Anpassungsvorgängen, wobei es nach wiederholter Darbietung eines benignen Reizes zu einer Abschwächung der Reizantwort kommt (Habituation). Demgegenüber führt die Darbietung eines schmerzhaften Reizes zu einer Sensibilisierung und resultiert in einer gesteigerten Reizantwort. Wie das prozedurale Gedächtnis sind das Primingsystem, die klassische Konditionierung und die Formen des non-assoziativen Lernens unabhängig vom bewussten Reflektieren und steuern unser Verhalten implizit.

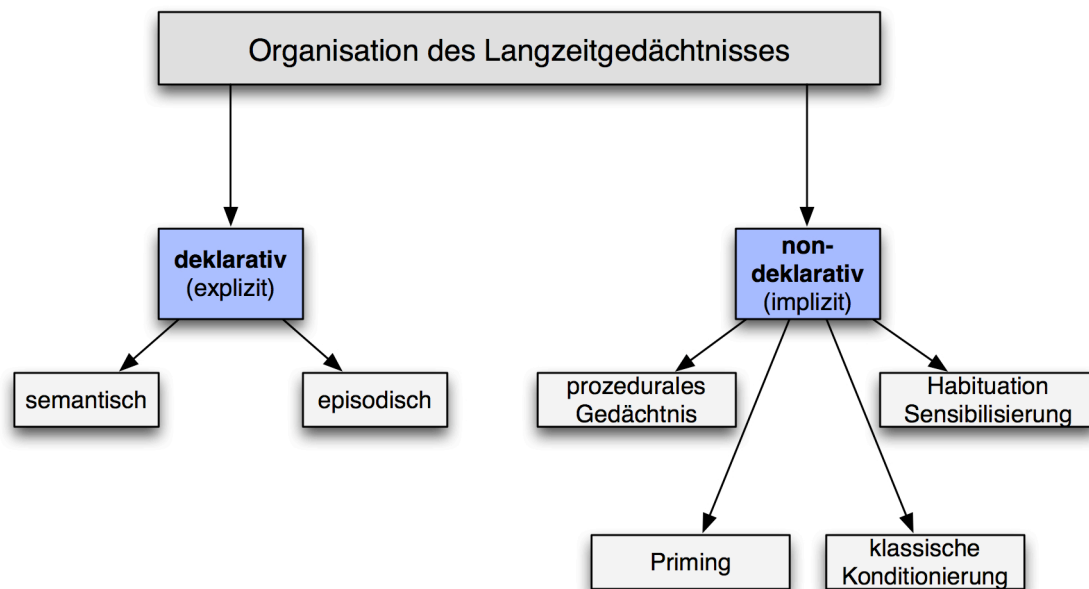


Abb. 4: Einteilung des Langzeitgedächtnisses in deklarative Gedächtnisinhalte (bewusstes erinnern von Fakten und Ereignissen) und non-deklarative Gedächtnisinhalte (unbewusst ablaufende kognitive und motorische Fähigkeiten) [modifiziert nach Squire, 1992a].

### 1.2.3.2 Kurzzeitgedächtnis - Langzeitgedächtnis

Die nach der Resektion bei H.M. auffällig gewordene Gedächtnisstörung lieferte einen ersten experimentellen Beweis für die von William James aufgestellte Dissoziation in ein Kurzzeit- und ein Langzeitgedächtnis [James, 1890]. Weitere Studien an Patienten mit Läsionen des MTL konnten ebenfalls zeigen, dass diese Patienten kurzzeitig einfache verbale und non-verbale Informationen speichern konnten [Aggleton et al., 1992; Buffalo et al., 1998; Cave und Squire, 1992; Holdstock et al., 2000; Holdstock et al., 1995; Milner, 1968]. Auch in Tierexperimenten konnte gezeigt werden, dass Versuchstiere mit Läsionen der HF und angrenzender Strukturen kein Defizit für das Wiedererkennen einfacher Stimuli in einem Zeitbereich von wenigen Sekunden aufwiesen [Alvarez et al., 1994; Clark et al., 2001]. Diese Befunde führten neben Ergebnissen aus elektrophysiologischen Studien, die Neuronenaktivität im frontalen Kortex von Primaten bei Kurzzeitgedächtnisaufgaben beschrieben [Fuster und Alexander, 1971; Kubota und Niki, 1971; Miller et al., 1996], dazu, den frontoparietalen

Kortex als ein wichtiges anatomisches Korrelat des Kurzzeitgedächtnisses zu definieren.

Die klassische Einteilung in ein MTL-Gedächtnissystem für deklarative Langzeitgedächtnisprozesse und ein frontoparietales Gedächtnissystem für Kurzzeitgedächtnisprozesse wird durch neuere Forschungsergebnisse zunehmend in Frage gestellt [Ranganath und Blumenfeld, 2005]. Belege aus aktuellen neuropathologischen, klinischen und bildgebenden Studien [Finke et al., 2008; Hannula et al., 2006; Hartley et al., 2007; Nichols et al., 2006; Olson et al., 2006a] konnten zeigen, dass der MTL für die kurzzeitige Repräsentation von zumindest einigen Gedächtnisinhalten eine zentrale Rolle zu spielen scheint.

### **1.3 Funktionale Spezialisierung der einzelnen Substrukturen**

Die Modellvorstellung, dass der MTL eine essentielle Funktion in der Bildung von deklarativen Langzeitprozessen spielt, gehört zum Grundwissen der kognitiven Neurowissenschaften. Die komplexe Anatomie des MTL und die Beobachtung selektiver Defizite für bestimmte Gedächtnisfunktionen haben die Frage nach einer funktionalen Spezialisierung der einzelnen MTL-Subregionen aufgeworfen. Dabei werden in der Literatur verschiedene Dichotomien gegenübergestellt (z.B. episodisches versus semantisches, kontextgebundenes („recollection“) versus kontextfreies („familiarity“), assoziative versus non-assoziative, spatiale versus non-spatiale Gedächtnisinhalte) und eine mögliche prädominante Rolle einzelner Substrukturen für die Perzeption und das Gedächtnis spezifischer Inhalte kontrovers diskutiert [Bird und Burgess, 2008; Brown und Aggleton, 2001; Davachi, 2006; Eichenbaum et al., 2007; Murray et al., 2007; Squire et al., 2004]. Demgegenüber besteht der theoretische Ansatz, das MTL-Gedächtnissystem als ein einheitliches System zu begreifen, dessen Substrukturen gemeinsam zur Gedächtnisbildung beitragen [Squire et al., 2004; Squire et al., 2007].

Als eine der ersten Theorien zur Funktion der HF postuliert die „Cognitive Map Theory“, dass der HF eine vornehmliche Rolle für die Verarbeitung räumlicher Information zukommt. Ein entscheidender Beitrag zu dieser Erkenntnis war die Entdeckung von hippokampalen Zellen im Tiermodell, welche ortsspezifische Neuronenaktivität zeigten. Diese Entdeckung legte den Grundstein für die von O'Keefe und Nadel aufgestellte

Theorie, die der animalen HF eine fundamentale Rolle für das Raumgedächtnis, insbesondere der flexiblen Verknüpfung von räumlichen Informationen zu landkartenähnlichen Repräsentationen der Umgebung, zuschreibt [O'Keefe und Nadel, 1978]. Auch Ergebnisse aus humanen Studien belegen die entscheidende Rolle des Hippokampus in der Verarbeitung räumlicher Informationen [Bird und Burgess, 2008; Burgess et al., 2002]. Im Zusammenspiel mit dem frontalen Kortex, welcher zeitliche Informationen liefert, wird so eine Basis für das episodische Gedächtnis gebildet.

Die „Cognitive Map Theory“ wird von einigen Autoren als ein spezielles Beispiel der „Relational Processing Theory“ gesehen. Die HF gilt als Integrationszentrum des MTL-Gedächtnissystems, in dem Informationen aus den angrenzenden kortikalen Regionen und letztlich aus dem Neokortex zusammengeführt werden. Aus diesem Grund wird ihr eine entscheidende Rolle für die Integration und Verknüpfung unterschiedlicher Informationsqualitäten zu assoziativen Gedächtnisinhalten zugeschrieben. Cohen und Eichenbaum erweiterten die Theorie zur deklarativen Gedächtnisfunktion des MTL und postulierten mit der „Relational Processing Theory“ unter anderem, dass die HF für die flexible Verknüpfung von zuvor gespeicherten Einzelinformationen zuständig sei und dass die Speicherung der Einzelinformationen in angrenzenden neokortikalen Arealen (PRC und PHC) erfolge [Cohen und Eichenbaum, 1993; Eichenbaum, 2004; Eichenbaum und Cohen, 2001].

Es wird jedoch kontrovers diskutiert, in wieweit eine scharfe funktionale Trennung zwischen der HF, zuständig für die Prozessierung assoziativer Informationen, und angrenzender neokortikaler Areale, zuständig für die Verarbeitung von non-assoziativen Informationen, zulässig ist. Einige Studien kommen zu dem Schluss, dass Patienten mit bilateralen Läsionen der HF sowohl Defizite für die Verarbeitung von Einzelinformationen als auch für die Verarbeitung assoziativer Informationen haben [Stark et al., 2002; Stark und Squire, 2003]. Demgegenüber stehen Ergebnisse humaner Verhaltensstudien, die darauf hindeuten, dass Patienten mit Läsionen der HF ein Gedächtnisdefizit aufweisen, das sich ausschließlich auf die Verarbeitung assoziativer Informationen bezieht [Finke et al., 2008; Hannula et al., 2006; Olson et al., 2006b]. Auch Ergebnisse aus funktionell-bildgebenden Studien sprechen dafür, dass die HF verglichen mit anderen MTL-Subregionen, eine besondere Rolle für assoziative Gedächtnisleistungen spielt [Cohen et al., 1999; Davachi, 2006; Henke et al., 1997].

## **1.4 Medialer Temporallappen (MTL) und assoziative Gedächtnisinhalte**

In der kontroversen Debatte zur prädominanten Rolle der HF für das assoziative Gedächtnis wird in jüngerer Zeit eine weitere Frage diskutiert. So ist nicht eindeutig geklärt, ob die Rolle der HF im Hinblick auf die Verarbeitung assoziativer Informationen eine globale ist oder, ob es lediglich bestimmte Assoziationen sind, die von der HF abhängen. Nach der „Cognitive Map Theory“ spielt die HF eine entscheidende Rolle für das Raumgedächtnis [O'Keefe und Nadel, 1978] und es liegt somit nahe, ihr eine prädominante Rolle für Assoziationen mit räumlicher Komponente zuzuschreiben. So konnte bereits in einigen Studien gezeigt werden, dass Patienten mit Läsionen des MTL Gedächtnisdefizite für visuo-spatiale Assoziationen aufweisen [Braun et al., 2008; Crane und Milner, 2005; Finke et al., 2008; Hartley et al., 2007; Kumaran und Maguire, 2005; Owen et al., 1996; Owen et al., 1995; Piekema et al., 2006; Smith und Milner, 1981, 1989; Vargha-Khadem et al., 1997] .

Demgegenüber deuten die Ergebnisse anderer Arbeiten darauf hin, dass der Hippokampus auch für nicht-räumliche, assoziative Gedächtnisinhalte bedeutsam ist. MTL-Patienten mit Läsionen der HF zeigten Defizite in Gedächtnisparadigmen für unterschiedliche non-spatiale Assoziationen, wie der Bildung von Wortpaaren [Giovanello et al., 2003], Gesicht-Landschaft-Paaren [Hannula et al., 2006], Gesicht-Wort-Paaren [Turriziani et al., 2004], Gesichterpaaren [Kroll et al., 1996; Turriziani et al., 2004] sowie bei der Verknüpfung von Objekt und Kontext [Ryan und Cohen, 2004]. In ähnlicher Weise erbrachten Ergebnisse aus funktionell-bildgebenden Studien eine selektive Aktivierung des Hippokampus bei Aufgaben, die eine Verknüpfung unterschiedlicher nicht-räumlicher Informationsqualitäten erforderten [Davachi et al., 2003; Luo und Niki, 2005; Ranganath et al., 2004; Staresina und Davachi, 2006]. Diese Befunde sind somit eher mit der „Relational Processing Theory“ vereinbar, die der HF eine allgemeine Rolle für die Verknüpfung unterschiedlicher Informationsqualitäten zuschreibt.



## 1.5 Herleitung der Fragestellung

Da es bislang nur wenige Studien gibt, die die Beiträge der HF für räumliche und nicht-räumliche Assoziationen direkt verglichen haben, ist die Frage einer Spezialisierung der HF für räumliche assoziative Informationen gegenwärtig weitgehend ungeklärt. Während einige dieser Arbeiten eine relative Spezialisierung des Hippokampus für Perzeption und Gedächtnis von räumlichen Assoziationen belegen [Graham et al., 2006; Kumaran und Maguire, 2005; Lee et al., 2005; Piekema et al., 2006], kamen andere Studien zu dem Ergebnis, dass hippokampale Läsionen Gedächtnisdefizite sowohl in spatialen als auch in non-spatialen Assoziationsparadigmen zur Folge haben [Hannula et al., 2006; Konkkel et al., 2008]. Ziel des hier vorgestellten Projektes ist es daher, die Rolle des MTL für assoziatives Gedächtnis in Abhängigkeit vom Stimulusmaterial zu untersuchen. Dazu wurden sechs Patienten mit rechtsseitigen, postchirurgischen Läsionen von Teilen des MTL, die weitgehend selektiv die HF betrafen, als Modell einer MTL-Dysfunktion und 10 gesunde Kontrollprobanden untersucht. Die Versuchspersonen führten sieben Gedächtnisaufgaben („Delayed-match-to-sample“-Paradigmen, DMTS) durch. Diese Paradigmen wurden klassischerweise in Experimenten an Affen angewandt, um Kurzzeitgedächtnisfunktionen zu untersuchen. Auf die Darbietung von Gedächtnisstimuli („sample“) folgt nach einer Gedächtnisphase („delay“) die Präsentation eines Teststimulus („probe“). Die Versuchsperson entscheidet in der Folge, ob Teststimulus und Beispielstimulus bezüglich eines vorher festgelegten Kriteriums identisch („match“) oder verschieden („non-match“) sind. Bei der hier durchgeführten Variante wurden dem Probanden initial mehrere Gedächtnisstimuli präsentiert. Nach einer variablen Gedächtnisphase von 900 oder 5000 ms Dauer erfolgte die Präsentation eines Teststimulus und die Versuchsperson entschied, ob der Teststimulus unter den zu erinnernden Gedächtnisstimuli war („match“) oder nicht („non-match“).

Es wurden sieben DMTS-Varianten durchgeführt, um Gedächtnis für non-assoziative Stimuli mit den Qualitäten Farbe, Form, Position und Buchstabe sowie Gedächtnis für assoziative Stimuli mit den Qualitäten Farbe-Form, Farbe-Buchstabe und Farbe-Position zu testen. Es wurde untersucht, ob sich Unterschiede in der

Gedächtnisleistung zwischen Patienten und Kontrollprobanden ergaben, um folgende Fragestellung zum assoziativen Kurzzeitgedächtnis beim Menschen zu beantworten:

Spielt die HF für assoziatives Gedächtnis beim Menschen eine vornehmliche Rolle für die Verarbeitung und Assoziation räumlicher Information oder ist sie allgemeiner und bezieht sich auch auf die Verknüpfung nicht-räumlicher visueller und verbaler Gedächtnisinhalte?

## 2 Methoden

### 2.1 Versuchspersonen

In den hier vorgestellten Experimenten wurden eine Gruppe aus sechs Patienten mit selektiven, postchirurgischen Läsionen des rechten medialen Temporallappens und gesunde Kontrollprobanden mit psychophysischen Paradigmen getestet. Für die komplette Durchführung der Experimente planten wir 4 Messtage pro Proband ein. Da es schwierig war Kontrollprobanden zu finden, die an allen vier Messtagen zur Verfügung stehen konnten, griffen wir auf zwei Kontrollgruppen (Kontrollgruppe A: Alter: Mittelwert:  $34,5 \pm^1 4,8$  Jahre und Kontrollgruppe B: Alter: Mittelwert:  $28,6 \pm^1 3,2$  Jahre) bestehend aus je 10 Probanden zurück, um die Durchführbarkeit der Messungen flexibler gestalten zu können.

Patienten und Kontrollprobanden gaben Rechtshändigkeit, ein ungestörtes Farbsehen und einen normalen bzw. normal-korrigierten Visus an. Für keinen Probanden der Kontrollgruppe war zum Zeitpunkt der Messung eine neurologische oder psychiatrische Erkrankung bekannt und die Versuchspersonen der Kontrollgruppe nahmen zum Zeitpunkt der Messung keine Medikamente ein. Vor der Durchführung des ersten Experimentes wurde jede Versuchsperson mittels neuropsychologischer Tests (Rey-Osterrieth-Figur; MWT-B Mehrfachwahl-Wortschatztest Version B; LPS-3, Leistungsprüfsystem Subtest Nr.3; visuelle Merkspanne vorwärts - rückwärts) evaluiert. Wir fanden keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollprobanden in Bezug auf Alter, Bildungsjahre, verbalen IQ (evaluiert mit MWT-B, Mehrfachwahl-Wortschatztest Version B) [Lehrl, 2005], non - verbale Intelligenz und logisches Denken (evaluiert mit LPS-3, Leistungsprüfsystem Subtest Nr.3) [Horn, 1983], visuelle Merkspanne vorwärts und rückwärts sowie sofortige und mit zeitlichem Abstand angefertigte Kopie der Rey-Osterrieth-Figur. Eine detaillierte Übersicht der demographischen und neuropsychologischen Daten von Patienten und Kontrollprobanden findet sich in Tabelle 1.

---

<sup>1</sup>± Standardfehler

Tabelle 1: Demographische und neuropsychologische Daten der Probanden

	Alter	Bildungs- jahre	MWT-B	LPS-3	visuelle Merkspanne		ROCF	
	(Jahre)	(Jahre)	(verbaler IQ)	(T- Wert)	vw	rw	sofort	Ged.- phase
<b>Patienten</b>								
A.M.	33	13	104	55	8	8	20,5	22,5
D.B.	23	13	100	47	10	9	12,5	13,0
F.P.	25	13	124	55	7	7	23,0	22,0
H.N.	43	12	118	52	9	9	17,0	16,0
S.D.	25	17	100	69	9	10	20,0	19,0
S.W.	21	12	97	67	9	8	22,0	22,5
Mittelwert (SEM)	28,3 (3,4)	13,3 (0,8)	107,2 (4,5)	57,5 (3,5)	8,7 (0,4)	8,5 (0,4)	19,2 (1,6)	19,2 (1,6)
<b>Kontr. A (n = 10)</b>								
Mittelwert (SEM)	34,5 (4,8)	14,1 (0,5)	109,0 (3,4)	58,2 (2,2)	9,0 (0,8)	7,9 (0,2)	22,4 (2,0)	22,9 (1,7)
<b>Kontr. B (n = 10)</b>								
Mittelwert (SEM)	28,6 (3,2)	14,4 (0,6)	108,7 (4,8)	61,0 (1,9)	9,6 (0,4)	9,1 (0,4)	23,6 (2,3)	23,7 (2,2)
<b>K-W-Test</b>								
df	2	2	2	2	2	2	2	2
$\chi^2$	0,7	2,6	0,3	1,7	1,6	5,0	2,0	2,7
p-Wert	0,7	0,27	0,88	0,43	0,45	0,08	0,37	0,25

MWT-B: Mehrfach-Wortschatztest Version B; LPS-3: Leistungsprüfsystem Subtest Nr.3; vw: vorwärts; rw: rückwärts; ROCF: Rey-Osterrieth-Figur; SEM: Standardfehler; K-W-Test: Kruskal-Wallis-Test (Gruppenvergleich)

Die Versuchspersonen waren naiv im Hinblick auf die hier vorgestellten Versuche, gaben ihr Einverständnis zur Teilnahme und erhielten eine finanzielle Aufwandsentschädigung.

## 2.2 Patienten

Die Patientengruppe bestand aus sechs Patienten, drei Männern und drei Frauen (Mittelwert: 28,3 Jahre  $\pm$  3,4 Jahre), die sich in Folge eines benignen Tumorleidens mit sekundärer Epilepsie einer selektiven, rechtsseitigen Amygdalohippokampektomie unterzogen hatten. Der Mittelwert der Dauer des präoperativen Epilepsieleidens betrug 24,2  $\pm$  5,7 Monate und der Mittelwert der Zeitspanne zwischen Resektion und Experimenten betrug 40,5  $\pm$  10,6 Monate. Die Patienten waren seit der Operation anfallsfrei und wieder voll in ihr berufliches und soziales Leben integriert. Für keine Versuchsperson war zum Zeitpunkt der Messung eine zusätzliche neurologische oder psychiatrische Erkrankung bekannt.

*Patientin H.N.* (Alter zum Zeitpunkt des letzten Experimentes: 43 Jahre) litt seit 1999 unter wiederkehrenden Déjà-vu-Erlebnissen und traumähnlichen Zuständen mit einer Frequenz von 3-4 Episoden pro Monat. Nach einem komplex-fokalen Anfall mit sekundärer Generalisation im März 2004 erfolgte die erste Hospitalisation. In der daraufhin veranlassten Kernspintomographie zeigte sich eine rechtsseitige, mesio-temporale Läsion, die im Juni 2004 reseziert wurde und in der postoperativen Histologie als pilomyxoides Astrozytom klassifiziert werden konnte. Postoperativ war die Patientin anfallsfrei und nahm zum Zeitpunkt des letzten Experimentes täglich 900 mg Gabapentin ein.

*Patient S.W.* (Alter zum Zeitpunkt des letzten Experimentes: 21 Jahre) litt seit 2000 unter atonischen Krämpfen mit einer Frequenz von 5-6 Episoden pro Monat. Die in der Folge veranlasste Kernspintomographie zeigte eine rechtsseitige mesio-temporale Raumforderung. Unter der Therapie mit Carbamazepin wurde der Patient anfallsfrei. Ein 2002 durchgeführtes MRT zeigte eine Volumenzunahme des pathologischen Befundes, woraufhin im August 2002 die Resektion des Tumors erfolgte. Die postoperative Histologie ergab, dass es sich um ein pilozytisches Astrozytom (WHO Grad I) handelte. Bis auf einen epileptischen Anfall 2 Wochen nach der OP war der Patient postoperativ anfallsfrei. Er nimmt seit Juni 2007 keine Medikamente mehr ein.

*Patientin A.M.* (Alter zum Zeitpunkt des letzten Experimentes: 33 Jahre) litt seit 1999 an fokalen Anfällen mit sekundärer Generalisation mit einer Frequenz von ca. einer Episode pro Monat. In der daraufhin veranlassten Kernspintomographie zeigte sich eine rechtsseitige mesio-temporale Läsion. Obwohl eine intensive Pharmakotherapie eingeleitet wurde, nahmen die Anfälle in ihrer Frequenz zu. Die Resektion des pathologischen Befundes erfolgte 2002 und die postoperative Histologie ergab, dass es sich um ein Epidermoid handelte. Bis auf einen epileptischen Anfall in 2003 war die Patientin postoperativ anfallsfrei. Zum Zeitpunkt des letzten Experimentes bestand die Medikation aus 200 mg Lamotrigin pro Tag.

*Patient S.D.* (Alter zum Zeitpunkt des letzten Experimentes: 25 Jahre) litt seit 1999 unter einer pharmakoresistenten Temporallappenepilepsie mit akustischen Auren, oral-automotorischen Anfällen sowie Grand-mal-Anfällen bei einem Tumor unklarer Dignität. Eine rechtsseitige Temporalpolresektion und Amygdalohippokampektomie erfolgte 2002 und das entfernte Tumorgewebe stellte sich in der postoperativen Histologie als ein pigmentiertes, niedriggradiges Astrozytom dar. Bis auf einen epileptischen Anfall im Juni 2003 blieb der Patient postoperativ anfallsfrei und nahm zum Zeitpunkt des letzten Experimentes täglich 2000 mg Levetiracetam ein.

*Patient F.P.* (Alter zum Zeitpunkt des letzten Experimentes: 25 Jahre) litt im Juli 2005 zum ersten Mal unter symptomatischen, epileptischen Anfällen, die zunächst einmal wöchentlich, später dann mehrmals täglich auftraten. Im April 2006 wurde die Erstdiagnose einer komplex-fokalen Epilepsie mit zusätzlichen nächtlichen Grand-mal-Anfällen gestellt. In der Kernspintomographie stellte sich eine rechtsseitige mesio-temporale Raumforderung dar. Daraufhin wurde eine medikamentöse Therapie (300 mg/d Lamotrigin) eingeleitet. Die Resektion des Tumors erfolgte im August 2006 und die histologische Aufarbeitung des entfernten Tumorgewebes ergab die Diagnose eines dysembryoplastischen neuroepithelialen Tumors (WHO Grad I). Postoperativ blieb der Patient anfallsfrei und nahm zum Zeitpunkt des letzten Experimentes täglich 300 mg Lamotrigin pro Tag ein.

*Patientin D.B.* (Alter zum Zeitpunkt des letzten Experimentes: 23 Jahre) litt seit 2005 unter einfachen fokalen Anfällen mit Schwindelauren. Im Mai 2007 traten zusätzlich automotorische Anfälle auf. Die durchgeführte Kernspintomographie zeigte eine rechtsseitige Läsion im amygdalo-hippokampalen Übergang. Unter einer medikamentösen Therapie mit Carbamazepin (600 mg/d) sistierten die epileptischen

Anfälle. Der Tumor wurde im September 2007 entfernt und nach histologischer Aufarbeitung als Gangliogliom (WHO Grad I) identifiziert. Zum Zeitpunkt der Experimente nahm die Patientin täglich 600 mg Carbamazepin ein.

*Tabelle 2: Patientendaten*

<b>Patienten</b>	<b>Alter</b> (Jahre)	<b>Epilepsiedauer präoperativ</b> (Monate)	<b>Zeitspanne OP-Experiment</b> (Monate)
A.M.	33	37	60
D.B.	23	27	4
F.P.	25	13	15
H.N.	43	3	39
S.D.	25	39	60
S.W.	21	26	65
Mittelwert (SEM)	28,3 (3,4)	24,2 (5,7)	40,5 (10,6)

### 2.3 Läsionen

Das postoperative Ausmaß der Läsion wurde mittels Magnetresonanztomographie in einem 1,5-Tesla-Gerät (Philips NT, The Netherlands, software release 11.0) ermittelt. Eine drei-dimensionale Gradient Echo-Sequenz wurde benutzt, um isotrope Volumenelemente von 1 mm<sup>3</sup> zu erhalten. Die primäre Schnittorientierung war sagittal. Die koronare Reformatierung wurde perpendicular zur Verbindungslinie durch die vordere und hintere Kommissur (Commissura anterior/posterior, AC-PC-Linie), welche im mittleren sagittalen Schnitt definiert wurde, durchgeführt. Um den Temporallappen darzustellen, wurden 80 bis 100 koronare Schnitte mit einer Dicke von 1,0 mm rekonstruiert. Die MRT-Bilder wurden mit Hilfe der OsiriX Open-Source-Software analysiert [Rosset et al., 2004].

Um die individuellen Ausmaße der Läsionen vergleichen zu können wurde das modifizierte Koordinatensystem nach Talairach benutzt [Mai, 2004] und die rostro-kaudale Position der koronaren Schnitte in Bezug zur Commissura anterior (AC) gesetzt. Dabei wurde der Schnitt perpendicular zur AC-PC-Linie, der die AC schneidet,

als Referenzpunkt mit 0 mm definiert und Schnitten kaudal dieses Bezugspunktes positive Millimeterangaben zugeordnet [Mai et al., 2004].

Um das Läsionsausmaß darzustellen, suchten wir vier koronare Schnitte aus, auf denen die Amygdala, der Hippokampus, der entorhinale Kortex, der perirhinale Kortex, der parahippokampale Kortex sowie der infero-temporale Kortex dargestellt sind. Da der medio-laterale Gehirndurchmesser, die Symmetrie der Ventrikelgröße und die AC-PC-Distanz der einzelnen Patienten signifikant verschieden waren, wurde die Position der koronaren Schnitte nicht durch absolute Distanzen bestimmt sondern durch die Wahl individueller Landmarken [Insausti und Amaral, 2004; Insausti et al., 1998; Insausti et al., 1995; Mai et al., 2004].

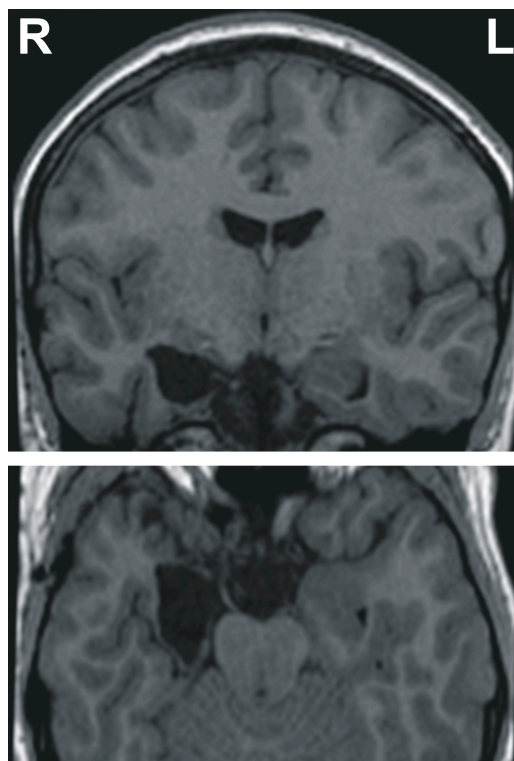


Abb. 5: Beispiel zweier MRT-Schnittbilder der Patientin D.B. Obere Abbildung: koronares Schnittbild perpendikulär zur Verbindungslinie durch die vordere und hintere Kommissur (Commissura anterior/posterior, AC-PC-Linie) auf der Höhe der Amygdala, des rostralen Hippokampus, des rostralen ERC, des rostralen PRC sowie des ITC. Untere Abbildung: axiales Schnittbild unterhalb und parallel zur AC-PC-Linie, auf der Höhe der Amygdala, des rostralen Hippokampus, des rostralen ERC, des rostralen PRC sowie des ITC. Beachte die Schädigung des rostralen Hippokampus und der angrenzenden MTL-Regionen auf der rechten Seite.



*Hippokampus:* Da der vordere Teil des rechten Hippokampus bei allen Patienten entfernt wurde, wurde die rostrale Begrenzung des Hippokampus in der intakten linken Hälfte bestimmt. Dazu wurde das rostrale Ende des Temporalhorns des lateralen Ventrikels aufgesucht, welches normalerweise mit dem rostralen Ende des Hippokampus in eine Schnittebene fällt. Das kaudale Ende des Hippokampus wurde nicht bestimmt, da keine Läsion über die kaudale Begrenzung des Hippokampus hinausging.

*Entorhinaler Kortex:* Der ERC liegt im rostralen Teil des parahippokampalen Gyrus und beginnt 2 mm kaudal des Schnittes, auf dem der fronto-temporale Übergang dargestellt ist. Die kaudale Begrenzung des ERC befindet sich anterior des rostralen Pols des Nucleus geniculatus lateralis. Der mediale Übergang vom ERC zum Hippokampus wurde nicht bestimmt, da diese Strukturen bei allen Patienten eine Schädigung aufwiesen.

*Perirhinaler Kortex:* Der PRC nimmt den Großteil des rostralen Sulcus collateralis ein. Er grenzt rostral, lateral und mit einem kleinen Teil seines Kortex auch kaudal an den ERC. Die rostrale Begrenzung des PRC fällt mit der rostralen Begrenzung des Sulcus collateralis zusammen. Die caudale Begrenzung des PRC befindet sich auf der Höhe des rostralen Pols des Nucleus geniculatus lateralis. Der Übergang zwischen PRC und ERC befindet sich im medialen Anteil des Sulcus collateralis.

*Parahippokampaler Kortex:* Der PHC nimmt den kaudalen Anteil des parahippokampalen Gyrus ein. Seine rostrale Grenze wurde durch den ersten koronaren Schnitt, auf dem der Nucleus geniculatus lateralis zu erkennen ist, bestimmt. Die kaudale Begrenzung des PHC wurde nicht festgelegt, da die Läsionen nicht über das kaudale Ende des PHC hinausgehen.

*Inferotemporaler Kortex:* Der ITC begrenzt die kortikalen Anteile des MTL lateral. Seine rostrale Begrenzung wird durch die am meisten rostral gelegenen Anteile des Sulcus temporalis superior/inferior determiniert, welche sich 8 bis 10 mm rostral des PRC befinden. Der Übergang zwischen PRC und ITC befindet sich im lateralen Anteil des Sulcus collateralis. Da es keine klare Definition für die kaudale Begrenzung des ITC gibt, konnte die kaudale Grenze nicht eindeutig bestimmt werden. Durch das Hinzuziehen von anatomischen Daten am Affen (Suzuki and Amaral, 1994a), gehen wir davon aus, dass in den kaudalen Schichten der ITC der PHC lateral begrenzt.

Das individuelle Läsionsausmaß der einzelnen Patienten ist in Tabelle 3 zusammengefasst. Nach Bestimmung der individuellen Läsionsgrenzen bestimmten wir das rostro-kaudale Läsionsausmaß für jede der betroffenen Regionen mit Hilfe einer Skala, wobei „0“ immer für eine nicht geschädigte Subregion steht, + für ein Läsionsausmaß  $\leq 20$  mm, „++“ für ein Läsionsausmaß  $\leq 40$  mm. Alle Patienten hatten eine rechtsseitige Schädigung der Amygdala, des rechten anterioren Hippokampus, des anterioren entorhinalen Kortex sowie des mittleren Teiles des perirhinalen Kortex. Eine Patientin (Patientin D.B.) wies darüber hinausgehende Beteiligungen des anterioren parahippokampalen Kortex und ein Patient (Patient S.D.) eine zusätzliche Beteiligung des parahippokampalen und inferotemporalen Kortex auf. Bei den anderen Patienten waren der parahippokampale und der inferotemporale Kortex intakt.

*Tabelle 3: Neuropathologie des Tumors und Läsionsausmaß nach der Resektion*

Patienten	Neuropathologie	Läsionsausmaß				
		HIP	ERC	PRC	PHC	ITC
A.M.	Epidermoid	+	+	++	0	0
D.B.	Gangliogliom WHO I	++	++	+	+	0
F.P.	neuroepithelialer Tumor	+	++	++	0	0
H.N.	pilomyxoides Astrozytom	+	+	+	0	0
S.D.	pigmentiertes niedriggr. Astrozytom	++	++	++	+	++
S.W.	pilozystisches Astrozytom WHO I	++	++	++	0	0

HIP: Hippokampus, ERC: entorhinaler Kortex, PRC: perirhinaler Kortex, PHC: parahippokampaler Kortex, ITC: inferotemporaler Kortex, 0: nicht geschädigte Subregion, +: Läsionsausmaß  $\leq 20$  mm, ++: Läsionsausmaß  $\leq 40$  mm

## **2.4 Versuchsaufbau**

### **2.4.1 Stimuluspräsentation**

Die Versuchspersonen nahmen zur Durchführung der Experimente in einem abgedunkelten Raum vor einem Computerbildschirm mit einer Bildschirmdiagonale von 22 Zoll Platz. Um eine konstante Distanz von 50 cm zwischen Proband und Bildschirm zu garantieren, wurde der Kopf auf einer Kinnstütze positioniert. Die visuellen Stimuli wurden mit der Software ERTS<sup>®</sup>, Version 3.32 (Experimental Run Time System, BeriSoft, Deutschland) programmiert und in einer zentralen Region auf dem Bildschirm (Sehwinkel:  $9,8^\circ \times 7,3^\circ$ ) auf einem hellgrauen Hintergrund (Luminanz:  $21 \text{ cd/m}^2$ ) präsentiert. Die maximale Stimulusgröße betrug  $1^\circ \times 1^\circ$  Sehwinkel und zwischen den Stimuli betrug die minimale Distanz  $2^\circ$  Sehwinkel. Die Stimuluskonfiguration bestand je nach Paradigma aus zwei bis sechs gleichzeitig präsentierten visuellen Stimuli. Das Antwortsignal erfolgte per Tastendruck mit dem Zeigefinger und wurde mit einem Computer aufgezeichnet. Dazu befanden sich zwei Tasten rechts und links der Kinnstütze.

### **2.4.2 Video-okulographische Fixationskontrolle**

Während der hier vorgestellten Experimente wurde das Augensignal der Probanden mit Hilfe der Infrarot-Videookulographie aufgezeichnet. Ziel dieser Aufzeichnung war es, eine Aussage über die Güte der Fixation der Versuchspersonen auf den Bildschirmmittelpunkt während der Versuchsblöcke zu machen. Somit diente die Fixation auf den Bildschirmmittelpunkt dazu, die Versuchsbedingungen der einzelnen Probanden anzugleichen. Daneben nehmen wir an, dass die korrekte Fixation auf den Bildschirmmittelpunkt als ein Kriterium für Konzentration und Aufmerksamkeit der Versuchspersonen angesehen werden kann.

Grundsätzlich erlaubt die Methode der Infrarot-Videookulographie, Augenbewegungen anhand des durch den Augapfel reflektierten Lichtes einer Infrarotlichtquelle aufzuzeichnen. Für die hier vorgestellten Versuche verwendeten wir ein Eye-Tracking-System der Firma SensoMotoric Instruments Deutschland (iView Hi-Speed, SMI, Germany). Bei diesem System platziert die Versuchsperson ihren Kopf auf einer

Kinnstütze. Über dem Kopf befindet sich eine Apparatur mit Leuchtdioden und eine Infrarotkamera. Die Leuchtdioden emittieren Licht im infraroten Bereich. Das emittierte Licht fällt auf einen vor dem Kopf der Versuchsperson platzierten dichroitischen Spiegel. Dieser Spiegel reflektiert Licht im Infrarotspektrum, nicht jedoch sichtbares Licht und schränkt auf Grund seiner Transparenz das Blickfeld der Testperson auf den Monitor nicht ein. Das reflektierte Infrarotlicht fällt dann in das Auge des Probanden und wird dort gewebespezifisch auf den Spiegel zurück reflektiert. Die über der Versuchsperson befindliche Infrarotkamera nimmt das reflektierte Infrarotlicht des Auges über den Spiegel auf. Die erfassten Daten werden für jeden Versuchsdurchlauf an einen nachgeschalteten Computer gesandt, der anhand der gewebespezifischen Reflektion von Pupille, Iris und Augapfel ein Bild des Auges rekonstruiert. Die Aufzeichnung erfolgte monokulär am rechten Auge der Probanden mit einer Frequenz von 240 Hz. Das System bestimmt den Mittelpunkt der Pupille. Mit der Position des Pupillenmittelpunktes auf dem Bildschirm wird die Blickrichtung („gaze position“) des Auges determiniert. Die Fixation kann somit durch die Blickrichtung des Pupillenmittelpunktes auf den Bildschirmmittelpunkt bestimmt werden. Da Kopfbewegungen des Probanden die Position der Pupille verändern, wird der Kopf innerhalb der Apparatur durch eine Kinn- und Stirnstütze fixiert. Kleinste Kopfbewegungen gleicht das System durch die simultane Registrierung zweier Bezugspunkte, den Kornealreflex und den Pupillenmittelpunkt, aus. Als Kriterium für eine korrekte Fixation definierten wir, dass die Position des Pupillenmittelpunktes sich in einem Radius von  $1^\circ$  Sehwinkel um den präsentierten Mittelpunkt befinden musste.

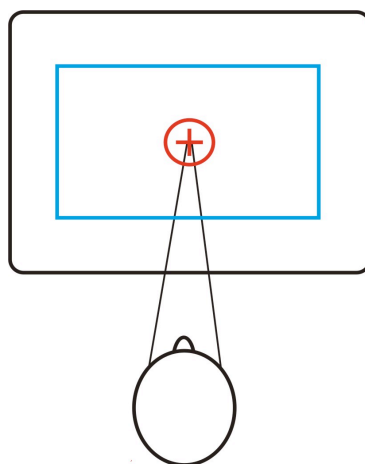


Abb. 6: Schema zum Versuchsaufbau. Bereich der gültigen Fixation (roter Kreis) im Radius von  $1^\circ$  um das zentrale Fixationskreuz (384 x 512 Pixel) und Bereich der Stimuluspräsentation (blaues Rechteck) unter Sehwinkel von  $9,8^\circ$  x  $7,3^\circ$ .

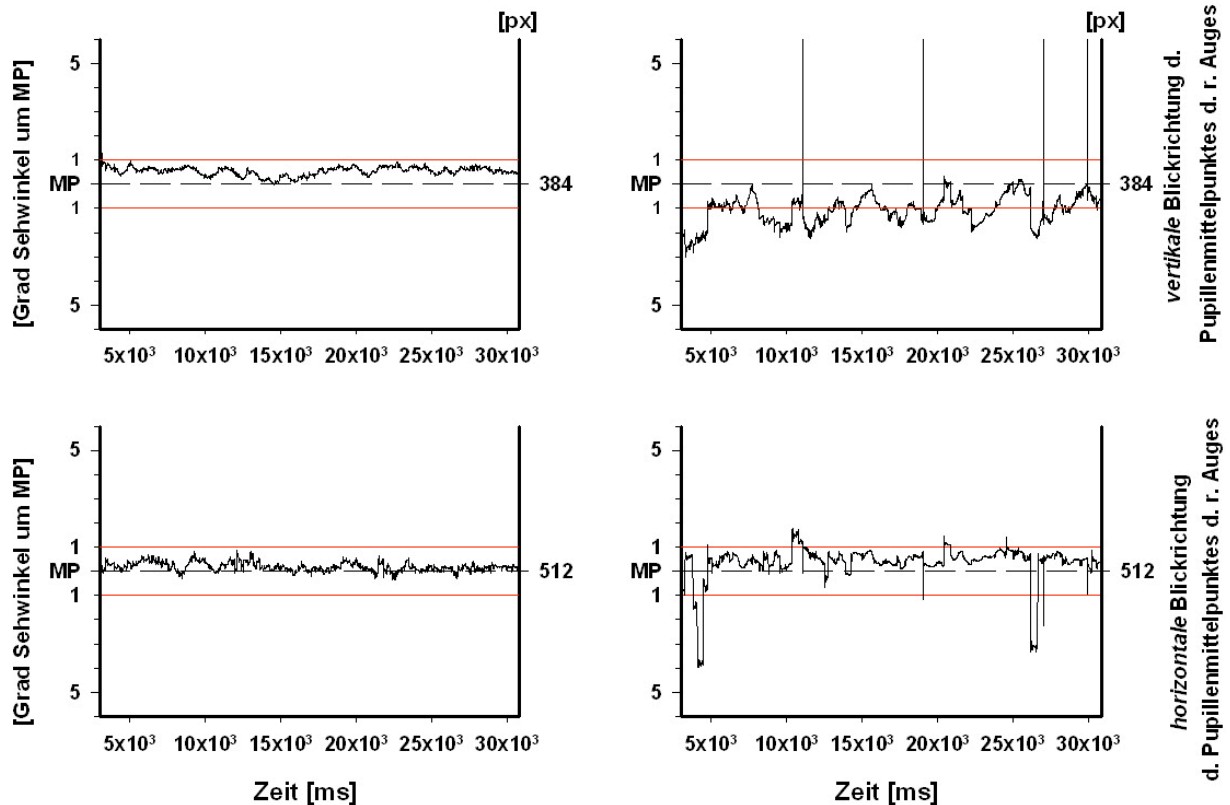


Abb. 7: Darstellung zweier Augenbewegungsmessungen. Linke Abbildungen: vertikale (oben) und horizontale (unten) Blickrichtung des Pupillenmittelpunktes des rechten Auges einer Versuchsperson über den Zeitverlauf (ca. 30 Sek.) mit gültiger Fixation. Rechte Abbildungen: vertikale (oben) und horizontale (unten) Blickrichtung des Pupillenmittelpunktes des rechten Auges einer Versuchsperson über den Zeitverlauf (ca. 30 Sek.) mit Augenbewegungen außerhalb des gültigen Bereiches.

## 2.5 Versuchsablauf

### 2.5.1 Paradigmen

Die Versuchspersonen wurden mit verschiedenen „Delayed-match-to-sample“-Paradigmen (DMTS) getestet. Diese Paradigmen wurden klassischerweise in Experimenten an Affen angewandt, um Kurzzeitgedächtnisfunktionen zu untersuchen. Auf die Darbietung von Gedächtnisstimuli („sample“) folgt nach einer Gedächtnisphase („delay“) die Präsentation eines Teststimulus („probe“). Die Versuchsperson entscheidet in der Folge, ob Teststimulus und Gedächtnisstimulus bezüglich eines vorher festgelegten Kriteriums identisch („match“) oder verschieden („non-match“) sind. Es wurden sieben DMTS-Varianten mit einheitlichem Grundaufbau durchgeführt, um

Gedächtnis für non-assoziative Stimuli in den Qualitäten Farbe, Form, Position und Buchstabe sowie Gedächtnis für assoziative Stimuli mit den Qualitäten Farbe-Form, Farbe-Buchstabe und Farbe-Position zu testen. Zwei Varianten (Position und Farbe-Position) wurden bereits in früheren Experimenten eingesetzt [Braun et al., 2008; Finke et al., 2008].

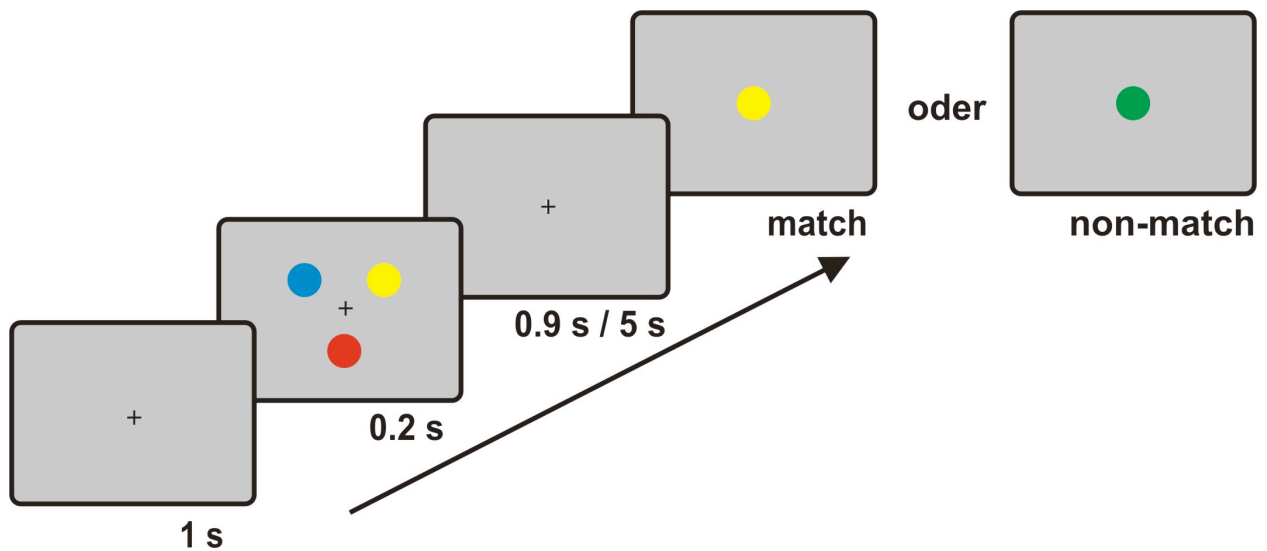


Abb. 8: Schematischer Grundaufbau der Paradigmen am Beispiel des Farbparadigmas. Auf die Präsentation eines zentralen Fixationskreuzes folgte die gleichzeitige Darbietung von 2 bis 6 Gedächtnisstimuli. Nach einer variablen Gedächtnisphase (0,9 s bzw. 5 s) wurde ein Teststimulus in der Mitte des Bildschirms präsentiert und die Probanden entschieden per Tastendruck, ob dieser Teststimulus mit einem der Gedächtnisstimuli in der jeweils zu erinnernden Qualität des Paradigmas übereinstimmte („match“) oder nicht („non-match“).

Zu Beginn jeder Versuchseinheit wurde ein zentrales, schwarzes Fixationskreuz für 1000 ms präsentiert. Darauf erschienen für eine Dauer von 200 ms gleichzeitig 2 bis 6 Gedächtnisstimuli<sup>2</sup> auf dem Bildschirm, die bezüglich der zu prüfenden Qualitäten (Farbe, Position, Form, Buchstabe, Farbe-Position, Farbe-Form, Farbe-Buchstabe) eindeutig voneinander diskriminiert werden konnten. Um eine Wiederholung derselben

<sup>2</sup> die Anzahl der Stimuli wird im Folgenden Setgröße genannt

Konfiguration von Gedächtnisstimuli zu vermeiden, wurde diese durch pseudo-randomisierte Auswahl der Stimuli zusammengestellt.

Für die Qualität *Farbe* konnte dabei auf eine Auswahl von neun gut diskriminierbaren Farben (rot, orange, gelb, cyan, blau, violett, schwarz, weiß), die sich jeweils möglichst weit entfernt voneinander auf dem Farbkreis befanden, zurückgegriffen werden.

Für die Paradigmen, bei denen die *Position* der Stimuli von Bedeutung war, stützte sich die pseudo-randomisierte Auswahl auf 48 mögliche Positionen. Um eine gute Diskriminierbarkeit der einzelnen Positionen untereinander zu gewährleisten, wurde ein Mindestabstand von 2° Sehwinkel zwischen den einzelnen Positionen gewählt.

Bezogen auf die Stimulusqualität *Form* programmierten wir neun unterschiedliche, gut diskriminierbare Formen, welche aus einem Kreuz, einem ungefüllten Quadrat, einem Dreieck, einem Kreis, einem rotierten „T“, zwei unterschiedlich rotierten „L-Formen“ und zwei zu einer Seite offenen „Quadraten“ bestanden.

Die *Buchstaben* wurden pseudo-randomisiert aus einer Auswahl von 20 verschiedenen Buchstaben (Buchstaben des Alphabetes ohne Vokale und Y) ausgewählt. Wir verzichteten auf Vokale, um die Bildung von Namen oder Wörtern auszuschließen und auf den Buchstaben Y, da dieser aus drei Silben besteht und somit durch ein höheres „memory load“ schwerer zu verbalisieren ist als andere Konsonanten.

In allen Paradigmen, außer im Positions- und Farbe-Positionsparadigma, wurden die Stimuli in einem jeweils identischen Abstand um das zentrale Fixationskreuz präsentiert. Im Anschluss an die Präsentation der Beispielstimuli folgte eine Gedächtnisphase von 900 ms oder 5000 ms, während derer die Versuchspersonen die Fixation aufrechterhalten sollten. Danach wurde ein Teststimulus in der Mitte des Bildschirms präsentiert und die Versuchspersonen entschieden durch einen reaktionszeitunabhängigen Tastendruck, ob dieser Teststimulus mit einem der Beispielstimuli des jeweiligen Paradigmas übereinstimmte („match“, rechte Taste 50% der Trials) oder nicht („non-match“, linke Taste 50% der Trials). Die Versuchspersonen erhielten keine sofortige Rückmeldung über ihre Testleistung. Die Präsentation des Teststimulus dauerte maximal 2000 ms und endete durch den Tastendruck der Probanden. Zwischen den einzelnen Versuchsdurchläufen wurde ein leerer Bildschirm für eine variable Dauer zwischen 1000 bis 3000 ms gezeigt. Zwei Paradigmen (Position und Farbe-Position) wurden bereits in früheren Experimenten unserer Arbeitsgruppe

eingesetzt (Finke et al., 2008; Braun et al. 2008). Die neu programmierten Varianten wurden vor ihrem Einsatz in Vorversuchen an gesunden Probanden getestet. Dabei zeigte sich, dass die erzielte Testleistung unter Konstanzhaltung der Originalparameter (Stimuluspräsentationszeit, Gedächtnisphase und Setgröße des Positions- bzw. Farbe-Positionsparadigma) in den einzelnen Tasks erheblich variierte. Der Schwierigkeitsgrad der einzelnen Paradigmen musste somit angeglichen werden, um einerseits „Ceiling-Effekte“<sup>3</sup> und andererseits Testergebnisse nahe der Zufallsgrenze zu vermeiden. Da in der vorausgehenden Studie mit den „Originalparadigmen“ (Position und Farbe-Position) bereits gezeigt wurde, dass die Abhängigkeit zwischen Setgröße und Gedächtnisleistung nicht vom Paradigma oder der Gedächtnisphase beeinflusst wird [Finke et al., 2008], entschlossen wir uns den Schwierigkeitsgrad der einzelnen Tasks durch Variation der Setgröße anzugleichen (Farbe-, Form-, Buchstabenparadigma: 3, 4, 5 Stimuli; Farbe-Form und Farbe-Buchstaben-Paradigma: 2, 3, 4 Stimuli; Positions- und Farbe-Positions-Paradigma: 2, 4, 6 Stimuli). Um dennoch eine Vergleichbarkeit der Paradigmen untereinander zu gewährleisten, wurden die Parameter Stimuluspräsentationszeit und Gedächtnisphase konstant gehalten.

---

<sup>3</sup> Messfehler, welcher auf der Überschreitung des Messbereiches beruht



### 2.5.1.1 Non-assoziative Paradigmen

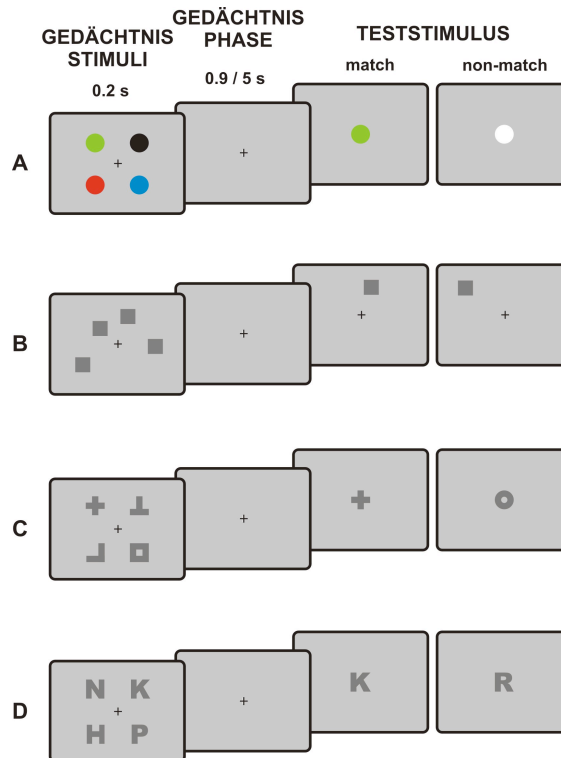


Abb. 9: Schematische Darstellung der vier non-assoziativen „Delayed-match-to-sample“-Paradigmen. A: Farbe, B: Position, C: Form, D: Buchstabe.

**Farb-Paradigma:** Die Gedächtnisstimuli (farbig gefüllte Kreise, Setgröße: 2, 4, 6) wurden an fixen Positionen um den Bildschirmmittelpunkt präsentiert. Die farbig gefüllten Kreise unterschieden sich eindeutig voneinander und die Farbauswahl erfolgte pseudo-randomisiert aus einer Sammlung von neun unterschiedlichen Farben (s.o.). Nach der Gedächtnisphase erschien ein farbiger Kreis in der Mitte des Bildschirms und die Versuchspersonen sollten entscheiden, ob diese Farbe bereits unter den Gedächtnisstimuli präsentiert worden war („match“) oder nicht („non-match“).

**Positions-Paradigma:** Die Gedächtnisstimuli (dunkelgraue Quadrate, Setgröße: 2, 4, 6) wurden an 48 möglichen Positionen auf dem Bildschirm präsentiert. Nach der Gedächtnisphase erschien ein dunkelgraues Quadrat entweder an einer Position, in der bereits vorher schon ein Gedächtnisstimulus präsentiert worden war oder an einer

neuen Position, und die Versuchsperson musste entscheiden, ob der Teststimulus an der Position präsentiert wurde, die bereits vorher von einem der Gedächtnisstimuli eingenommen worden war („match“) oder ob der Teststimulus an einer neuen Position präsentiert wurde („non-match“).

*Form-Paradigma:* Die Gedächtnisstimuli (dunkelgraue Formen, Setgröße: 3, 4, 5) wurden an fixen Positionen um den Bildschirmmittelpunkt präsentiert. Bei der Präsentation wurde jeder Stimulus in einer sich eindeutig von den anderen Stimuli unterscheidenden Form präsentiert. Die Auswahl der Formen erfolgte pseudo-randomisiert aus einer Sammlung von neun unterschiedlichen Formen. Nach der Gedächtnisphase erschien eine dunkelgraue Form in der Mitte des Bildschirms und die Versuchspersonen mussten entscheiden, ob diese Form bereits zuvor als Gedächtnisstimulus präsentiert worden war („match“) oder nicht („non-match“).

*Buchstaben-Paradigma:* Die Gedächtnisstimuli (dunkelgraue Buchstaben, Setgröße: 3, 4, 5) wurden an fixen Positionen um den Bildschirmmittelpunkt präsentiert. In jeder Gedächtnisstimuluspräsentation unterschieden sich alle Buchstaben voneinander und wurden pseudo-randomisiert unter 20 Buchstaben des Alphabetes ausgewählt (Alphabet ohne Vokale und Y). Nach der Gedächtnisphase wurde ein dunkelgrauer Buchstabe in der Mitte des Bildschirms präsentiert und die Versuchspersonen mussten entscheiden, ob dieser Buchstabe bereits zuvor als Gedächtnisstimulus präsentiert worden war („match“) oder nicht („non-match“).

#### 2.5.1.2 Assoziationsparadigmen

In den Assoziationsparadigmen wurden „Intra-Item“-Assoziationen<sup>4</sup> aus zwei Qualitäten der non-assoziativen Tasks präsentiert. Dabei unterschieden sich die Stimuli bezüglich beider Qualitäten eindeutig voneinander.

---

<sup>4</sup> Verknüpfung unterschiedlicher Informationen / Qualitäten, welche Bestandteile *eines* Objektes sind

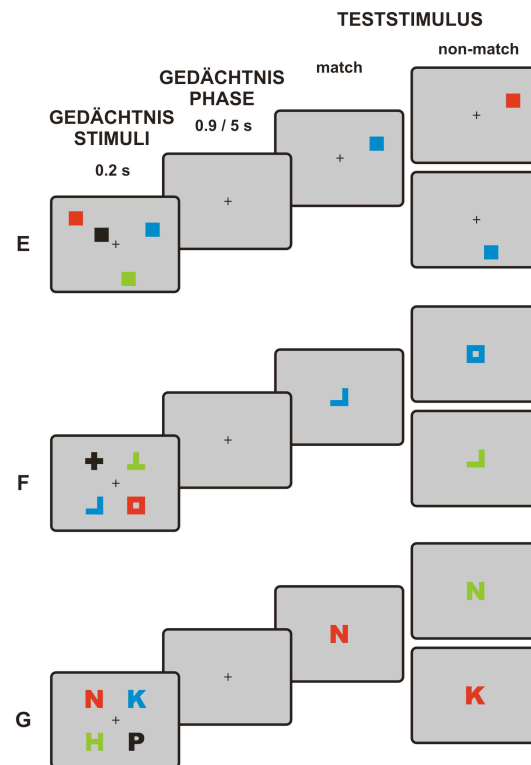


Abb. 10: Schematische Darstellung der drei assoziativen „Delayed-match-to-sample“-Paradigmen. E: Farbe-Position, F: Farbe-Form, G: Farbe-Buchstabe.

**Farbe-Position-Assoziations-Paradigma:** Die Konfiguration der Gedächtnisstimuli (Setgröße: 2, 4, 6) bestand in diesem Paradigma aus verschiedenen farbigen Quadraten, die an 48 möglichen Positionen auf dem Bildschirm präsentiert wurden. Nach der Gedächtnisphase erschien ein farbiges Quadrat an einer der möglichen Positionen und die Versuchsperson musste entscheiden, ob der Teststimulus in beiden Qualitäten (Farbe und Position) einem Gedächtnisstimulus entsprach („match“) oder sich in einer Qualität (Farbe oder Position) vom Gedächtnisstimulus unterschied („non-match“).

**Farbe-Form-Assoziations-Paradigma:** In diesem Paradigma bestanden die Gedächtnisstimuli (Setgröße: 2, 3, 4) aus verschiedenen farbigen Formen, die an fixen Positionen auf dem Bildschirm präsentiert wurden. Nach der Gedächtnisphase erschien eine farbige Form in der Mitte des Bildschirms und die Versuchspersonen sollten entscheiden, ob der Teststimulus in beiden Qualitäten (Farbe und Form) mit einem der Gedächtnisstimuli übereinstimmte („match“) oder sich in einer Qualität (Farbe oder Form) unterschied („non-match“).

*Farbe-Buchstabe-Assoziations-Paradigma:* In diesem Assoziationsparadigma wurden farbige Buchstaben (Setgröße: 2, 3, 4) an fixen Positionen auf dem Bildschirm präsentiert. Die Gedächtnisstimuli unterschieden sich alle bezüglich der Qualitäten Farbe und Buchstabe voneinander. Nach der Gedächtnisphase wurde ein farbiger Buchstabe in der Mitte des Bildschirms präsentiert und die Versuchspersonen mussten entscheiden, ob der Teststimulus in beiden Qualitäten (Farbe und Buchstabe) mit einem der zuvor präsentierten Gedächtnisstimuli übereinstimmte („match“) oder sich in einer Qualität (Farbe oder Buchstabe) unterschied („non-match“).

## **2.5.2 Allgemeine Durchführung der Experimente**

Zunächst wurden die einzelnen Paradigmen in umfangreichen Vorversuchen an gesunden Probanden getestet. Dabei überprüften wir die Durchführbarkeit, bestimmten die Aufteilung auf die Versuchstage und passten den Schwierigkeitsgrad der einzelnen Paradigmen untereinander an, um uns für folgendes Procedere zu entscheiden:

Für die Durchführung der gesamten Paradigmenabfolge wurden vier Messtage eingeplant. Jedes Paradigma wurde an zwei von vier Messtagen getestet, wobei die Reihenfolge der Paradigmen an den einzelnen Messtagen zufällig gewählt wurde. Die Versuche wurden in Blöcken mit einer Blocklänge von wenigen Minuten durchgeführt. Jedes Paradigma bestand aus 6 Einzelblöcken pro Tag. Jeder Block wurde in 24 Versuchseinheiten geteilt, welche in pseudo-randomisierter Reihenfolge präsentiert wurden. Dabei wurde die Setgröße während eines Blockes nicht variiert. Jedes Paradigma wurde mit der kleinsten Setgröße begonnen. Nach zwei Blöcken wurde zur größeren Setgröße übergegangen. Jeder Block teilte sich in eine Hälfte aus Versuchseinheiten mit einer Gedächtnisphase von 900 ms und in eine Hälfte aus Versuchseinheiten mit einer Gedächtnisphase von 5000 ms. Die Versuchseinheiten der unterschiedlichen Gedächtnisphasen bestanden wiederum zu 50% aus „matches“ und zu 50% aus „non-matches“. Insgesamt führte jede Versuchsperson 288 Versuchseinheiten pro Paradigma durch. Jeder Proband konnte individuell Pausen zwischen den Blöcken einlegen. Zwischen den einzelnen Paradigmen wurde das Experiment für eine längere Pause (10-20 Minuten) unterbrochen. Die Dauer einer Messung pro Messtag betrug vier bis fünf Stunden.

Vor Beginn der ersten Testung erhielten die Versuchspersonen kurze Instruktionen durch die Versuchsleiterin. Sie wurden darüber informiert, dass es sich bei den Experimenten um Versuche zum visuellen und räumlichen Kurzzeitgedächtnis beim Menschen handelte. Dazu würden visuelle Stimuli auf dem Bildschirm präsentiert, die über eine Gedächtnisphase erinnert werden müssen. Daneben wurde den Versuchspersonen kurz die Relevanz des „Eye-Trackers“ für diese Versuche erklärt und darauf hingewiesen, dass damit die Güte der Fixation überprüft werde. Die Versuchspersonen wurden über die Dauer der Versuche und deren zeitliche Anordnung in mehreren Sitzungen unterrichtet und dazu ermuntert, die Versuchseinheiten mit voller Aufmerksamkeit und Konzentration zu absolvieren.

Zu Beginn der Testung wurden die Versuchspersonen gebeten, vor dem „Eye-Tracker“ auf einem Stuhl Platz zu nehmen und erhielten eine schriftliche Instruktion über das folgende Paradigma. Den Versuchspersonen wurde daraufhin die Einteilung des Paradigmas in Blöcke mit 24 Versuchsdurchläufen erläutert und darauf hingewiesen, dass zwischen den Blöcken eine Kalibration der Augeneinstellung vorgenommen werden müsste. Danach wurden die Stuhlhöhe und die Position der Kinnstütze individuell so angepasst, dass die Augenhöhe der Versuchsperson auf der Höhe des Bildschirmmittelpunktes lag und die Versuchspersonen darauf hingewiesen, den Kopf während der Testung möglichst ruhig in der eingestellten Position zu belassen.

Nach der Instruktion der Versuchsperson und der Einstellung der Messapparatur wurde der Messraum abgedunkelt und mit dem ersten Trainingsblock, der das Verständnis der Instruktionen überprüfen sollte, begonnen. Anschließend wurde der Versuchsdurchlauf mit dem ersten Messblock gestartet. Die experimentellen Blöcke, die Kalibrationen sowie die Aufzeichnung der Augenbewegungen wurden nach einem feststehenden Schema durch die Versuchsleiterin gestartet. Nach Abschluss eines Versuchsdurchlaufes wurden die gewonnenen Daten anonymisiert gesichert und der Versuchsablauf mit Datum der Aufzeichnung und Angabe der durchgeführten Paradigmen auf einem Laborprotokoll festgehalten.

## 2.6 Datenanalyse

### 2.6.1 Analyse der Rohdaten

Bei den hier durchgeführten „Delayed-match-to-sample“-Paradigmen entscheidet der Proband durch Tastendruck, ob der nach der Gedächtnisphase präsentierte Lösungsvorschlag richtig oder falsch ist. Wir konzipierten die einzelnen Tasks so, dass in jeweils 50% der Versuchsdurchläufe ein richtiger Lösungsvorschlag und in 50 % der Versuchsdurchläufe ein nicht korrekter Lösungsvorschlag präsentiert wurde. Die gegebenen Antworten der Probanden können somit vier Kategorien zugeteilt werden. Wird der richtige Lösungsvorschlag als richtig erkannt spricht man von einem „hit“. Bewertet der Proband eine richtige Lösung als falsch bezeichnet man diesen Fehler als „miss“. Bei Präsentation eines falschen Lösungsvorschlages führt das Erkennen des Fehlers zu einer „correct rejection“. Eine vom Probanden als richtig gewertete, aber eigentlich falsche Lösung wird mit dem Begriff „false alarm“ umschrieben [Stark, 2007].

Die in ERTS<sup>®</sup> gespeicherten Rohdaten (Nummer des Versuchsdurchlaufes, Antwortsignal des Probanden, Qualität des Versuchsdurchlaufes („match“ oder „non-match“), die sich aus dem Antwortsignal des Probanden und der Qualität des Versuchsdurchlaufes ergebende Wertigkeit (richtig oder falsch) der gegebenen Antwort, Gedächtnisphase (900 ms oder 5000 ms)) wurden für jeden Probanden und für jedes Paradigma in eine Excel-Tabelle übertragen, in der die Antworten der einzelnen Versuchsdurchläufe in eine der vier Kategorien („hit“, „correct rejection“, „false alarm“, „miss“) eingeordnet wurden. Wir analysierten die Testleistung für jeden Probanden und jedes Paradigma getrennt. Nach Auflistung der einzelnen Versuchsdurchläufe nach den Parametern Gedächtnisphase und Setgröße wurde die Testleistung jedes Probanden für jede Gedächtnisphase und jede Setgröße in „Prozent Korrekt“ und in „d-prime“ als antworttendenzbereinigtes Maß analysiert [Macmillan und Creelmann, 2005]. Durch Summieren der einzelnen „hits“, „correct rejections“, „misses“ und „false alarmes“ der Variablen eines Parameters ermittelten wir bezüglich der einzelnen Parameter gemittelte Werte der Testleistung.

## 2.6.2 Statistische Analyse

Nach Analyse der Rohdaten wurden die ermittelten Testergebnisse der Probanden für die statistische Auswertung mit der Software SPSS Version 15 analysiert. Da bei den hier vorgestellten Daten allein aufgrund der Anzahl der Probanden nicht von einer Normalverteilung ausgegangen werden konnte, wurden zur mathematischen Auswertung der Daten keine parametrischen Varianzanalysen (ANOVA) benutzt, sondern verschiedene nicht-parametrische Verfahren als Einzelschritte einer statistischen Analyse durchgeführt [Altman, 1991].

Um analysieren zu können inwieweit eine Angleichung des Schwierigkeitsgrades durch Variation der Setgröße für die einzelnen Paradigmen gelungen ist, stellten wir die Testleistung der Kontrollen in den einzelnen Paradigmen mit Hilfe einem Friedman-Test vergleichend gegenüber. Für jedes Paradigma untersuchten wir dann die Testleistung im Hinblick auf die differentiellen Einflüsse der Parameter *Gruppenzugehörigkeit*, *Dauer der Gedächtnisphase* und *Setgröße* nach einem vorher festgelegten Schema. Hierbei wurde den mathematischen Berechnungen die Testleistung, gemessen in Prozent korrekter Antworten und „d-prime“, aller Versuchsdurchgänge derselben Konstellation von Parametern zugrunde gelegt.

Da die hier vorgestellte Arbeit mögliche Unterschiede in der kurzzeitigen Speicherung assoziativer Informationen zwischen Normalprobanden und Probanden mit Läsionen von Teilen des rechten MTL untersucht, analysierten wir die einzelnen Paradigmen in einem ersten Schritt auf Testleistungsunterschiede zwischen Normalprobanden und Patienten (*Gruppenzugehörigkeit*). Dazu wendeten wir für alle Paradigmen den Mann-Whitney-Test als Rangsummentest für den Vergleich zweier unabhängiger Stichproben an. Für die mathematische Berechnung wurde hierbei die im jeweiligen Paradigma ermittelte Testleistung ohne Berücksichtigung der Faktoren Gedächtnisphase und Setgröße herangezogen.

In einem nächsten Schritt analysierten wir den Einfluss der *Dauer der Gedächtnisphase* auf die Testleistung durchgängig mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rangsummentest für den Vergleich zweier abhängiger Stichproben. Dabei wurde für jedes Paradigma die Testleistung für alle Versuchsdurchgänge mit kurzer Gedächtnisphase, ohne Berücksichtigung der Faktoren Gruppenzugehörigkeit und Setgröße, der Testleistung

für alle Versuchsdurchgänge mit langer Gedächtnisphase, ohne Berücksichtigung der Faktoren Gruppenzugehörigkeit und Setgröße, gegenübergestellt. Abhängig vom ersten Analyseschritt wurde bei signifikantem Gruppeneffekt eine nach Gruppen getrennte Analyse der Abhängigkeit zwischen Testleistung und Dauer der Gedächtnisphase vorgenommen. Ergab sich im ersten Analyseschritt kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten und Kontrollen, wurde bei der Analyse der Abhängigkeit zwischen Testleistung und Dauer der Gedächtnisphase keine Auftrennung nach Gruppen vorgenommen.

In dem darauf folgenden Analyseschritt untersuchten wir den Einfluss der *Setgröße* auf die erzielte Testleistung mit dem Friedman-Test für verbundene Stichproben. In die mathematische Berechnung flossen hierbei die Testleistungen für die kleinste, mittlere und größte Setgröße ein. Dabei erfolgte eine Auftrennung nach Gruppen und Gedächtnisphasen nur dann, wenn sich in den zuvor durchgeführten Analyseschritten bereits ein signifikanter Einfluss der Parameter Gruppenzugehörigkeit und / oder Gedächtnisphase demarkiert hatte. Die statistische Analyse erbrachte keine Unterschiede in der Verteilung der statistischen Signifikanzen zwischen der Auswertung in „Prozent Korrekt“ und der Auswertung in „d-prime“. Die Ergebnisse werden somit zur besseren Verständlichkeit in „Prozent Korrekt“ vorgestellt.

### **2.6.3 Analyse der Augenbewegungsmessung**

Die Analyse der Fixation erfolgte mit dem MATLAB<sup>®</sup>-Programm ILAB<sup>®</sup>. Patienten und Kontrollen hielten die Fixation auf den Bildschirmmittelpunkt in der großen Mehrzahl der Versuchsdurchläufe aufrecht. Als Kriterium für eine gültige Fixation definierten wir, dass die Augenbewegungen nicht mehr als 1° Sehwinkel vom Bildschirmmittelpunkt abweichen durften. Versuchsdurchläufe, bei denen dieses Kriterium nicht erfüllt wurde, waren sowohl in der Patientengruppe als auch in der Kontrollgruppe zu finden (Patienten: 2 % aller Trials, Kontrollen: 9 % aller Trials,  $p > 0,05$ ).



## 3 Ergebnisse

Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt nach non-assoziativen und assoziativen Paradigmen getrennt. Zu Beginn der Kapitel 3.1 (non-assoziative Paradigmen) und 3.2 (assoziative Paradigmen) wird der Vergleich der Testleistung der Kontrollen in den non-assoziativen und assoziativen Paradigmen dargestellt. Für jedes einzelne Paradigma werden dann die Ergebnisse der im Methodenteil beschriebenen Reihenfolge der Analyseschritte folgend aufgeführt.

### 3.1 Non-assoziative Paradigmen

#### 3.1.1 Vergleich der Testleistung der Kontrollprobanden in den non-assoziativen Paradigmen

Eine Gegenüberstellung der Testleistung der Kontrollprobanden in den einzelnen non-assoziativen Bedingungen ist in Abbildung 11 dargestellt. Ein direkter Vergleich der Testleistung der Kontrollprobanden in den einzelnen non-assoziativen Paradigmen erbrachte signifikante Unterschiede (Vergleich Testleistung Kontrollen in den non-assoziativen Bedingungen mit gepoolten Variablen der Parameter Gedächtnisphase und Setgröße; Friedman-Test,  $df = 3$ ,  $\chi^2 = 18,16$ ,  $p < 0,001$ ). Die Testleistung im Buchstabenparadigma war signifikant besser als die Testleistung im Farb-, Positions- und Formparadigma (Vergleich Testleistung der Kontrollprobanden im Buchstabenparadigma mit der Testleistung der Kontrollprobanden jedes anderen non-assoziativen Paradigmas mit gepoolten Variablen der Parameter Gedächtnisphase und Setgröße, Wilcoxon-Test,  $p \leq 0,04$  für alle Vergleiche). Die Testleistung der Kontrollgruppe im Formparadigma war im Vergleich mit der Testleistung in den anderen non-assoziativen Bedingungen signifikant schlechter (Vergleich Testleistung Formparadigma mit der Testleistung jedes anderen non-assoziativen Paradigmas mit gepoolten Variablen der Parameter Gedächtnisphase und Setgröße, Wilcoxon-Test,  $p \leq 0,02$  für alle Vergleiche). Die Gegenüberstellung der Testleistung der Kontrollgruppe im Farb- und Positionsparadigma erbrachte keine signifikanten Unterschiede

(Testleistung Kontrollen im Farbparadigma versus Testleistung der Kontrollen im Formparadigma mit gepoolten Variablen der Parameter Gedächtnisphase und Setgröße, Wilcoxon-Test,  $p = 0,41$ ). Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass die einzelnen non-assoziativen Paradigmen trotz des Versuches einer Angleichung Unterschiede im Schwierigkeitsgrad aufwiesen.

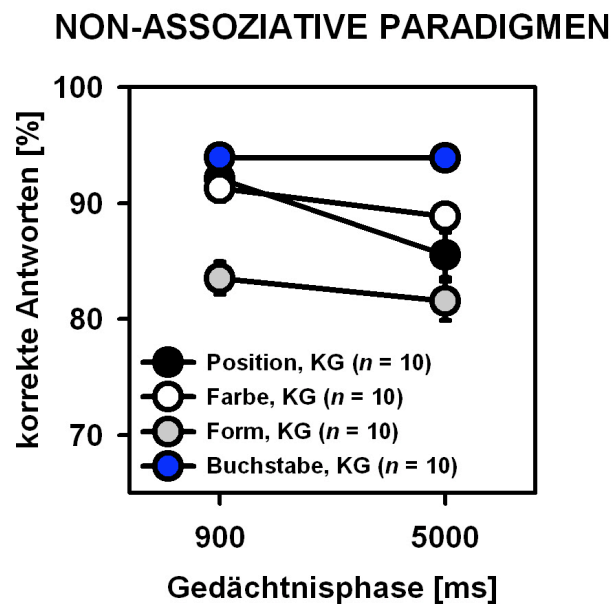


Abb. 11: Gegenüberstellung der Testleistung der Kontrollen in den **non-assoziativen Paradigmen**. Testleistung der Kontrollgruppe (KG) in den non-assoziativen Paradigmen (schwarze Kreise: Positionsparadigma, weiße Kreise: Farbparadigma, graue Kreise: Formparadigma, blaue Kreise: Buchstabenparadigma). Signifikant bessere Testleistung im Buchstabenparadigma verglichen mit den drei anderen Paradigmen ( $p \leq 0,04$  für alle Vergleiche). Signifikant schlechtere Testleistung im Formparadigma verglichen mit den drei anderen Paradigmen ( $p \leq 0,02$  für alle Vergleiche). Mittelwerte der korrekten Antworten in Prozent (%)  $\pm$  Standardfehler mit gepoolten Variablen des Parameters Setgröße dargestellt in Abhängigkeit von der Gedächtnisphase (ms).

### 3.1.2 Farbparadigma

Die Gegenüberstellung der Testleistung von Patienten und Kontrollen erbrachte für das *Farbparadigma* (s. Abb. 12) keinen signifikanten Gruppeneffekt (Testleistung Patienten versus Kontrollen mit gepoolten Variablen der Parameter Gedächtnisphase und Setgröße, Mann-Whitney-Test,  $p = 0,09$ ). Es zeigte sich jedoch, dass die Dauer der Gedächtnisphase die Testleistung entscheidend beeinflusste und, dass eine längere Gedächtnisphase zu einer schlechteren Testleistung führte (Testleistung

Gedächtnisphase 900 ms versus 5000 ms mit gepoolten Variablen der Parameter Gruppenzugehörigkeit und Setgröße, Wilcoxon-Test,  $p = 0,003$ ). Da die Dauer der Gedächtnisphase einen signifikanten Einfluss auf die Testleistung hatte, analysierten wir den Effekt der Setgröße auf die Testleistung nach kurzer und langer Gedächtnisphase getrennt. Hier ergab sich sowohl für die kurze als auch für die lange Gedächtnisphase, dass die Anzahl der gleichzeitig präsentierten Stimuli (Setgröße) einen signifikanten Einfluss auf die Testleistung hatte (Setgröße (3-4-5) für kurze Gedächtnisphase mit gepoolten Variablen des Parameters Gruppenzugehörigkeit, Friedman-Test,  $p = 0,003$ ; Setgröße (3-4-5) für lange Gedächtnisphase mit gepoolten Variablen des Parameters Gruppenzugehörigkeit, Friedman-Test,  $p = 0,003$ ).

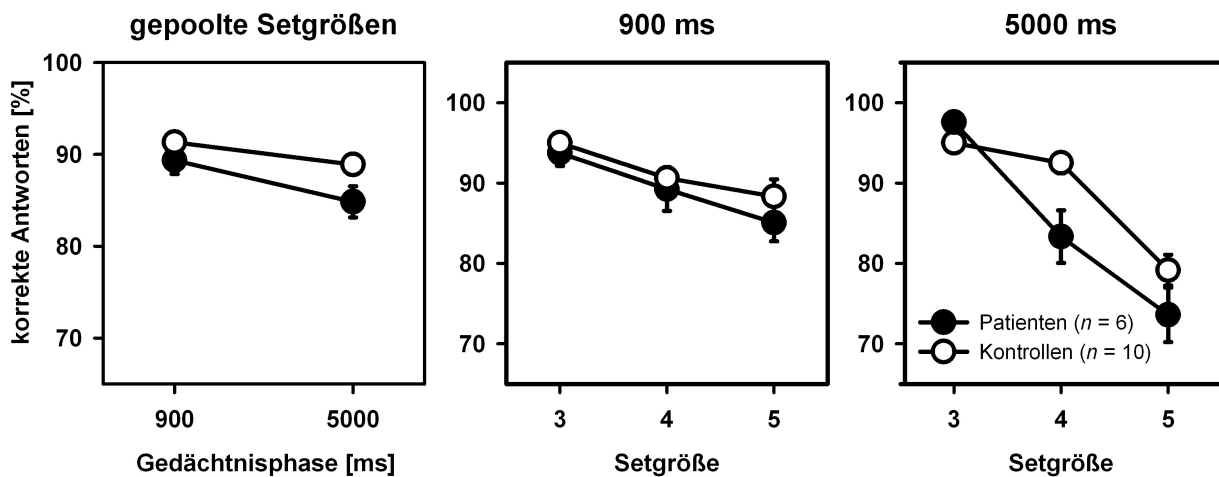


Abb. 12: Gruppenergebnisse der Testleistung im **Farbparadigma**. Testleistung für Kontrollen (weiße Kreise) und MTL-Patienten (schwarze Kreise). Linke Grafik: Mittelwerte der korrekten Antworten in Prozent (%)  $\pm$  Standardfehler mit gepoolten Variablen des Parameters Setgröße dargestellt in Abhängigkeit von der Gedächtnisphase (ms). Mittlere und rechte Grafik: Mittelwerte der korrekten Antworten in Prozent (%)  $\pm$  Standardfehler dargestellt in Abhängigkeit von der Setgröße für die kurze (900 ms) und lange (5000 ms) Gedächtnisphase.

### 3.1.3 Positionsparadigma

Die Analyse der Einzelbedingung *Position* (s. Abb. 13) führte zu ähnlichen Ergebnissen. Hier zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Gruppenunterschied zwischen Patienten und Kontrollen (Testleistung Patienten versus Kontrollen mit gepoolten Variablen der

Parameter Gedächtnisphase und Setgröße, Mann-Whitney-Test,  $p = 0,37$ ). Die Dauer der Gedächtnisphase hatte auch in diesem Paradigma einen signifikanten Einfluss auf die Testleistung (Testleistung Gedächtnisphase 900 ms versus 5000 ms mit gepoolten Variablen der Parameter Gruppenzugehörigkeit und Setgröße, Wilcoxon-Test,  $p=0,001$ ). Da es einen signifikanten Performanceunterschied aller Probanden zwischen kurzer und langer Gedächtnisphase gab, untersuchten wir die Abhängigkeit zwischen Setgröße und Testleistung für die Einzelbedingung Position nach Gedächtnisphasen getrennt. Es zeigte sich, dass die Setgröße sowohl nach 900 ms als auch nach 5000 ms einen signifikanten Einfluss auf die Testleistung hatte (Setgröße (2-4-6) für kurze Gedächtnisphase mit gepoolten Variablen des Parameters Gruppenzugehörigkeit, Friedman-Test,  $p < 0,001$ ; Setgröße (2-4-6) für lange Gedächtnisphase mit gepoolten Variablen des Parameters Gruppenzugehörigkeit, Friedman-Test,  $p < 0,001$ ).

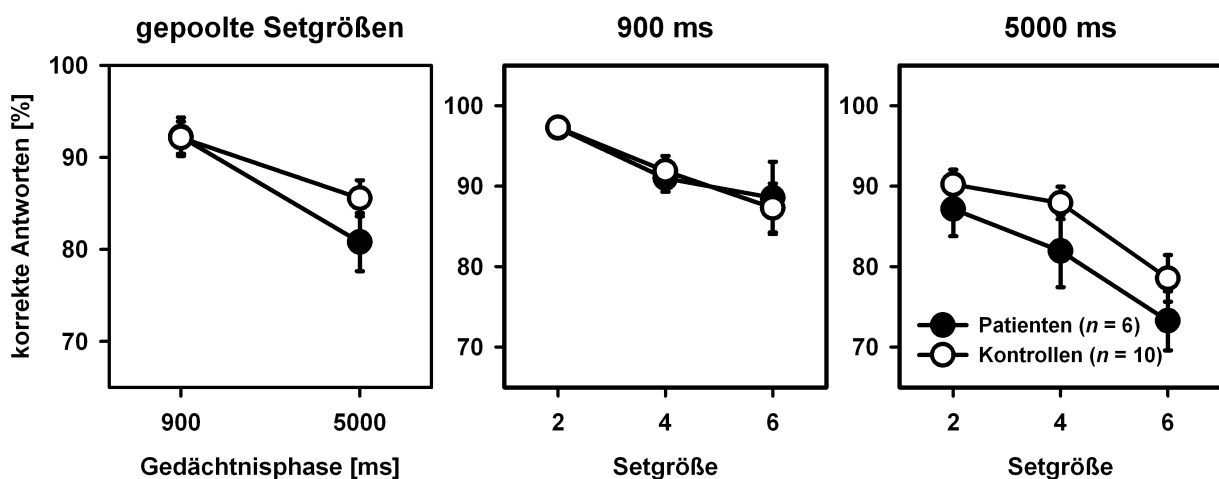


Abb. 13: Gruppenergebnisse der Testleistung im **Positionsparadigma**. Testleistung für Kontrollen (weiße Kreise) und MTL-Patienten (schwarze Kreise). Linke Grafik: Mittelwerte der korrekten Antworten in Prozent (%)  $\pm$  Standardfehler mit gepoolten Variablen des Parameters Setgröße dargestellt in Abhängigkeit von der Gedächtnisphase (ms). Mittlere und rechte Grafik: Mittelwerte der korrekten Antworten in Prozent (%)  $\pm$  Standardfehler dargestellt in Abhängigkeit von der Setgröße für die kurze (900 ms) und lange (5000 ms) Gedächtnisphase.

### 3.1.4 Formparadigma

In der Einzelbedingung *Form* (s. Abb. 14) erbrachte der erste Analyseschritt keinen signifikanten Gruppenunterschied zwischen Patienten und Kontrollen (Testleistung Patienten versus Kontrollen mit gepoolten Variablen der Parameter Gedächtnisphase und Setgröße, Mann-Whitney-Test, Form:  $p=0,56$ ). Wie auch in den Einzelbedingungen Farbe und Position stellte sich die Abhängigkeit zwischen der Dauer der Gedächtnisphase und der Testleistung als signifikant dar (Gedächtnisphase 900 ms versus 5000 ms mit gepoolten Variablen der Parameter Gruppenzugehörigkeit und Setgröße, Wilcoxon-Test,  $p = 0,001$ ). Der nach Gedächtnisphasen getrennte Analyseschritt der Abhängigkeit zwischen Setgröße und Testleistung ergab auch für das Form-Paradigma eine signifikante Abhängigkeit zwischen Setgröße und Testleistung (Setgröße (3-4-5) für kurze Gedächtnisphase mit gepoolten Variablen des Parameters Gruppenzugehörigkeit, Friedman-Test,  $p < 0,001$ , Setgröße (3-4-5) für lange Gedächtnisphase mit gepoolten Variablen des Parameters Gruppenzugehörigkeit, Friedman-Test,  $p < 0,001$ ).

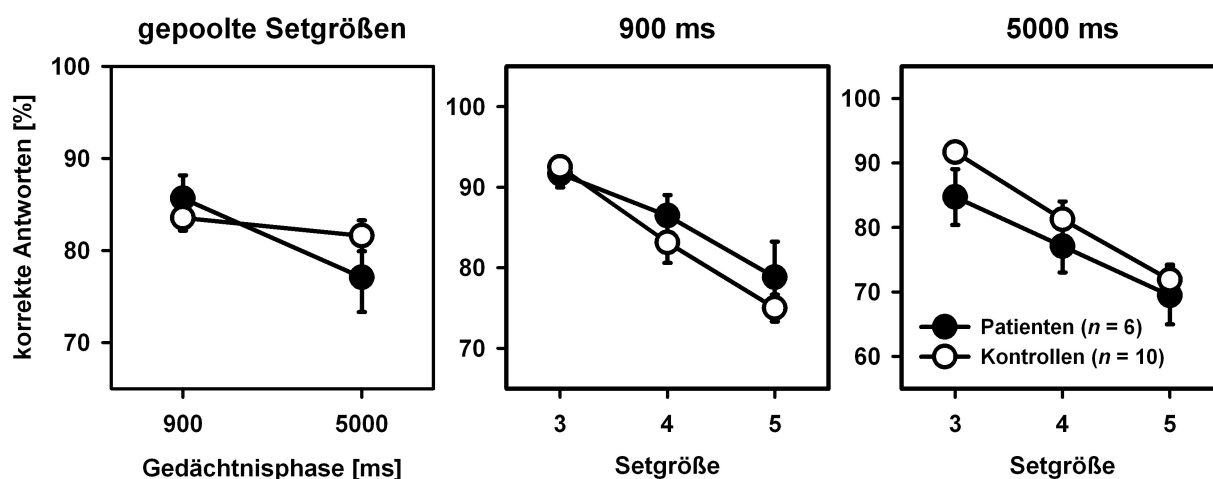
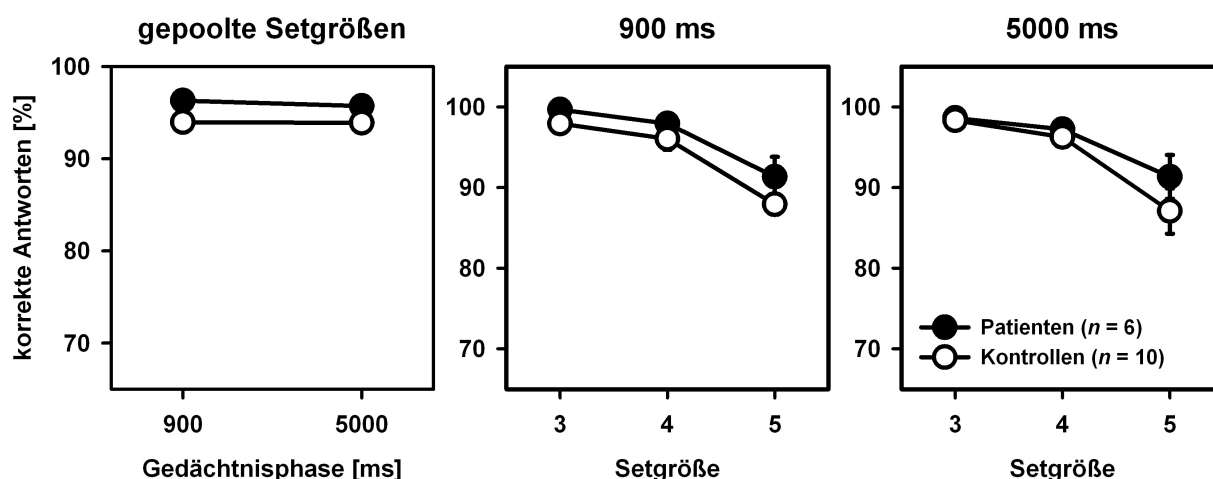


Abb. 14: Gruppenergebnisse der Testleistung im **Formparadigma**. Testleistung für Kontrollen (weiße Kreise) und MTL-Patienten (schwarze Kreise). Linke Grafik: Mittelwerte der korrekten Antworten in Prozent (%)  $\pm$  Standardfehler mit gepoolten Variablen des Parameters Setgröße dargestellt in Abhängigkeit von der Gedächtnisphase (ms). Mittlere und rechte Grafik: Mittelwerte der korrekten Antworten in Prozent (%)  $\pm$  Standardfehler dargestellt in Abhängigkeit von der Setgröße für die kurze (900 ms) und lange (5000 ms) Gedächtnisphase.

### 3.1.5 Buchstabenparadigma

Die Analyse der Testleistung der non-assoziativen Bedingung *Buchstabe* (s. Abb. 15) erbrachte von den anderen non-assoziativen Paradigmen abweichende Schlussfolgerungen. Hier gab es weder einen signifikanten Gruppeneffekt (Testleistung Patienten versus Kontrollen mit gepoolten Variablen der Parameter Gedächtnisphase und Setgröße, Mann-Whitney-Test,  $p = 0,12$ ) noch einen signifikanten Einfluss der Dauer der Gedächtnisphase auf die Testleistung (Testleistung Gedächtnisphase 900 ms versus 5000 ms mit gepoolten Variablen der Parameter Gruppenzugehörigkeit und Setgröße, Wilcoxon-Test,  $p = 0,59$ ). Dies deutet darauf hin, dass alle Probanden Buchstaben bis zu einer Gedächtnisphase von 5000 ms gut erinnerten und könnte mit dem geringeren Schwierigkeitsgrad dieses Paradigmas und mit der Tatsache, dass es sich bei den Buchstaben um gut zu verbalisierende Stimuli handelt, erklärt werden. Im darauf folgenden Analyseschritt untersuchten wir die Abhängigkeit zwischen Testleistung und Setgröße. Da sich im Buchstaben-Paradigma kein signifikanter Einfluss zwischen Dauer der Gedächtnisphase und Testleistung gezeigt hatte, verzichteten wir hier auf eine nach Gedächtnisphasen getrennte Analyse der Abhängigkeit zwischen Testleistung und Setgröße. Wie in den vorher analysierten Einzelbedingungen ergab sich auch hier, dass die Setgröße einen signifikanten Einfluss auf die Testleistung hatte (Setgröße (3-4-5) mit gepoolten Variablen der Parameter Gruppenzugehörigkeit und Dauer der Gedächtnisphase, Friedman-Test,  $p < 0,001$ ).



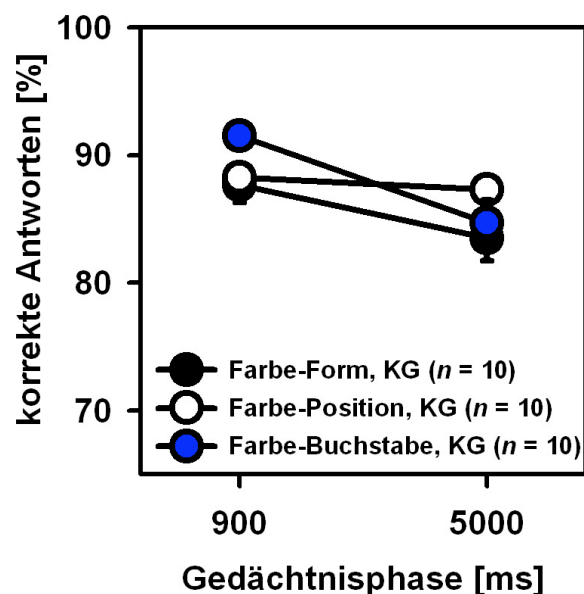
**Abb. 15:** Gruppenergebnisse der Testleistung im **Buchstabenparadigma**. Testleistung für Kontrollen (weiße Kreise) und MTL-Patienten (schwarze Kreise). Linke Grafik: Mittelwerte der korrekten Antworten in Prozent (%) ± Standardfehler mit gepoolten Variablen des Parameters Setgröße dargestellt in Abhängigkeit von der Gedächtnisphase (ms). Mittlere und rechte Grafik: Mittelwerte der korrekten Antworten in Prozent (%) ± Standardfehler dargestellt in Abhängigkeit von der Setgröße für die kurze (900 ms) und lange (5000 ms) Gedächtnisphase.

Die Analyse der Testleistung aller non-assoziativen Bedingungen erbrachte trotz Unterschieden im Schwierigkeitsgrad der einzelnen Paradigmen keine signifikanten Unterschiede zwischen der Patienten- und Kontrollgruppe. Daraus lässt sich schließen, dass die MTL-Patienten kein Gedächtnisdefizit für die kurzzeitige Speicherung der hier präsentierten non-assoziativen Stimuli aufwiesen. Bis auf das Buchstabenparadigma ergab sich in allen non-assoziativen Bedingungen ein signifikanter Einfluss zwischen der Dauer der Gedächtnisphase und der Testleistung. Es kann somit für die Paradigmen Farbe, Position und Form eine Abhängigkeit der Testleistung von der Dauer der Gedächtnisphase angenommen werden.

## 3.2 Assoziationsparadigmen

### 3.2.1 Vergleich der Testleistung der Kontrollprobanden in den einzelnen Assoziationsparadigmen

Ein Vergleich der Testleistung der Kontrollprobanden in den einzelnen Assoziationsbedingungen erbrachte keine signifikanten Unterschiede (Vergleich Testleistung der Kontrollprobanden in den Assoziationsbedingungen ohne Berücksichtigung der Faktoren Gedächtnisphase und Setgröße; Friedman-Test,  $df = 2$ ,  $\chi^2 = 3,8$   $p = 0,15$ ). Dies deutet auf einen vergleichbaren Schwierigkeitsgrad zwischen den einzelnen Assoziationsparadigmen hin.



**Abb. 16:** Vergleich der Testleistung der **Kontrollprobanden** (KG) in den **Assoziationsbedingungen** (schwarze Kreise: Farbe-Form-Assoziationsparadigma, weiße Kreise: Farbe-Position-Assoziationsparadigma, blaue Kreise: Farbe-Buchstabe-Assoziationsparadigma). Mittelwerte der korrekten Antworten in Prozent (%)  $\pm$  Standardfehler mit gepoolten Variablen des Parameters Setgröße dargestellt in Abhängigkeit von der Gedächtnisphase (ms).



### 3.2.2 Spatiale Assoziationsbedingung

Die Auswertung der räumlichen Assoziationsbedingung *Farbe-Position* (s. Abb. 17), bei der die Probanden eine visuelle Information (Farbe) mit einer räumlichen Information (Position) verknüpfen und erinnern sollten, führte zu dem Ergebnis, dass die Gruppenzugehörigkeit einen signifikanten Effekt auf die Testleistung hatte. Patienten mit Läsionen von Teilen des rechten MTL erinnerten in diesem Experiment die visuell-räumlichen Assoziationen schlechter als die Kontrollgruppe (Testleistung Patienten versus Kontrollen mit gepoolten Variablen der Parameter Gedächtnisphase und Setgröße, Mann-Whitney-Test:  $p = 0,003$ ). In den darauf folgenden Analyseschritten untersuchten wir demnach die Abhängigkeit zwischen der Testleistung und der Dauer der Gedächtnisphase sowie der Testleistung und der Setgröße nach Patienten und Kontrollen getrennt.

Hierbei zeigte sich, dass die Dauer der Gedächtnisphase in der Patientengruppe einen signifikanten Einfluss auf die Testleistung hatte. Die Testleistung der Patienten war nach der langen Gedächtnisphase signifikant schlechter als nach der kurzen Gedächtnisphase (Gedächtnisphase 900 ms versus 5000 ms, nur Patienten mit gepoolten Variablen des Parameters Setgröße, Wilcoxon-Test, Farbe - Position:  $p = 0,03$ ).

In der Kontrollgruppe zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied in der Gegenüberstellung der Testleistung nach kurzer und langer Gedächtnisphase (Gedächtnisphase 900 ms versus 5000 ms; nur Kontrollprobanden mit gepoolten Variablen des Parameters Setgröße, Wilcoxon-Test, Farbe - Position:  $p = 0,58$ ).

Die Abhängigkeit zwischen der Testleistung und der Setgröße untersuchten wir den Ergebnissen des ersten Analyseschrittes folgend nach Gruppen getrennt. Da sich im zweiten Analyseschritt für die MTL-Patienten eine signifikante Abhängigkeit der Testleistung von der Dauer der Gedächtnisphase ergeben hatte, untersuchten wir den Einfluss der Setgröße auf die Testleistung für die Patientengruppe nach der Dauer der Gedächtnisphase getrennt. Hier zeigte sich sowohl für die kurze als auch für die lange Gedächtnisphase eine signifikante Abhängigkeit zwischen Setgröße und Testleistung (Setgröße, (2-4-6), Friedman-Test, 900 ms:  $df = 2$ ,  $\chi^2 = 12,0$ ,  $p = 0,002$ ; 5000 ms:  $df = 2$ ,  $\chi^2 = 10,2$ ,  $p = 0,006$ ). Für die Kontrollgruppe ergab sich ebenfalls eine signifikante Abhängigkeit zwischen der Setgröße und der Testleistung (Setgröße (2-4-6)

mit gepoolten Variablen des Parameters Gedächtnisphase, Friedman-Test,  $df = 2$ ,  $\chi^2 = 20,0$ ,  $p < 0,001$ ).

Um zu untersuchen, ob sich die Testleistung der beiden Gruppen nach kurzer bzw. langer Gedächtnisphase voneinander unterschied, führten wir eine weitere Analyse durch (s. Abb. 17). Diese erbrachte, dass sich die Testleistung der beiden Gruppen nach der kurzen Gedächtnisphase nicht signifikant voneinander unterschied (Patienten versus Kontrollen, mit gepoolten Variablen des Parameters Setgröße, 900 ms: Patienten: 83,6 %, Kontrollen: 83,3 %, Mann-Whitney-Test,  $p = 0,07$ ). Nach der langen Gedächtnisphase unterschied sich die Testleistung der Kontrollen jedoch signifikant von der Testleistung der MTL-Patienten (Patienten versus Kontrollen, mit gepoolten Variablen des Parameters Setgröße, 5000 ms: Patienten: 74,3 %, Kontrollen: 87,3 %, Mann-Whitney-Test,  $p = 0,001$ ). Es lässt sich somit schlussfolgern, dass Patienten mit Läsionen des rechten MTL visuo-spatiale Assoziationen nach einer Gedächtnisphase von 5000 ms schlechter erinnern als gesunde Kontrollen.

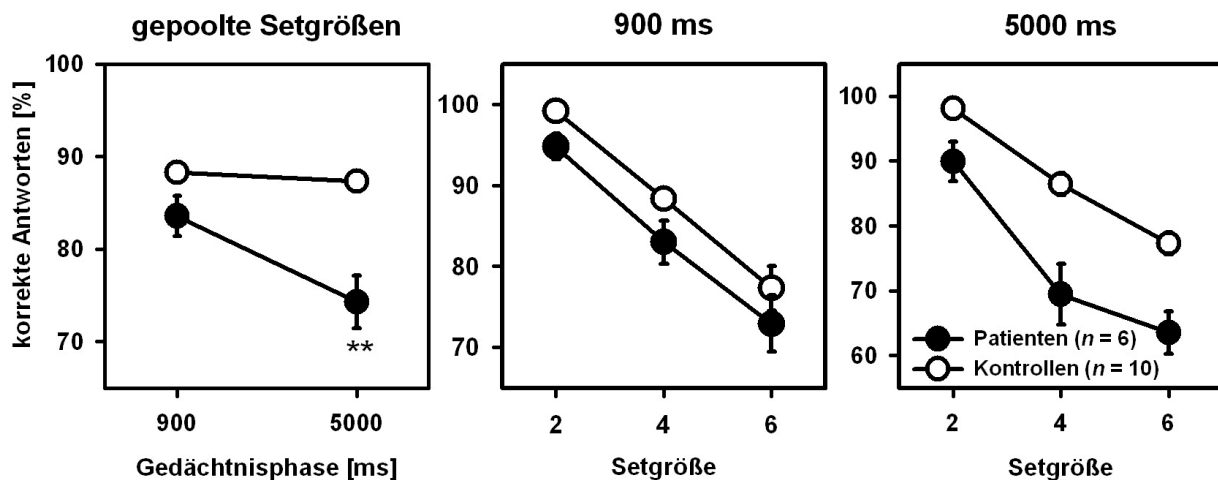
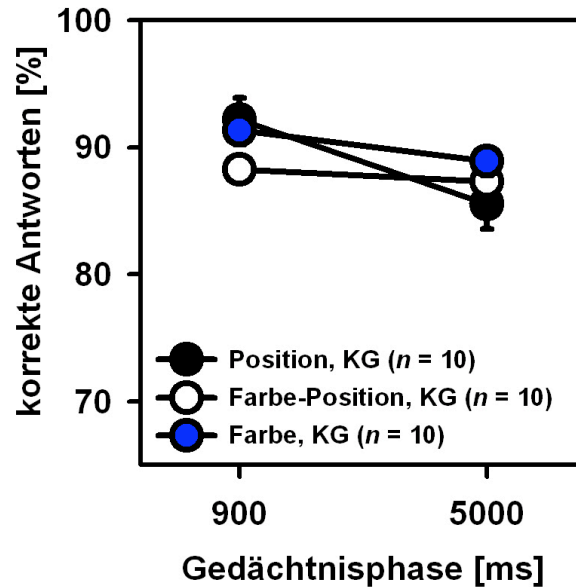


Abb. 17: Gruppenergebnisse im **Farbe-Position-Assoziationsparadigma**. Testleistung für Kontrollen (weiße Kreise) und MTL-Patienten (schwarze Kreise). Linke Grafik: Mittelwerte der korrekten Antworten in Prozent (%)  $\pm$  Standardfehler mit gepoolten Variablen des Parameters Setgröße dargestellt in Abhängigkeit von der Gedächtnisphase (ms). Mittlere und rechte Grafik: Mittelwerte der korrekten Antworten in Prozent (%)  $\pm$  Standardfehler dargestellt in Abhängigkeit von der Setgröße für die kurze (900 ms) und lange (5000 ms) Gedächtnisphase.

Um nun näher eingrenzen zu können, inwieweit sich das gefundene Gedächtnisdefizit der Patientengruppe nach einer Gedächtnisphase von 5000 ms durch den Einfluss der Setgröße erklären lässt, stellten wir die Testleistung der Patienten und Kontrollen nach der langen Gedächtnisphase für jede Setgröße gegenüber. Diese Post-hoc-Analyse ergab, dass sich die Testleistung der Patienten nach der langen Gedächtnisphase für jede Setgröße signifikant von der Testleistung der Kontrollen unterschied (2 Stimuli: Patienten: 89,9 %, Kontrollen: 98,1 %, Mann-Whitney-Test,  $p = 0,02$ ; 4 Stimuli: Patienten: 69,4 %, Kontrollen: 86,5 %, Mann-Whitney-Test,  $p = 0,007$ ; 6 Stimuli: Patienten: 63,5 %, Kontrollen: 77,3 %,  $p = 0,001$ ). Die Testleistung der Patienten war bereits bei der Präsentation von nur zwei Gedächtnisstimuli signifikant schlechter als die der Kontrollen. Dies deutet darauf hin, dass das Gedächtnisdefizit der Patienten für die visuo-spatialen Assoziationen nach einer Gedächtnisphase von 5000 ms nicht von der Setgröße abhängt und somit nicht mit einem Gedächtniskapazitätsdefizit erklärt werden kann.

Ein Vergleich der Testleistung der Kontrollen in der visuo-spatialen Assoziationsbedingung mit den nicht-assoziativen Einzelbedingungen Farbe und Position (s. Abb. 18) erbrachte, dass sich die Testleistung der Kontrollprobanden in der Assoziationsbedingung nicht signifikant von der Testleistung in den Einzelbedingungen unterschied (Testleistung der Kontrollen ohne Berücksichtigung der Setgröße; 900 ms: Kruskal-Wallis-Test,  $df = 2$ ,  $\chi^2 = 4,1$ ,  $p = 0,13$ ; 5000 ms:  $df = 2$ ,  $\chi^2 = 2,5$ ,  $p = 0,28$ ). Dieses Ergebnis spricht gegen die Möglichkeit, dass das gefundene Gedächtnisdefizit der MTL-Patienten mit einem im Vergleich zu den Einzelbedingungen größeren Schwierigkeitsgrad des Farbe-Positions-Paradigmas zu erklären ist.



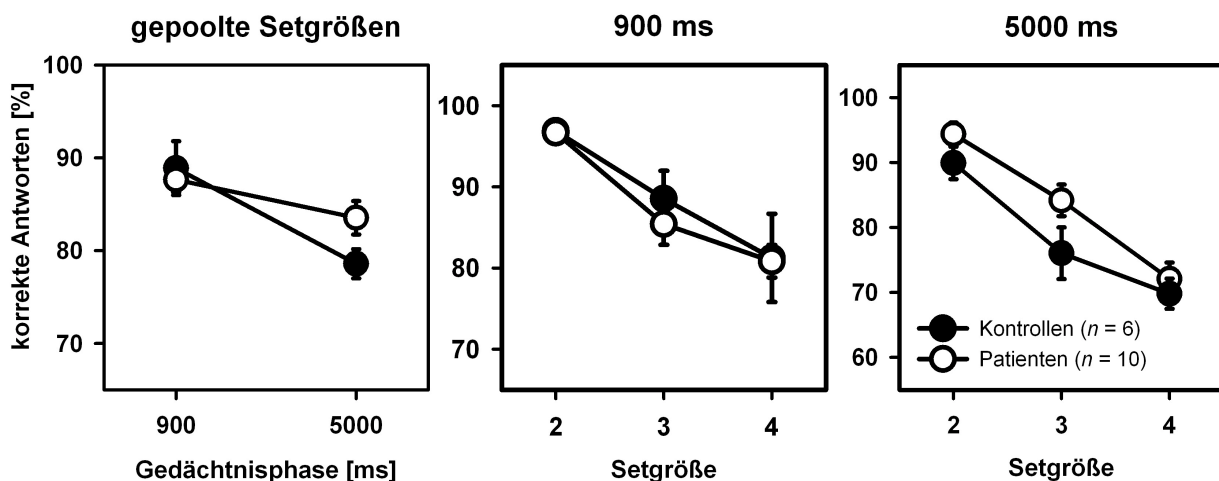
**Abb. 18:** Vergleich der Testleistung der **Kontrollgruppe (KG)** im **Farbe-Position-Assoziationsparadigma** mit den korrespondierenden non-assoziativen Paradigmen **Farbe** und **Position** (schwarze Kreise: Positionsparadigma, weiße Kreise: Farbe-Position-Assoziationsparadigma, blaue Kreise: Farbparadigma). Mittelwerte der korrekten Antworten in Prozent (%) ± Standardfehler mit gepoolten Variablen des Parameters Setgröße dargestellt in Abhängigkeit von der Gedächtnisphase (ms).

### 3.2.3 Non-spatiale Assoziationsparadigmen

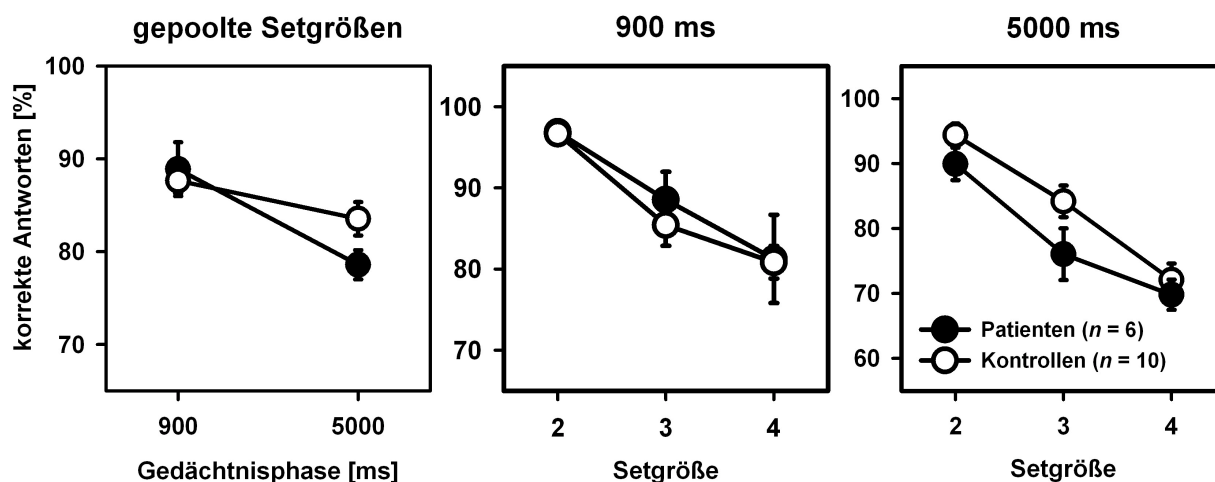
Die Auswertung der non-spatialen Assoziationsbedingungen *Farbe-Form* (s. Abb. 19) und *Farbe-Buchstabe* (s. Abb. 20) erbrachte für beide Paradigmen vergleichbare, jedoch von der spatialen Assoziationsbedingung abweichende Ergebnisse. Mit den Ergebnissen der Einzelbedingungen Farbe, Form und Buchstabe vergleichbar erbrachte der erste Analyseschritt für die Assoziationsbedingung Farbe-Form sowie für die Assoziationsbedingung Farbe-Buchstabe, dass sich Patienten und Kontrollen in der Testleistung nicht signifikant voneinander unterschieden (Testleistung Patienten versus Kontrollen mit gepoolten Variablen der Parameter Gedächtnisphase und Setgröße, Mann-Whitney-Test, Farbe-Form:  $p = 0,37$ , Farbe-Buchstabe:  $0,71$ ), wohingegen sich die Abhängigkeit zwischen der Testleistung und der Gedächtnisphase in beiden nicht-spatialen Assoziationsparadigmen als signifikant darstellte (Gedächtnisphase 900ms versus 5000ms, mit gepoolten Variablen der Parameter Gruppenzugehörigkeit und Setgröße, Farbe-Form:  $p = 0,008$ , Farbe-Buchstabe:  $p = 0,001$ ).

Ein direkter Vergleich der Testleistung beider nicht-spatialer Assoziationsbedingungen sowohl nach der kurzen als auch nach der langen Gedächtnisphase zeigte, dass sich die Testleistung der Probanden hier nicht signifikant voneinander unterschied (Testleistung Farbe-Form versus Testleistung Farbe-Buchstabe mit gepoolten Variablen der Parameter Gruppenzugehörigkeit und Setgröße; 900 ms: Mann-Whitney-Test:  $p = 0,06$ ; 5000 ms: Mann-Whitney-Test:  $p = 0,42$ ).

Wie bereits bei der Analyse der Einzelbedingungen sowie der spatialen Assoziationsbedingung deutlich wurde, zeigte sich auch für die nicht-spatialen Assoziationsbedingungen Farbe-Form sowie Farbe-Buchstabe eine signifikante Abhängigkeit zwischen Setgröße und Testleistung. Sowohl nach der kurzen als auch nach der langen Gedächtnisphase führte eine größere Setgröße zu einer signifikant schlechteren Testleistung (Setgröße, (2-3-4), alle Probanden, getrennt nach Gedächtnisphasen, Friedman-Test: alle  $p$ -Werte  $< 0,001$ ).



**Abb. 19:** Gruppenergebnisse der Testleistung im **Farbe-Form-Assoziationsparadigma**. Testleistung für Kontrollen (weiße Kreise) und MTL-Patienten (schwarze Kreise). Linke Grafik: Mittelwerte der korrekten Antworten in Prozent (%)  $\pm$  Standardfehler mit gepoolten Variablen des Parameters Setgröße dargestellt in Abhängigkeit von der Gedächtnisphase (ms). Mittlere und rechte Grafik: Mittelwerte der korrekten Antworten in Prozent (%)  $\pm$  Standardfehler dargestellt in Abhängigkeit von der Setgröße für die kurze (900 ms) und lange (5000 ms) Gedächtnisphase.



**Abb. 20:** Gruppenergebnisse der Testleistung im **Farbe-Buchstabe-Assoziationsparadigma**. Testleistung für Kontrollen (weiße Kreise) und MTL-Patienten (schwarze Kreise). Linke Grafik: Mittelwerte der korrekten Antworten in Prozent (%)  $\pm$  Standardfehler mit gepoolten Variablen des Parameters Setgröße dargestellt in Abhängigkeit von der Gedächtnisphase (ms). Mittlere und rechte Grafik: Mittelwerte der korrekten Antworten in Prozent (%)  $\pm$  Standardfehler dargestellt in Abhängigkeit von der Setgröße für die kurze (900 ms) und lange (5000 ms) Gedächtnisphase.

Die Analyse der Testleistung der Assoziationsbedingungen erbrachte einen signifikanten Unterschied in der Testleistung zwischen Patienten und Kontrollen in der Assoziationsbedingung mit räumlicher Komponente, wobei sich die Abhängigkeit zwischen der Testleistung und der Dauer der Gedächtnisphase nur in der Patientengruppe als signifikant herausstellte. Eine Post-hoc-Analyse ergab, dass sich die Testleistung der beiden Gruppen nur in der langen Gedächtnisphase signifikant unterschied. In den non-spatialen Assoziationsbedingungen hingegen ergaben sich keine signifikanten Gruppenunterschiede zwischen der Patienten- und Kontrollgruppe. Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, dass die MTL-Patienten ein selektives Defizit für die hier präsentierten visuell-räumlichen Stimuli nach einem Zeitintervall von 5 Sekunden aufwiesen, wohingegen es für die kurzzeitige Speicherung der non-spatialen Assoziationen kein Gedächtnisdefizit gab.

## 4 Diskussion

Ziel der hier vorgestellten Arbeit war es, die Rolle des rechten MTL für das visuelle, assoziative Gedächtnis beim Menschen zu untersuchen. Dazu wurden in einer Serie von Experimenten Patienten mit rechtsseitigen postchirurgischen Läsionen des MTL mit sieben unterschiedlichen „Delayed-match-to-sample“-Paradigmen untersucht. Die hier verwendeten Experimente sollten dazu beitragen, die Frage zu klären, welche Rolle der MTL in der Assoziation einfacher, visueller Informationen spielt.

Dabei konzentrierte sich die hier vorgestellte Studie auf die Frage, ob der MTL für die Verarbeitung assoziativer Informationen allgemein zuständig ist oder ob ihm eine besondere Rolle für die Verarbeitung von Assoziationen mit räumlicher Komponente zugeschrieben werden kann. Vergleichbar mit den Ergebnissen früherer Studien [Hannula et al., 2006; Olson et al., 2006b] wiesen die Patienten kein Gedächtnisdefizit in den non-assoziativen Paradigmen auf. Dieser Befund untermauert somit die Hypothese, dass die Gedächtnisfunktionen bestimmter Teile des MTL in erster Linie assoziativer Natur sind [Davachi, 2006; Eichenbaum et al., 2007; Mayes et al., 2007]. Darüber hinaus deuten die Ergebnisse der hier vorgelegten Arbeit darauf hin, dass die Läsionen des MTL der in dieser Studie partizipierenden Patienten eine prädominante Rolle in der Verarbeitung von visuo-spatialen Assoziationen spielen.

Im Folgenden wird dieses Ergebnis auf der Grundlage der Erkenntnisse zur funktionellen Anatomie des MTL sowie im Hinblick auf die aktuellen Theorien zur Funktion der HF diskutiert.

### 4.1 Afferenzen visueller und spatialer Informationen zum MTL

Die in dieser Studie vorgestellten Patienten wiesen umschriebene rechtsseitige postchirurgische Läsionen des MTL auf. Die gemeinsame Läsionszone der Patienten schloss neben der Schädigung des rechten anterioren Teils der HF, gebildet aus dem rechten anterioren Teil des Hippokampus sowie dem rechten anterioren ERC, den mittleren Teil des rechten PRC ein. Aus diesem Grund kann das gefundene behaviorale Defizit der Patienten für visuo-spatiale Assoziationen nicht eindeutig auf eine der eben

genannten Subregion bezogen werden. Eine detaillierte Betrachtung der Anatomie und der Verbindungen der einzelnen Subregionen untereinander sowie der Afferenzen für visuelle und spatiale Informationen zum MTL soll jedoch im Folgenden herangezogen werden, um funktionale Unterschiede der einzelnen Areale gegenüberzustellen. Dabei sollte die Subregion, welche eine prädominante Rolle in der Verarbeitung von visuo-spatialen Assoziationen spielt, sowohl Afferenzen aus Hirnarealen für visuelle als auch für spatiale Informationen erhalten.

Durch neuropathologische Untersuchungen an Primaten ist bekannt, dass sich die extrinsischen Verbindungen der HF und des PHC unterscheiden. Der PRC erhält Afferenzen aus den neokortikalen Arealen TE und TEO des inferotemporalen Kortex (ITC), welche primär visuelle Informationen verarbeiten. Spatiale Informationen erreichen den PRC nur indirekt über Projektionen aus den Arealen TF und TH des PHC [Suzuki und Amaral, 1994a]. Wie in der Einleitung bereits erläutert erhält die HF direkte Projektionen des PRC und des PHC [Suzuki und Amaral, 1994b]. Darüber hinaus sind in der Literatur jedoch auch direkte Afferenzen aus neokortikalen Arealen für visuelle und spatiale Kognition in das Subiculum und die CA1-Region des Hippokampus beschrieben worden [Cavada und Goldman-Rakic, 1989; Goldman-Rakic et al., 1984; Suzuki und Amaral, 1990; Yukie und Iwai, 1988].



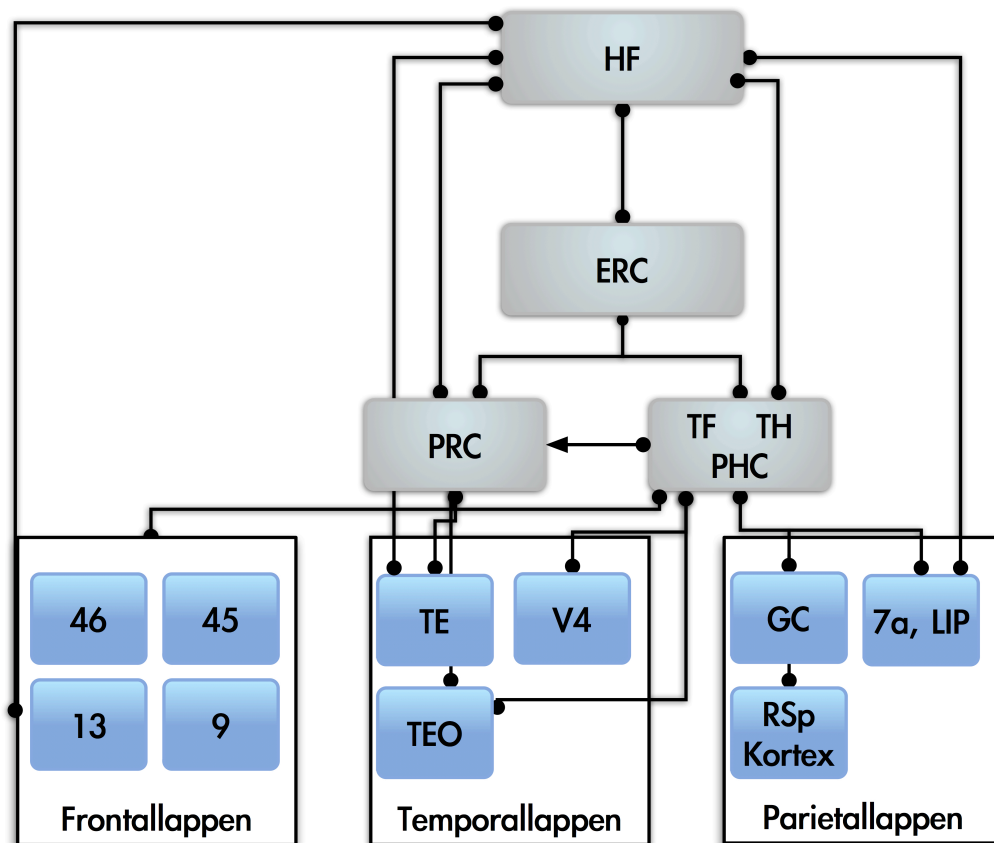


Abb. 21: Vereinfachtes Schema der kortikalen Verbindungen des Hippokampus. HF: Hippokampus, ERC: entorhinaler Kortex, PRC: perirhinaler Kortex, PHC: parahippokampaler Kortex mit Areal TF und TH; 46, 45, 13, 9: Areale des Frontallappens; V4, TE, TEO: visuelle Assoziationsareale des Temporallappens; GC: Gyrus cinguli, RSp Kortex: retrosplenialer Kortex, 7a: Areal des posterioren parietalen Kortex, LIP: laterales intraparietales Areal [modifiziert nach Bird und Burgess, 2008; Suzuki und Amaral, 1994a].

Die eben dargelegten Befunde sprechen dafür, der HF eine besondere Funktion in der Verarbeitung von visuell-räumlichen Gedächtnisinformationen zuzuschreiben. Ergebnisse einer neurophysiologischen Studie, welche Neuronenaktivität für die Kombination visueller mit spatialer Aktivität nicht nur im Hippokampus sondern auch im PRC und PHC zeigen konnte [Rolls et al., 2005] sowie Belege aus Läsionsstudien an Primaten, bei denen Gedächtnisdefizite für Objekt-Positions-Assoziationen sowohl für Läsionen des Hippokampus [Parkinson et al., 1988] als auch für Läsionen des PHC

auffällig wurden [Malkova und Mishkin, 2003], stellen jedoch in Frage, inwieweit die Verknüpfung visueller mit räumlicher Information eine spezielle Funktion der HF ist.

Auf der anderen Seite konnte in mehreren funktionell-bildgebenden Studien eine verglichen mit der Aktivierung des PRC prädominante Aktivierung der HF bei der Durchführung von visuo-spatialen Gedächtnisaufgaben gefunden werden [Duzel et al., 2003; Piekema et al., 2006; Rauchs et al., 2008; Ryan et al., 2009]. Die Zusammenschau der Ergebnisse der eben zitierten Studien und die Ergebnisse der hier vorgestellten Arbeit sprechen somit für die Annahme, dass die anteriore HF eine besondere Rolle für visuell-räumliche Assoziationen spielt und dass das behaviorale Gedächtnisdefizit der MTL-Patienten dieser Studie hauptsächlich auf eine Dysfunktion der HF zu beziehen ist.

Die Testleistung der Patienten für die Wiedererkennung von visuo-spatialen Assoziationen nach einer Gedächtnisspanne von 5000 ms war im Vergleich mit der Testleistung der gesunden Kontrollen zwar signifikant schlechter, jedoch noch über der Testleistung von 50 %, welche für ein Zufallsergebnis sprechen würde. Diese über der Zufallsgrenze liegende Testleistung der Patienten könnte möglicherweise durch eine vorhandene residuale Kapazität der MTL-Patienten für die Verarbeitung visuo-spatialer Assoziationen bedingt sein. Welche möglichen Erklärungsansätze gibt es für diesen Befund?

Das Resektionsausmaß der hier vorgestellten Patienten sparte den posterioren Teil des Hippokampus aus. Es wäre somit denkbar, dass die Integrität dieser Anteile des Hippokampus die residuale Kapazität der hier vorgestellten Patienten für visuell-räumliche Gedächtnisleistungen erklären könnte. Das Läsionsausmaß bei allen hier partizipierenden Patienten schloss den ERC ein, welcher die entscheidende anatomische Struktur für die Verbindungen zwischen dem Hippokampus und den Assoziationskortex darstellt [Suzuki und Amaral, 1994b] (s. Abb. 21). Es ist somit sehr wahrscheinlich, dass durch die Schädigung des ERC auch zwischen den intakten Anteilen des Hippokampus posterior der chirurgischen Läsionen und den Assoziationskortex keine Verbindung mehr bestand und dass der posteriore Hippokampus zwar morphologisch intakt, jedoch durch die unterbrochenen Afferenzen in seiner Funktion geschädigt war [Corkin et al., 1997].

Eine weitere denkbare Erklärung wäre, dass es prä- oder postchirurgisch zu neuronalen Reorganisationsprozessen von Gedächtnisfunktionen der Patienten gekommen ist und

dass diese Reorganisationsprozesse eine wenn auch eingeschränkte Gedächtnisfunktion für visuo-spatiale Assoziationen ermöglichen. In der Literatur ist eine prächirurgische Reorganisation der Gedächtnisfunktion zwar für neurodevelopmentale Erkrankungen wie der hippokampalen Sklerose [Braun et al., 2008; Hermann et al., 1992; Martin et al., 2002; Seidenberg et al., 1998] beschrieben worden, nicht jedoch für benigne Gehirntumore. Gleissner et al. [2005] verglichen die Regenerationsfähigkeit für unterschiedliche kognitive Funktionen zwischen Kindern und Erwachsenen nach epilepsiechirurgischen Eingriffen und kamen zu dem Ergebnis, dass die erwachsene Patientengruppe keine signifikante postchirurgische Regeneration für visuo-spatiale Gedächtnisfunktionen bis zu einem Jahr nach der Resektion aufwies.

Daneben ist zu berücksichtigen, dass bei vielen Läsionsstudien an Tiermodellen sowie bei humanen Studien an MTL-Patienten infolge globaler Hirnschädigung durch Hypoxie oder Enzephalitis eine bilaterale Schädigung des MTL vorliegt. Im Gegensatz dazu war der linke MTL der hier vorgestellten Patienten vollständig intakt. Obwohl eine prädominante Rolle des rechten MTL für visuo-spatiale Gedächtnisfunktionen angenommen wird [Abrahams et al., 1997; Bohbot et al., 1998; Crane und Milner, 2005; Feigenbaum et al., 1996; Smith und Milner, 1981, 1989; Spiers et al., 2001; Stepankova et al., 2004], konnte in einigen Studien bereits die Bedeutung des linken MTL für visuo-spatiale Gedächtnisfunktionen herausgestellt werden [Astur et al., 2002; Glikmann-Johnston et al., 2008; Kessels et al., 2004; Owen et al., 1996; Owen et al., 1995]. Ergebnisse einer aktuellen Studie, welche die Beiträge unilateraler rechtsseitiger und linksseitiger MTL-Läsionen für das verbale und visuo-spatiale Kurzzeitgedächtnis beim Menschen verglich, kam zu dem Ergebnis, dass die Patienten unabhängig von der Seite der Läsion Defizite für verbale und visuo-spatiale Kurzzeitgedächtnisinhalte hatten. Die Gegenüberstellung von rechtem und linkem MTL erbrachte jedoch einen material-spezifischen, differentiellen Beitrag des rechten MTL für visuo-spatiale und des linken MTL für verbale Informationen [Wagner et al., 2009]. Die residuale Kapazität der Patienten für visuo-spatiale Assoziationen in den hier vorgestellten Experimenten könnte somit am ehesten durch den Beitrag des linken, intakten MTL zum visuell-räumlichen Gedächtnis erklärt werden.

## **4.2 Epilepsiepatienten mit postchirurgischen Läsionen als Modell der MTL-Dysfunktion für Kurzzeitgedächtnisaufgaben**

Wie können die hier präsentierten Ergebnisse in den Kontext der Ergebnisse vergleichbarer Studien zum visuellen Kurzzeitgedächtnis bei Patienten mit Läsionen des MTL eingeordnet werden? Die Vorstellung, dass der MTL neben seiner allgemein anerkannten Funktion für das deklarative Langzeitgedächtnis [Cave und Squire, 1992; Squire, 1992b] eine wesentliche Rolle für das visuelle Kurzzeitgedächtnis beim Menschen spielt, wurde kontrovers diskutiert [Ranganath und Blumenfeld, 2005]. Vergleichbar mit den Ergebnissen unserer Studie konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass MTL-Läsionen zu Gedächtnisdefiziten für das Wiedererkennen visueller Stimuli nach einem Zeitintervall im Sekundenbereich führen [Hannula et al., 2006; Nichols et al., 2006; Olson et al., 2006a; Piekema et al., 2007].

Die Ätiologie der MTL-Läsionen ist jedoch bei der Interpretation und dem Vergleich von Ergebnissen zu berücksichtigen. In einigen Studien nahmen Patienten mit MTL-Läsionen infolge globaler zerebraler Hypoxie teil [Hannula et al., 2006; Olson et al., 2006b]. Wie bereits in Finke et al. [2008] dargelegt, führt eine transiente, globale Hypoxie zu neuronaler Schädigung der HF und diese Schädigung mag in einigen Fällen selektiv sein [Rempel-Clower et al., 1996; Zola-Morgan et al., 1986; Zola-Morgan et al., 1992]. Obwohl die kognitiven Defizite dieser Patienten entscheidend zur Erweiterung des Verständnisses der Funktion der humanen HF beigetragen haben [Stark, 2007], muss in Betracht gezogen werden, dass eine Affektion extra-hippokampaler Gehirnstrukturen durch Hypoxie nicht ausgeschlossen werden kann [Caine und Watson, 2000; Grubb et al., 2000]. In Anbetracht der noch begrenzten Sensitivität der aktuell verfügbaren Techniken der Bildgebung bezüglich der Darstellung von minimalen neuronalen Schädigungen wurde bereits in Frage gestellt, inwieweit MTL-Patienten mit Läsionen infolge globaler Hypoxie als adäquates Modell einer MTL-Dysfunktion fungieren können, auch wenn die HF im MRT die einzig geschädigte Struktur zu sein scheint [Stark, 2007]. Im Gegensatz zu Studien an MTL-Patienten mit Schädigungen infolge Hypoxie [Hannula et al., 2006], entzündlicher ZNS-Prozesse [Olson et al., 2006a] oder gemischter Ätiologien [Giovanello et al., 2003; Hartley et al., 2007; Konkel et al., 2008; Nichols et al., 2006; Olson et al., 2006a], für die eine Schädigung von

extrahippokampalen Strukturen nicht ausgeschlossen werden kann, wiesen die Patienten der hier vorgestellten Arbeit klar begrenzte postchirurgische Läsionen des MTL auf.

### **4.3 Strukturelle Schäden bei Epilepsiepatienten außerhalb des MTL**

Pathologische Strukturveränderungen außerhalb des MTL sind in einer Reihe von Studien für die Temporallappenepilepsie beschrieben [Bonilha et al., 2006; Duzel et al., 2006; Seidenberg et al., 2005]. Das neuronale Netzwerk und die reziproken Verbindungen des MTL mit anderen Gehirnarealen sind bereits gut erforscht [Barbas, 2000; Bird und Burgess, 2008]. Besonders die Verbindungen zum präfrontalen Kortex [Cavada et al., 2000; Goldman-Rakic et al., 1984], dessen Bedeutung für das Kurzzeitgedächtnis durch eine Vielzahl von Arbeiten aufgezeigt werden konnte [Funahashi et al., 1993; Fuster und Alexander, 1971; Goldman-Rakic, 1988; Postle et al., 2000a; Postle et al., 2000b], müssen für die Diskussion des Einflusses extrahippokampaler Schäden auf die Kurzzeitgedächtnisleistung der Epilepsiepatienten berücksichtigt werden. Neben strukturellen Schäden des frontoparietalen Kortex bei bestehender Temporallappenepilepsie [Bernasconi et al., 2004; Marsh et al., 1997; Seidenberg et al., 2005] sind auch eine Ausbreitung epileptischer Neuronenaktivität des MTL in den präfrontalen Kortex [Corkin, 2001] sowie interiktale metabolische Störungen ohne den Hinweis einer fassbaren strukturellen Schädigung im frontalen Kortex bei Patienten mit Temporallappenepilepsie beschrieben worden [Jokeit et al., 1997].

Die eben vorgestellten Ergebnisse deuten darauf hin, dass eine präfrontale Dysfunktion bei Epilepsiepatienten möglicherweise kognitive Funktionen beeinflusst. Pathologische Strukturveränderungen außerhalb des MTL sind in erster Linie für die Temporallappenepilepsie bei hippokampaler Sklerose beschrieben [Bonilha et al., 2006; Concha et al., 2007; Duzel et al., 2006] und scheinen mit einem frühen Beginn der Epilepsie, einem Krankheitsverlauf von mehreren Jahren und der Anfallshäufigkeit assoziiert zu sein [Bonilha et al., 2006; Duzel et al., 2006; Liu et al., 2005; Seidenberg et al., 2005; Tasch et al., 1999]. Diese Voraussetzungen treffen auf die Patienten der hier vorgestellten Studie jedoch nicht zu, da es sich um Patienten mit einer sekundären Epilepsie infolge eines benignen Tumorleidens handelt, welche präoperativ eine durchschnittliche Krankheitsdauer von 24,2 Monaten aufwiesen. Es ist zudem davon

auszugehen, dass eine effektive Kontrolle der epileptischen Anfälle durch epilepsiechirurgische Eingriffe, wie sie bei unseren Patienten nach der oben genannten relativ kurzen Krankheitsdauer erfolgte, eine geeignete Therapie darstellt, um den Schädigungsprozess von extratemporalen Gehirnstrukturen zu verhindern [Bernhardt et al., 2009; Cascino, 2009]. Wir gehen somit davon aus, dass die hier vorgestellten Epilepsiepatienten mit postchirurgischen Läsionen des MTL infolge eines benignen Tumorleidens ein adäquates Modell der MTL-Dysfunktion darstellen, welche die Daten experimenteller Arbeiten an MTL-Patienten mit unilateralen postchirurgischen Läsionen infolge hippocampaler Sklerose oder diffuseren bilateralen Schäden infolge Hypoxie oder Enzephalitis sinnvoll ergänzen.

#### **4.4 Non-assoziative Paradigmen**

In den vier hier durchgeführten Experimenten, in denen das Kurzzeitgedächtnis für non-assoziative Stimuli getestet werden sollte, ergaben sich keine signifikanten Testunterschiede zwischen Patienten und Kontrollen. Dies deutet darauf hin, dass die hier getesteten Patienten mit Läsionen der HF im Vergleich zu gesunden Kontrollen kein Gedächtnisdefizit für die Verarbeitung von non-assoziativen Informationen aufwiesen. Diese Ergebnisse stimmen mit Theorien der HF überein, welche postulieren, dass der Hippokampus für die flexible Verknüpfung von Einzelinformationen aus extrahippokampalen, neokortikalen Arealen verantwortlich ist [Brown und Aggleton, 2001; Cohen und Eichenbaum, 1993; Eichenbaum und Cohen, 2001; Mayes et al., 2007].

Die Vorstellung einer strikten Arbeitsteilung einzelner Strukturen des MTL wird jedoch von einigen Autoren kritisch beurteilt und es wird in Frage gestellt, inwieweit die funktionale Zuteilung einzelner Gedächtnisfunktionen im Sinne einfacher Dichotomien, wie assoziatives und nicht-assoziatives Gedächtnis, zu bestimmten MTL-Substrukturen zulässig ist [Squire et al., 2004]. Die Ergebnisse experimenteller Studien mit amnestischen Patienten sind diesbezüglich nicht einheitlich. In einigen Arbeiten, in denen das Gedächtnis für Einzelwörter und einfache Objekte (z.B. Haus, Gesicht, Stiefel etc.) mit dem Gedächtnis für Wortpaare bzw. Assoziationen zwischen einfachen Objekten (z.B. Haus-Gesicht-Assoziation, Stiefel-Gitarre-Assoziation) getestet wurde, wiesen Patienten mit amnestischen Syndromen infolge globaler zerebraler Hypoxie im

Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden sowohl Gedächtnisdefizite für die Einzelinformationen als auch für die assoziativen Informationen auf [Gold et al., 2006; Stark et al., 2002; Stark und Squire, 2003]. Demgegenüber stehen Ergebnisse, welche darauf hindeuten, dass die HF eine besondere Rolle in der Assoziation von Einzelinformationen spielt. So konnte im Fall einer Patientin mit selektiver hippocampaler Schädigung ein nicht eingeschränktes Gedächtnis für Einzelinformationen bei einer eindeutigen Einschränkung für einige assoziative Gedächtnisleistungen gefunden werden [Mayes et al., 2004]. Giovanelli et al. verglichen das Gedächtnis für Einzelwörter und Wortpaare und kamen zu dem Ergebnis, dass die getesteten MTL-Patienten Wortpaare disproportional schlechter erinnerten als Einzelwörter [Giovanello et al., 2003].

In Bezug auf das visuo-spatiale Kurzzeitgedächtnis konnte in Experimenten an Patienten mit unilateralen postchirurgischen Läsionen und bilateralen Läsionen infolge entzündlicher ZNS-Prozesse gezeigt werden, dass sie sowohl Gedächtnisdefizite für visuelle und räumliche Einzelinformationen [Olson et al., 2006a; Owen et al., 1995] als auch für visuo-spatiale Assoziationen aufwiesen. Im Gegensatz dazu fanden Olson et al. in einer weiteren Studie an neun MTL-Patienten, dass diese Patienten ein Gedächtnisdefizit aufwiesen, wenn die Verknüpfung eines Objektes mit seinem Präsentationsort nach einem Zeitintervall von wenigen Sekunden erinnert werden sollte, nicht jedoch, wenn nur der Präsentationsort oder das Objekt erinnert werden sollten [Olson et al., 2006b]. Die Ergebnisse der zuletzt zitierten Studie sind vergleichbar mit anderen Arbeiten, in denen gezeigt werden konnte, dass Patienten mit hippocampalen Läsionen ein Gedächtnisdefizit für visuo-spatiale Assoziationen nicht jedoch für die visuelle oder spatiale Einzelbedingung im Kurzzeitgedächtnisbereich aufwiesen [Braun et al., 2008; Finke et al., 2008]. Auch Hannula et al. konnten in einer Studie an sechs amnestischen Patienten zeigen, dass diese im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden räumliche Bezüge einzelner Gegenstände (spatiale Assoziationen) als auch Gesichts-Landschafts-Assoziationen (visuo-visuelle Assoziationen) schlechter erinnerten und schlossen aus diesen Ergebnissen, dass die HF eine entscheidende Rolle für assoziative Gedächtnisinhalte im Kurzzeitgedächtnisbereich spielt [2006]. Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit den Erkenntnissen funktionell-bildgebender Studien, welche eine nicht material-spezifische, allgemeine Rolle der HF in der

Verarbeitung assoziativer Informationen postulieren [Davachi, 2006; Henke et al., 1997; Henke et al., 1999b; Staresina und Davachi, 2008].

Somit bleibt die Frage, ob die HF der „Relational Processing Theory“ folgend für die Verarbeitung von Assoziationen allgemein oder vornehmlich für die Verarbeitung von speziellen Assoziationen ausschlaggebend ist, nicht restlos geklärt. Die sich zum Teil widersprechenden Ergebnisse können sehr wahrscheinlich auf das inhomogene Studiendesign der einzelnen Arbeiten zurückzuführen sein. Insbesondere die Konzeption unterschiedlicher Gedächtnisparadigmen sowie die Auswahl unterschiedlicher Patienten mit amnestischen Syndromen mit zum Teil nicht klar abzugrenzenden strukturellen Läsionen erschweren den direkten Vergleich der einzelnen Studienergebnisse. Unter Berücksichtigung dieses Sachverhaltes können die Ergebnisse der hier präsentierten Studie in der Weise interpretiert werden, dass assoziative und nicht-assoziative Gedächtnisinhalte nicht in gleicher Weise von Strukturen des anterioren MTL verarbeitet werden, dass darüber hinaus die Beiträge der HF zum assoziativen Gedächtnis von der Qualität der dargebotenen Informationen abhängen und dass ihr dabei eine besondere Bedeutung für die Verarbeitung von Assoziationen mit räumlicher Komponente zuzukommen scheint.

#### **4.5 Assoziationsparadigmen**

Es muss zunächst darauf hingewiesen werden, dass der Begriff „Assoziation“ in der Literatur nicht einheitlich verwendet wird und für eine Vielzahl verschiedener Verknüpfungen unterschiedlicher Stimulusqualitäten herangezogen wird. So untersuchten vorherige Arbeiten das Erinnerungsvermögen für die zeitliche Abfolge zuvor präsentierter Stimuli bzw. zuvor gesehener Filmszenen [Konkel et al., 2008; Lehn et al., 2009], die Verknüpfung von unterschiedlichen Merkmalen eines Objektes oder die Verknüpfung zwischen einem bestimmten Objekt und einem Merkmal (z.B. rote Zahl, blaues T-Shirt) [Olson et al., 2006b; Piekema et al., 2006; Staresina und Davachi, 2008], die Verknüpfung zwischen einem Objekt und dem Kontext seiner Lernsituation [Staresina und Davachi, 2008], zwischenmenschliche Bindungen und soziale Netzwerke [Kumaran und Maguire, 2005] oder räumliche und nicht-räumliche Assoziationen verschiedener Objekte [Giovanello et al., 2003].



Vergleichbar mit der Diskussion zur Frage einer Arbeitsteilung einzelner MTL-Subregionen bezüglich der Beiträge zum assoziativen und non-assoziativen Gedächtnis, wird nun die Frage aufgeworfen, inwieweit eine Zuordnung bestimmter assoziativer Gedächtnisinhalte zu einzelnen MTL-Subregionen zulässig ist. Hierzu ist in der Literatur eine Theorie, welche eine Kategorisierung der einzelnen Assoziationen und deren Zuordnung zu anatomischen Strukturen des MTL vornimmt, vorgeschlagen worden [Mayes et al., 2007]. Nach Mayes können verschiedene Kategorien von Assoziationen unterschieden werden. So können die unterschiedlichen Bestandteile eines „items“, beispielsweise ein Gesicht bestehend aus Augen, Nase, Mund etc., als ganzes Objekt wahrgenommen werden. Dabei werden die verschiedenen Bestandteile miteinander zum Gesamtbild des „items“ verknüpft („Intra-Item“-Assoziation). Daneben setzt das deklarative Gedächtnis für Ereignisse und Szenen auch voraus, dass nicht nur einzelne Objekte erinnert werden, sondern auch die Beziehung verschiedener Objekte untereinander („Inter-Item“-Assoziation) gespeichert wird. Die Assoziationen zwischen zwei Items können dabei entweder die gleiche Modalität besitzen (Bsp: Assoziation zweier Gesichter als „Within-Domain-inter-Item“-Assoziation) oder aus unterschiedlichen Modalitäten (Bsp: Assoziation Gesicht-Haus als „Between-Domain-inter-Item“-Assoziation) zusammengesetzt sein [Mayes et al., 2007]. Diese theoretische Einteilung zur funktionellen Bedeutung des MTL für das assoziative Gedächtnis stützt sich unter anderem auf die Beobachtung der amnestischen Patientin Y.R., welche nach einer bilateralen Schädigung der HF infolge Hypoxie mit verschiedenen psychophysischen Paradigmen getestet wurde. Dabei stellte sich heraus, dass ihre Gedächtnisleistung für multimodale Assoziationen (z.B. Gesicht-Wort-, Objekt-Position-Verknüpfung), verglichen mit ihrer Gedächtnisleistung für Einzelinformationen sowie unimodale Assoziationen (z.B. Gesicht-Gesicht-, Wort-Wort-Verknüpfung) eingeschränkt war (Mayes, 2004).

Gemäß der von Mayes aufgestellten „Domain-Dichotomie“ wird angenommen, dass dem PRC eine Schlüsselrolle für die Verarbeitung von „Intra-Item“-Assoziationen und „Within-Domain“-Assoziationen zukommt, wohingegen der Hippokampus als übergeordnete Organisationsstruktur krossmodale Informationen („Between-Domain“-Assoziationen) verknüpft und den Bezug zwischen Einzelinformationen und Kontext herstellt.

Wie kann diese Theorie nun in Bezug zu den Ergebnissen der hier vorgestellten experimentellen Arbeit gesetzt werden? In den hier vorgestellten Experimenten wurden aus unterschiedlichen Merkmalen (Farbe, Form, Position, Buchstabe) zusammengesetzte Stimuli benutzt. Die hier dargelegten Schlussfolgerungen beziehen sich somit ausschließlich auf die Verarbeitung und Speicherung des hier eingesetzten Stimulusmaterials. Der oben zitierten Einteilung folgend können die in unseren Experimenten verwandten Assoziationsparadigmen der Kategorie „Intra-Item“-Assoziationen zugeordnet werden und würden somit in gleicher Weise von Strukturen des MTL-Gedächtnissystems verarbeitet. Somit bietet die von Mayes aufgestellte Theorie keine Erklärung für das von uns gefundene Performancedefizit der Patienten in der spatialen „Intra-Item“-Assoziationsbedingung und kann bezogen auf die hier vorgestellten Paradigmen nicht herangezogen werden, eine Entscheidung darüber zu treffen, ob die HF entscheidend für die in unseren Tasks geprüfte Gedächtnisleistung ist oder nicht.

Ein weniger deskriptiver und mehr grundlegender Ansatz, assoziative Gedächtnisinhalte und die sie verarbeitenden Gehirnstrukturen nach funktionellen Gesichtspunkten zu differenzieren, basiert auf dem Grad der „Unitization“ des zu erinnernden Stimulusmaterials, also der Quantität an Merkmalen aus denen ein einzelnes Objekt besteht. So kann ein Stimulus aus mehreren Items aufgebaut sein (z.B. Gesicht bestehend aus Nase, Mund etc.) oder aber aus mehreren Items zusammengesetzt sein (z.B. Gesicht-Haus-Paar, räumliche Beziehungen zwischen Landmarken) [Mayes et al., 2007]. Die hier vorgestellten Farbe-Ort, Farbe-Form und Farbe-Buchstabe-Assoziationen entsprechen unterschiedlichen „Intra-Item“-Assoziationen. Jede dieser „Intra-Item“-Assoziationen setzt sich aus zwei unterschiedlichen Merkmalen zusammen und es gibt keinen Anhalt dafür, dass sie in dem Grad der „Unitization“ variieren. Es wäre ebenfalls denkbar, dass die Qualität der zu erinnernden assoziativen Information (Farbe, Form, Buchstabe oder Position) darüber entscheidet, ob die HF für deren Verarbeitung von Bedeutung ist und wir gehen davon aus, dass die HF insbesondere für die Verarbeitung assoziativer Informationen mit räumlicher Komponente verantwortlich sein könnte.

## 4.6 Visuo-spatiale Assoziationen

In einer Reihe von Studien zum assoziativen Gedächtnis beim Menschen konnte bereits mehrfach gezeigt werden, dass Patienten mit hippokampalen Läsionen Defizite für visuo-spatiale Assoziationen aufwiesen [Braun et al., 2008; Finke et al., 2008; Hannula et al., 2006; Hartley et al., 2007; Henke et al., 1999a; Olson et al., 2006b; Owen et al., 1995]. Diese Studien befassten sich mit visuo-spatialen Assoziationen oder dem Vergleich eines visuo-spatialen Assoziationsparadigmas mit einem Assoziationsparadigma ohne räumliche Information. Ein systematischer Vergleich der Gedächtnisleistung für visuo-spatiale mit non-spatialen Assoziationen ist bisher nur in wenigen Studien durchgeführt worden. In einer Studie an sechs amnestischen Patienten infolge von Hypoxie wurden sowohl Gedächtnisdefizite für die spatialen Bezüge von Gegenständen eines virtuellen Raumes als auch Gedächtnisdefizite für nicht-räumliche Assoziationen zwischen Gesichtern und Landschaften gefunden [Hannula et al., 2006]. Demgegenüber machten Henke et al. an einem Patienten mit bilateralen Läsionen des MTL nach Vergiftung mit Kohlenmonoxid die interessante Beobachtung, dass es nach initial schwerer, globaler Amnesie zu einer selektiven Restitution von Gedächtnisfunktionen kam. So erlangte der Patient die Fähigkeit nicht-räumliche Assoziationen zu erlernen nach einigen Monaten wieder, wohingegen das Gedächtnisdefizit für räumliche Assoziationen persistierte [Henke et al., 1999a]. Die Ergebnisse der hier präsentierten Studie stimmen mit dieser Beobachtung überein und deuten darauf hin, dass es womöglich die räumliche Komponente eines assoziativen Stimulus ist, die dazu beiträgt, dass die HF einen essentiellen Beitrag zur Gedächtnisbildung leistet.

Untermuert wird diese Hypothese auch durch Ergebnisse aus funktionell-bildgebenden Studien. Hier wurde eine hippokampale Aktivierung an gesunden Patienten, welche eine „Delayed-match-to-sample“-Aufgabe mit räumlichen und nicht-räumlichen Assoziationen durchführten, ausschließlich für Paradigmen gefunden, die das Speichern von Assoziationen mit spatialer Komponente voraussetzten [Piekema et al., 2006]. Dabei wurden in der von Piekema konzipierten Studie farbige Zahlen als Stimulusmaterial verwandt, welche bezüglich ihres Aufbaus dem Stimulusmaterial der hier vorgestellten Experimente gleichen. Auch die Ergebnisse aus Studien, die mit Gedächtnisparadigmen arbeiteten, in denen virtuelle Landschaften und somit komplexeres Stimulusmaterial benutzt wurde, kamen zu dem Ergebnis, dass die HF in

der Verarbeitung räumlicher Assoziationen eine besondere Rolle spielt. So untersuchten Kumaran und Maguire gesunde Probanden und verglichen das Muster der Gehirnaktivierung bei der Navigation in einem räumlichen Netzwerk mit dem Muster der Gehirnaktivierung bei der Navigation in einem sozialen Netzwerk. Sie fanden eine hippocampale Aktivierung ausschließlich bei der virtuellen Navigation innerhalb des spatialen Netzwerkes und somit für räumliche Assoziationen, nicht jedoch bei der virtuellen Navigation innerhalb des sozialen Netzwerkes oder für die mentale Vorstellung von räumlichen (z.B. virtuelle Vorstellung eines Gebäudes) oder ihr soziales Netzwerk (z.B. Gesicht eines Freundes) betreffenden Einzelinformationen (Kumaran und Maguire, 2005).

Hartley et al. testeten in einer Studie an fünf Patienten mit MTL-Läsionen unterschiedlichen Ausmaßes sowohl die Perzeption als auch das Kurzzeitgedächtnis für die topographische Anordnung einzelner Elemente sowie für nicht-räumliche Elemente (Lichtverhältnisse, Farbe der Vegetation, Wolken) einer virtuellen Landschaftsszene. Patienten mit Läsionen der HF zeigten Defizite in der topographischen Kurzzeitgedächtnisaufgabe nicht jedoch in der Gedächtnisaufgabe, in der die nicht-räumlichen Elemente erinnert werden sollten. Die Autoren schlossen aus diesen Ergebnissen, dass die HF vor allem für die Verarbeitung allozentrischer, also vom Standpunkt des Betrachters unabhängiger, topographischer Bezüge unserer Umwelt bedeutsam ist [Hartley et al., 2007].

Auch wenn in Betracht gezogen werden muss, dass die Gedächtnisprozesse für die Verarbeitung des einfachen Stimulusmaterials unserer Experimente und dem von Piekema [2006] nicht direkt mit der Verarbeitung des komplexen Stimulusmaterials der beiden eben zitierten Studien [Hartley et al., 2007; Kumaran und Maguire, 2005] verglichen werden können, deuten die Ergebnisse dieser Studien und unserer Studie darauf hin, dass die HF nicht für die Verarbeitung von „Inter-Item“-Assoziationen allgemein zuständig ist, sondern dass die räumliche Komponente assoziativer Informationen eine Beteiligung der HF für deren korrekte Verarbeitung voraussetzt. Dabei deuten unsere Ergebnisse darauf hin, dass sich dieser Befund nicht nur auf die Prozessierung von spatialen „Inter-Item“-Assoziationen beschränkt, sondern auch für „Intra-Item“-Assoziationen gilt, sofern diese eine räumliche Komponente beinhalten.

Es gibt jedoch auch andere Ansätze, das hier gefundene Defizit der Patienten für visuo-spatiale Assoziationen zu erklären. Was unterscheidet die räumliche

Assoziationsbedingung von den beiden nicht-räumlichen Assoziationsbedingungen? Räumliche Stimuli werden in Relation zu anderen Stimuli, zu ihrer Umgebung und in der Relation zur Retina des Betrachters wahrgenommen [Banta und Lavenex, 2009; Colby, 1998]. Verglichen mit räumlichen Stimuli zeichnen sich nicht-räumliche Stimuli, wie die in unseren Experimenten verwendeten Formen oder Buchstaben, durch einen geringeren Anteil an assoziativem Informationsgehalt aus. Die Hypothese, dass das Ausmaß hippokampaler Beiträge zum assoziativen Gedächtnis von der Quantität des assoziativen Informationsgehalts abhängt, wurde in einer von Staresina und Davachi [2008] veröffentlichten Studie aufgestellt. In einer funktionell-bildgebenden Studie an gesunden Probanden fanden sie eine Korrelation zwischen dem Grad des assoziativen Informationsgehaltes und der hippokampalen Aktivierung [Staresina und Davachi, 2008]. Unter der Annahme, dass der absolute assoziative Informationsgehalt des Stimulusmaterials mit dem Grad der hippokampalen Aktivierung korreliert, könnte man bezogen auf die hier vorgestellten Experimente folgern, dass das auffällig gewordene Gedächtnisdefizit in der visuo-spatialen Assoziationsbedingung durch ein größeres Ausmaß an assoziativem Informationsgehalt erklärt werden könnte. Da jedoch auch die spatiale Einzelbedingung durch die räumlichen Bezüge der einzelnen grauen Quadrate einen im Vergleich mit den anderen Einzelbedingungen höheren assoziativen Informationsgehalt aufweist, hätten auch signifikante Defizite in der Testleistung der Patienten in der spatialen Einzelbedingung auffällig werden müssen.

Es kann somit gefolgert werden, dass das auffällig gewordene Gedächtnisdefizit der hier vorgestellten Patienten in der visuo-spatialen Assoziationsbedingung nicht durch einen größeren Grad an assoziativem Informationsgehalt erklärt werden kann, sondern mit der Tatsache, dass die Verknüpfung einer visuellen Information (Farbe) mit einer räumlichen Information (Position) erinnert werden musste.

#### **4.7 Assoziatives versus allozentrisches Raumgedächtnis**

Auch wenn wir in der Diskussion unserer Ergebnisse bisher davon ausgegangen sind, dass das hier gefundene Gedächtnisdefizit für visuo-spatiale Assoziationen eine prädominante Rolle der HF in der Verarbeitung von „Intra-Item“-Assoziationen zwischen visueller und räumlicher Information nahe legt, muss noch eine weitere Annahme in Betracht gezogen werden. Räumliche Informationen können mittels verschiedener

Strategien im Gedächtnis gespeichert werden. Zum einen können räumliche Informationen im Verhältnis zur eigenen Körperposition gespeichert werden (egozentrisch). Zum anderen können räumliche Informationen in einer von der eigenen Körperposition unabhängigen Weise gespeichert werden, indem der Betrachter die Positionen einzelner Gegenstände einer zu erinnernden Umgebung untereinander in Beziehung setzt (allozentrisch) [Banta und Lavenex, 2009; Colby, 1998]. Dabei haben Läsionsstudien an Primaten [Lavenex et al., 2007; Lavenex et al., 2006], sowie Studien an humanen Probanden zeigen können [Bohbot et al., 2004; Holdstock et al., 2000; Parslow et al., 2004; Zaehle et al., 2007], dass allozentrische Strategien von der Integrität der HF abhängen, wobei egozentrische Strategien auf die Integrität extrahippokampaler Strukturen angewiesen sind [Burgess, 2006; Weniger et al., 2009a; Weniger et al., 2009b].

Es wird weiter angenommen, dass es keine strikte Trennung bezüglich der verwendeten Strategien gibt und dass beide Strategien ergänzend genutzt werden, um räumliche Stimuli zu speichern. Gemäß diesem „Two-System Model“ tragen neben einer transienten aktionsorientierten egozentrischen Strategie, mit deren Hilfe die Objekte der Umgebung in Relation zur eigenen Person wahrgenommen werden, eine persistierende allozentrische Strategie, welche die Objekte der Umgebung untereinander und zur Umgebung selber in Beziehung setzt, zum Raumgedächtnis bei [Burgess, 2006; Waller und Hodgson, 2006].

Dies mag auch für die in unseren Experimenten verwendeten Stimuli gelten, wobei es denkbar wäre, dass es für die räumliche Einzelbedingung nicht zwingend notwendig ist auf beide Strategien zurück zu greifen. Vielmehr ist es möglich, dass die Probanden die hier präsentierten Einzelstimuli nicht einzeln und in ihrer Relation zueinander, sondern in ihrer Gesamtheit als eine aus mehreren einzelnen Stimuli zusammengesetzte Einheit im räumlichen Bezug zur eigenen Person gespeichert haben. Eine egozentrische Strategie könnte für die spatiale Assoziationsbedingung, in der die Probanden mehrere farbige Stimuli in unterschiedlichen Positionen speichern mussten, möglicherweise nicht genügen. Dies würde für die erfolgreiche Lösung dieser Gedächtnisaufgabe bedeuten, dass mehrere farbige Stimuli in Relation zur eigenen Position gespeichert werden müssten, was die Kapazität der extrahippokampalen und für die Verarbeitung egozentrischer Rauminformationen zuständiger Strukturen überschreiten könnte und

die Anwendung einer von der HF abhängigen allozentrischen Strategie voraussetzen könnte.

Banta Lavenex und Lavenex haben in einem kürzlich veröffentlichten Review die Vermutung geäußert, dass egozentrische Strategien in einigen Versuchsanordnungen dazu beigetragen haben könnten, signifikante spatiale Gedächtnisdefizite im Primatenmodell zu maskieren [Banta und Lavenex, 2009]. So könnte übertragen auf die hier vorgestellten Ergebnisse angenommen werden, dass eine nicht von der HF abhängige egozentrische Strategie zur erfolgreichen Speicherung der spatialen Einzelbedingung genügt, wohingegen bei der spatialen Assoziationsbedingung eine von der HF abhängige Strategie angewandt werden muss. Dies könnte auch für vorherige Studien, die ein Gedächtnisdefizit für visuo-spatiale Assoziationen an Patienten mit hippokampalen Läsionen gefunden haben, zutreffen [Braun et al., 2008; Finke et al., 2008; Hartley et al., 2007; Olson et al., 2006a; Olson et al., 2006b; Owen et al., 1995]. Dieser Vermutung nach wäre nicht die Assoziation zwischen räumlicher und visueller Information entscheidend, ob die HF einen relevanten Beitrag zur Gedächtnisleistung beiträgt, sondern eher die Tatsache, ob die räumliche Anordnung der Stimuli in Relation zur eigenen Körperposition wahrgenommen werden kann und somit eine von extrahippokampalen Strukturen abhängige egozentrische Strategie greift oder ob die Relation der Stimuli zu den sie umgebenden Strukturen bedeutsam ist und somit eine von der HF abhängige allozentrische Strategie herangezogen werden muss.

#### **4.8 Schlussfolgerung**

In der Zusammenschau der oben diskutierten Aspekte sprechen die hier vorgestellten Ergebnisse dafür, dass die rechte HF keine vom Stimulusmaterial unabhängige supramodale Rolle für assoziatives Gedächtnis beim Menschen spielt, sondern eine im Einklang mit der „Cognitive Map Theory“ bestehende vornehmliche Bedeutung für Assoziationen mit räumlicher Information hat.

Weiterführende experimentelle Arbeiten mit räumlichen und nicht-räumlichen Gedächtnisparadigmen an größeren Patientenkollektiven mit unilateralen im Erwachsenenalter erworbenen Läsionen des MTL könnten klären, inwieweit die Materialspezifität für Assoziationen mit räumlicher Information für die HF allgemein gilt

und inwieweit spezielle assoziative Gedächtnisinhalte von der linken oder rechten HF abhängen.

Daneben bleibt zu klären, ob das Defizit für visuo-spatiale Informationen Ausdruck einer fehlerhaften Assoziation zwischen spatialer und nicht-spatialer Information ist (wie der visuellen Information Farbe in unserem Experiment) oder ob dieses Defizit auf die Verarbeitung räumlicher Bezüge im Allgemeinen zurückzuführen ist. Die letzte Vermutung wäre mit der „Cognitive Map Theory“ [Burgess et al., 2002; O'Keefe und Nadel, 1978] und mit Ergebnissen aus tierexperimentellen Studien an Primaten vereinbar, die dem Hippokampus eine zentrale Rolle in der Verarbeitung allozentrischer Rauminformation zuschreiben [Banta und Lavenex, 2009]. Zur genaueren Eingrenzung dieser Frage könnten weitere experimentelle Arbeiten an Patienten mit fokalen Läsionen des MTL beitragen, deren korrekte Durchführung eindeutig eine vom Betrachter unabhängige allozentrische Strategie für spatiale Assoziationen erfordert.



## 5 Zusammenfassung

Es ist Konsens in den Kognitiven Neurowissenschaften, dass der menschliche mediale Temporallappen (MTL) eine essentielle Struktur für Gedächtnis ist. Ergebnisse aus Tierexperimenten und Studien am Menschen deuten auf eine funktionale Spezialisierung einzelner MTL-Subregionen hin. Auch wenn eine klare Zuordnung einzelner Gedächtnisfunktionen zu bestimmten anatomischen Strukturen des MTL noch diskutiert wird, postulieren die meisten Theorien, dass die Hippokampale Formation (HF) innerhalb des MTL eine besondere Rolle für die Integration und Verknüpfung verschiedener Informationen zu „assoziativen“ Gedächtnisinhalten spielt.

Als eine der ersten Theorien zur Funktion der HF postuliert die „Cognitive Map Theory“, dass der HF eine vornehmliche Rolle für die Verarbeitung und Assoziation räumlicher Informationen zukommt. Diese Annahme wird durch Gedächtnisdefizite für visuell-räumliche Assoziationen bei Patienten mit Läsionen des MTL untermauert. Andererseits sprechen sowohl Verhaltensstudien an Patienten mit Läsionen des MTL als auch funktionell-bildgebende Studien für eine mögliche Rolle der HF für nicht-räumliche visuelle und verbale assoziative Gedächtnisinhalte. Diese Befunde sind somit eher mit der „Relational Processing Theory“ vereinbar, die der HF eine allgemeine Rolle für die Verknüpfung unterschiedlicher Informationsqualitäten zuschreibt. Da es bislang nur wenige Studien gibt, die die Beiträge der HF für räumliche und nicht-räumliche Assoziationen direkt verglichen haben, ist die Frage einer Spezialisierung der HF für räumliche assoziative Informationen gegenwärtig weitgehend ungeklärt.

Ziel der hier vorgestellten Arbeit ist es daher, die Rolle des MTL für assoziatives Gedächtnis in Abhängigkeit vom Stimulusmaterial zu untersuchen. Dazu wurden sechs Patienten mit rechtsseitigen postchirurgischen Läsionen des MTL, die weitgehend selektiv die HF betrafen, und zehn gesunde Kontrollprobanden untersucht. Die Versuchspersonen führten sieben Gedächtnisaufgaben („Delayed-match-to-sample“-Paradigmen, DMTS) durch. Bei der hier durchgeführten Variante wurden dem Probanden initial mehrere Gedächtnisstimuli präsentiert. Nach einer variablen Gedächtnisphase von 900 oder 5000 ms Dauer erfolgte die Präsentation eines Teststimulus und die Versuchsperson entschied, ob der Teststimulus unter den zu

erinnernden Gedächtnisstimuli war („match“) oder nicht („non-match“). Es wurden sieben DMTS-Varianten durchgeführt, um Gedächtnis für non-assoziative Stimuli mit den Qualitäten Farbe, Form, Position und Buchstabe sowie Gedächtnis für assoziative Stimuli mit den Qualitäten Farbe-Form, Farbe-Buchstabe und Farbe-Position zu testen. Es wurde untersucht, ob sich Unterschiede in der Gedächtnisleistung in den einzelnen Paradigmen zwischen Patienten und Kontrollprobanden ergaben.

Der Vergleich zwischen Patienten- und Kontrollgruppe in den non-assoziativen Paradigmen erbrachte keine signifikanten Unterschiede in der Testleistung. Während es in den non-spatialen Assoziationsbedingungen (Farbe-Form und Farbe-Buchstabe) ebenfalls keine signifikanten Unterschiede in der Testleistung zwischen Patienten- und Kontrollgruppe gab, zeigte sich ein signifikanter Einfluss des Faktors Gruppenzugehörigkeit auf die Testleistung in der räumlichen Assoziationsbedingung, mit einer signifikanten Verschlechterung der Testleistung bei einer Gedächtnisphase von 5000 ms Dauer im Vergleich zu den Kontrollen. Dieses Gedächtnisdefizit der Patienten war weitgehend unabhängig von der Anzahl der zu remembernden Gedächtnisstimuli, so dass das Defizit nicht zwanglos durch die größere Komplexität des assoziativen Stimulusmaterials zu erklären ist. Diese Befunde lassen sich daher am besten durch eine Spezialisierung des MTL für räumlich-assoziative Gedächtnisinhalte erklären.

Die hier vorgestellte Studie leistet somit einen Beitrag zur genaueren Charakterisierung der Rolle des MTL für assoziatives Gedächtnis beim Menschen. Die Ergebnisse liefern zum einen einen weiteren Beleg für die Hypothese, dass die von der HF abhängigen Gedächtnisprozesse assoziativer Natur sind, zum anderen sprechen sie klar für einen differentiellen Beitrag einzelner MTL-Subregionen zu assoziativem Gedächtnis beim Menschen. Im Einklang mit der „Cognitive Map Theory“ sprechen die Befunde für eine vornehmliche Rolle der HF für assoziative Gedächtnisinhalte mit räumlicher Information und gegen eine vom Stimulusmaterial weitgehend unabhängige „supramodale“ Rolle der HF für Gedächtnis, wie sie in der „Relational Processing Theory“ postuliert wird. Der Beitrag einzelner MTL-Subregionen zu visuellem Gedächtnis scheint somit sowohl vom Assoziationsgehalt als auch von der Art des zu remembernden Stimulusmaterials abzuhängen.

## Literatur

Abrahams, S., Pickering, A., Polkey, C.E. et al. (1997). Spatial memory deficits in patients with unilateral damage to the right hippocampal formation. *Neuropsychologia* 35, 11-24.

Aggleton, J.P., Shaw, C. und Gaffan, E.A. (1992). The performance of postencephalitic amnesic subjects on two behavioural tests of memory: concurrent discrimination learning and delayed matching-to-sample. *Cortex* 28, 359-372.

Altman, D. (1991). *Practical Statistics for Medical Research* (London: Chapman & Hall).

Alvarez, P., Zola-Morgan, S. und Squire, L.R. (1994). The animal model of human amnesia: long-term memory impaired and short-term memory intact. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 91, 5637-5641.

Astur, R.S., Taylor, L.B., Mamelak, A.N. et al. (2002). Humans with hippocampus damage display severe spatial memory impairments in a virtual Morris water task. *Behav Brain Res* 132, 77-84.

Banta, L.P. und Lavenex, P. (2009). Spatial memory and the monkey hippocampus: not all space is created equal. *Hippocampus* 19, 8-19.

Barbas, H. (2000). Connections underlying the synthesis of cognition, memory and emotion in primate prefrontal cortices. *Brain Res Bull* 52, 319-330.

Bechterew, W.v. (1900). Demonstration eines Gehirns mit Zerstörung der vorderen und inneren Theile der Hirnrinde beider Schläfenlappen. *Neurologisches Zentralblatt* 19, 990-991.

Bernasconi, N., Duchesne, S., Janke, A. et al. (2004). Whole-brain voxel-based statistical analysis of gray matter and white matter in temporal lobe epilepsy. *Neuroimage* 23, 717-723.

Bernhardt, B.C., Worsley, K.J., Kim, H. et al. (2009). Longitudinal and cross-sectional analysis of atrophy in pharmaco-resistant temporal lobe epilepsy. *Neurology* 72, 1747-1754.

- Bird, C.M. und Burgess, N. (2008). The hippocampus and memory: insights from spatial processing. *Nat Rev Neurosci* 9, 182-194.
- Bohbot, V.D., Iaria, G. und Petrides, M. (2004). Hippocampal function and spatial memory: evidence from functional neuroimaging in healthy participants and performance of patients with medial temporal lobe resections. *Neuropsychology* 18, 418-425.
- Bohbot, V.D., Kalina, M., Stepankova, K. et al. (1998). Spatial memory deficits in patients with lesions to the right hippocampus and to the right parahippocampal cortex. *Neuropsychologia* 36, 1217-1238.
- Bonilha, L., Rorden, C., Appenzeller, S. et al. (2006). Gray matter atrophy associated with duration of temporal lobe epilepsy. *Neuroimage* 32, 1070-1079.
- Braun, M., Finke, C., Ostendorf, F. et al. (2008). Reorganization of associative memory in humans with long-standing hippocampal damage. *Brain* 131, 2742-2750.
- Brown, M.W. und Aggleton, J.P. (2001). Recognition memory: what are the roles of the perirhinal cortex and hippocampus? *Nat.Rev.Neurosci.* 2, 51-61.
- Buffalo, E.A., Reber, P.J. und Squire, L.R. (1998). The human perirhinal cortex and recognition memory. *Hippocampus* 8, 330-339.
- Burgess, N. (2006). Spatial memory: how egocentric and allocentric combine. *Trends Cogn Sci* 10, 551-557.
- Burgess, N., Maguire, E.A. und O'Keefe, J. (2002). The human hippocampus and spatial and episodic memory. *Neuron* 35, 625-641.
- Caine, D. und Watson, J.D. (2000). Neuropsychological and neuropathological sequelae of cerebral anoxia: a critical review. *J.Int.Neuropsychol.Soc.* 6, 86-99.
- Cascino, G.D. (2009). Temporal lobe epilepsy is a progressive neurologic disorder: Time means neurons! *Neurology* 72, 1718-1719.
- Cavada, C., Company, T., Tejedor, J. et al. (2000). The anatomical connections of the macaque monkey orbitofrontal cortex. A review. *Cereb Cortex* 10, 220-242.

- Cavada, C. und Goldman-Rakic, P.S. (1989). Posterior parietal cortex in rhesus monkey: I. Parcellation of areas based on distinctive limbic and sensory corticocortical connections. *J.Comp Neurol.* 287, 393-421.
- Cave, C.B. und Squire, L.R. (1992). Intact verbal and nonverbal short-term memory following damage to the human hippocampus. *Hippocampus* 2, 151-163.
- Clark, R.E., West, A.N., Zola, S.M. et al. (2001). Rats with lesions of the hippocampus are impaired on the delayed nonmatching-to-sample task. *Hippocampus* 11, 176-186.
- Cohen, N.J. und Eichenbaum, H. (1993). *Memory, amnesia and the hippocampal system.* (Cambridge: MIT Press).
- Cohen, N.J., Ryan, J., Hunt, C. et al. (1999). Hippocampal system and declarative (relational) memory: summarizing the data from functional neuroimaging studies. *Hippocampus* 9, 83-98.
- Cohen, N.J. und Squire, L.R. (1980). Preserved learning and retention of pattern-analyzing skill in amnesia: dissociation of knowing how and knowing that. *Science* 210, 207-210.
- Colby, C.L. (1998). Action-oriented spatial reference frames in cortex. *Neuron* 20, 15-24.
- Concha, L., Beaulieu, C., Wheatley, B.M. et al. (2007). Bilateral white matter diffusion changes persist after epilepsy surgery. *Epilepsia* 48, 931-940.
- Corkin, S. (2001). Beware of frontal lobe deficits in hippocampal clothing. *Trends Cogn Sci* 5, 321-323.
- Corkin, S., Amaral, D.G., Gonzalez, R.G. et al. (1997). H. M.'s medial temporal lobe lesion: findings from magnetic resonance imaging. *J.Neurosci.* 17, 3964-3979.
- Crane, J. und Milner, B. (2005). What went where? Impaired object-location learning in patients with right hippocampal lesions. *Hippocampus* 15, 216-231.
- Davachi, L. (2006). Item, context and relational episodic encoding in humans. *Curr.Opin.Neurobiol.* 16, 693-700.

- Davachi, L., Mitchell, J.P. und Wagner, A.D. (2003). Multiple routes to memory: distinct medial temporal lobe processes build item and source memories. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100, 2157-2162.
- Duzel, E., Habib, R., Rotte, M. et al. (2003). Human hippocampal and parahippocampal activity during visual associative recognition memory for spatial and nonspatial stimulus configurations. *J.Neurosci.* 23, 9439-9444.
- Duzel, E., Schiltz, K., Solbach, T. et al. (2006). Hippocampal atrophy in temporal lobe epilepsy is correlated with limbic systems atrophy. *J Neurol* 253, 294-300.
- Ebbinghaus, H. (1885). *Über das Gedächtnis: Untersuchungen zur experimentellen Psychologie.* Neuauflage, 1992 (Darmstadt: Wissenschaftliche Buchgesellschaft).
- Eichenbaum, H. (2004). Hippocampus: cognitive processes and neural representations that underlie declarative memory. *Neuron* 44, 109-120.
- Eichenbaum, H. und Cohen, N.J. (2001). *From conditioning to conscious recollection: Memory systems of the brain* (Oxford, United Kingdom: Oxford University Press).
- Eichenbaum, H., Yonelinas, A.P. und Ranganath, C. (2007). The medial temporal lobe and recognition memory. *Annu.Rev.Neurosci.* 30, 123-152.
- Feigenbaum, J.D., Polkey, C.E. und Morris, R.G. (1996). Deficits in spatial working memory after unilateral temporal lobectomy in man. *Neuropsychologia* 34, 163-176.
- Finke, C., Braun, M., Ostendorf, F. et al. (2008). The human hippocampal formation mediates short-term memory of colour-location associations. *Neuropsychologia* 46, 614-623.
- Flourens, P. (1824). *Recherches expérimentales sur les Propriétés et les Fonctions du Système Nerveux dans les Animaux Vertébrés* (Paris: Chez Crevot).
- Funahashi, S., Bruce, C.J. und Goldman-Rakic, P.S. (1993). Dorsolateral prefrontal lesions and oculomotor delayed-response performance: evidence for mnemonic "scotomas". *J.Neurosci.* 13, 1479-1497.
- Fuster, J.M. und Alexander, G.E. (1971). Neuron activity related to short-term memory. *Science* 173, 652-654.

- Gabrieli, J.D. (1998). Cognitive neuroscience of human memory. *Annu Rev Psychol* 49, 87-115.
- Gall, F.J. und Spurzheim, G. (1810). *Anatomie et Physiologie du Système Nerveux en Général, et du Cerveau en Particulier, avec des Observations sur la Possibilité de Reconnoitre Plusieurs Dispositions Intellectuelles et Morales de l'Homme et des Animaux, par la Configuration de leurs Têtes* (Paris: Schoell).
- Giovanello, K.S., Verfaellie, M. und Keane, M.M. (2003). Disproportionate deficit in associative recognition relative to item recognition in global amnesia. *Cogn Affect.Behav.Neurosci.* 3, 186-194.
- Gleissner, U., Sassen, R., Schramm, J. et al. (2005). Greater functional recovery after temporal lobe epilepsy surgery in children. *Brain* 128, 2822-2829.
- Glikmann-Johnston, Y., Saling, M.M., Chen, J. et al. (2008). Structural and functional correlates of unilateral mesial temporal lobe spatial memory impairment. *Brain* 131, 3006-3018.
- Gold, J.J., Smith, C.N., Bayley, P.J. et al. (2006). Item memory, source memory, and the medial temporal lobe: concordant findings from fMRI and memory-impaired patients. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 103, 9351-9356.
- Goldman-Rakic, P.S. (1988). Topography of cognition: parallel distributed networks in primate association cortex. *Annu.Rev.Neurosci.* 11, 137-156.
- Goldman-Rakic, P.S., Selemon, L.D. und Schwartz, M.L. (1984). Dual pathways connecting the dorsolateral prefrontal cortex with the hippocampal formation and parahippocampal cortex in the rhesus monkey. *Neuroscience* 12, 719-743.
- Graham, K.S., Scahill, V.L., Hornberger, M. et al. (2006). Abnormal categorization and perceptual learning in patients with hippocampal damage. *J.Neurosci.* 26, 7547-7554.
- Grubb, N.R., Fox, K.A., Smith, K. et al. (2000). Memory impairment in out-of-hospital cardiac arrest survivors is associated with global reduction in brain volume, not focal hippocampal injury. *Stroke* 31, 1509-1514.
- Hannula, D.E., Tranel, D. und Cohen, N.J. (2006). The long and the short of it: relational memory impairments in amnesia, even at short lags. *J.Neurosci.* 26, 8352-8359.

- Hartley, T., Bird, C.M., Chan, D. et al. (2007). The hippocampus is required for short-term topographical memory in humans. *Hippocampus* 17, 34-48.
- Hebb, D.O. (1949). *The organization of behavior: A neuropsychological theory* (New York: Wiley).
- Henke, K., Buck, A., Weber, B. et al. (1997). Human hippocampus establishes associations in memory. *Hippocampus* 7, 249-256.
- Henke, K., Kroll, N.E., Behnia, H. et al. (1999a). Memory lost and regained following bilateral hippocampal damage. *J.Cogn Neurosci.* 11, 682-697.
- Henke, K., Weber, B., Kneifel, S. et al. (1999b). Human hippocampus associates information in memory. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 96, 5884-5889.
- Hermann, B.P., Wyler, A.R., Somes, G. et al. (1992). Pathological status of the mesial temporal lobe predicts memory outcome from left anterior temporal lobectomy. *Neurosurgery* 31, 652-656; discussion 656-657.
- Holdstock, J.S., Mayes, A.R., Cezayirli, E. et al. (2000). A comparison of egocentric and allocentric spatial memory in a patient with selective hippocampal damage. *Neuropsychologia* 38, 410-425.
- Holdstock, J.S., Shaw, C. und Aggleton, J.P. (1995). The performance of amnesic subjects on tests of delayed matching-to-sample and delayed matching-to-position. *Neuropsychologia* 33, 1583-1596.
- Horn, W. (1983). *Leistungsprüfsystem* (Göttingen, Germany: Hogrefe Verlag).
- Insausti, R. und Amaral, D.G. (2004). Hippocampal Formation. In *The human nervous system*, G. Paxinos und J. Mai, eds. (Amsterdam, The Netherlands: Elsevier Academic Press), pp. 871-915.
- Insausti, R., Juottonen, K., Soininen, H. et al. (1998). MR volumetric analysis of the human entorhinal, perirhinal, and temporopolar cortices. *AJNR Am J Neuroradiol* 19, 659-671.
- Insausti, R., Tunon, T., Sobreviela, T. et al. (1995). The human entorhinal cortex: a cytoarchitectonic analysis. *J Comp Neurol* 355, 171-198.



- James, W. (1890). *The Principles of Psychology*. Neuauflage, 1950 (New York: Dover Publications.).
- Jokeit, H., Seitz, R.J., Markowitsch, H.J. et al. (1997). Prefrontal asymmetric interictal glucose hypometabolism and cognitive impairment in patients with temporal lobe epilepsy. *Brain* 120 ( Pt 12), 2283-2294.
- Kessels, R.P., Hendriks, M., Schouten, J. et al. (2004). Spatial memory deficits in patients after unilateral selective amygdalohippocampectomy. *J Int Neuropsychol Soc* 10, 907-912.
- Konkel, A., Warren, D.E., Duff, M.C. et al. (2008). Hippocampal amnesia impairs all manner of relational memory. *Front Hum. Neurosci.* 2, 15.
- Kroll, N.E.A., Knight, R.T., Metcalfe, J. et al. (1996). Cohesion failure as a source of memory illusions. *J Mem Lang* 35, 176-196.
- Kubota, K. und Niki, H. (1971). Prefrontal cortical unit activity and delayed alternation performance in monkeys. *J. Neurophysiol.* 34, 337-347.
- Kumaran, D. und Maguire, E.A. (2005). The human hippocampus: cognitive maps or relational memory? *J. Neurosci.* 25, 7254-7259.
- Lashley, K. (1929). *Brain Mechanisms and Intelligence: A quantitative study of injuries to the Brain* (Chicago: Univ. Chicago Press).
- Lavenex, P. und Amaral, D.G. (2000). Hippocampal-neocortical interaction: a hierarchy of associativity. *Hippocampus* 10, 420-430.
- Lavenex, P., Lavenex, P.B. und Amaral, D.G. (2007). Spatial relational learning persists following neonatal hippocampal lesions in macaque monkeys. *Nat. Neurosci.* 10, 234-239.
- Lavenex, P.B., Amaral, D.G. und Lavenex, P. (2006). Hippocampal lesion prevents spatial relational learning in adult macaque monkeys. *J. Neurosci.* 26, 4546-4558.
- Lee, A.C., Buckley, M.J., Pegman, S.J. et al. (2005). Specialization in the medial temporal lobe for processing of objects and scenes. *Hippocampus* 15, 782-797.

- Lehn, H., Steffenach, H.A., van Strien, N.M. et al. (2009). A specific role of the human hippocampus in recall of temporal sequences. *J Neurosci* 29, 3475-3484.
- Lehrl, S. (2005). *Mehrfach-Wortschatz-Intelligenztest* (Göttingen, Germany: Hogrefe-Verlag).
- Liu, R.S., Lemieux, L., Bell, G.S. et al. (2005). Cerebral damage in epilepsy: a population-based longitudinal quantitative MRI study. *Epilepsia* 46, 1482-1494.
- Luo, J. und Niki, K. (2005). Does hippocampus associate discontinuous events? Evidence from event-related fMRI. *Hippocampus* 15, 141-148.
- Macmillan, N.A. und Creelmann, C.D. (2005). *Detection Theory* (Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum Associates).
- Mai, J., Assheuer, J. und Paxinos, G. (2004). *Atlas of the human brain* (Amsterdam, The Netherlands: Elsevier Academic Press).
- Mai, J., Assheuer, J., & Paxinos, G. (2004). *Atlas of the human brain*. Amsterdam, TheNetherlands:ElsevierAcademicPress.
- Malkova, L. und Mishkin, M. (2003). One-trial memory for object-place associations after separate lesions of hippocampus and posterior parahippocampal region in the monkey. *J.Neurosci.* 23, 1956-1965.
- Marsh, L., Morrell, M.J., Shear, P.K. et al. (1997). Cortical and hippocampal volume deficits in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 38, 576-587.
- Martin, R.C., Kretzmer, T., Palmer, C. et al. (2002). Risk to verbal memory following anterior temporal lobectomy in patients with severe left-sided hippocampal sclerosis. *Arch Neurol* 59, 1895-1901.
- Mayes, A., Montaldi, D. und Migo, E. (2007). Associative memory and the medial temporal lobes. *Trends Cogn Sci.* 11, 126-135.
- Mayes, A.R., Holdstock, J.S., Isaac, C.L. et al. (2004). Associative recognition in a patient with selective hippocampal lesions and relatively normal item recognition. *Hippocampus* 14, 763-784.

- Miller, E.K., Erickson, C.A. und Desimone, R. (1996). Neural mechanisms of visual working memory in prefrontal cortex of the macaque. *J Neurosci* 16, 5154-5167.
- Milner, B. (1962). Les troubles de la mémoire accompagnant des lésions hippocampiques bilatérales. In *Physiologie de l'hippocampe*, P. Passouant, ed. (Paris: Centre National de la Recherche Scientifique).
- Milner, B. (1968). Further analysis of the hippocampal amnesic syndrome: 14-year follow-up study of H.M. *Neuropsychologia* 6 215 - 234.
- Mishkin, M. (1982). A memory system in the monkey. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 298, 83-95.
- Murray, E.A., Bussey, T.J. und Saksida, L.M. (2007). Visual perception and memory: a new view of medial temporal lobe function in primates and rodents. *Annu.Rev.Neurosci.* 30, 99-122.
- Nichols, E.A., Kao, Y.C., Verfaellie, M. et al. (2006). Working memory and long-term memory for faces: Evidence from fMRI and global amnesia for involvement of the medial temporal lobes. *Hippocampus* 16, 604-616.
- O'Keefe, J. und Nadel, L. (1978). *The hippocampus as a cognitive map*. (Oxford: Clarendon Press).
- Olson, I.R., Moore, K.S., Stark, M. et al. (2006a). Visual working memory is impaired when the medial temporal lobe is damaged. *J Cogn Neurosci* 18, 1087-1097.
- Olson, I.R., Page, K., Moore, K.S. et al. (2006b). Working memory for conjunctions relies on the medial temporal lobe. *J.Neurosci.* 26, 4596-4601.
- Owen, A.M., Milner, B., Petrides, M. et al. (1996). Memory for object features versus memory for object location: a positron-emission tomography study of encoding and retrieval processes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93, 9212-9217.
- Owen, A.M., Sahakian, B.J., Semple, J. et al. (1995). Visuo-spatial short-term recognition memory and learning after temporal lobe excisions, frontal lobe excisions or amygdalo-hippocampectomy in man. *Neuropsychologia* 33, 1-24.
- Parkinson, J.K., Murray, E.A. und Mishkin, M. (1988). A selective mnemonic role for the hippocampus in monkeys: memory for the location of objects. *J.Neurosci.* 8, 4159-4167.

- Parslow, D.M., Rose, D., Brooks, B. et al. (2004). Allocentric spatial memory activation of the hippocampal formation measured with fMRI. *Neuropsychology* 18, 450-461.
- Pawlow, I.P. (1927). *Conditioned reflexes* (London: Oxford University Press).
- Penfield, W. und Milner, B. (1958). Memory deficit produced by bilateral lesions in the hippocampal zone. *AMA Arch Neurol Psychiatry* 79, 475-497.
- Piekema, C., Fernandez, G., Postma, A. et al. (2007). Spatial and non-spatial contextual working memory in patients with diencephalic or hippocampal dysfunction. *Brain Res.* 1172, 103-109.
- Piekema, C., Kessels, R.P., Mars, R.B. et al. (2006). The right hippocampus participates in short-term memory maintenance of object-location associations. *Neuroimage.* 33, 374-382.
- Postle, B.R., Berger, J.S., Taich, A.M. et al. (2000a). Activity in human frontal cortex associated with spatial working memory and saccadic behavior. *J Cogn Neurosci* 12 Suppl 2, 2-14.
- Postle, B.R., Stern, C.E., Rosen, B.R. et al. (2000b). An fMRI investigation of cortical contributions to spatial and nonspatial visual working memory. *Neuroimage* 11, 409-423.
- Ranganath, C. und Blumenfeld, R.S. (2005). Doubts about double dissociations between short- and long-term memory. *Trends Cogn Sci.* 9, 374-380.
- Ranganath, C., Cohen, M.X., Dam, C. et al. (2004). Inferior temporal, prefrontal, and hippocampal contributions to visual working memory maintenance and associative memory retrieval. *J Neurosci* 24, 3917-3925.
- Rauchs, G., Orban, P., Balteau, E. et al. (2008). Partially segregated neural networks for spatial and contextual memory in virtual navigation. *Hippocampus* 18, 503-518.
- Rempel-Clower, N.L., Zola, S.M., Squire, L.R. et al. (1996). Three cases of enduring memory impairment after bilateral damage limited to the hippocampal formation. *J.Neurosci.* 16, 5233-5255.

- Rolls, E.T., Xiang, J. und Franco, L. (2005). Object, space, and object-space representations in the primate hippocampus. *J.Neurophysiol.* 94, 833-844.
- Rosset, A., Spadola, L. und Ratib, O. (2004). OsiriX: an open-source software for navigating in multidimensional DICOM images. *J.Digit.Imaging* 17, 205-216.
- Ryan, J.D. und Cohen, N.J. (2004). Processing and short-term retention of relational information in amnesia. *Neuropsychologia* 42, 497-511.
- Ryan, L., Lin, C.Y., Ketcham, K. et al. (2009). The role of medial temporal lobe in retrieving spatial and nonspatial relations from episodic and semantic memory. *Hippocampus*.
- Scoville, W.B. (1954). The limbic lobe in man. *J.Neurosurg.* 11, 64-66.
- Scoville, W.B. und Milner, B. (1957a). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J.Neurochem.* 20, 11-21.
- Scoville, W.B. und Milner, B. (1957b). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 20, 11-21.
- Seidenberg, M., Hermann, B., Wyler, A.R. et al. (1998). Neuropsychological outcome following anterior temporal lobectomy in patients with and without the syndrome of mesial temporal lobe epilepsy. *Neuropsychology* 12, 303-316.
- Seidenberg, M., Kelly, K.G., Parrish, J. et al. (2005). Ipsilateral and contralateral MRI volumetric abnormalities in chronic unilateral temporal lobe epilepsy and their clinical correlates. *Epilepsia* 46, 420-430.
- Smith, M.L. und Milner, B. (1981). The role of the right hippocampus in the recall of spatial location. *Neuropsychologia* 19, 781-793.
- Smith, M.L. und Milner, B. (1989). Right hippocampal impairment in the recall of spatial location: encoding deficit or rapid forgetting? *Neuropsychologia* 27, 71-81.
- Spiers, H.J., Burgess, N., Maguire, E.A. et al. (2001). Unilateral temporal lobectomy patients show lateralized topographical and episodic memory deficits in a virtual town. *Brain* 124, 2476-2489.

- Squire, L. (1992a). Declarative and Nondeclarative Memory: Multiple Brain Systems Supporting Learning and Memory. *Journal of Cognitive Neuroscience* 4, 232-243.
- Squire, L.R. (1992b). Memory and the hippocampus: a synthesis from findings with rats, monkeys, and humans. *Psychol Rev* 99, 195-231.
- Squire, L.R., Stark, C.E. und Clark, R.E. (2004). The medial temporal lobe. *Annu.Rev.Neurosci.* 27, 279-306.
- Squire, L.R., Wixted, J.T. und Clark, R.E. (2007). Recognition memory and the medial temporal lobe: a new perspective. *Nat Rev Neurosci* 8, 872-883.
- Squire, L.R. und Zola, S.M. (1996). Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93, 13515-13522.
- Squire, L.R. und Zola-Morgan, S. (1991). The medial temporal lobe memory system. *Science* 253, 1380-1386.
- Staresina, B.P. und Davachi, L. (2006). Differential encoding mechanisms for subsequent associative recognition and free recall. *J Neurosci* 26, 9162-9172.
- Staresina, B.P. und Davachi, L. (2008). Selective and shared contributions of the hippocampus and perirhinal cortex to episodic item and associative encoding. *J.Cogn Neurosci.* 20, 1478-1489.
- Stark, C.E. (2007). Functional role of the human hippocampus. In *The Hippocampus Book.*, P. Anderson, R. Morris, D.G. Amaral et al. , eds. (Oxford: Oxford University Press), pp. 549-579.
- Stark, C.E., Bayley, P.J. und Squire, L.R. (2002). Recognition memory for single items and for associations is similarly impaired following damage to the hippocampal region. *Learn.Mem.* 9, 238-242.
- Stark, C.E. und Squire, L.R. (2003). Hippocampal damage equally impairs memory for single items and memory for conjunctions. *Hippocampus* 13, 281-292.
- Stepankova, K., Fenton, A.A., Pastalkova, E. et al. (2004). Object-location memory impairment in patients with thermal lesions to the right or left hippocampus. *Neuropsychologia* 42, 1017-1028.

- Suzuki, W.A. und Amaral, D.G. (1990). Cortical inputs to the CA1 field of the monkey hippocampus originate from the perirhinal and parahippocampal cortex but not from area TE. *Neurosci.Lett.* 115, 43-48.
- Suzuki, W.A. und Amaral, D.G. (1994a). Perirhinal and parahippocampal cortices of the macaque monkey: cortical afferents. *J.Comp Neurol.* 350, 497-533.
- Suzuki, W.A. und Amaral, D.G. (1994b). Topographic organization of the reciprocal connections between the monkey entorhinal cortex and the perirhinal and parahippocampal cortices. *J.Neurosci.* 14, 1856-1877.
- Tasch, E., Cendes, F., Li, L.M. et al. (1999). Neuroimaging evidence of progressive neuronal loss and dysfunction in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 45, 568-576.
- Tulving, E. (1972). Episodic and semantic memory. In *Organisation of memory*, E. Tulving und W. Donaldson, eds. (New York: Academic Press), pp. 381-403.
- Turriziani, P., Fadda, L., Caltagirone, C. et al. (2004). Recognition memory for single items and for associations in amnesic patients. *Neuropsychologia* 42, 426-433.
- Vargha-Khadem, F., Gadian, D.G., Watkins, K.E. et al. (1997). Differential effects of early hippocampal pathology on episodic and semantic memory. *Science* 277, 376-380.
- Wagner, D.D., Sziklas, V., Garver, K.E. et al. (2009). Material-specific lateralization of working memory in the medial temporal lobe. *Neuropsychologia* 47, 112-122.
- Waller, D. und Hodgson, E. (2006). Transient and enduring spatial representations under disorientation and self-rotation. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn* 32, 867-882.
- Weniger, G., Ruhleder, M., Wolf, S. et al. (2009a). Egocentric memory impaired and allocentric memory intact as assessed by virtual reality in subjects with unilateral parietal cortex lesions. *Neuropsychologia* 47, 59-69.
- Weniger, G., Siemerikus, J., Schmidt-Samoa, C. et al. (2009b). The human parahippocampal cortex subserves egocentric spatial learning during navigation in a virtual maze. *Neurobiol Learn Mem.*

- Wickelgren, W.A. (1968). Sparing of short-term memory in an amnesic patient: Implications for strength theory of memory. *Neuropsychologia* 6, 235-244.
- Yukie, M. und Iwai, E. (1988). Direct projections from the ventral TE area of the inferotemporal cortex to hippocampal field CA1 in the monkey. *Neurosci.Lett.* 88, 6-10.
- Zaehle, T., Jordan, K., Wustenberg, T. et al. (2007). The neural basis of the egocentric and allocentric spatial frame of reference. *Brain Res* 1137, 92-103.
- Zola-Morgan, S. und Squire, L.R. (1993). Neuroanatomy of memory. *Annu Rev Neurosci* 16, 547-563.
- Zola-Morgan, S., Squire, L.R. und Amaral, D.G. (1986). Human amnesia and the medial temporal region: enduring memory impairment following a bilateral lesion limited to field CA1 of the hippocampus. *J.Neurosci.* 6, 2950-2967.
- Zola-Morgan, S., Squire, L.R., Rempel, N.L. et al. (1992). Enduring memory impairment in monkeys after ischemic damage to the hippocampus. *J Neurosci* 12, 2582-2596.



## Abbildungen

<i>Abb. 1:</i> Mediale Ansicht des menschlichen MTL nach Entfernung des Hirnstamms und des Kleinhirns	4
<i>Abb. 2:</i> Sicht auf den Hippokampus	5
<i>Abb. 3:</i> Verschaltung zwischen den Regionen des medialen Temporallappens und neokortikalen Arealen	6
<i>Abb. 4:</i> Einteilung des Langzeitgedächtnisses	8
<i>Abb. 5:</i> Beispiel zweier MRT-Schnittbilder der Patientin D.B.	19
<i>Abb. 6:</i> Schema zum Versuchsaufbau	23
<i>Abb. 7:</i> Darstellung zweier Augenbewegungsmessungen	24
<i>Abb. 8:</i> Schematischer Grundaufbau der Paradigmen am Beispiel des Farbparadigmas	25
<i>Abb. 9:</i> Schematische Darstellung der vier non-assoziativen „Delayed-match-to-sample“-Paradigmen	28
<i>Abb. 10:</i> Schematische Darstellung der drei assoziativen „Delayed-match-to-sample“-Paradigmen	30
<i>Abb. 11:</i> Gegenüberstellung der Testleistung der Kontrollen in den non-assoziativen Paradigmen	37
<i>Abb. 12:</i> Gruppenergebnisse der Testleistung im Farbparadigma	38
<i>Abb. 13:</i> Gruppenergebnisse der Testleistung im Positionsparadigma	39
<i>Abb. 14:</i> Gruppenergebnisse der Testleistung im Formparadigma	40
<i>Abb. 15:</i> Gruppenergebnisse der Testleistung im Buchstabenparadigma	42
<i>Abb. 16:</i> Vergleich der Testleistung der Kontrollprobanden (KG) in den Assoziationsbedingungen	43
<i>Abb. 17:</i> Gruppenergebnisse im Farbe-Position-Assoziationsparadigma	45
<i>Abb. 18:</i> Vergleich der Testleistung der Kontrollgruppe (KG) im Farbe-Position-Assoziationsparadigma mit den korrespondierenden non-assoziativen Paradigmen Farbe und Position	47
<i>Abb. 19:</i> Gruppenergebnisse der Testleistung im Farbe-Form-Assoziationsparadigma	48
<i>Abb. 20:</i> Gruppenergebnisse der Testleistung im Farbe-Buchstabe-Assoziationsparadigma.	49
<i>Abb. 21:</i> Vereinfachtes Schema der kortikalen Verbindungen des Hippokampus	52

## Tabellen

<i>Tabelle 1:</i> Demographische und neuropsychologische Daten der Probanden	15
<i>Tabelle 2:</i> Patientendaten	18
<i>Tabelle 3:</i> Neuropathologie des Tumors und Läsionsausmaß nach der Resektion	21

## **Danksagung**

Meinen ganz besonderen Dank möchte ich Herrn Prof. Dr. Christoph Ploner aussprechen. Als Doktorvater meiner Dissertation unterstützte er die Planung und Durchführung der experimentellen Arbeit mit großem Engagement und stand mir während der gesamten Zeit mit seinem Wissen und seiner Erfahrung jederzeit beratend zur Seite. Seine große Begeisterung sowohl für die Kognitiven Neurowissenschaften als auch für die Klinische Neurologie hat mein Interesse an diesen beiden Gebieten nachhaltig verstärkt.

Weiterhin gilt mein ganz besonderer Dank Herrn Mischa Braun. Die herausragende wissenschaftliche Betreuung und zahlreiche konstruktive Gespräche haben entscheidend zum Gelingen dieser Dissertation beigetragen.

Ganz herzlich danken möchte ich auch meinen Eltern Agnes Weinrich-Franken und Dr. Klaus Weinrich, die mir während der gesamten Zeit mit großer Anteilnahme und Unterstützung beigestanden haben.

## **Curriculum vitae**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## **Publikation**

Braun M., Weinrich C., Finke C., Ostendorf F., Lehmann TN und Ploner C. J.

„Lesions affecting the right hippocampal formation differentially impair short-term memory of spatial and nonspatial associations“

Hippocampus 2010. Jan 15. (Epub ahead of print).

## **Erklärung an Eides Statt**

Hiermit erkläre ich an Eides Statt, dass ich,

Christiane Weinrich,

geboren am 19.01.1982,

wohnhaft Friedländer Weg 46, 37085 Göttingen

die der Medizinischen Fakultät vorgelegte Dissertationsschrift

### **Assoziatives und nicht-assoziatives Kurzzeitgedächtnis bei Patienten mit Läsionen des rechten medialen Temporallappens**

selbstständig und ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst habe, die Dissertation auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten darstellt und die benutzten Hilfsmittel sowie die Literatur vollständig angegeben sind. Ich habe und hatte bisher keine Promotionsverfahren an anderen Stellen beantragt.

Göttingen, den 25.02.2010

Christiane Weinrich