

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

DISSERTATION

Die Rolle des medialen Temporallappens für das assoziative Kurzzeitgedächtnis des Menschen

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Mischa Braun
aus Olpe

Für meine Eltern und im Gedenken an Wolfgang Frank

Inhaltsverzeichnis

1	Abstract	2
2	Einleitung	3
3	Zielstellung	5
4	Methodik	5
4.1	Probanden	5
4.1.1	Evaluation der Läsionen	6
4.2	Paradigmen	6
4.2.1	Studien 1 und 3	7
4.2.2	Studie 2	8
4.3	Datenanalyse	9
5	Ergebnisse	9
5.1	Studie 1	9
5.2	Studie 2	10
5.3	Studie 3	11
6	Diskussion	11
7	Literatur	14
8	Ausgewählte Publikationen mit Anteilserklärung	17
9	Lebenslauf	18
10	Komplette Publikationsliste	19
10.1	Kongressbeiträge	19
11	Selbständigkeitserklärung	20
12	Danksagung	21

1 Abstract

Der mediale Temporallappen (MTL) und seine Bedeutung für das Gedächtnis sind seit Jahrzehnten Gegenstand der wissenschaftlichen Diskussion. Bislang besteht kein Konsens über das Zusammenspiel seiner einzelnen neuroanatomischen Untereinheiten bei der Verarbeitung und Repräsentation von Gedächtnisinhalten. Die Funktion des Hippokampus steht dabei aufgrund seiner zentralen Lage und besonderen Konnektivität vorrangig im Fokus des Interesses. Trotz umfangreicher Untersuchungen an Menschen und Tiermodellen fehlt gegenwärtig eine umfassende Theorie seiner Funktion, da der Hippokampus mit mehreren zum Teil gegensätzlich erscheinenden Domänen des Gedächtnisses in Verbindung gebracht wird. Problematisch ist in diesem Zusammenhang das Fehlen eines einheitlichen humanen Läsionsmodells in der bisherigen Literatur, was die eindeutige Interpretation von Läsionsstudien oftmals erschwert. Die vorliegende Arbeit präsentiert Daten aus neuropsychologischen Untersuchungen an Patienten mit umschriebenen chirurgischen Läsionen des MTL. Es wird gezeigt, dass der Hippokampus entgegen der traditionellen Lehrmeinung auch an Kurzzeitgedächtnisprozessen beteiligt ist und dass dabei eine Spezialisierung auf räumlich-assoziative Gedächtnisinhalte vorliegt. Nicht-räumliche Assoziationen scheinen hingegen unabhängig vom Hippokampus repräsentiert zu werden. Darüber hinaus werden anhand einer vergleichenden Läsionsstudie Belege für Kompensationsmechanismen erbracht, welche von der Ätiologie der MTL-Läsion abhängig sind und deren Effizienz das Ausmaß funktioneller Defizite nach Läsionen des MTL mitbestimmt. Rückschlüsse auf Struktur-Funktions-Beziehungen in Läsionsstudien müssen solche Kompensationsprozesse berücksichtigen.

[For decades, the medial temporal lobe (MTL) and its role in memory have been the subject of intense scientific discussion. In this context, the hippocampus has been of particular interest due to its central position within the MTL. To date, there is no consensus on how the hippocampus and adjacent regions of the MTL interact during processing and representation of memory content. Experimental work in humans and animal models suggests involvement of the hippocampus in multiple memory domains, some of which appear to be conflicting. As a consequence, there is currently no comprehensive theory of hippocampal function. The discussion is complicated by the lack of an integrative experimental model of human hippocampal dysfunction which is why an unambiguous interpretation of human lesion studies is difficult. This thesis presents data from behavioural studies on patients with circumscribed surgical lesions of the MTL performing delayed-match-to-sample tasks with different stimulus material. In contrast to the traditional view, it shows that the hippocampus is also involved in short term memory, at least with stimulus material that contains spatial associations. On the other hand, the representation of non-spatial associations seems to be largely independent of the hippocampus. Furthermore, evidence of compensational mechanisms following hippocampal damage in the early stages of brain maturation is presented. It is proposed that the efficiency of these mechanisms co-determines the magnitude and pattern of functional deficits following damage to the MTL. Conclusions drawn from lesion studies about structure-function-relationships must take into account these compensational mechanisms.]

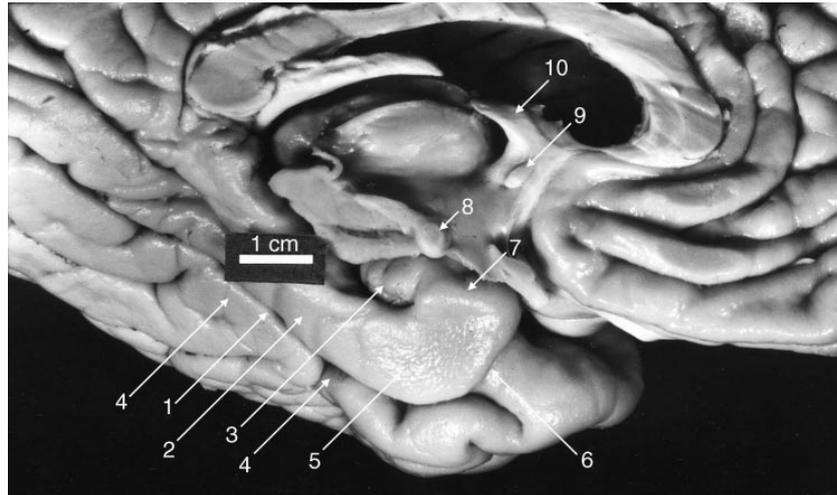


Abb. 1: Mediale Ansicht des menschlichen MTL. Der Hirnstamm ist abpräpariert und das Gehirn zur besseren Ansicht der infero-temporalen Oberfläche lateral rotiert. 1. Sulcus collateralis, 2. PHC (Gyrus parahippocampalis posterior), 3. Uncus, 4. Gyrus fusiforme, 5. ERC (Gyrus parahippocampalis anterior), 6. Sulcus rhinalis, 7. Gyrus ambiens, 8. Corpus mammillare, 9. Commissura anterior, 10. Säulen des Fornix (nach Amaral 1999).

2 Einleitung

Die entscheidende Rolle des medialen Temporallappens (MTL) für das menschliche Gedächtnis ist in der Neurowissenschaft unumstritten. Im Anschluss an die bahnbrechenden Beobachtungen am Patienten Henry Gustav Molaison („H. M.“, 1926–2008) (Scoville und Milner 1957) wurde in anatomischen Studien an Primaten und Menschen ein komplexes Netzwerk aus Subregionen innerhalb des MTL charakterisiert. Dieses beinhaltet die zentral gelegenen Strukturen der hippocampalen Formation (HF), bestehend aus Hippokampus und entorhinalem Kortex (ERC), sowie die direkt angrenzenden und eng verbundenen perirhinalen (PRC) und parahippocampalen Kortizes (PHC) (Abb. 1; Insausti und Amaral 2004). Pathologische Veränderungen des MTL stellen wichtige Charakteristika häufiger neurologischer und psychiatrischer Erkrankungen dar, so beispielsweise der Temporallappenepilepsie, der Demenz vom Alzheimer-Typ oder der Schizophrenie (Blümcke et al. 2002; Boyer et al. 2007; Mirra und Hyman 2002). Ausgangspunkt dieser Arbeit ist die Tatsache, dass bislang keine allgemein konsentierten Struktur-Funktions-Beziehungen zwischen den o.g. anatomischen Subregionen des MTL und bestimmten Gedächtnisleistungen aufgestellt werden konnten.

Während kaum bezweifelt wird, dass jede der Subregionen des MTL an Gedächtnisfunktionen beteiligt ist, hat es sich in den vergangenen Jahrzehnten trotz zahlreicher experimenteller Studien an Menschen, Primaten und Ratten als überraschend schwierig erwiesen, die spezifischen funktionellen Beiträge der einzelnen Subregionen zu charakterisieren. Aktuell existieren mehrere kontroverse theoretische Ansätze, welche versuchen, funktionelle Unterschiede der Subregionen des MTL zu beschreiben (Morris 2007). Be-

trachtet man zunächst die Zeitbereiche, in denen sich Gedächtnisprozesse abspielen, so wurde der Hippokampus traditionell ausschließlich dem Langzeitgedächtnis zugeordnet. Neuere Arbeiten weisen jedoch darauf hin, dass die HF auch perzeptuelle Prozesse und das kurzzeitige Erinnern von Information vermittelt (Jonides et al. 2008; Murray et al. 2007; Ranganath und Blumenfeld 2005), somit also für Funktionen unerlässlich ist, die bislang neokortikalen Arealen außerhalb des MTL zugeschrieben wurden. Im Hinblick auf das im Gedächtnis zu behaltende Informationsmaterial besteht in der Literatur ebenfalls kein Konsens über die funktionellen Beiträge der einzelnen Subregionen des MTL. Beispielsweise wird einerseits postuliert, dass eine Spezialisierung der HF für das Erinnern episodischer, räumlicher und assoziativer Gedächtnisinhalte vorliegt und dass die angrenzenden Regionen in ähnlicher Weise auf semantische, nicht-räumliche und nicht-assoziative Informationen spezialisiert sind (Eichenbaum et al. 2007; Ekstrom und Bookheimer 2007; Moscovitch et al. 2006). Andererseits stellen einflussreiche Autoren eine klare funktionelle Trennung der MTL-Subregionen in Frage (Squire et al. 2004, 2007). Die Frage vertiefend, ob die HF räumliche und/oder assoziative Gedächtnisinhalte verarbeitet, wird in einer einflussreichen Theorie („*cognitive map theory*“; Burgess et al. 2002; O’Keefe und Nadel 1978) postuliert, dass die HF nur dann aktiviert wird, wenn die zu erinnernde Assoziation eine räumliche Komponente beinhaltet. Eine jüngere Theorie („*relational theory*“; Cohen und Eichenbaum 1993; Eichenbaum 2004), besagt demgegenüber, dass ungeachtet des Informationsmaterials alle Arten von Assoziationen – also auch nicht-räumliche – über die HF verarbeitet werden.

Die wissenschaftliche Diskussion über die Funktion des menschlichen Gedächtnisses wird weiterhin dadurch erschwert, dass in der vorhandenen Literatur schwer vergleichbare und oft widersprüchliche Daten vorliegen. Dies beruht u.a. darauf, dass in einer Vielzahl von humanen Läsionsstudien Patienten mit kaum ausreichend selektiven hypoxischen oder entzündlichen Schädigungen des MTL gleichermaßen neben Patienten mit umschriebenen angeborenen oder erworbenen Schäden in die Untersuchungen eingeschlossen wurden (Auer und Sutherland 2002; Caine und Watson 2000; Grubb et al. 2000). Trotzdem finden die verschiedenen den Läsionen zugrunde liegenden Ätiologien in der wissenschaftlichen Literatur bislang keine Beachtung. Die Heterogenität der aus diesen experimentellen Studien abgeleiteten Theorien zur Funktion des MTL dürfte zu einem erheblichen Maß in diesem Umstand begründet liegen.

Die vorliegenden Originalarbeiten befassen sich mit einigen der o.g. Kontroversen und präsentieren Daten aus drei neuropsychologischen Studien an Patienten mit anatomisch klar definierten neurochirurgischen Läsionen des MTL und ätiologisch vergleichbaren zugrunde liegenden Gewebsschädigungen. Dadurch soll eine stringenter Definition physiologischer Struktur-Funktions-Beziehungen ermöglicht werden. Nach genauer Evaluation der individuellen Hirnläsionen kamen in dieser Arbeit neuropsychologische Untersuchungsmethoden zum Einsatz, die zunächst im Hinblick auf die im Folgenden aufgeführten Fragestellungen entwickelt wurden, bevor die Untersuchung der Patienten sowie die Auswertung der gewonnenen Daten erfolgte.

3 Zielstellung

Die Konzeption der in Finke et al. (2008) veröffentlichten Studie 1 geht von der Annahme aus, dass insbesondere die rechtsseitige HF an der Aufrechterhaltung der Gedächtnisrepräsentation von räumlich-assoziativen Inhalten beteiligt ist (Bohbot et al. 1998; Piekema et al. 2006). In einer Untersuchung an ausgewählten Patienten mit selektiven MTL-Läsionen vergleichbarer Ätiologie sollte der Frage nachgegangen werden, ob die intakte HF entgegen der traditionellen Meinung auch in gemeinhin dem Kurzzeitgedächtnis zugeordneten Zeitbereichen für das korrekte Erinnern räumlich-assoziativer Inhalte relevant ist. Im Anschluss daran soll die in Braun et al. (2010) veröffentlichte Studie 2 zur Klärung der Frage beitragen, ob eine Spezialisierung der HF für die Verarbeitung räumlich-assoziativer Gedächtnisinhalte vorliegt, oder ob das Gedächtnis für Assoziationen auch nicht-räumlicher Informationen über die HF vermittelt wird. Anhand einer vergleichenden Untersuchung von Patienten mit jeweils ähnlichen neurochirurgischen Läsionen des MTL, aber unterschiedlichen Ätiologien der zugrunde liegenden Gewebsschädigungen (früh bzw. spät erworbenen Schädigungen) hat schließlich die in Braun et al. (2008) veröffentlichte Studie 3 zum Ziel, mögliche differentielle Auswirkungen verschiedenartiger Ätiologien von MTL-Läsionen aufzuzeigen.

4 Methodik

4.1 Probanden

Untersucht wurden insgesamt 15 rechtshändige Patienten mit neurochirurgischen Läsionen im rechten MTL. Alle Patienten hatten sich in der Klinik für Neurochirurgie der Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum einem epilepsiechirurgischen Eingriff unterzogen (rechtsseitige selektive bzw. erweiterte Amygdalo-Hippokampektomie) und wurden frühestens 4 Monate nach der Operation getestet. Bei keinem der Patienten sind nach der Operation Sehstörungen oder andere neurologische bzw. psychiatrische Auffälligkeiten aufgetreten. Zum Zeitpunkt der Testung befanden sich alle Patienten wieder im Berufsleben und waren unter vergleichbar dosierter prophylaktischer antiepileptischer Medikation dauerhaft anfallsfrei.

In den Studien 1 bis 3 wurden insgesamt 6 Patienten untersucht (3 weiblich, 3 männlich, Alter $28,3 \pm 3,4$ Jahre; Mittelwert \pm Standardfehler des Mittelwerts), bei denen ein benigner Hirntumor im MTL als Ursache erstmaliger epileptischer Anfälle festgestellt worden war und bei denen daher von einer in späteren Lebensjahren erworbenen Schädigung ausgegangen werden kann. Siehe hierzu Finke et al. (2008: *Materials and methods/Subjects*), Braun et al. (2010: *Materials and methods/Participants*) und Braun et al. (2008: *Methods/Subjects*). Ein zweites Patientenkollektiv (nur Studie 3) umfasste 9 Patienten (5 weiblich, 4 männlich, Alter $38,9 \pm 4,1$ Jahre), die vor der Operation bereits über Jahre an einer Temporallappenepilepsie auf dem Boden einer rechtsseitigen Hippokampussklerose (Ammonshornsklerose, AHS) gelitten hatten (siehe Braun et al. 2010: *Methods/Subjects*). Hierbei kann von einer in einer frühen Entwicklungsphase beginnenden Schädigung des MTL ausgegangen werden (Blümcke et al. 2002). Dementsprechend betrug die Dauer

der präoperativen Epilepsie in dieser Gruppe $16,8 \pm 1,9$ Jahre, während die in Studie 3 untersuchten Tumorpatienten vor der Operation nur $1,8 \pm 0,6$ Jahre unter epileptischen Anfällen gelitten hatten. Als Referenz dienten in den vorgestellten Studien drei Gruppen aus jeweils 10 bzw. 14 gesunden Kontrollprobanden, bei denen keine neurologischen oder psychiatrischen Vorerkrankungen vorlagen. Zwischen den jeweils miteinander verglichenen Patienten- und Kontrollgruppen bestehen im Hinblick auf Alter, Geschlecht und Bildungsjahre sowie im Vergleich der individuellen Resultate in standardmäßigen neuropsychologischen Tests (Einschätzung der verbalen und non-verbalen Intelligenz sowie der visuellen Merkspanne) keine signifikanten Unterschiede. Die statistischen Maßzahlen der jeweiligen Vergleichsberechnungen sind in den Originalarbeiten nachzulesen.

4.1.1 Evaluation der Läsionen

Neben der Ätiologie, die zur Operation führte, waren möglichst selektive und scharf begrenzte Hirnläsionen das maßgebliche Kriterium für den Einschluss in eine der Patientengruppen. Vorab erhielten daher alle Patienten eine strukturelle MRT-Bildgebung zur Darstellung der Temporallappen in jeweils 80 bis 100 koronaren Schichten von 1 mm Dicke, die rechtwinklig zur Verbindungslinie durch die vordere und die hintere Kommissur angeordnet wurden. Wie in Braun et al. (2008) ausführlich beschrieben, wurde anhand dieser Aufnahmen das individuelle Ausmaß der Läsionen in verschiedenen Subregionen des MTL – Amygdala, Hippocampus, ERC, PRC, PHC und inferotemporaler Kortex (ITC) – zur besseren interindividuellen Vergleichbarkeit anhand zuvor identifizierter neuroanatomischer Landmarken bestimmt (Insausti und Amaral 2004; Insausti et al. 1995, 1998; Mai et al. 2004).

Bei allen Tumorpatienten waren die Amygdala, das anteriore Drittel des Hippokampus, der anteriore ERC und Teile des PRC auf der rechten Seite beschädigt. Eine Tumorpatientin wies darüber hinaus eine leichte Beteiligung des anterioren PHC auf, während bei einem weiteren Patienten anteriorer PHC und ITC durch die Operation zusätzlich in Mitleidenschaft gezogen worden waren. Dem gegenüber waren die postoperativen Läsionen der untersuchten AHS-Patienten im Mittel vergleichsweise größer: hier war bei allen Individuen zusätzlich zu Amygdala, anteriorem Hippokampus-Drittel, anteriorem ERC und Teilen des PRC auch der rechtsseitige ITC durch die Operation beschädigt und nur zwei Patienten hatten einen intakten PHC zurückbehalten. Tabellarische Auflistungen zur Gegenüberstellung der individuellen Läsionsausmaße finden sich in Braun et al. (2008, 2010: jew. *Table 1*). Beispielhafte MRT-Darstellungen sind insbesondere in Finke et al. (2008: *Fig. 1*) und Braun et al. (2008: *Fig. 2*) abgebildet.

4.2 Paradigmen

Die in dieser Arbeit eingesetzten Paradigmen sind eigens entwickelte Varianten eines klassischen Kurzzeitgedächtnis-Paradigmas, das in ähnlicher Form bereits in vielen Studien an Menschen und Primaten eingesetzt wurde. Alle Paradigmen wurden im ERTS-System programmiert (BeriSoft, Frankfurt a. M.) und vorab ausführlich an unabhängigen Kontrollprobanden getestet. Die jeweils 288 Versuchsdurchgänge pro Proband und Paradigma

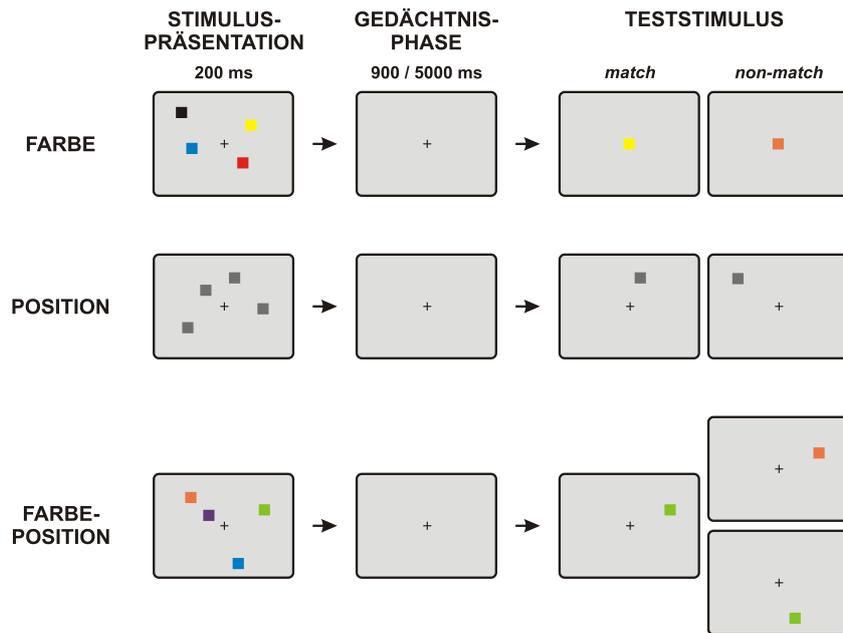


Abb. 2: Schematische Darstellung der in den Studien 1 und 3 verwendeten Paradigmen.

waren in kurze Blöcke von einigen Minuten Dauer aufgeteilt. Alle Probanden erhielten zu jedem der nacheinander in zufälliger Reihenfolge durchgeführten Paradigmen eine standardisierte schriftliche Anleitung. Sie wurden instruiert, während der im Folgenden beschriebenen einzelnen Phasen der verschiedenen Paradigmen einen vorgegebenen zentralen Punkt auf dem Präsentationsbildschirm zu fixieren. Die Experimente fanden in einem abgedunkelten Versuchsraum unter video-okulographischer Fixationskontrolle (iView Hi-Speed eye tracking system, SMI, Teltow) je nach Studie an 2 bis 4 Messtagen pro Proband statt, wobei eine konstante Entfernung des Probanden zum Präsentationsbildschirm gewährleistet wurde.

4.2.1 Studien 1 und 3

Siehe hierzu Abbildung 2 sowie Braun et al. (2008: Fig. 1). Um zunächst das kurzzeitige Erinnern visueller Informationen zu testen (Einzelbedingung: Farben, *colour task*), wurde in einer 200 ms dauernden Präsentationsphase eine Anordnung aus verschiedenen farbigen Stimuli auf dem Bildschirm präsentiert. Der Proband sollte sich die dargebotenen Farben so gut wie möglich einprägen und die Erinnerung daran über einen für ihn unvorhersehbaren Zeitraum (900 oder 5000 ms) aufrechterhalten. Nach dem Ende dieser Gedächtnisphase erschien ein einzelner Stimulus im Zentrum des Präsentationsbildschirms, woraufhin der Proband per Tastendruck entscheiden musste, ob die Farbe dieses Stimulus bereits unter den in der Präsentationsphase dargebotenen Farben vorhanden war (*match*), oder ob es sich um eine zuvor nicht gesehene Farbe handelte (*non-match*). Um zu kontrollieren, ob die Gedächtnisleistung von der Anzahl der präsentierten und zu erinnernden Stimuli

abhängig, wurde in diesem und in allen folgenden Paradigmen auch die Anzahl der in der Präsentationsphase erscheinenden Stimuli variiert (2 bis 6). Mit dem zweiten Paradigma ließ sich das Gedächtnis für räumliche Informationen untersuchen (Einzelbedingung: Positionen, *location task*). Bei sonst identischen Versuchsbedingungen wurden hier einfarbige Stimuli in zufälliger Anordnung auf dem Bildschirm präsentiert, wobei der Proband nun die genaue Anordnung der Stimuli erinnern sollte. Wiederum erschien auch hier nach dem Ende der unvorhersehbar langen Gedächtnisphase ein einzelner Teststimulus, jedoch nicht im Zentrum, sondern entweder an einer bereits in der Präsentationsphase von einem Stimulus besetzten Position (*match*) oder an einer zuvor freien Stelle (*non-match*).

Im dritten Paradigma wurde die Gedächtnisleistung für die Assoziation der o.g. Einzelinformationen überprüft (Assoziationsbedingung: Farbe/Position, *colour-location task*). Es erschienen in der Präsentationsphase wieder farbige Stimuli in zufälliger Anordnung. Der Proband musste jetzt die genaue Anordnung der Farben im Gedächtnis aufrecht erhalten und am Ende jedes Durchgangs per Tastendruck entscheiden, ob der nach der Gedächtnisphase präsentierte einzelne Teststimulus bereits vor der Gedächtnisphase in derselben Farbe und an derselben Position zu sehen war (*match*) oder ob eine neue Kombination vorlag (*non-match*). Für eine genaue Beschreibung der Abläufe dieser drei in den Studien 1 und 3 angewandten Paradigmen siehe insb. Braun et al. (2008: *Methods/Stimulus presentation, Paradigms and procedure*) sowie Finke et al. (2008: *Materials and methods/Stimulus presentation, Paradigms, Procedure*).

4.2.2 Studie 2

Siehe hierzu Braun et al. (2010: *Figure 2*). Um das Gedächtnis für nicht-räumliche Assoziationen testen zu können, wurden für Studie 2 vier zusätzliche verwandte Paradigmen entwickelt. In Analogie zum Farben-Paradigma (s.o.) bestand die Aufgabe im hier eingesetzten Formen-Paradigma darin, die Identität mehrerer einfach zu unterscheidender Formen zu erinnern (Einzelbedingung: Formen, *shape task*). In gleicher Weise wurde eine weitere Version des Grundparadigmas konzipiert, in der anstelle der Formen diesen ähnlich gestaltete Buchstaben präsentiert wurden (Einzelbedingung: Buchstaben, *letter task*).

Das Erinnern der jeweiligen Assoziationen aus den Informationstypen „Form“ und „Buchstabe“ mit „Farbe“ konnte nun in entsprechender Weise in zwei weiteren Paradigmen untersucht werden (Assoziationsbedingungen: Farbe/Form, *colour-shape task* und Farbe/Buchstabe, *colour-letter task*). Dazu wurden erneut farbige Form- bzw. Buchstaben-Stimuli präsentiert und der Proband musste nach der Gedächtnisphase die genaue Übereinstimmung zwischen Farbe und Form bzw. Farbe und Buchstabe per Tastendruck quittieren (*match*) oder eine zuvor nicht erschienene Kombination kennzeichnen (*non-match*). Eine detaillierte Beschreibung dieser nur in Studie 2 angewandten Paradigmen findet sich in Braun et al. (2010: *Materials and methods/Paradigms and procedure*).

4.3 Datenanalyse

Zur Analyse der strukturellen MRT-Daten wurde die Software OsiriX (Rosset et al. 2004) verwendet. Die während der Testungen aufgezeichneten okulographischen Daten wurden mit dem Softwarepaket ILAB (Gitelman 2002) für MATLAB (The MathWorks Inc., Natick, USA) ausgewertet. Dabei zeigte sich, dass sowohl Patienten als auch Kontrollprobanden in der überwiegenden Mehrheit der Versuchsdurchgänge die Fixation auf das markierte Zentrum des Präsentationsbildschirms beibehielten (in jeweils $>90\%$ aller Durchgänge). Die Häufigkeit von Augenbewegungen, die während der Präsentations- und Gedächtnisphasen über einen Radius von 1° Schinkel um das Zentrum hinausgingen, war im Vergleich aller Probandengruppen nicht signifikant verschieden. Die statistischen Maßzahlen der jeweiligen Vergleichsberechnungen sind ebenfalls in den Originalarbeiten nachzulesen.

Die Analyse der in den jeweiligen Paradigmen per Tastendruck generierten Antworten erfolgte zunächst getrennt nach der Dauer der Gedächtnisphase und der Anzahl der präsentierten Stimuli. Die Gedächtnisleistung wurde sowohl in Prozent korrekter Antworten als auch in d' (kriteriumsfreies Maß aus der Theorie der Signaldetektion; Macmillan und Creelman 2005) berechnet. Die folgenden statistischen Analysen wurden mit beiden Maßen in SPSS (SPSS Inc., Chicago, USA) durchgeführt, wobei sich keine relevanten Unterschiede ergaben, so dass zur besseren Verständlichkeit in der vorliegenden Arbeit der Prozentanteil korrekter Antworten als Ausdruck der Gedächtnisleistung angegeben wird. Da die Anzahl der in die statistischen Berechnungen einfließenden Fälle keine belastbare Aussage über eine Normalverteilung der Daten zuließ, wurden durchgehend nicht-parametrische Berechnungsverfahren angewandt (Altman 1991).

5 Ergebnisse

5.1 Studie 1

Siehe hierzu Finke et al. (2008: Fig. 3). Die Testleistung wurde zunächst als eine Funktion der Dauer der Gedächtnisphase betrachtet, ohne die variable Anzahl der zu erinnernden Stimuli zu berücksichtigen. Hierbei fiel in den Einzelbedingungen (Farben und Positionen) eine Abnahme des Anteils der korrekten Antworten mit zunehmender Dauer der Gedächtnisphase auf. Dies betraf die Gruppe der Tumorpatienten ($n = 3$) gleichermaßen wie die Kontrollgruppe ($n = 10$), so dass die Gesamtleistung (berechnet aus allen Versuchsdurchgängen nach 900 und 5000 ms) zwischen Patienten und Kontrollprobanden statistisch nicht signifikant verschieden war (Farben: $p = 0,37$; Positionen: $p = 0,29$).

In der Farbe/Position-Bedingung hingegen fand sich im Vergleich der Gesamtleistung zwischen Tumorpatienten und Kontrollprobanden ein signifikanter Unterschied ($p = 0,007$). Um diesen Unterschied genauer zuzuordnen, wurde die Testleistung nach beiden Gedächtnisphasen getrennt analysiert. Hierbei zeigte sich nach 5000 ms ein deutlich signifikanter ($p = 0,007$), nach 900 ms jedoch kein Unterschied ($p = 0,22$) zwischen Patienten und Kontrollprobanden. Im Gegensatz zu den beiden Einzelbedingungen ließ sich also in der Assoziationsbedingung ein Gedächtnisdefizit der Patienten erkennen. Bis hierhin

konnte allerdings noch nicht ausgeschlossen werden, dass die Abnahme der Testleistung der Patienten nach 5000 ms von einer kapazitätsbedingt größeren Schwierigkeit der Farbe/Position-Bedingung im Vergleich zu den beiden Einzelbedingungen herrührte, denn eine steigende Anzahl zu erinnernder Stimuli könnte ebenso zu einer Abnahme der Testleistung führen wie das Abklingen der Gedächtnisrepräsentation über die Zeit, da in den Assoziationsparadigmen pro Stimulus nicht nur eine, sondern zwei Eigenschaften verarbeitet werden müssen. Um dies zu überprüfen, wurde die Testleistung in der Farbe/Position-Bedingung in einer weiteren Analyse als Funktion der Anzahl der zu erinnernden Stimuli betrachtet (siehe Finke et al. 2008: *Fig. 4*). Hier wurde deutlich, dass die Testleistung der Tumorpatienten nach 5000 ms in gleichem Maße mit der Anzahl der Stimuli abnahm ($-22,2\%$) wie die der Kontrollprobanden ($-20,8\%$; $p = 0,81$), jedoch auf einem insgesamt niedrigeren Niveau. Es fanden sich also keine Hinweise für eine Kapazitätsabhängigkeit, vielmehr belegten die Ergebnisse eine reine Zeitabhängigkeit des beobachteten Gedächtnisdefizits, das schon nach 5000 ms und bereits bei der kleinsten Menge zu erinnernder Informationen auftrat. Ferner waren in einem Vergleich der Testleistung der Kontrollgruppe in allen drei Bedingungen nach beiden Gedächtnisphasen keine signifikanten Leistungsunterschiede festzustellen (900 ms: $p = 0,07$; 5000 ms: $p = 0,39$), was für einen homogenen Schwierigkeitsgrad der Paradigmen sprach.

5.2 Studie 2

In dieser Studie wurde eine Gruppe von Tumorpatienten ($n = 6$) im Vergleich zu Kontrollprobanden ($n = 10$) untersucht, zudem wurde aus Gründen der einheitlichen Gestaltung der zusammengehörigen Paradigmen eine leicht abgeänderte Version des Farben-Paradigmas eingesetzt, vgl. hierzu Braun et al. (2008: *Fig. 1*) und Braun et al. (2010: *Figure 2*). Ohne dass ein Effekt durch diese geringe Modifikation festzustellen war, bestätigten die Ergebnisse dieser Studie zum einen die Resultate der vorangegangenen Experimente. Zum anderen fanden sich auch in den hier zusätzlich eingeführten Einzelbedingungen (Formen und Buchstaben) keine signifikanten Leistungsunterschiede zwischen Patienten und Kontrollprobanden ($p = 0,56$ bzw. $p = 0,12$; siehe Braun et al. 2010: *Figure 3*).

Der entscheidende Befund liegt hier im Vergleich der drei aus den Einzelbedingungen abgeleiteten Assoziationsbedingungen (siehe Braun et al. 2010: *Figure 4*). Hier zeigte sich, dass das kurzzeitige Erinnern sowohl der Farbe/Form- als auch der Farbe/Buchstabe-Assoziationen durch die rechtsseitigen MTL-Läsionen der untersuchten Patienten im Vergleich zu den Kontrollprobanden nicht beeinträchtigt war ($p = 0,37$ bzw. $p = 0,71$). Das schon in der vorherigen Studie festgestellte und hier mit zusätzlichen Probanden reproduzierte selektive und bereits nach 5000 ms auftretende Gedächtnisdefizit für visuell-räumliche Assoziationen steht dazu in einem deutlichen Kontrast (hier $p = 0,003$ im Vergleich der Gesamtleistung, $p = 0,07$ nach 900 ms und $p = 0,001$ nach 5000 ms).

5.3 Studie 3

Siehe hierzu Braun et al. (2008: *Fig. 3*). Anhand eines Vergleichs der Testleistung in den drei bereits in Studie 1 eingesetzten Paradigmen zwischen Tumor- und AHS-Patienten ($n = 5$ bzw. $n = 9$) untersuchte diese Studie einen möglichen differentiellen Einfluss der Läsionsätiologie auf das Kurzzeitgedächtnis für visuell-räumliche Assoziationen. Auch hier fand sich im statistischen Vergleich beider Patientengruppen und der Kontrollgruppe ($n = 14$) in den beiden Einzelbedingungen (Farben und Positionen) keine signifikant unterschiedliche Abnahme der Testleistung mit zunehmender Dauer der Gedächtnisphase ($p = 0,23$ bzw. $p = 0,11$).

In der Assoziationsbedingung (Farbe/Position) zeigte sich in der Gruppe der Tumorpatienten das nach den Voruntersuchungen zu erwartende Defizit erneut, für die Gruppe der AHS-Patienten ergab sich jedoch ein anderer Befund: die Abnahme der Testleistung über die Zeit war hier nur minimal ($-2,5\%$) und unterschied sich nicht signifikant vom Wert der Kontrollgruppe ($0,4\%$; $p = 0,18$). Verglichen mit der Abnahme der Testleistung der Tumorpatienten zwischen 900 ms und 5000 ms bestand hingegen ein Unterschied mit deutlicher statistischer Signifikanz ($-10,7\%$; $p = 0,01$). Dies ist besonders bemerkenswert, da sich alle Patienten vergleichbaren Resektionen im rechten MTL unterzogen hatten und die daraus resultierenden Läsionen in der Gruppe der AHS-Patienten tendenziell sogar größer waren. Aufgrund der zu einem Großteil überlappenden Läsionsausmaße in den beiden Patientengruppen (siehe Braun et al. 2008: *Table 1*) lässt sich daher vermuten, dass im Falle der Tumorpatienten die Aufrechterhaltung visuell-räumlicher Assoziationen vom rechtsseitigen MTL abhing, die AHS-Patienten für diese Gedächtnisfunktion jedoch auf Regionen außerhalb des rechtsseitigen MTL angewiesen waren.

Ungeachtet des hier beobachteten zeit- und ätiologieabhängigen Gedächtnisdefizits war in dieser Studie die durchschnittliche Testleistung beider Patientengruppen in allen drei Gedächtnisaufgaben geringer als die der Kontrollprobanden (siehe Braun et al. 2008: *Fig. 3*). Ähnliche Defizite sind bereits in früheren Studien an Patienten mit unilateralen MTL-Läsionen aufgefallen (Owen et al. 1995; Piekema et al. 2007) und implizieren ein zusätzliches, möglicherweise perzeptuelles Defizit, das im Rahmen der Schädigung oder Entfernung von MTL-Substrukturen (insbesondere des PRC) auftreten kann (Lee et al. 2005; Murray et al. 2007). Da die in der vorliegenden Arbeit erhobenen Daten für die Untersuchung eines möglichen Perzeptionsdefizits in Abhängigkeit von der Schädigung einzelner MTL-Subregionen nicht ausreichend belastbar sind, lässt sich diese Vermutung hier nicht einwandfrei belegen. Dennoch erbrachten die in Braun et al. (2008: *Data analysis*) aufgeführten statistischen Zusatzanalysen wichtige Indizien, die in diese Richtung deuten.

6 Diskussion

Die vorliegende Arbeit umfasst drei neuropsychologische Studien zur Funktion des MTL, die an Patienten durchgeführt wurden, deren MTL-Läsionen in Ausdehnung und Ätiologie übereinstimmen. Es konnte gezeigt werden, dass Patienten mit erworbenen unilateralen Schädigungen des anterioren MTL ein signifikantes Kurzzeitgedächtnisdefizit für visuell-räumliche Assoziationen aufweisen, ohne dass dabei die Gedächtnisrepräsentation

nicht-assoziativer visueller oder räumlicher Informationen gestört ist. Nicht-räumliche Assoziationen und ihre jeweiligen Einzelbestandteile führen in derselben Patientengruppe ebenfalls nicht zu einer signifikanten Beeinträchtigung der Gedächtnisleitung, was eine vom Stimulusmaterial abhängige Arbeitsteilung innerhalb der Subregionen des MTL vermuten lässt. Anders als die klassische Dichotomie zwischen Kurzzeitgedächtnis (traditionell dem präfrontalen Kortex zugeschrieben) und Langzeitgedächtnis (traditionell dem Hippokampus zugeschrieben) impliziert, belegen die hier vorgestellten Daten zudem, dass die HF bereits in einem Zeitbereich von wenigen Sekunden einen signifikanten Beitrag zum Gedächtnis leistet (Hannula et al. 2006; Olson et al. 2006; Ranganath und Blumenfeld 2005). Hinsichtlich der zu vermutenden Abhängigkeit der HF-Beteiligung an Kurzzeitgedächtnisprozessen von der Art des zu erinnernden Informationsmaterials stehen die hier präsentierten Ergebnisse im Gegensatz zu einer Reihe von früheren Arbeiten (Gold et al. 2006; Stark und Squire 2003) und weisen wie andere neuere Beobachtungen (Hannula et al. 2006; Mayes et al. 2004; Olson et al. 2006) darauf hin, dass eine gewisse funktionelle Spezialisierung der HF für assoziative Informationen existieren muss. In Übereinstimmung mit O’Keefe und Nadel (1978: „*cognitive map theory*“) und mit der extrinsischen Konnektivität der hippokampalen Formation (Insausti und Amaral 2004) kann weiterhin gezeigt werden, dass diese Spezialisierung vornehmlich Assoziationen zu betreffen scheint, die eine räumliche Komponente beinhalten.

Da in der vorliegenden Arbeit Patienten mit unilateralen MTL-Läsionen untersucht wurden, ist nicht auszuschließen, dass die erhobenen Befunde nicht das tatsächliche Ausmaß des funktionellen Beitrags der betrachteten MTL-Subregionen zum räumlich-assoziativen Kurzzeitgedächtnis des Menschen widerspiegeln. Vielmehr ist anzunehmen, dass ein einseitiger Ausfall durch den kontralateralen MTL oder durch andere neuronale Strukturen zumindest teilweise kompensiert wird und so das messbare Gedächtnisdefizit vergleichsweise geringer ausfällt. Damit lässt sich erklären, weshalb die resultierenden funktionellen Einbußen der hier eingeschlossenen Tumorpatienten so gering waren, dass sie unter Laborbedingungen zwar detektiert werden konnten, im täglichen Leben jedoch nicht zu einer relevanten Beeinträchtigung führten. Aus neueren tierexperimentellen Untersuchungen an Primaten mit MTL-Läsionen geht hervor, dass die funktionelle Kompensation einer Schädigung nicht notwendigerweise vom kontralateralen MTL abhängig ist. Lavenex et al. (2007) konnten an ausgewachsenen Makaken zeigen, dass auch nach bilateraler Entfernung von Strukturen des MTL kein relevantes Gedächtnisdefizit auftrat, sofern die Läsion in der frühesten Lebensphase erworben wurde. Dass vergleichbare Kompensationsprozesse auch beim Menschen existieren müssen, wird an den in Studie 3 erhobenen Daten offensichtlich: im direkten Vergleich zu Patienten mit erworbenen Schädigungen zeigten Patienten mit angeborenen Schädigungen der HF in den hier angewandten Paradigmen kein entsprechendes Gedächtnisdefizit, obwohl den Patienten in beiden Gruppen in ähnlichem Umfang Teile des MTL chirurgisch entfernt worden waren. Trotz der Hinweise für eine zeit- und materialabhängige Arbeitsteilung innerhalb des MTL sollte also nicht von einer starren Trennung der anatomischen Substrukturen und Funktionen ausgegangen werden. Die hier präsentierten Befunde sind vielmehr vereinbar mit der Annahme, dass Gedächtnisprozesse in einem Netzwerk aus verteilten Arealen beider Hemisphären vermittelt werden (Fuster 1995; Goldman-Rakic 1988; Miller und

Cohen 2001) und dass innerhalb dieses Netzwerks Reorganisationsvorgänge als Reaktion auf Schädigungen ablaufen. Wie genau diese Reorganisation vonstatten geht, d. h. welche Strukturen wann effektiv die Aufgaben der über lange Zeit dysfunktionellen und später unilateral entfernten HF in den hier untersuchten AHS-Patienten übernommen haben, bleibt aktuell noch ungeklärt. Die geplante Fortsetzung der hier präsentierten Arbeiten wird daher sowohl die Kombination aus Läsionsstudien und funktionell bildgebenden Verfahren mit erwachsenen Patienten als auch vergleichende Läsionsstudien mit Kindern und Jugendlichen beinhalten, um weitere Einblicke in die anatomischen und die zeitlichen Dimensionen der Reorganisationsvorgänge innerhalb der gedächtnisrelevanten Strukturen des menschlichen Gehirns zu gewinnen. Die Effizienz dieser Mechanismen, die das Ausmaß eines Gedächtnisdefizits nach einer Schädigung entscheidend beeinflusst, hängt wiederum maßgeblich von der Ätiologie der Schädigung ab. Dieser Zusammenhang muss bei der Interpretation von Läsionsstudien berücksichtigt werden.

7 Literatur

- Altman, D. G. (1991). *Practical Statistics for Medical Research*. London: Chapman & Hall.
- Amaral, D. G. (1999). Introduction: what is where in the medial temporal lobe? *Hippocampus* 9, 1–6.
- Auer, R. N. und Sutherland, G. R. (2002). Greenfield's Neuropathology. Hrsg. von D. Graham und P. Lantos. London: Hodder Arnold. Kap. Hypoxia and related conditions, S. 233–280.
- Blümcke, I., Thom, M. und Wiestler, O. D. (2002). Ammon's horn sclerosis: a maldevelopmental disorder associated with temporal lobe epilepsy. *Brain Pathol* 12, 199–211.
- Bohbot, V. D., Kalina, M., Stepankova, K., Spackova, N., Petrides, M. und Nadel, L. (1998). Spatial memory deficits in patients with lesions to the right hippocampus and to the right parahippocampal cortex. *Neuropsychologia* 36, 1217–1238.
- Boyer, P., Phillips, J. L., Rousseau, F. L. und Ilivitsky, S. (2007). Hippocampal abnormalities and memory deficits: new evidence of a strong pathophysiological link in schizophrenia. *Brain Res Rev* 54, 92–112.
- Braun, M., Finke, C., Ostendorf, F., Lehmann, T.-N., Hoffmann, K.-T. und Ploner, C. J. (2008). Reorganization of associative memory in humans with long-standing hippocampal damage. *Brain* 131, 2742–2750.
- Braun, M., Weinrich, C., Finke, C., Ostendorf, F., Lehmann, T.-N. und Ploner, C. J. (2010). Lesions affecting the right hippocampal formation differentially impair short-term memory of spatial and nonspatial associations. *Hippocampus*, DOI: 10.1002/hipo.20752.
- Burgess, N., Maguire, E. A. und O'Keefe, J. (2002). The human hippocampus and spatial and episodic memory. eng. *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.
- Cohen, N. J. und Eichenbaum, H. (1993). *Memory, amnesia and the hippocampal system*. Cambridge, MA: MIT Press.
- Eichenbaum, H. (2004). Hippocampus: cognitive processes and neural representations that underlie declarative memory. eng. *Neuron* 44, 109–120.
- Eichenbaum, H., Yonelinas, A. P. und Ranganath, C. (2007). The medial temporal lobe and recognition memory. *Annu. Rev. Neurosci.* 30, 123–152.
- Ekstrom, A. D. und Bookheimer, S. Y. (2007). Spatial and temporal episodic memory retrieval recruit dissociable functional networks in the human brain. *Learn. Mem.* 14, 645–654.
- Finke, C., Braun, M., Ostendorf, F., Lehmann, T.-N., Hoffmann, K.-T., Kopp, U. und Ploner, C. J. (2008). The human hippocampal formation mediates short-term memory of colour-location associations. *Neuropsychologia* 46, 614–623.
- Fuster, J. M. (1995). *Memory in the Cerebral Cortex: An Empirical Approach to Neural Networks in the Human and Nonhuman Primate*. Cambridge, MA: MIT Press.

- Gitelman, D. R. (2002). ILAB: a program for postexperimental eye movement analysis. *Behav Res Methods Instrum Comput* 34, 605–612.
- Gold, J. J., Hopkins, R. O. und Squire, L. R. (2006). Single-item memory, associative memory, and the human hippocampus. *Learn. Mem.* 13, 644–649.
- Goldman-Rakic, P. S. (1988). Topography of cognition: parallel distributed networks in primate association cortex. *Annu. Rev. Neurosci.* 11, 137–156.
- Grubb, N. R., Fox, K. A., Smith, K., Best, J., Blane, A., Ebmeier, K. P. 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.
- Insausti, R. und Amaral, D. G. (2004). The Human Nervous System. Hrsg. von G. Paxinos und J. Mai. Amsterdam: Elsevier Academic Press. Kap. Hippocampal formation, S. 871–915.
- Insausti, R., Tuñón, T., Sobreviela, T., Insausti, A. M. und Gonzalo, L. M. (1995). The human entorhinal cortex: a cytoarchitectonic analysis. *J. Comp. Neurol.* 355, 171–198.
- Insausti, R., Juottonen, K., Soininen, H., Insausti, A. M., Partanen, K., Vainio, P. et al. (1998). MR volumetric analysis of the human entorhinal, perirhinal, and temporopolar cortices. *AJNR Am J Neuroradiol* 19, 659–671.
- Jonides, J., Lewis, R. L., Nee, D. E., Lustig, C. A., Berman, M. G. und Moore, K. S. (2008). The mind and brain of short-term memory. *Annu Rev Psychol* 59, 193–224.
- 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.
- Lee, A. C. H., Bussey, T. J., Murray, E. A., Saksida, L. M., Epstein, R. A., Kapur, N. et al. (2005). Perceptual deficits in amnesia: challenging the medial temporal lobe ‘mnemonic’ view. *eng. Neuropsychologia* 43, 1–11.
- Macmillan, N. A. und Creelman, C. D. (2005). Detection Theory. Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum Associates.
- Mai, J., Assheuer, J. und Paxinos, G. (2004). Atlas of the human brain. Amsterdam: Elsevier Academic Press.
- Mayes, A. R., Holdstock, J. S., Isaac, C. L., Montaldi, D., Grigor, J., Gummer, A. et al. (2004). Associative recognition in a patient with selective hippocampal lesions and relatively normal item recognition. *Hippocampus* 14, 763–784.
- Miller, E. K. und Cohen, J. D. (2001). An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu. Rev. Neurosci.* 24, 167–202.
- Mirra, S. S. und Hyman, B. T. (2002). Greenfield’s Neuropathology. Hrsg. von D. I. Graham und P. L. Lantos. London: Hodder Arnold. Kap. Ageing and Dementia, S. 195–271.
- Morris, R. (2007). The Hippocampus Book. Hrsg. von P. Andersen, R. Morris, D. G. Amaral, T. Bliss und J. O’Keefe. Oxford: Oxford University Press. Kap. Theories of hippocampal function, S. 581–713.

- Moscovitch, M., Nadel, L., Winocur, G., Gilboa, A. und Rosenbaum, R. S. (2006). The cognitive neuroscience of remote episodic, semantic and spatial memory. *Curr Opin Neurobiol* 16, 179–190.
- 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.
- O’Keefe, J. und Nadel, L. (1978). The hippocampus as a cognitive map. Oxford: Oxford University Press.
- Olson, I. R., Page, K., Moore, K. S., Chatterjee, A. und Verfaellie, M. (2006). Working memory for conjunctions relies on the medial temporal lobe. *J. Neurosci.* 26, 4596–4601.
- Owen, A. M., Sahakian, B. J., Semple, J., Polkey, C. E. und Robbins, T. W. (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.
- Piekema, C., Kessels, R. P., Mars, R. B., Petersson, K. M. und Fernández, G. (2006). The right hippocampus participates in short-term memory maintenance of object-location associations. *Neuroimage* 33, 374–382.
- Piekema, C., Fernández, G., Postma, A., Hendriks, M. P., Wester, A. J. und Kessels, R. P. (2007). Spatial and non-spatial contextual working memory in patients with diencephalic or hippocampal dysfunction. *Brain Res.* 1172, 103–109.
- Ranganath, C. und Blumenfeld, R. S. (2005). Doubts about double dissociations between short- and long-term memory. *Trends Cogn. Sci. (Regul. Ed.)* 9, 374–380.
- 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.
- Scoville, W. B. und Milner, B. (1957). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 20, 11–21.
- 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.
- Stark, C. E. und Squire, L. R. (2003). Hippocampal damage equally impairs memory for single items and memory for conjunctions. *Hippocampus* 13, 281–292.

8 Ausgewählte Publikationen mit Anteilserklärung

Der Promovend hatte folgenden Anteil an den vorgelegten Publikationen:

1. Finke, C., Braun, M., Ostendorf, F., Lehmann, T.-N., Hoffmann, K.-T., Kopp, U. und Ploner, C. J. (2008). The human hippocampal formation mediates short-term memory of colour-location associations. *Neuropsychologia* 46, 614–623.
 - Impact Factor 2008: 4,074.
 - Anteil: 25 %.
 - Beitrag im Einzelnen: Rekrutierung von Kontrollprobanden, Mitarbeit am Studiendesign, Durchführung von Messungen, Auswertung behavioraler Daten, Korrektur des Manuskripts.
2. Braun, M., Weinrich, C., Finke, C., Ostendorf, F., Lehmann, T.-N. und Ploner, C. J. (2010). Lesions affecting the right hippocampal formation differentially impair short-term memory of spatial and nonspatial associations. *Hippocampus* [Epub ahead of print].
 - Impact Factor 2008: 5,230.
 - Anteil: 35 %.
 - Beitrag im Einzelnen: Rekrutierung von Patienten und Kontrollprobanden, Mitarbeit am Studiendesign, Durchführung von Messungen, Auswertung behavioraler Daten, Arbeit am Manuskript.
3. Braun, M., Finke, C., Ostendorf, F., Lehmann, T.-N., Hoffmann, K.-T. und Ploner, C. J. (2008). Reorganization of associative memory in humans with long-standing hippocampal damage. *Brain* 131, 2742–2750.
 - Impact Factor 2008: 9,603.
 - Anteil: 50 %.
 - Beitrag im Einzelnen: Rekrutierung von Patienten und Kontrollprobanden, Mitarbeit am Studiendesign, Durchführung der Messungen, Auswertung behavioraler und anatomischer Daten, Arbeit am Manuskript.

Berlin	9. Juni 2010
.....
Ort	Datum	Mischa Braun

Berlin	9. Juni 2010
.....
Ort	Datum	Prof. Dr. Christoph J. Ploner

9 Lebenslauf

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

10 Komplette Publikationsliste

- Braun, M., Finke, C., Ostendorf, F., Lehmann, T.-N., Hoffmann, K.-T. und Ploner, C. J. (2008). Reorganization of associative memory in humans with long-standing hippocampal damage. *Brain* 131, 2742–2750.
- Braun, M., Weinrich, C., Finke, C., Ostendorf, F., Lehmann, T.-N. und Ploner, C. J. (2010). Lesions affecting the right hippocampal formation differentially impair short-term memory of spatial and nonspatial associations. *Hippocampus*, DOI: 10.1002/hipo.20752.
- Finke, C., Braun, M., Ostendorf, F., Lehmann, T.-N., Hoffmann, K.-T., Kopp, U. und Ploner, C. J. (2008a). The human hippocampal formation mediates short-term memory of colour-location associations. *Neuropsychologia* 46, 614–623.
- Finke, C., Ostendorf, F., Martus, P., Braun, M. und Ploner, C. J. (2008b). Inhibition of orienting during a memory-guided saccade task shows a Mexican-hat distribution. *Neuroscience* 153, 189–195.

10.1 Kongressbeiträge

- Braun, M., Finke, C., Ostendorf, F., Lehmann, T.-N., Hoffmann, K.-T., Kopp, U. und Ploner, C. J. (2007). Lesions affecting the hippocampal formation yield conjunctive short-term memory deficits in humans. In: *CNS 2007 Annual Meeting*. New York, NY: Cognitive Neuroscience Society.
- Braun, M., Finke, C., Ostendorf, F., Lehmann, T.-N., Hoffmann, K.-T. und Ploner, C. J. (2008a). Reorganization of associative memory in humans with long-standing hippocampal damage. In: *CNS 2008 Annual Meeting*. San Francisco, CA: Cognitive Neuroscience Society.
- Braun, M., Weinrich, C., Finke, C., Ostendorf, F. und Ploner, C. J. (2008b). Hippocampal lesions differentially affect memory of spatial and non-spatial associations. Program No. 484.14. In: *Neuroscience 2008 Meeting Planner*. Washington, DC: Society for Neuroscience, 2008. Online.
- Finke, C., Braun, M., Ostendorf, F., Lehmann, T.-N., Hoffmann, K.-T., Kopp, U. und Ploner, C. J. (2007a). Visuell-räumliche Kurzzeitgedächtnisdefizite nach hippocampalen Läsionen beim Menschen. In: *51. Wissenschaftliche Jahrestagung der DGKN*. München: Deutsche Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie.
- Finke, C., Ostendorf, F., Martus, P., Braun, M. und Ploner, C. J. (2007b). Memory-dependent inhibition of visual discrimination shows a mexican hat distribution. In: *CNS 2007 Annual Meeting*. New York, NY: Cognitive Neuroscience Society.
- Finke, C., Braun, M., Ostendorf, F. und Ploner, C. J. (2009). Impaired spatio-spatial associative memory in patients with hippocampal lesions. In: *CNS 2009 Annual Meeting*. San Francisco, CA: Cognitive Neuroscience Society.
- Ploner, C. J., Braun, M., Finke, C., Ostendorf, F., Lehmann, T.-N. und Hoffmann, K.-T. (2008). Der Einfluss des Läsionstyps auf Gedächtnisdefizite bei Patienten mit hippocampalen Läsionen. In: *52. Wissenschaftliche Jahrestagung der DGKN*. Magdeburg: Deutsche Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie.

11 Selbständigkeitserklärung

Ich, Mischa Braun, erkläre an Eides Statt, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Die Rolle des medialen Temporallappens für das assoziative Kurzzeitgedächtnis des Menschen“ selbst und ohne die unzulässige Hilfe Dritter verfasst, keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Berlin

.....

Ort

5. August 2010

.....

Datum

.....

Mischa Braun

12 Danksagung

Meinem Doktorvater Prof. Dr. Christoph J. Ploner, der alle Phasen dieser Arbeit intensiv begleitet hat, danke ich sehr herzlich für die hervorragende Betreuung. Mit ansteckender Begeisterung für die Funktionen des Gehirns aus wissenschaftlicher und aus klinischer Sicht hat er mich jederzeit fachlich unterstützt und persönlich bereichert. Besonders bedanken möchte ich mich auch für die Möglichkeit, im Rahmen dieses Forschungsprojekts an zahlreichen internationalen wissenschaftlichen Konferenzen teilzunehmen zu können.

Ebenso geht mein ganz herzlicher Dank an meine Kollegen im Labor, insbesondere an Carsten Finke, Florian Ostendorf und Christiane Weinrich. Ohne die enge und freundschaftliche Zusammenarbeit, ohne ihre Hilfestellungen und Anregungen und ohne ihre konstruktive Kritik hätte diese Arbeit nicht gelingen können.

Danken möchte ich zudem allen Probanden, die an unseren Studien freiwillig teilgenommen haben sowie allen, die durch ihre hilfreichen Kommentare zu den für die Veröffentlichung bestimmten Manuskripten an deren Verbesserung Anteil hatten.

Für die große finanzielle und ideelle Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit bedanke ich mich bei der Sonnenfeld Stiftung zur Förderung der medizinischen Forschung in Berlin unter der Federführung von Herrn Prof. Dr. Dr. Hansjürgen Frhr. von Villiez.

Mein ganz besonderer Dank gilt schließlich meinen Eltern Maria und Peter Braun. Sie haben mir das Studium und die Promotion ermöglicht und mir von Anfang an auch in allen schwierigen Phasen stets uneingeschränkten Rückhalt geboten.