

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

DISSERTATION

Modulation der neuronalen Verarbeitung visueller Szenen durch Belohnung, Emotion und Belebtheit

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Sarah Zweynert

aus Leipzig

Datum der Promotion: 22. September, 2017

Inhalt

Zusammenfassung	1
Abstract	3
1 Einleitung	5
1.1 Kortikale Verarbeitung visueller Reize	5
1.2 <i>Repetition Suppression</i>	10
1.3 <i>Priming</i> : Ein Modell impliziten und Hippocampus-unabhängigen Lernens	13
1.4 Salienz.....	14
1.5 Motivationale Salienz: Belohnungserwartung	15
1.6 Negative Emotion	16
1.7 Belebtheit.....	18
1.8 Fragestellungen und Hypothesen	19
2 Experiment 1: Der Einfluss von Belohnungserwartung auf Wiederholungseffekte nach Präsentation komplexer visueller Stimuli	20
2.1 Übersicht und Fragestellung	20
2.2 Methoden.....	20
2.3 Ergebnisse.....	28
3 Experiment 2: Der Einfluss emotionaler und semantischer Salienz auf die neuronale Verarbeitung von Szenen.....	35
3.1 Übersicht und Fragestellung	35
3.2 Methoden.....	35
3.3 Ergebnisse.....	42
4 Diskussion.....	48
4.1 <i>Priming</i> von Entscheidungen im Kontext motivationaler Salienz	48
4.2 Interaktion von Wiederholung und Belohnung im anterioren Hippocampus	48
4.3 Funktionelle Konnektivität des Hippocampus im Kontext von Belohnung.....	50
4.4 Salienz-unabhängige Repetition Suppression	51
4.5 <i>Priming</i> - unabhängig von emotionaler Salienz.....	52
4.6 Modulation kortikaler Wiederholungseffekte durch Emotion und Belebtheit	52
4.7 Verarbeitung von Emotion und Belebtheit im Gyrus fusiformis.....	53

4.8	Additive Effekte salienter Stimuluseigenschaften im lateralen okzipitotemporalen Kortex.....	54
4.9	Verarbeitung salienter Stimuli in der Inselrinde	54
4.10	Einschränkungen	55
4.11	Schlussfolgerungen und Ausblick.....	56
5	Literaturverzeichnis	58
6	Abbildungsverzeichnis	68
7	Tabellenverzeichnis	68
8	Abkürzungsverzeichnis	69
	Eidesstattliche Erklärung	71
	Lebenslauf.....	73
	Publikationsliste.....	74
	Danksagung	75

Zusammenfassung

Einleitung

Eine wichtige Bedingung zielgerichteten menschlichen Verhaltens liegt bereits in der Wahrnehmung und Verarbeitung visueller Reize. Zeichnet man neuronale Aktivität auf, beobachtet man, dass bekannte, im Vergleich zu unbekanntem, visuellen Reizen, zu einer reduzierten neuronalen Aktivierung in stimulusrelevanten, kortikalen Arealen führen. Dieses Phänomen, auch *Repetition Suppression* (RS) genannt, scheint keinem automatisierten Prozess, sondern einem kortikalen Lernvorgang zu entsprechen. Um den Einfluss von Belohnungserwartung, Emotion und Belebtheit auf die kortikale Verarbeitung visueller Reize zu charakterisieren, führten wir zwei Studien mit ereigniskorrelierter funktioneller Magnetresonanztomografie (fMRT) durch.

Die Hypothesen waren, dass 1) Belohnungserwartung, ähnlich wie Aufmerksamkeit und Emotion, zu verstärkter RS in stimuluspezifischen Gehirnarealen führt. Wir nahmen an, dass 2) Belohnungserwartung mit verstärkter RS im ventralen Striatum einhergeht. Nicht zuletzt stellten wir 3) die Frage, ob saliente Stimuluseigenschaften, wie Belebtheit und Emotion, nicht-überlappend kortikal verarbeitet werden, oder ob dies überlappend und möglicherweise additiv, in Form eines Gradienten geschieht.

Methoden

Im ersten Experiment untersuchten wir anhand eines *monetary incentive delay* – Paradigmas in 30 jungen, gesunden Probanden die neuronalen Wiederholungseffekte während der Verarbeitung visueller Szenen, die in belohntem oder unbelohntem Kontext präsentiert wurden. In einem zweiten Experiment betrachteten wir die neuronalen Wiederholungseffekte bei der Verarbeitung visueller Szenen, die teilweise emotionale und belebte¹ Motive darstellten, während 29 junge, gesunde Probanden eine visuelle Arbeitsgedächtnisaufgabe ausführten.

¹ Terminologische Anmerkung: Der Begriff „belebt“ umfasst im Folgenden Tiere und Menschen und beschreibt im Gegensatz zu „lebend“ keine Pflanzen. Als „unbelebt“ werden alle Bildelemente beschrieben, die weder Tier noch Mensch sind. Diese Begriffsdefinition ist von Caramazza and Shelton (1998) übernommen und frei übersetzt (im Original *animate* vs. *inanimate*).

Ergebnisse

Wie erwartet, führte 1) Belohnungserwartung zu einer Aktivierung des ventralen Striatums und des orbitofrontalen Kortex. Entgegen unserer Hypothese 2), zeigte das ventrale Striatum ein konstantes Maß an RS, ungeachtet der belohnungsprädzierenden Eigenschaften eines Stimulus. Erstmals konnte jedoch eine Interaktion von Wiederholung und Belohnungserwartung im rechten anterioren Hippocampus und eine gesteigerte funktionelle Konnektivität zwischen dem rechten anterioren Hippocampus, dem parahippocampalen Kortex und dem orbitofrontalen Kortex für belohnungsprädzierende Reize gezeigt werden. Anhand des zweiten Experimentes konnte gezeigt werden, dass RS durch die salienten Stimuluseigenschaften Emotion und Belebtheit in unterschiedlichen, nicht überlappenden Regionen innerhalb des Gyrus fusiformis beeinflusst wird, dass es jedoch im lateralen okzipitotemporalen Kortex (IOTC) Areale gibt, deren Wiederholungsmuster in einem additiven Muster auf Emotion und Belebtheit reagieren.

Schlussfolgerung

Anhand der beiden Experimente gelang es, mögliche neuronale Korrelate der Verarbeitung salienter visueller Stimuli zu charakterisieren. Während der Verhaltensvorteil im Kontext von Belohnungserwartung, also *top-down* Salienz, durch RS im Hippocampus und der verstärkten Konnektivität zum orbitofrontalen Kortex vermittelt zu sein scheint, beeinflussen Reize mit belebten und emotionalen Komponenten, also *bottom-up* Salienz, polymodale sensorische Kortexareale. Die Ergebnisse werfen Licht auf mögliche neuronale Prozesse bei belohnungsabhängigem Lernen und sind vereinbar mit Konzepten von rascher Extraktion relevanter Information aus natürlichen Szenen.

Abstract

Introduction

Processing and perception of visual stimuli is a crucial requirement for goal-directed behavior. One robust finding in recordings of neuronal activity upon repeated presentation of visual stimuli is the decrease of signal in stimulus-related cortical areas. This phenomenon, called *Repetition Suppression* (RS), seems to reflect a cortical learning mechanism rather than a passive process. In order to investigate the influence of reward anticipation, emotion and animacy on processing of visual stimuli, we conducted two experiments using event-related functional magnetic resonance imaging. Hypotheses were that 1) reward anticipation would lead to RS in stimulus-related brain regions with 2) more pronounced RS in the ventral striatum for stimuli predicting reward. Another aim was to 3) characterize the modulatory effect of salient stimulus features such as emotion and animacy on localization and pattern of cortical activity upon repeated stimulus presentation.

Methods

In the first experiment, 30 young and healthy volunteers performed a numerical discrimination task. Visual scenes indicated whether the participants' performance would be rewarded or not. In a second experiment, 29 young and healthy participants performed a visual working memory task during the presentation of scenes, partially containing emotional and animate elements.

Results

In line with hypothesis 1), the ventral striatum showed enhanced activity during reward anticipation. Hypothesis 2) was not confirmed, since no enhanced RS for the rewarded condition was observed in the ventral striatum. Interestingly, activity in the right anterior hippocampus showed an interaction of repetition and reward anticipation with pronounced RS and enhanced functional connectivity for the rewarded condition. Regarding question 3), results indicate a dissociable, non-overlapping processing of the salient stimulus features emotion and animacy within the fusiform gyrus. Furthermore, a specific region within the lateral occipitotemporal cortex showed an

additive effect of salient stimulus features with the most pronounced RS for emotional and animate scenes.

Conclusion

The results of these two experiments shed new light on the modulation of visual processing by salient stimulus features. Whereas enhanced task performance in the context of *top-down* salience (reward anticipation) seems to be mediated by the anterior hippocampus and enhanced connectivity between hippocampal, parahippocampal and orbitofrontal regions, *bottom-up* salience (emotional and animate scenes) modulated activity in polymodal visual cortices with partly dissociable and partly additive effects within the ventral visual stream. These observations support concepts of fast and efficient extraction of relevant information of natural scenes.

1 Einleitung

Der Mensch ist alltäglich einer Vielzahl an Sinnesreizen ausgesetzt. Seine Biografie und nicht zuletzt sein Überleben hängen maßgebend von der Fähigkeit ab, sich adäquat zu verhalten und Ziele effizient zu verfolgen. Eine Bedingung dafür ist die Filterung aller Sinnesreize und Identifizierung relevanter Informationen. Dieser Filter muss hoch variabel sein und sich in Abhängigkeit von internen und externen Gegebenheiten wandeln können. Längst nicht alle Entscheidungen werden auf bewusster Ebene getroffen. Zwischen Sinnesorgan und Wahrnehmung eines Reizes liegen teilweise parallele Verarbeitungswege und Abkürzungen, die schnelle Reaktionen erlauben und womöglich den „Wahrnehmungsfiler“ anpassen. Es ist anzunehmen, dass bereits auf dieser Ebene, der spezifischen Anpassung der Reizverarbeitung an den jeweiligen Kontext, eine hohe Variabilität herrscht und, dass Veränderungen dieser Funktion eine Rolle bei psychischen Erkrankungen, wie posttraumatische Belastungsstörungen oder Suchterkrankungen, spielen können.

1.1 Kortikale Verarbeitung visueller Reize

Zwischen dem Sinnesorgan Auge und der Repräsentation eines Reizes im visuellen Assoziationskortex liegt ein weiter Weg: Der erste Schritt ist das Eintreffen von Licht auf der Retina, deren Afferenzen in Form des N. opticus (II. Hirnnerv) in die Schädelhöhle eintreten. Dort kreuzen die Fasern teilweise im Chiasma opticum, bilden den Tractus opticus und werden im Corpus geniculatum laterale des Thalamus auf die Radiatio optica umgeschaltet. Die Neurone der Radiatio optica projizieren in die primäre Sehrinde (Primärer visueller Kortex, Brodmann Areal 17²). Da der Kortex der primären Sehrinde einen weißen Streifen in der grauen Substanz enthält, der stark myelinisierte, intrakortikale Axonkollaterale darstellt, wird sie auch Area striata genannt. Die Efferenzen der primären Sehrinde enden in der benachbarten sekundären Sehrinde (sekundärer visueller Kortex, Brodmann Area 18 und 19) und daraufhin in tertiären also polymodalen und assoziativen Kortexarealen.

² Die Einteilung der Brodmann Areale basiert auf den zytoarchitektonischen Eigenschaften der Großhirnrinde (Brodmann, 1909).

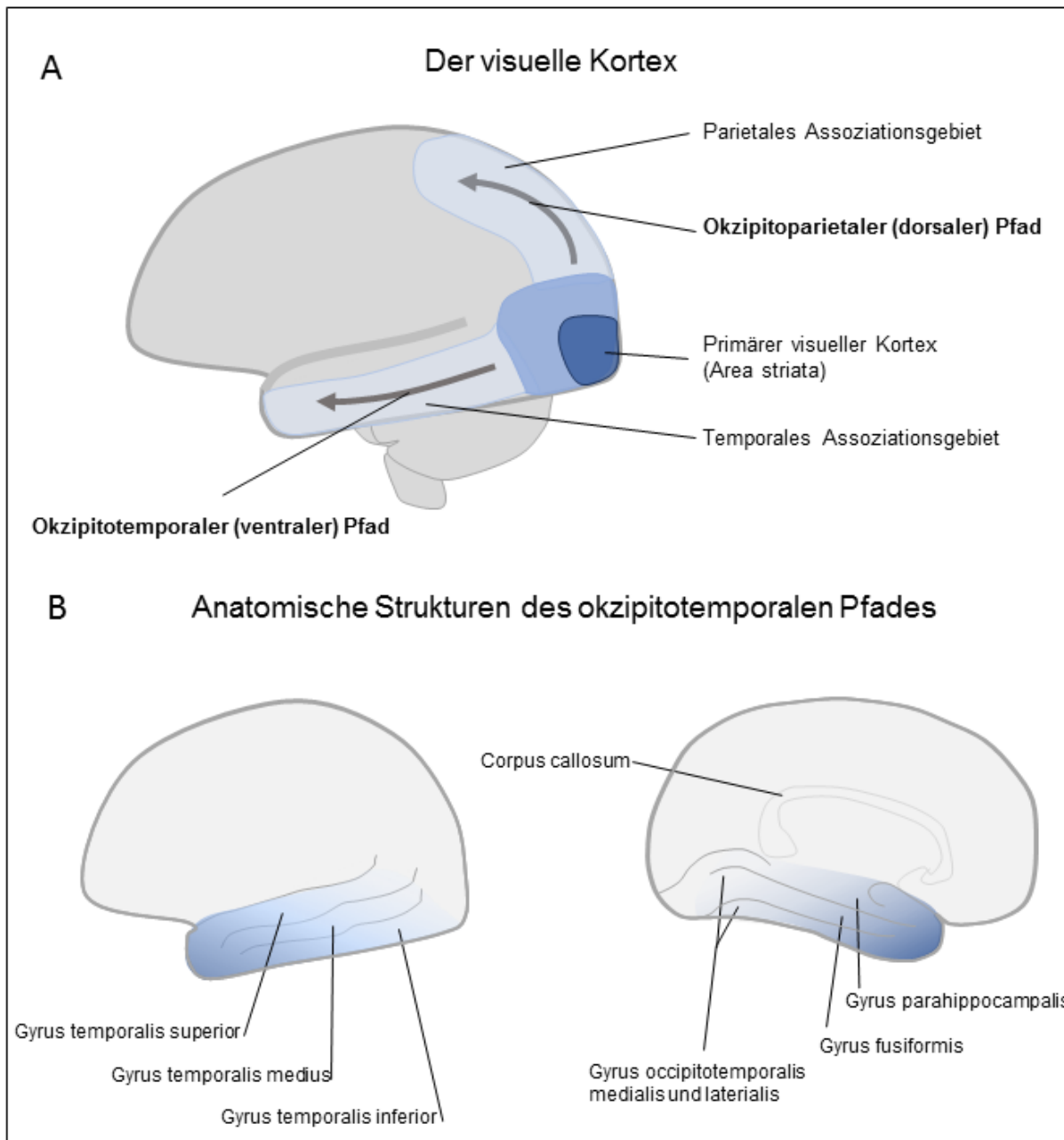


Abbildung 1: Schematische Darstellung des visuellen Kortex

A) Schematische Darstellung des primären visuellen Kortex sowie des dorsalen sowie ventralen visuellen Pfades.
 B) Vergrößerte schematische Darstellung des Temporallappens von lateral (links) und medial (rechts) (modifizierte Abbildung nach Trepel (2004: 226) und Bähr und Frotscher (2014: 390f und 421).

Während in sekundären Kortexarealen die Sinnesreize einer Modalität integriert werden (unimodal), erfolgt in Assoziationskortexes die Verknüpfung unterschiedlicher Reizmodalitäten (poly- oder multimodal) (Bähr und Frotscher, 2014). Beispiele für Assoziationskortexes sind die Hippocampusformation und der Gyrus temporalis inferior (Brodmann Area 20), der posteriore Parietallappen und präfrontale Kortexareale. Es wird angenommen, dass erst die Verarbeitung visueller Reize auf Ebene der

Assoziationskortexes die Wahrnehmung eines Reizes in seinem Kontext und den Vergleich mit bisherigen Erfahrungen ermöglicht (Swanson 2012). Demgegenüber stehen andere Theorien, die von bewusster Wahrnehmung visueller Reize bereits in frühen visuellen Arealen und autonom von hierarchisch höheren Verarbeitungszentren ausgehen (Zeki und Bartels 1998; Thakral, Slotnick und Schacter 2013).

Die Fasern der Sehbahn sind entsprechend ihrer Ursprungspopulation in der Retina dem parvo- oder magnozellular System zuzuordnen. Während das parvozelluläre System überwiegend hochauflösendes Sehen und Farbwahrnehmung ermöglicht, dient das magnozellular System der Bewegungskdetektion und grober Objektwahrnehmung. Bis zum primären visuellen Kortex verlaufen die Fasern zwar getrennt voneinander, jedoch parallel und in retinotoper Gliederung. Bereits in frühen visuellen Arealen jedoch ausgeprägter in Assoziationsarealen trennen sich die funktionellen Systeme topisch voneinander.

In der Vergangenheit erfolgte die Zuordnung von Funktion zu kortikaler Region z.B. durch Beobachtungen klinischer Defizite nach zerebralen Verletzungen. So ergaben spezifische Syndrome nach zerebralen Verletzungen Hinweise auf die Unterteilung höherer visueller Verarbeitungsprozesse durch den okzipitoparietalen³ (Mishkin and Ungerleider 1982) und okzipitotemporalen Kortex⁴ (Goodale and Milner 1992). Läsionen im okzipitoparietalen Kortex verursachten räumliche Nichtbeachtung (Neglect), Apraxie, apraktische Blickparesen (*gaze apraxia*) und Defizite in der räumlichen Orientierung (Caminiti et al. 2010). Okzipitotemporale Läsionen hatten Defizite wie visuelle Form- oder Objektagnosie, Prosopagnosie und Achromatopsie (Barton 2011) zur Folge.

Mittlerweile steht jedoch eine wachsende Anzahl an invasiven und nicht-invasiven Methoden zur Verfügung, die Aktivität des intakten oder gesunden Gehirns zu erfassen. Eine der modernen bildgebenden Verfahren ist die fMRT.

Es handelt sich dabei um ein indirektes Messverfahren, dass als Vorteile eine hohe räumliche Auflösung sowie non-Invasivität und die fehlende Strahlenbelastung bietet. Als Nachteil gegenüber direkten Messmethoden zur Bestimmung neuronaler Aktivität (z.B. Einzelzelleableitung) handelt es sich jedoch um eine indirekte Methode, die auf

³ Dorsaler visueller Pfad, auch „Wo“-Pfad oder okzipitoparietaler Pfad.

⁴ Ventraler visueller Pfad, auch „Was“-Pfad oder okzipitotemporaler Pfad.

einigen Annahmen basiert, die ursprünglich auf Beobachtungen am visuellen Kortex von Primaten abgeleitet wurden (Logothetis et al. 2001; Goense und Logothetis 2008).

Tabelle 1: Eigenschaften des dorsalen und ventralen visuellen Pfades

	Dorsaler visueller Pfad	Ventraler visueller Pfad
Synonym	„Wo“ Pfad, okzipitoparietaler Pfad	„Was“ Pfad, okzipitotemporaler Pfad
System	magnozelullär	parvozelullär
Gehirnareale	Okzipitoparietaler Kortex	Okzipitotemporaler Kortex, Gyrus temporalis inferior und medialis
Neurologisches Defizit	Nichtbeachtung (Neglect), Apraxie, apraktische (konjugierte) Blickpaesen	Agnosie, Prosopagnosie, Achromatopsie

Der zu Grunde liegende physiologische Mechanismus ist ein erhöhter Metabolismus in Regionen mit erhöhter neuronaler Aktivität und eine als neurovaskuläre Kopplung beschriebenes Phänomen der bedarfsgerechten Variation des Gefäßtonus. Allerdings kommt es dabei zu einem relativen Überangebot an oxygeniertem Blut, womöglich aufgrund einer nicht komplett ausgeschöpften Sauerstoffextraktion oder der führenden Notwendigkeit des Abtransportes von Metaboliten. Diese „Luxusperfusion“ aktiver Kortexareale macht man sich in der fMRT zu Nutze.

Man misst dabei die Differenz der magnetischen Eigenschaften zwischen oxygeniertem und desoxygeniertem Blut in Form des „*blood oxygenation level*“ - *dependent* (BOLD) Signals⁵, um das regionale Überangebot von oxygeniertem Hämoglobin zu lokalisieren. Die höher aufgelöste Abbildung von Struktur erfolgt in der Magnetresonanztomografie anhand der Protonendichteverteilung, die sich für Flüssigkeit und Gewebe aufgrund des Wasserstoffanteils unterscheidet. Zur weiteren

⁵ Desoxygeniertes Hämoglobin enthält vier ungepaarte Elektronen pro Häm Gruppe und ist aus diesem Grund paramagnetisch. In oxygeniertem Hämoglobin liegen keine ungepaarten Elektronen vor, weswegen oxygeniertes Hämoglobin diamagnetisch ist. Paramagneten folgen in ihrer Ausrichtung einem externen Magnetfeld, während Diamagneten in einem externen Magnetfeld ein internes Magnetfeld induzieren, das in seiner Ausrichtung dem externen Magnetfeld entgegengesetzt ist.

Verarbeitung werden Protonendichte-gewichtete und Gradientenecho-gewichtete Bilder koregistriert.

Arbeiten zur Bestimmung des elektrophysiologischen Korrelates des BOLD-Signals ergaben, dass das BOLD Signal mit der Frequenz an Aktionspotentialen, aber deutlich stärker mit dem lokalen Feldpotential (local field potential, LFP) korreliert (Logothetis und Wandell 2004).

In frühen fMRT-Experimenten⁶ gelang die Visualisierung des dorsalen und ventralen visuellen Pfades (Ungerleider, Courtney und Haxby 1998, Grill-Spector, Kourtzi und Kanwisher 2001, Tootell et al. 1996), indem man die Aufmerksamkeit der Probanden einerseits auf die räumliche Anordnung und andererseits auf die Details oder Identität von visuellen Reizen lenkte.

Es konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass die reziproken Projektionen in den präfrontalen Kortex, analog zum ventralen und dorsalen visuellen Pfad, in Raum- und Objekt-bezogene Stimuli unterteilt sind. Das Arbeitsgedächtnis für Objekte involviert insbesondere okzipitotemporale Areale und den inferioren präfrontalen Gyrus, während das Arbeitsgedächtnis für lokalisationsbezogene, visuelle Informationen auf der Zusammenarbeit von okzipitoparietalem und superiorem präfrontalen Gyrus basiert.

Mithilfe der fMRT konnten weitere Erkenntnisse über das kortikale Organisationsprinzip der Repräsentation visueller Reize gewonnen werden. Dabei weisen einige Arbeiten auf ein Kategorie-basiertes Organisationsprinzip des okzipitotemporalen Kortex hin (Downing et al. 2006). Diese Annahme beruht auf Beobachtungen, dass unterschiedliche Kategorien visueller Reize (z.B. Gegenstände, Gesichter) selektiv zu Aktivitätszunahmen in bestimmten Gehirnarealen des ventralen visuellen Pfades führen. So wurde erstmals von Kanwisher und Kollegen (1997) eine Subregion des Gyrus fusiformis beschrieben, welche während der Präsentation von Gegenständen, Häusern und Gesichtern, das größte fMRT-Signal nach Präsentation von Gesichtern zeigte und aus diesem Grund *fusiform face area* (FFA) genannt wurde. Analog dazu gibt es weitere Beispiele Kategorie-spezifischer Areale innerhalb des

⁶ Ungerleider et al. zeigten die visuellen Pfade im menschlichen Gehirn initial mittels Positronenemissionstomografie (PET), berichteten aber im selben Artikel von der Replikation der Ergebnisse mittels fMRT (Ungerleider et al. 1998).

Gyrus occipitotemporalis (*extrastriate body area* (EBA) (Schwarzlose, Baker und Kanwisher 2005).

Epstein und Kanwisher (1998) beobachteten, dass eine Unterregion des Gyrus parahippocampalis selektive Aktivität für Plätze und Landschaften zeigte und benannten dieses Areal *parahippocampal place area* (PPA).

In Ergänzung des Kategorie-selektiven Repräsentationsmodells, stellten Huth und Kollegen (2012) das Modell des *continuous semantic space* vor, in dem der visuelle Kortex aus mehrdimensionalen Gradienten, jeweils zwischen mehreren Kategorien von Handlungen und Objekten organisiert ist.

Innerhalb dieses Modells ist eine differenzierte Repräsentation von Reizen einer Kategorie anhand ihrer Eigenschaften möglich. So weisen mehrere Experimente darauf hin, dass visuelle Kortexareale des ventralen Pfades, wie der Gyrus fusiformis, nach Stimulus-Eigenschaften (z.B. neutral vs. angsterregend; vom Mensch hergestellt vs. in der Natur vorkommend⁷ (Calley et al. 2013); Lebewesen vs. Artefakt⁸ (Zannino et al. 2010); groß vs. klein (Konkle und Oliva 2012) dissoziiert sind. Dabei weisen die Ergebnisse zusammen betrachtet auf eine Unterteilung des Gyrus fusiformis in einen medialen und lateralen Anteil hin (Taylor und Downing 2011), wobei der laterale Anteil ein stärkeres fMRT-Signal bei Präsentation salienter Stimuli (belebt, angsterregend) zeigt (Yang, Bellgowan und Martin 2012; Zannino et al. 2010).

1.2 *Repetition Suppression*

Ein ubiquitäres und über unterschiedliche Mess- und Reizmodalitäten hinweg beobachtetes Phänomen während der Aufzeichnung neuronaler Aktivität ist die abnehmende Aktivität bei wiederholter Präsentation eines Reizes. *Repetition Suppression* (Desimone 1996) ist nur einer von mehreren Begriffen⁹, mit denen dieses Phänomen beschrieben wird. In der vorliegenden Dissertation beschränke ich mich auf die Verwendung von *Repetition Suppression* und verwende im allgemeineren Sinne, die Zunahme neuronaler Aktivität bei wiederholter Stimuluspräsentation (*Repetition Enhancement*) einbeziehend, den Begriff „Wiederholungseffekte“.

⁷ Freie Übersetzung aus der Publikation Calley, Motes et al. 2013: *threatening vs. non-threatening; man-made vs. natural*.

⁸ Freie Übersetzung aus der Publikation Zannino, Buccione et al. 2010: *Living things vs. artifacts*.

⁹ Analog zu *Repetition Suppression* findet man auch: *Adaptation* (Sobotka and Ringo 1994, Grill-Spector and Malach, 2001), *mnemonic filtering* (Miller et al. 1993), *decremental responses* (Brown and Xiang 1998) oder *neural priming* (Maccotta and Buckner 2004).

Auch wenn man annehmen könnte, dass es sich um einen passiven Prozess handelte, eine Art Habituation oder „Erschöpfung“, liegen Hinweise vor, dass es sich um einen aktiven kortikalen Lernprozess handelt. Desimone (1996) konnte zeigen, dass RS ein mögliches neuronales Korrelat von *Priming*¹⁰, einem Modell impliziten Lernens (Tulving and Schacter 1990) ist.

Wie kann eine Reduktion neuronaler Aktivität zu Lernen führen? Würde man nicht annehmen, dass kortikale Funktion mit einem höheren Maß an neuronaler Aktivität und damit einem gesteigertem Energiekonsum (Raichle und Mintun 2006) einhergeht? Diese Überlegung stehen im Gegensatz zu Berichten, die besagen, dass emotionale Reize und gerichtete Aufmerksamkeit mit einem höheren Maß an RS einhergehen (Ishai et al. 2004; Vuilleumier et al. 2005). Einige Autoren weisen darauf hin, dass ein Mechanismus, der zugleich die Effizienz steigert und den Energiekonsum beschränkt, vor dem Hintergrund des hohen Energieaufwandes neuronaler Reizverarbeitung, möglicherweise einen evolutionären Vorteil mit sich brachte (Allman und Zucker 1990; Gotts, Chow und Martin 2012; Aiello und Wheeler 1995).

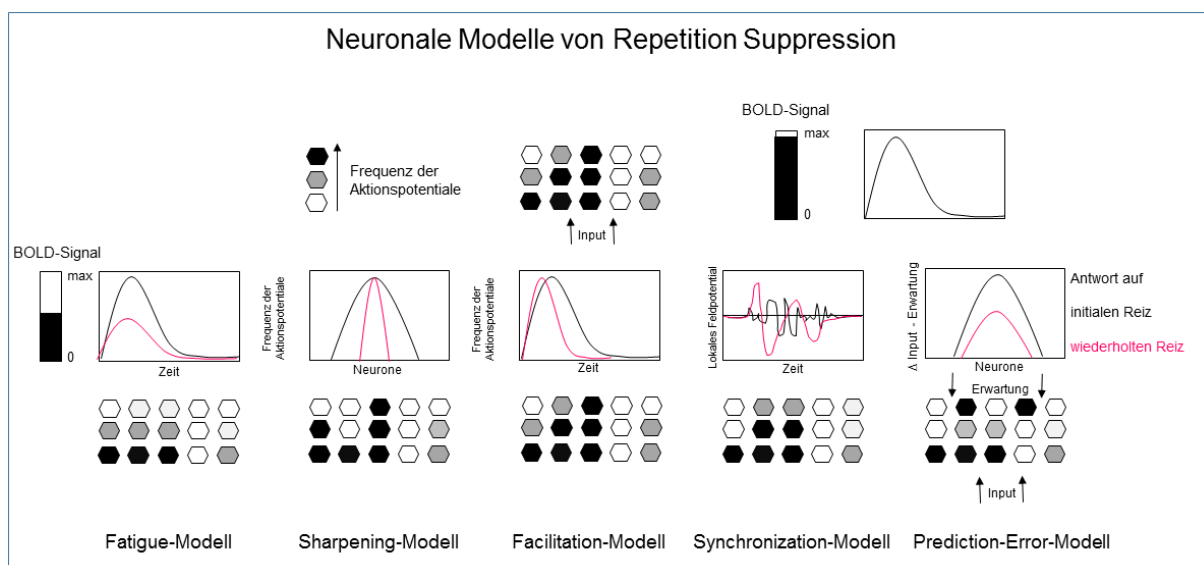


Abbildung 2: Neuronale Modelle von *Repetition Suppression*

Die Abbildung gibt schematisch einige Modelle von RS (RS) wieder. Oben ist eine Gruppe von Neuronen nach initialer Präsentation des Reizes dargestellt. Der Grauton gibt die Frequenz der Aktionspotentiale an, mit dunklerem Ton steigt die Frequenz. Das resultierende BOLD-Signal ist in einem Stimulus-repräsentierenden Gehirnareal relativ zum gesamten Kortex hoch. Im unteren Abschnitt sind die verschiedenen Mechanismen dargestellt, die einer Abnahme des fMRT-Signals bei wiederholter Präsentation des Stimulus zu Grunde liegen könnten. Die Abbildung ist modifiziert nach Abbildungen von Grill-Spector, Henson und Martin (2006) sowie Gotts, Chow und Martin (2012).

¹⁰ Verbesserung der Performanz nach wiederholter Reizpräsentation. Synonyme: Fazilitierung, Bahnung. Aufgrund des verbreiteten Gebrauchs von *Priming* auch in der deutschsprachigen Literatur, wird in der vorliegenden Schrift der englische Begriff verwendet.

In Übersichtsartikeln beschreiben Grill-Spector, Henson und Martin (2006) sowie Gotts, Chow und Martin (2012) mögliche Mechanismen, die RS zu Grunde liegenden könnten (siehe *Abbildung 2*).

- 1) Das **Fatigue** Modell geht davon aus, dass die mittlere Frequenz der Aktionspotentiale aller initial aktiven Neurone mit wiederholter Stimuluspräsentation abnimmt. Weder das Muster der aktiven Neurone innerhalb einer Population noch das Zeitfenster ändern sich. Anhand dieses Modells können Beobachtungen in frühen visuellen Kortexarealen erklärt werden, insbesondere bei prolongierter repetitiver Stimuluspräsentation. Nicht erklärt wäre die Stimulusspezifität von RS.
- 2) Im Gegensatz dazu ist die Annahme des **Sharpening** Modells (Desimone 1996), dass die Repräsentation eines Reizes mit jeder Wiederholung durch eine geringere Anzahl aktiver Neurone erfolgt. Demnach ist im Verlauf nur noch ein Bruchteil der initial zum Signal beitragenden Neurone aktiv. Die Frequenz der Aktionspotentiale ist in den verbleibenden Neuronen konstant oder steigt womöglich. RS würde demnach aus der Inaktivierung der unspezifischen Neurone resultieren, z.B. durch laterale Inhibition. Die Effizienz würde mit sinkenden metabolischen Kosten steigen.
- 3) In dem Modell der **Facilitation** (James and Gauthier 2006) wird eine steigende Effizienz durch Verkürzung der Latenz und Dauer der Summenaktionspotentiale einer Population angenommen. Ein zu Grunde liegender Mechanismus könnte synaptische Potenzierung sein. Durch sukzessive Reizwiederholung verringert sich diese Differenz und die mittlere Frequenz der Aktionspotentiale nimmt ab.
- 4) Ein von Friston (2005) postuliertes Modell geht davon aus, dass die Neurone einer Population nach der Präsentation des Reizes einen „**Prädiktionsfehler**“ (*prediction error*) kodieren, der die Differenz aus *bottom-up* Signal (*evidence*) und *top-down* Signal (*prediction*) darstellt. Dieses Modell ist in der Lage, späte Wiederholungseffekte zu erklären. Sehr frühe Wiederholungseffekte (75-100 ms) sind anhand dieses Modells nicht erklärbar, da noch keine sekundären Verarbeitungsschritte (*top-down* Signal) stattgefunden haben können.

1.3 *Priming*: Ein Modell impliziten und Hippocampus-unabhängigen Lernens
Wichtige Erkenntnisse über das Enkodieren neuer Gedächtnisinhalte resultierten aus der Beobachtung, dass der Patient H.M. nach bilateraler Resektion des Temporallappens (inklusive der Hippocampi), einerseits eine anterograde Amnesie entwickelte, sein Verhalten aber darauf schließen ließ, dass er weiterhin neue Zusammenhänge erlernte (Cohen und Squire 1980). Diese und andere Erkenntnisse führten zu der Differenzierung zwischen Hippocampus-abhängigem (episodisches Gedächtnis, explizites Gedächtnis) und Hippocampus-unabhängigem Lernen. Eine Form des Lernens, die Hippocampus-unabhängig zu sein scheint ist *Priming*, das schnellere und exaktere Identifizieren bekannter Reize (Schacter 1987).

Auf der Suche nach neuronalen Korrelaten von *Priming* haben einige Autoren RS beobachtet (Desimone 1996, Wiggs und Martin 1998). Da eine Abnahme von neuronaler Aktivität nicht zwanglos mit einer effizienteren kortikalen Funktion vereinbar ist, diskutieren andere Autoren, dass die scheinbare RS ein Epiphänomen sei, dem im Grunde *Repetition Enhancement* in spezifischen Neuronenpopulationen zu Grunde liegt (*Sharpening* Modell) und somit nicht RS sondern *Repetition Enhancement* das plausiblere neuronale Korrelat von *Priming* ist (Tartaglia, Mongillo und Brunel 2014). Eine wieder andere Perspektive öffnen Segaert und Kollegen (2013) in einem Übersichtsartikel: Sowohl RS als auch *Repetition Enhancement* seien Korrelate von *Priming*. Faktoren, die Wiederholungseffekte in ihrer Lokalisation und Richtung beeinflussen (Abnahme versus Zunahme an neuronaler Aktivität) seien zum Beispiel Aufmerksamkeit und Erwartung.

Einem dieser Aspekte gingen Voss und Kollegen (2010) nach. Es gelang ihnen die elektrophysiologischen Korrelate von perzeptuellem und konzeptuellem *Priming* anhand der verschiedenen Latenzen der Wiederholungseffekte zu differenzieren. Je nach Beschaffenheit des Reizes, wäre das neuronale Korrelat in Form von RS mit kurzer Latenz (für elementare Reize) oder längerer Latenz nach Stimuluspräsentation zu erwarten.

Aber nicht nur die Latenz von RS, sondern auch die Lokalisation der stärksten Ausprägung variiert in Abhängigkeit der dargebotenen Reize und der Aufgabenstellung. Das Korrelat perzeptuellen *Primings* wird überwiegend in frühen sensorischen Kortexarealen erwartet, während Entscheidungsprozesse RS in mittleren temporalen Arealen und präfrontalen Kortexarealen beeinflussen (Wig,

Buckner und Schacter 2009; Heusser, Awipi und Davachi 2013; Voss, Hauner und Paller 2009). Physische Eigenschaften visueller Reize führen zu RS in primären oder sekundären visuellen Kortexarealen (Itti und Koch 2001; Koene und Zhaoping 2007), während Reize wie Gesichter und Objekte mit RS in visuellen assoziativen Kortexarealen einhergehen.

1.4 Salienz

Ein Stimulus ist salient, wenn er in irgendeiner Hinsicht in der Umgebung hervorsticht oder in einem gegebenen Kontext relevant ist. So kann ein grauer Punkt auf weißem Hintergrund neben schwarzen Punkten ein salienter Reiz sein. Ebenso kann die Salienz von Duft nach Essen je nach Grad an Appetit einer Person variieren (Nothdurft 2002; Morris und Dolan 2001).

Es konnte in einer Vielzahl von Arbeiten gezeigt werden, dass saliente, im Vergleich zu nicht salienten Stimuli, Aufmerksamkeit binden und effizienter verarbeitet werden, und damit zuverlässig schnelle und korrekte, gegebenenfalls lebenswichtige Reaktionen ermöglichen. Die Salienz eines Stimulus ist einerseits von seiner Beschaffenheit und dem Kontext, in dem er präsentiert wird, abhängig. Welche Eigenschaften eines visuellen Stimulus die Aufmerksamkeit des Beobachters auf sich ziehen und damit seine *bottom-up* Salienz bestimmen, ist Gegenstand intensiver Forschung. Da sich Reize unter anderem durch Kontrast, Farbe, Linien, Muster und Struktur voneinander unterscheiden, nimmt man an, dass die neuronale Verarbeitung schon in frühen visuellen Arealen stattfindet (Engel und Furmanski 2001; Itti und Koch 2001). Betrachtet man aber komplexere visuelle Stimuli, die dem Alltag entnommen sind, wie Fotografien oder Videos, kommen Begriffe wie „Gegenstand“, „Lebewesen“, „Handlung“, „Inhalt“, „Bedeutung“ und „Absicht“ hinzu. Es gibt unterschiedliche Theorien zur bewussten Wahrnehmung visueller Reize, wie in Kapitel 1.1 angedeutet. Möglich ist, dass die Analyse von Szenen hierarchisch übergeordnete kortikale Prozesse einbindet und die Interpretation nicht isoliert von Gedächtnisinhalten oder anderen kortikalen Prozessen des Individuums erfolgt. Dieser Gedanke führt zu endogenen Faktoren, die beeinflussen, wie salient ein Reiz für das Individuum zum Zeitpunkt der Wahrnehmung ist. Diese auch als *top-down* Salienz bezeichneten Faktoren können zum Beispiel Motivation, Appetit, Lust oder Aufmerksamkeit sein. Dass *top-down* Salienz nicht ein endogener Zustand sein muss, sondern auch ein induzierter Zustand oder ein erlernter Zusammenhang sein kann, zeigt folgendes

Beispiel: Wenn ein Wochentag mit einem regelmäßig wiederkehrenden positiven Ereignis einhergeht, sticht dieser Tag hervor. Fällt das positive Ereignis ab einem bestimmten Zeitpunkt auf einen anderen Wochentag, ist der zuvor hervorstechende Tag nicht mehr salient, sondern der neue Wochentag. Analog dazu kann die *top-down* Salienz eines visuellen Reizes durch den Untersucher moduliert werden. So sind ein gelbes Dreieck und ein grünes Viereck ähnlich salient, wenn man die *bottom-up* Salienz betrachtet. Hieße die Zusatzinformation, dass alle gelben Dreiecke eine Belohnung in Aussicht stellen, dann unterschieden sich die Reize bezüglich ihrer *top-down* Salienz. Interessant sind insbesondere Situationen, in denen unterschiedliche Faktoren von Salienz zu divergierenden Konsequenzen des Verhaltens führen. Moher, Anderson und Song (2015) untersuchten in einem Verhaltensexperiment, welchen Einfluss visuelle Salienz und motivationale Salienz auf die Bindung der Aufmerksamkeit einerseits und das resultierende Verhalten andererseits haben. Sie fanden eine starke Interferenz von visuell salienten Distraktor-Reizen während der Beobachtung. Sobald die Probanden jedoch eine zielgerichtete motorische Aufgabe erfüllen sollten, führten visuell saliente Distraktor-Reize nicht zu einer schlechteren Lösung der Aufgabe als neutrale Distraktor-Reize.

Ziel dieser Dissertation war es, den Einfluss von *bottom-up* und *top-down* Salienz auf die Verarbeitung visueller Reize anhand kortikaler Wiederholungseffekte zu untersuchen. Für Experiment 1 wählten wir den Hinweis auf eine potentielle Belohnung, um die *top-down* Salienz eines Stimulus zu modulieren. In Experiment 2 wurde die *bottom-up* Salienz moduliert. Wir verwendeten komplexe visuelle Stimuli in Form von natürlichen Szenen, um die soziale und emotionale Salienz der dargebotenen Szenen modulieren zu können. Wir knüpfen damit an Arbeiten von Ishai et al. (2004) an, die ein höheres Maß an RS für emotionale im Vergleich zu neutralen Gesichtsausdrücken berichteten.

1.5 Motivationale Salienz: Belohnungserwartung

Die Wahrscheinlichkeit, mit der eine Handlung belohnt wird, hat großen Einfluss auf menschliches Verhalten. Zahlreiche neuropsychologische, neurophysiologische und bildgebende Untersuchungen an Mensch und Tier konnten unterschiedliche Phasen von Wahrnehmung, Entscheidungsprozessen und Verhalten im Kontext von Belohnung identifizieren. Ergebnisse der fMRT zeigen, dass Belohnungserwartung vorwiegend mit Aktivität im ventralen Anteil des Striatums (Nucleus accumbens und

Globus pallidus) einhergeht, während das Feedback bezüglich des tatsächlichen Gewinns oder Verlustes zu Aktivierungen im medialen präfrontalen Kortex führt. Die Verknüpfung von Belohnung und Handlung involviert das dorsale Striatum (dorsaler Nucleus caudatus) (Schultz 2004; Knutson et al. 2001; O'Doherty 2004; Knutson und Cooper 2005).

Dass Belohnung explizite Gedächtnisfunktionen in Abhängigkeit des möglichen Gewinnes verbessert und mit der Zunahme an neuronaler Aktivität im ventralen tegmentalen Areal, dem ventralen Striatum und Hippocampus eingeht, konnte überzeugend gezeigt werden (Wittmann et al. 2005). Arbeiten, die eine ähnliche Verarbeitung von Neuheit (*novelty*) und Belohnungserwartung im Hippocampus zeigen konnten (Bunzeck et al. 2010), legen nahe, dass es sich dabei möglicherweise um einen übergeordneten, Salienz-sensitiven Mechanismus handeln könnte.

Trotz der experimentell gut belegten Interaktion von Belohnungserwartung und Gedächtnis einerseits und der Modulation von RS durch Salienz andererseits, ist weiterhin unklar, wie Belohnungserwartung die Wiederholungseffekte im Hippocampus und dem ventralen Striatum beeinflusst.

1.6 Negative Emotion

Im Gegensatz zu Aussicht auf Belohnung, stellen Stimuli, die negative Emotionen in anderen Personen darstellen oder diese im Betrachter selbst provozieren, einen starken aversiven Reiz dar (Olsson, Nearing und Phelps 2007). Dass negativ emotionale Szenen besonders saliente Stimuli sind und sogar die Aufmerksamkeit binden, wenn sie irrelevant für die Aufgabenstellung waren, konnten verschiedene Arbeiten zeigen (Mogg und Bradley 1999; Phelps et al. 2006). Einerseits liegt die Überlegung nahe, dass zum Erfassen des Inhaltes einer Szene deren Verarbeitung auf höheren Ebenen des visuellen Systems notwendig ist und damit gezwungenermaßen auch eine gewisse Latenz zwischen Reiz und Reaktion entsteht. Andererseits gibt es reichlich Evidenz, dass sich sehr frühe Komponenten visuell evozierter Potentiale (P100 (100 ms), C1 (80-100 ms)) nach Präsentation emotionaler und neutraler Reize deutlich voneinander unterscheiden (Olofsson et al. 2008). Mit einer so kurzen Latenz ist eine umfassende kortikale Bildanalyse nicht vereinbar, weswegen man von einem sehr schnellen, automatisierten Mechanismus zur Detektion emotional relevanter Bildinhalte ausgeht. Zwei Theorien versuchen dies zu erklären: Als eine Möglichkeit wird die Analyse physischer Eigenschaften (*low-level-*

features) angesehen (Itti and Koch 2000; Koch and Ullman 1985). Tatsächlich zeigen Untersuchungen der sakkadischen Augenbewegung bei freier Exploration einer Szene, dass die erste Sakkade zu Regionen mit hohem Kontrast, Kanten, Farbigkeit und Helligkeit (Parkhurst and Niebur 2003; Tatler, Baddeley, and Vincent 2006) gerichtet ist. Eine andere Theorie beschäftigt sich mit der schnellen Extraktion semantischer Information. Sie basiert auf Daten, die zeigen, dass bereits die kurze Präsentation einer Szene (unter 30 ms) ausreicht, um die emotionale Stimmung zu benennen (Greene and Oliva 2009). Für eine korrekte Kategorisierung ist jedoch eine Präsentationsdauer von mindestens 150 ms notwendig (Thorpe, Fize und Marlot 1996; Hegde 2008). Dass sowohl die frühe Analyse von physischen als auch von semantischen Inhalten erfolgt, ist anzunehmen. Den Einfluss dieser wahrscheinlich parallelen und möglicherweise konkurrierenden Mechanismen zu untersuchen stellten sich Pilarczyk und Kuniecki (2014) zur Aufgabe. Anhand der Untersuchung sakkadischer Augenbewegungen zeigten sie, dass der emotionale Inhalt stärker als visuell saliente Reize die Aufmerksamkeit der Probanden binden konnte.

Dank ausgiebiger Forschung zur Wahrnehmung und Verarbeitung negativer emotionaler Reize, konnten einige neuronale Korrelate identifiziert werden. Die Rolle des laterobasalen Anteils der Amygdala für das Erlernen und Beibehalten konditionierter Angst wurde insbesondere in Untersuchungen am Rattenmodell und unter Verwendung auditiver Stimuli entdeckt (LeDoux 2000; Maren, Yap und Goosens 2001). Weitere, für die Verarbeitung von Angst relevante, zerebrale Strukturen sind die Inselrinde und das anteriore Cingulum (LaBar et al. 1998; Critchley, Mathias und Dolan 2002). Darauf folgende Arbeiten konnten viele der Ergebnisse in Untersuchungen an Primaten und Menschen reproduzieren (LaBar et al. 1995; Phelps et al. 2001; Phelps und LeDoux 2005). In Mechanismen der kognitiven Angst-Kontrolle oder beim „Verlernen“ konditionierter Angst spielt der ventromediale präfrontale Kortex eine Hauptrolle (Phelps et al. 2004).

Zu der Frage, auf welchem Weg emotionale Reize priorisiert verarbeitet werden, gibt es zahlreiche Modelle, die vor allem bezüglich des kortikalen versus subkortikalen Verlaufs und der Umgehung der bewussten visuellen Wahrnehmung divergieren (LeDoux 1996; Pessoa und Adolphs 2010, Silverstein und Ingvar 2015). Innerhalb des Modells von Silverstein und Ingvar (2015) könnten reziproke Verbindungen des okzipitotemporalen Kortex mit frontalen Arealen und der Amygdala die Grundlage der

effizienteren Verarbeitung emotionaler Reize darstellen. Dass emotionale Inhalte visueller Reize die Aktivität früher, retinotop organisierter, visueller Kortexareale moduliert, trotzdem sie nicht aufgabenrelevant sind, konnte in bildgebenden Studien gezeigt werden (Gomez et al. 2011).

Im evolutionären Kontext ist eine solche Dominanz effizienter Reizweiterleitung möglicher Gefahrenhinweise als Überlebensvorteil vorstellbar. Möglicherweise liegt in einer Aktivierung des Systems zur Detektion von Gefahr auch die neurobiologische Grundlage von Angsterkrankungen, posttraumatischer Belastungsstörung oder Depression (Surguladze et al. 2010; Birn et al. 2014).

Einige Arbeiten konnten bereits den Einfluss von emotionalen gegenüber neutralen Gesichtsausdrücken auf Muster und Lokalisation von RS zeigen. Ishai et al. (2004) beobachteten, dass emotionale und aufgabenrelevante Gesichter mit emotionalen Gesichtsausdrücken im ventralen visuellen Pfad das höchste Ausmaß an RS zeigte. Ähnliche RS-verstärkende Effekte von Emotion wurden auch für Körper(teile) (Peelen et al. 2007) und visuell präsentierte Worte (Luo et al. 2004) beschrieben.

1.7 Belebtheit

Ein weiterer Faktor, der die Salienz eines Reizes beeinflusst, ist, ob er für die soziale Interaktion relevant ist. Verhaltensexperimente zu visueller Wahrnehmung konnten zeigen, dass abgebildete Lebewesen stärker die Aufmerksamkeit binden und effizienter verarbeitet werden als Objekte (Stein, Peelen und Sterzer 2011). Das neuronale Korrelat der Priorisierung belebter Reize ist ebenso Gegenstand von Forschung wie die Priorisierung emotionaler Reize. Sowohl Ergebnisse von Studien zu spezifischen klinischen Syndromen mit gestörter Wahrnehmung von Belebtheit (Caramazza und Shelton 1998; Congiu, Schlottmann und Ray 2010; Noppeney et al. 2007) als auch fMRT-Studien unternahmen den Versuch, die neuronalen Grundlagen der Repräsentation von Belebtheit zu identifizieren (Konkle und Caramazza 2013).

So ist Belebtheit bei näherer Betrachtung auch ein Faktor, der neuronale Aktivität in der FFA moduliert. Die geringste Aktivität erfolgt bei Präsentation unbelebter Objekte. Darauf folgen Lebewesen anderer Spezies (heterospezifische Lebewesen). Menschen oder menschliche Körperteile führen zu einer noch stärkeren Aktivierung und das relative Maximum wird bei Präsentation homospezifischer Gesichter beobachtet (Downing et al. 2006).

Eine reproduzierte Beobachtung bezüglich der Verarbeitung belebter und unbelebter Reize ist die Dissoziation des temporalen Kortex mit der Repräsentation von Belebtheit im lateralen Anteil und der Repräsentation von unbelebten Objekten im medialen Anteil des Temporallappens (Wiggett, Pritchard und Downing 2009; Zannino et al. 2010).

Unbeantwortet bleibt in der bisherigen Literatur weiterhin, ob Belebtheit und Emotion in überlappenden Arealen oder in voneinander abgrenzbaren Arealen beziehungsweise graduell kortikal verarbeitet werden.

1.8 Fragestellungen und Hypothesen

Wiederholungseffekte im Kontext von Belohnungserwartung

Anhand des ersten Experimentes sollte untersucht werden, ob Faktoren, welche die *top-down* Salienz steigern, wie Motivation, vergleichbare modulatorische Effekte auf die Verarbeitung visueller Reize haben wie Aufmerksamkeit (Vuilleumier et al. 2005). Unsere Hypothese war, dass Belohnungserwartung (Ankündigung von möglichem monetären Gewinn) zu einer schnelleren Lösung der gestellten Aufgabe führt. Außerdem nahmen wir an, ein höheres Ausmaß an RS innerhalb von Arealen zu finden, welche Belohnung oder Wert repräsentieren und antizipieren (ventrales Striatum, orbitofrontaler Kortex).

Da Hinweise für einen gemeinsamen Mechanismus adaptiver Kodierung von Neuheit (*novelty*) und Belohnung im Hippocampus vorliegen (Bunzeck et al. 2010), nahmen wir eine mögliche verknüpfende Rolle des Hippocampus zwischen visuellen Assoziationskortex und dem mesolimbischen Belohnungssystem an.

Wiederholungseffekte natürlicher Szenen und die Verarbeitung salienter Stimuluseigenschaften: Emotion und Belebtheit

Anhand des zweiten Experimentes sollte untersucht werden, ob Emotion und Belebtheit in nicht überlappenden Kortexarealen repräsentiert und verarbeitet werden oder, ob sie zu additiven Effekten innerhalb überlappender Kortexareale führen. Es liegen Hinweise für eine mediolaterale Dissoziation des ventralen visuellen Pfades (Gyrus fusiformis) durch Belebtheit und andere Stimuluseigenschaften vor (Zannino et al. 2010; Konkle und Caramazza 2013). Unklar bleibt jedoch, ob Belebtheit und Emotion auf neuronaler Ebene diskriminierbar sind oder, ob sie als Ausprägungen innerhalb einer Dimension (z.B. Salienz) verarbeitet werden.

2 Experiment 1: Der Einfluss von Belohnungserwartung auf Wiederholungseffekte nach Präsentation komplexer visueller Stimuli

2.1 Übersicht und Fragestellung

Das Ziel des ersten fMRT-Experimentes war es, den Einfluss von Belohnungserwartung auf Wiederholungseffekte nach Präsentation komplexer visueller Stimuli im Kontext von Belohnungserwartung zu charakterisieren. Regionen von Interesse waren das ventrale Striatum, mesiotemporale Strukturen (Hippocampus und Amygdala) sowie sekundäre visuelle Kortexareale und deren funktionelle Konnektivität beim Durchführen einer Aufgabe mit möglicher monetärer Belohnung.

2.2 Methoden

Probanden

Es nahmen 30 junge, gesunde Erwachsene (19-30 Jahre, 16 Männer, 14 Frauen) an der Studie teil. Die Teilnahme war freiwillig und der zeitliche Aufwand wurde angemessen entschädigt. Neurologische oder psychiatrische Erkrankungen in der Eigenanamnese sowie zentral wirksame Medikation stellten ein Ausschlusskriterium dar. 29 Personen waren Rechtshänder, eine Person war ambidexter. Nach der Aufklärung über das Ziel der Untersuchung und die anonymisierte Weiterverarbeitung der erhobenen Daten, erfolgte eine schriftliche Einverständniserklärung, gemäß der Deklaration von Helsinki. Die Studie wurde entsprechend den Vorgaben und nach Genehmigung der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg durchgeführt.

Paradigma

Wir verwendeten eine nach Wittman et al. (2005) modifizierte Version des *monetary incentive delay* (MID) *tasks*. Das MID Paradigma wurde seit seiner Etablierung zur

Charakterisierung der verschiedenen Aspekte von belohnungsassoziiertem Verhalten herangezogen (Knutson et al. 2000). In der hier verwendeten Variante sahen die Probanden einen Hinweisreiz (*cue*), das den Zielreiz (*target*) ankündigte. Hinweisreize waren Fotografien, die einen Ort zeigten, der sich entweder draußen oder drinnen befand. Die Hinweisreize wurden insgesamt je drei Mal präsentiert. Jeder Proband wurde vor dem Experiment explizit instruiert, welche Hinweisreiz-Bedingung eine potentiell belohnte und oder neutrale Aufgabe anzeigte. Der Hinweisreiz wurde für 1000 ms präsentiert. Nach einem variablen Zeitintervall erschien für 100 ms eine Ziffer (0-4; 6-9) auf dem Display. Die Aufgabe des Teilnehmers war es, per Mausklick mit der rechten Hand anzuzeigen, ob die Ziffer größer (Mittelfinger, rechte Maustaste) oder kleiner (Zeigefinger, linke Maustaste) als 5 war. Das darauffolgende, für 600 ms präsentierte Symbol in Form eines nach oben zeigenden grünen, nach unten zeigenden roten oder eines horizontalen grauen Pfeils gab dem Probanden die Rückmeldung, ob die Aufgabe korrekt und schnell genug, falsch oder zu spät erfolgte, oder aber keine Konsequenz hatte. Eine positive Rückmeldung bedeutete einen Gewinn von 50 ct, eine negative Rückmeldung einen Verlust von 20 ct. Das Intervall zwischen Hinweisreiz und Zielreiz sowie zwischen Zielreiz und Rückmeldung lag zwischen 2-6 s. Um die spezifische hämodynamische Antwort eines Durchganges bestmöglich schätzen zu können, verwendeten wir zur Bestimmung der Intervalle einen pseudo-exponentiellen Jitter (Hinrichs et al. 2000). Das Experiment war in zwei Abschnitte à 180 Durchgänge unterteilt. Pro Bedingung (belohnt versus neutral x 1., 2. und 3. Präsentation) wurden jeweils 30 Durchgänge durchgeführt. Abbildung 3 zeigt eine schematische Darstellung des Paradigmas.

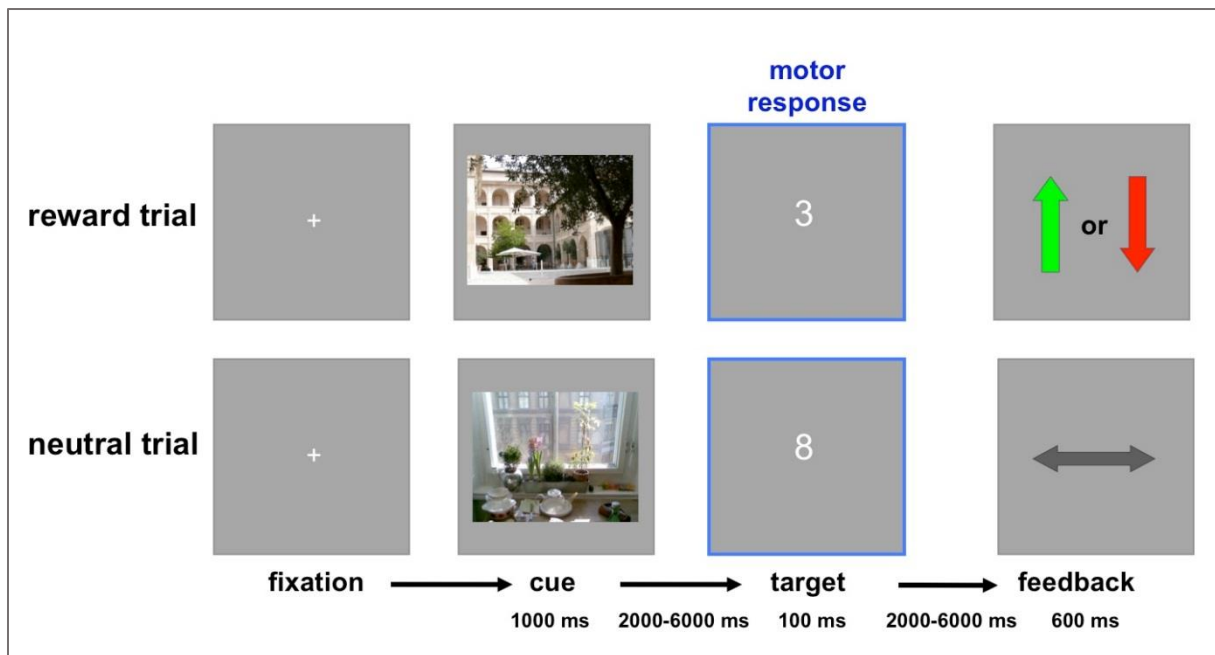


Abbildung 3: Schematische Darstellung des Paradigmas von Experiment 1.

In modifizierter Version übernommen von Zweynert et al. (2011).

Vor Beginn der MRT-Messung absolvierte jeder Proband einen Probedurchlauf außerhalb des Scanners. Vor einem Bildschirm sitzend wurden je 10 belohnte und 10 neutrale Durchgänge gezeigt. Das Bildmaterial wurde während des MRT Experimentes nicht wiederverwendet. Ziel des Probedurchlaufes war das Erlernen der belohnten Bedingung (drinnen oder draußen) außerhalb des Scanners, um eine Lernkurve während der MRT-Messung zu vermeiden. Darüber hinaus wurden während des Probedurchlaufs die individuellen Reaktionszeiten aufgezeichnet. Die Reaktionszeit-Grenzen wurden dann individuell im Paradigma so festgelegt, dass bei unveränderter Leistung eine korrekte Antwortrate von 70-80 % resultieren würde (Wittmann et al. 2005).

Bildakquisition

Die Messung des Experimentes erfolgte an einem 1.5 Tesla (T) Magnetresonanztomografen (GE Signa Horizon, General Electric) mit einer 8-Kanal Kopfspule. Zu Beginn wurde ein T1-gewichtetes Bild (*fast spoiled gradient echo* [FSPGR] image) erstellt, um daran die Schichtführung für die funktionelle Messung festzulegen. In den beiden Abschnitten des Experimentes wurden jeweils 546 echo-

planare T2*-gewichtete MRT-Bilder des Kopfes (GE-EPI) aufgenommen. Die Repetitionszeit (TR) betrug 2000 ms, die Echozeit (TE) 35 ms. Jedes T2*-gewichtete Bild bestand aus 23 axialen Schichten in paralleler Ausrichtung zu der Verbindungslinie zwischen der anterioren und posterioren Kommissur. Eine Schicht bestand aus 64 x 64 Voxel. Die einzelnen Schichten waren 4 mm dick und wurden mit einem Abstand von 1 mm aufgenommen. Daraus resultierte eine Voxelgröße von 3.13 mm x 3.13 mm x 5 mm. Die Aufnahmeorientierung war aufsteigend (von kaudal nach kranial), beginnend mit den ungeraden (1-23), gefolgt von den geraden (2-22) Schichten. Um Artefakte durch den Aufbau der homogenen Magnetisierung zu Beginn der Messung zu vermeiden, wurden die ersten sechs Bilder jedes Abschnittes verworfen. Unmittelbar nach der Aufnahme der funktionellen Bilder wurde ein koplanares Protonendichte (PD) -gewichtetes Bild erstellt, um möglichst optimale Ergebnisse der anschließenden Normalisierung zu gewährleisten.

Analyse der Verhaltensdaten

Zur Analyse der Verhaltensdaten wurde das *Statistical Software Package for Social Science* (SPSS 19, <http://www-01.ibm.com/software/de/analytics/spss/>) verwendet. Die Trefferquote (*hit rate*, HR; Prozent korrekt identifizierter Zielreize) und Reaktionszeiten (*reaction time*, RT) waren die abhängigen Variablen in einer zweifaktoriellen Varianzanalyse (*analysis of variance*, ANOVA) für wiederholte Messungen mit den Innersubjekt-Faktoren WIEDERHOLUNG (1., 2. und 3.) und BELOHNUNG (belohnt, b; neutral, n). Im Fall von Non-Sphärizität wurde eine Greenhouse-Geisser Korrektur angewendet. Für signifikante Haupteffekte und Interaktionen wurden anschließend post-hoc T-Tests für verbundene Stichproben durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0.5$ festgesetzt (Bonferroni-korrigiert für multiple Vergleiche).

Bildverarbeitung und statistische Analyse

Zur Bildverarbeitung und Datenanalyse wurde *Statistical Parametric Mapping* (SPM8b; Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, London, England) verwendet. Ziel der Bildverarbeitung war die Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses (z.B. durch Glättung) und die Verbesserung der Voraussetzungen für den Vergleich intra- und

interindividueller Datensätze (Korrektur von Bewegungsartefakten und Normalisierung). In einem ersten Schritt wurde über alle T2*-gewichteten echoplanaren Bilder (EPI, echo-planar image) eine Korrektur für die Aufnahmezeiten der einzelnen Schichten innerhalb eines Volumens vorgenommen (*slice timing*). Im nächsten Schritt wurden diese zeitlich korrigierten Bilder für die während der Messung aufgezeichneten Bewegungsartefakte korrigiert. Da sich das Protonendichte (PD)-gewichtete Bild aufgrund seiner differenzierten Darstellung subkortikaler Strukturen gut zur Diskriminierung von Landmarken eignet, wurde es zur Schätzung der Normalisierungsparameter verwendet (D'Ardenne et al., 2008). Das PD-gewichtete Bild und das mittlere T2*-EPI wurden koregistriert und anschließend in ein stereotaktisches Koordinatensystem normalisiert (ICBM, International Consortium for Brain Mapping, <http://www.loni.ucl.edu/ICBM/>) und in eine neue Voxel-Größe von 3 mm x 3 mm x 3 mm segmentiert. Die normalisierten Bilder wurden mit einem dreidimensionalen Gauss-Filter [Halbwertsbreite / *full width half maximum* (FWHM) = 8 mm] geglättet und in einem letzten Schritt mit einem zeitlichen Hochpass-Filter von 128 s gefiltert, um die Daten für eventuelle langsame, unsystematische Veränderungen der Signalintensität zu korrigieren. Mögliche systematische Veränderungen oder serielle Korrelationen (z.B. respiratorische oder kardiale Effekte) wurden in einem autoregressiven Modell erster Ordnung berücksichtigt.

Die statistische Auswertung der vorverarbeiteten Daten des ersten Experimentes erfolgte in einem zweistufigen *Mixed-Effects*-Modell. In der ersten Stufe wurde für jedes Individuum die neuronale Aktivität als eine Delta-Funktion zur Beginn jedes Reizes modelliert. Die Berechnung der darauffolgenden BOLD-Antwort wurde durch eine Konvolution der beschriebenen delta-Funktion mit einer kanonischen hämodynamischen Antwortfunktion (*hemodynamic response function*, HRF; wie von SPM bereitgestellt) erreicht. Die so erhaltenen Zeitverläufe dienten als Regressoren für ein Allgemeines Lineares Modell (*General Linear Model*, GLM).

Das Modell für Experiment 1 bestand aus separaten Regressoren für die kritischen Bedingungen (1., 2., 3. Wiederholung x belohnte versus unbelohnte Hinweisreize) sowie aus anderen Kovariaten (positives, negatives oder neutrales Feedback; Zielreiz, sechs Rigid-Body-Bewegungsparameter aus der Bewegungskorrektur) und einer einzelnen Konstante für den Mittelwert über die Messungen. Die Parameter für die einzelnen Kovariaten wurden durch die Methode der kleinsten Quadrate bestimmt.

Auf der zweiten Stufe der statistischen Analyse wurden die Kontraste der kritischen Bedingungen von der ersten Stufe (Individuum) der Random-Effects-Analyse zugeführt (Gruppe). Die zweifaktorielle ANOVA für wiederholte Messungen enthielt die Zwischensubjekt-Faktoren WIEDERHOLUNG (1., 2. und 3.) und BELOHNUNG (belohnt, b vs. neutral, n). Um den Effekt von Belohnungserwartung zu ermitteln, wurden die Kontrastbilder der Einzelprobanden (WIEDERHOLUNG: 1. versus 3. Wiederholung; BELOHNUNG: belohnte versus neutrale Hinweisreize; Positive Interaktion: b vs. N x 1. vs. 3. Wiederholung) Voxel-weise mittels t-Test gegen 0 getestet. Das Signifikanzniveau für die Gesamtgruppen-Analysen wurde auf $p = .001$ (unkorrigiert), mit einer minimalen Clustergröße k von 10 benachbarten Voxeln (270 mm^3), festgelegt. Für die *small-volume* Korrektur (*Family-wise-error* (FWE) - Korrektur) wurden aufgrund starker *a priori* Hypothesen entweder anatomisch definierte oder auf Literaturangaben basierende, probabilistische Regionen (*Regions of Interest*: Hippocampus, PPA, ventrales Striatum) verwendet.

Generierung der Regions of interest (ROI) und ROI-Analysen

Anatomische, Atlas-basierte ROIs

Für eine detaillierte ROI-Analyse der Aktivierungen im mesiotemporalen Kortex (Hippocampus, Amygdala, parahippocampaler Kortex) verwendeten wir die anatomisch definierten ROIs aus der WFU (Wake Forest University School of Medicine) Pickatlas *toolbox*, wie in SPM implementiert (<http://fmri.wfubmc.edu/software/PickAtlas>). Im ersten Schritt der ROI-Analyse wurde die positive Interaktion von WIEDERHOLUNG und BELOHNUNG mit einem Signifikanzniveau von $p < .005$, unkorrigiert. Dann wurden die alpha-Fehler-Wahrscheinlichkeiten und Clustergrößen innerhalb der bilateralen ROI der Amygdala, des Hippocampus und des parahippocampalen Kortex liegenden Aktivierungen berechnet. Wir berichten nur die Aktivierungen innerhalb der ROIs, die eine *small-volume* Korrektur für den *Family-wise-error* überlebten.

Probabilistische, Literatur-basierte ROIs

Um für die PPA und das ventrale Striatum ROIs zu generieren, verwendeten wir einen bereits beschriebenen Algorithmus (Schubert et al. 2008). Die Grundlage zur

Berechnung probabilistischer ROIs waren eine Sammlung von Aktivierungsmaxima der entsprechenden Areale, die aus Publikationen zusammengetragen wurde (PPA: (Peelen und Downing 2005; Epstein und Higgins 2007; Epstein et al. 2007; Henson und Mouchlianitis 2007; Park et al. 2007; Park und Chun 2009; Xu, Turk-Browne und Chun 2007; Henderson, Larson und Zhu 2008; Horner und Andrews 2009); Ventrales Striatum: (Knutson et al. 2001; Knutson et al. 2001; O'Doherty 2004; Wittmann et al. 2005; Abler, Erk und Walter 2007; Abler et al. 2006; Hariri et al. 2006; Juckel et al. 2006; Scheres et al. 2007; Schott et al. 2008; Schott et al. 2007; Camara, Rodriguez-Fornells und Munte 2010). Die Auswahl und Zuordnung der Koordinaten erfolgte manuell und wenn nötig, erfolgte die Konversion vom Talairach- in das MNI-Koordinatensystem, mithilfe des von Brett et al. (2001) vorgeschlagenen Algorithmus. Anhand der zusammengetragenen Koordinaten kann geschätzt werden, mit welcher Wahrscheinlichkeit ein gegebenes Aktivitätscluster innerhalb des jeweiligen Areals von Interesse liegt. Dazu wurde eine 3D Normalverteilung $G(x, y, z)$ wie folgt berechnet (Turkeltaub et al. 2002):

$$G(x,y,z) = \frac{1}{2\pi\sqrt{|Det(C)|}} \exp\left(-\frac{1}{2}\begin{bmatrix} x - \bar{x} & y - \bar{y} & z - \bar{z} \end{bmatrix} C^{-1} \begin{bmatrix} x - \bar{x} \\ y - \bar{y} \\ z - \bar{z} \end{bmatrix}\right)$$

C ist die Matrix für alle Koordinaten-Triplets der zu Grunde liegenden Literaturangaben (m_x , m_y und m_z stellen jeweils die Mittelwerte der x, y und z Koordinaten dar (Nielsen und Hansen 2002). Die Außengrenzen der finalen ROIs waren dabei einerseits durch die Grenzen der anatomischen ROI und andererseits durch zwei Standardabweichungen der dreidimensionalen Verteilung definiert. Da es durchaus vorkam, dass mit dieser Methode einige Voxel der ROI im Marklager (weiße Substanz) oder extrazerebralem Raum (z.B. Ventrikelsystem) lagen, wendeten wir eine Probabilitätsmaske für graue Substanz (Kortex) mit einer Mindestwahrscheinlichkeit von 50 % an. Diese Maske war in SPM8 implementiert. Außerdem wendeten wir für die probabilistisch generierte ROI des ventralen Striatum zusätzlich die Maske des Striatums an, wie vom WFU Pickatlas bereitgestellt.

Analyse der funktionellen Konnektivität

Um mögliche Veränderungen der funktionellen Konnektivität in Abhängigkeit von Belohnungserwartung zu entdecken, führten wir eine Analyse der psychophysiologischen Interaktion durch (PPI; Friston et al. (1997); Gitelman et al. (2003); Das et al. (2005)). Die PPI-Analyse stellt die funktionelle Konnektivität einer definierten Gehirnregion in Abhängigkeit einer psychologischen Variable dar. In Experiment 1 handelte es sich bei der psychologischen Variable um die Wiederholung des Hinweisreizes in neutralem oder belohntem Kontext. Aufgrund der dort beobachteten Interaktion von WIEDERHOLUNG und BELOHNUNG, verwendeten wir den rechten anterioren Hippocampus als Ursprungsvolumen (*seed*). Zu diesem Zweck erstellten wir mit Hilfe des probabilistischen zytoarchitektonischen Atlas (in SPM Version 1.7 implementiert) eine Maske, die das Cornu ammonis und das Subiculum umfasste. Der Atlas basiert auf dem Ansatz der *maximum probability map* (MPM, Eickhoff et al. (2006)). Es wurde dann ein kugelförmiges Volumen (*volume of interest*, VOI) mit einem Radius von 6 mm für ein lokales Maximum innerhalb der Maske jedes einzelnen Probanden ausgewählt. Die erste Eigenvariante der zeitlichen Signaländerung in dieser VOI wurde extrahiert und mit der kanonischen HRF dekonvolviert, wobei der in SPM2 implementierte Bayes'sche Dekonvolutionsalgorithmus eingesetzt wurde (Gitelman et al. 2003). Der daraus resultierende Zeitverlauf wurde mit den psychologischen Funktionen P_{belohnt} und P_{neutral} der Zeit t [in Scans] konvolviert, wobei 3 für die erste, 2 für die zweite und 1 für die dritte Wiederholung des Hinweisreizes und 0 für alle übrigen Zeitpunkte stand. Durch Rekonvolution der resultierenden Funktion mit der HRF, erhielt man die Vektoren X_{belohnt} und X_{neutral} , welche die kritischen Kovariaten in der Design Matrix eines neuen allgemeinen linearen Modells bildeten. P_{belohnt} und P_{neutral} wurden ebenfalls mit der HRF dekonvolviert, um weitere Kovariaten zu bilden. Die fünfte Kovariante bildete die BOLD-Eigenvariante. Außerdem wurden die sechs *rigid-body-movement* Parameter aus der Bewegungskorrektur sowie ein Mittelwert über alle Scans als weitere Kovariaten aufgeführt. Die Schätzung des Modells erfolgte wie bei der Ermittlung der BOLD-Kontraste. Voxel-weise t-Test-Kontraste (im Folgenden als PPI-Kontraste bezeichnet), die die Interaktionsvariable X gegen 0 testeten, wurden für alle Einzelprobanden berechnet, und die daraus resultierenden Kontrast-Bilder wurden *Random-Effects-Analysen* zugeführt. Dazu wurden unveränderte Signifikanzniveaus verwendet. In der zweiten Stufe (Gruppenstatistik) wurde eine zweifaktorielle ANOVA für wiederholte Messungen angewendet, um die Kontraste der PPI belohnter und

neutraler Hinweisreize vergleichen zu können. Das Signifikanzniveau wurde auf $p = .001$ (unkorrigiert) mit einer minimalen Clustergröße k von 10 benachbarten Voxeln (270 mm^3) festgelegt. Für die PPA wendeten wir eine *small-volume* FWE-Korrektur an, unter Verwendung der oben beschriebenen probabilistischen ROI.

2.3 Ergebnisse

Verhaltensdaten

Alle Probanden erreichten eine hohe Trefferquote ($>62\%$; weitere Details sind der Tabelle 2 zu entnehmen). Die Reaktionszeiten in der belohnten Bedingung waren kürzer als in der neutralen Bedingung. Dies hatte eine höhere Trefferquote (korrekte Antwort innerhalb des individuell angepassten Zeitfensters) für die belohnte im Vergleich zur neutralen Bedingung zur Folge. Die Trefferquote stieg von 1. bis 3. Stimulus-Präsentation in beiden Bedingungen. Die zweifaktorielle ANOVA für wiederholte Messungen der Trefferquote ergab signifikante Haupteffekte von WIEDERHOLUNG [$F_{1.86, 54.0} = 4.31$; $p=.020$; Greenhouse-Geisser-Korrektur für Verletzung der Sphärizität angewendet], und BELOHNUNG [$F_{1, 29} = 65.84$; $p < .0001$]. Die Reaktionszeiten zeigten einen signifikanten Haupteffekt von BELOHNUNG [$F_{1, 29} = 71.79$; $p<.0001$; zweifaktorielle ANOVA für wiederholte Messungen]. Außerdem zeigte sich eine signifikante Interaktion von WIEDERHOLUNG und BELOHNUNG [$F_{1.73, 50.04} = 5.27$; $p=.011$], Greenhouse-Geisser-korrigiert), die aus einer Reaktionszeitverbesserung von 1. zu 3. Präsentation für die belohnte aber nicht für neutrale Bedingung resultierte. WIEDERHOLUNG zeigte keinen signifikanten Haupteffekt für die Reaktionszeiten ($p=0.86$; Greenhouse-Geisser-korrigiert)

Tabelle 2: Ergebnisse der Verhaltensdaten in Experiment 1

	1. Wiederholung	2. Wiederholung	3. Wiederholung
Neutral			
Trefferquote %	62.6 +/- 14.92	63.8 +/- 16.11	65.4 +/- 12.61
Reaktionszeit (ms)	387 +/- 34.8	384 +/- 33.5	389 +/- 36.1
Belohnt			
Trefferquote %	81.0 +/- 9.48	83.1 +/- 9.89	83.7 +/- 8.57
Reaktionszeit (ms)	371 +/- 33.0	369 +/- 32.5	368 +/- 30.4

Die Mittelwerte (\pm Standardabweichung) der Trefferquoten (%) und Reaktionszeiten (ms) sind getrennt nach Bedingung (neutral versus belohnt) und Reizwiederholung (1., 2., 3.) aufgetragen. Die Tabelle ist in bearbeiteter Form aus Zweynert et al. (2011) übernommen.

Ergebnisse der fMRT-Bildgebung

Effekte der Belohnungserwartung

Wie in einer Vielzahl von vorherigen Arbeiten gezeigt (Wittmann et al. 2005; Knutson, Adams, et al. 2001; Schott et al. 2008; Krebs et al. 2009), waren die Aktivierungen für Belohnungserwartung im mesolimbischen Belohnungssystem zu beobachten. In der *whole-brain* Analyse ($p < .001$, unkorrigiert) zeigten sich Aktivierungen im Bereich des ventralen Striatum und Nucleus accumbens sowie in der Substantia nigra und des ventralen Tegmentums. Die Effekte von Belohnungserwartung im ventralen Striatum sind in Abbildung 4 dargestellt. Die Aktivierungen im Nucleus accumbens waren auch nach small-volume FWE-Korrektur für die kombiniert anatomisch - probabilistische ROI des ventralen Striatums signifikant ($p < .05$, FWE-korrigiert).

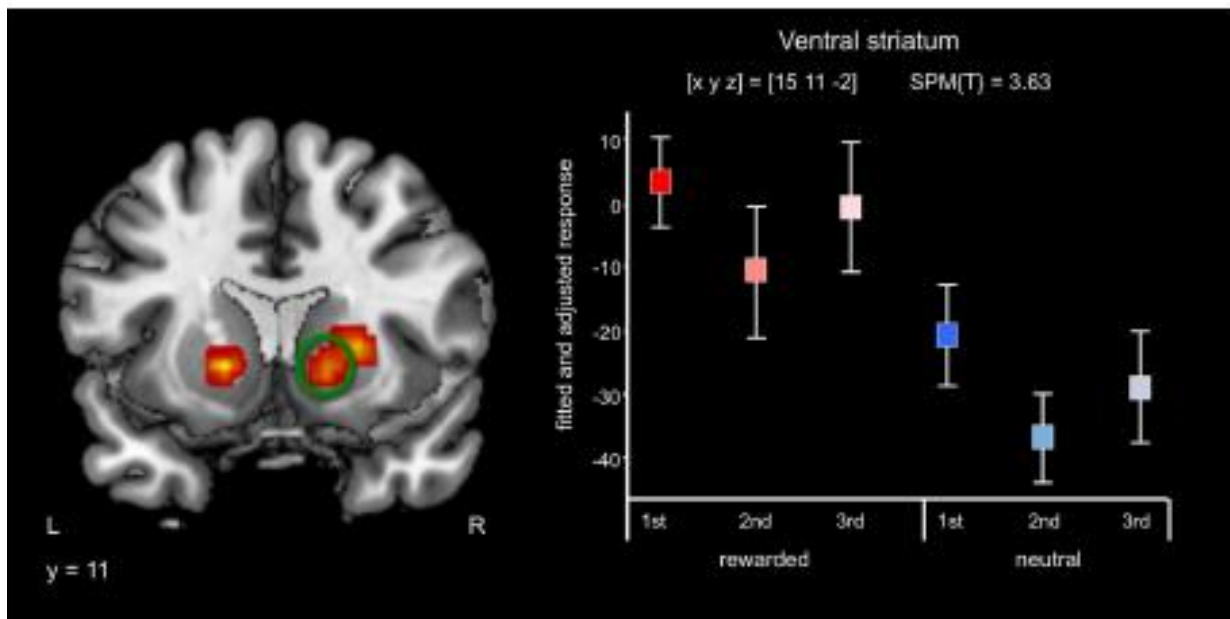


Abbildung 4: Effekte von Belohnungserwartung

Belohnte Hinweisreize führten im Vergleich zu neutralen Hinweisreizen zu einer stärkeren, bilateralen Aktivierung des ventralen Striatums ($p < 0.05$, small-volume FWE korrigiert). Die Grafik zeigt die BOLD-Antwort auf die Hinweisreize (jeweils 1., 2. Und 3. Wiederholung, getrennt nach neutraler und belohnter Bedingung) \pm Standardabweichung. Die Abbildung ist aus Zweynert et al. (2011) übernommen.

Effekte von Wiederholung

Die wiederholte Präsentation von Stimuli, unabhängig von der motivationalen Salienz, war in weitreichenden Gehirnarealen mit einer Abnahme der BOLD-Antwort von der ersten zur dritten Stimuluswiederholung (RS) assoziiert. RS wurde in sekundär visuellen Kortexarealen, im Gyrus fusiformis, Gyrus parahippocampalis, und mesiotemporalen Strukturen (Hippocampus, Amygdala) als auch im präfrontalen Kortex verzeichnet (Abbildung 5). Das lokale Maximum des RS-Kontrastes innerhalb des ventralen visuellen Pfads fand sich innerhalb der probabilistischen, Literaturbasierten ROI der PPA. Dieses Aktivierungsmaximum für komplexe visuelle Szenen wurde bereits von Bunzeck, Schutze und Duzel (2006) berichtet.

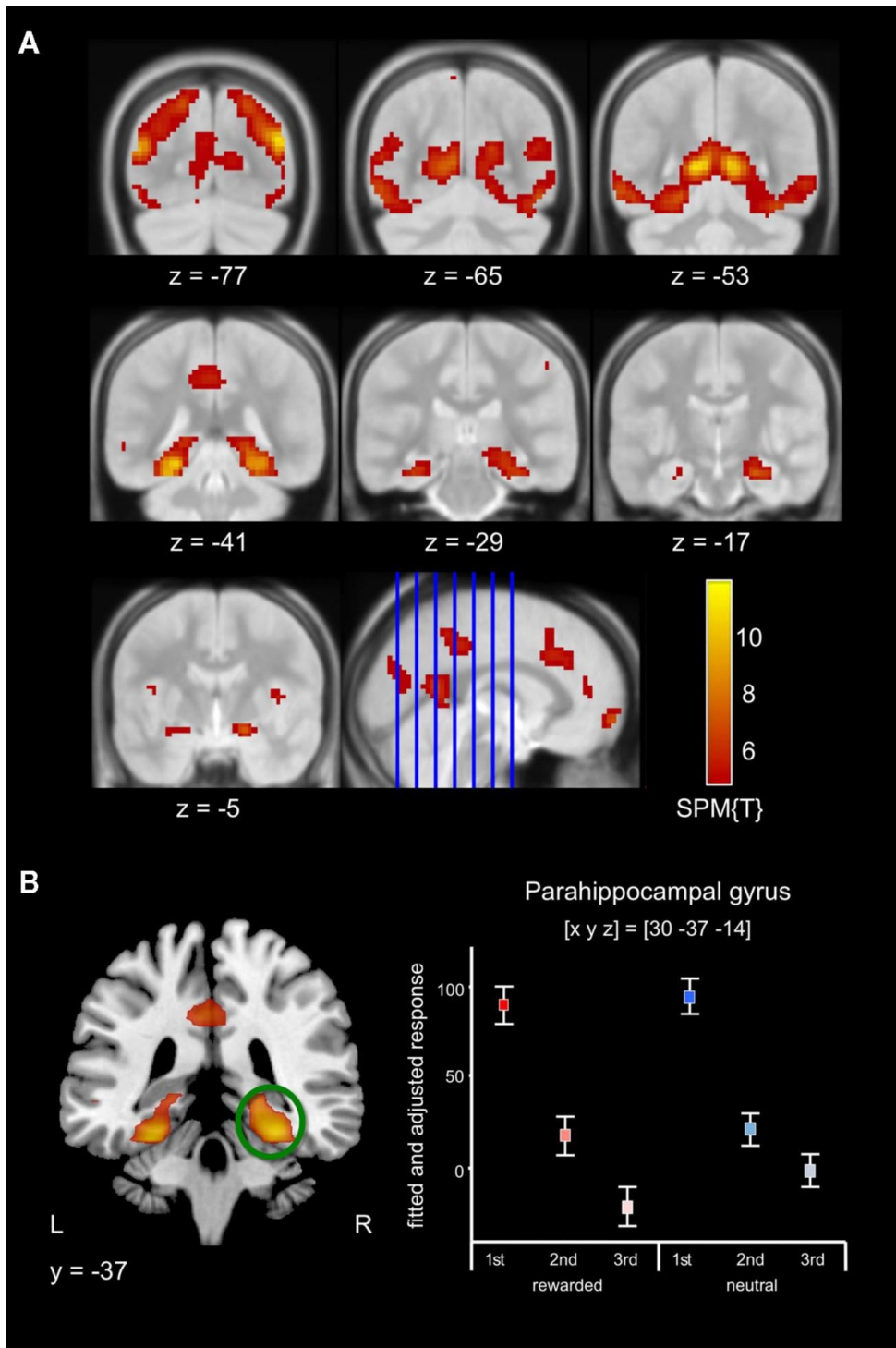


Abbildung 5: Effekte von Wiederholung

A) Die repetitive Präsentation von Szenen war in einem ausgedehnten Netzwerk von einer Abnahme der BOLD-Antwort von der 1. zur 3. Wiederholung gefolgt. Zu diesem Netzwerk gehörten unter anderem sekundäre visuelle kortikale Areale und Teile des temporalen Kortex (Hippocampus und parahippocampaler Kortex, Amygdala). B) Das größte Ausmaß an RS war im posterioren parahippocampalen Kortex zu beobachten. Das Diagramm zeigt die BOLD-Antworten der Hinweisreize (\pm Standardabweichung), getrennt nach belohnter sowie neutraler Bedingung und Wiederholungen. Die Abbildung ist aus Zweynert et al. (2011) übernommen.

Interaktion von Belohnungserwartung und Wiederholung

Der T-Kontrast für eine stärkere RS für Belohnungs-prädizierende als für neutrale Hinweisreize (belohnt vs. neutral x 1. vs. 3. Wiederholung, $p < .001$, unkorrigiert) ergab als einzige Region mit einer positiven Interaktion den rechten anterioren mesiotemporalen Kortex. Zur genaueren Analyse führten wir eine ROI-Analyse, basierend auf den ROIs des WFU Pickatlas, durch. Wir verwendeten die ROIs des Hippocampus, der Amygdala und des parahippocampalen Kortex und wendeten ein Signifikanzniveau von $p < .005$ (unkorrigiert) an. Das lokale Aktivierungsmaximum sowie der größte Anteil der Aktivierungen innerhalb des rechten mesiotemporalen Kortex lag im anterioren Hippocampus und überlebte auch die *small-volume* FWE-Korrektur ($p = 0.001$) für die ROI (Abbildung 6). Auch im linken anterioren Hippocampus zeigte sich eine Aktivierung, welche die Signifikanz-Kriterien aber nicht erfüllte ($[x\ y\ z] = [-24\ -13\ -14]$; $p = 0.026$, *small-volume* FWE-korrigiert, siehe Abbildung 6). In der rechten Amygdala zeigte sich ebenfalls eine signifikante Aktivierung für die positive Interaktion von Belohnung und Wiederholung. Allerdings handelte es sich um dasselbe lokale Maximum, wie das lokale Maximum des rechten anterioren Hippocampus. Die Aktivierungen in der linken Amygdala und dem bilateralen parahippocampalen Kortex entsprachen nicht den Signifikanzkriterien der *small-volume* ROI – Korrektur.

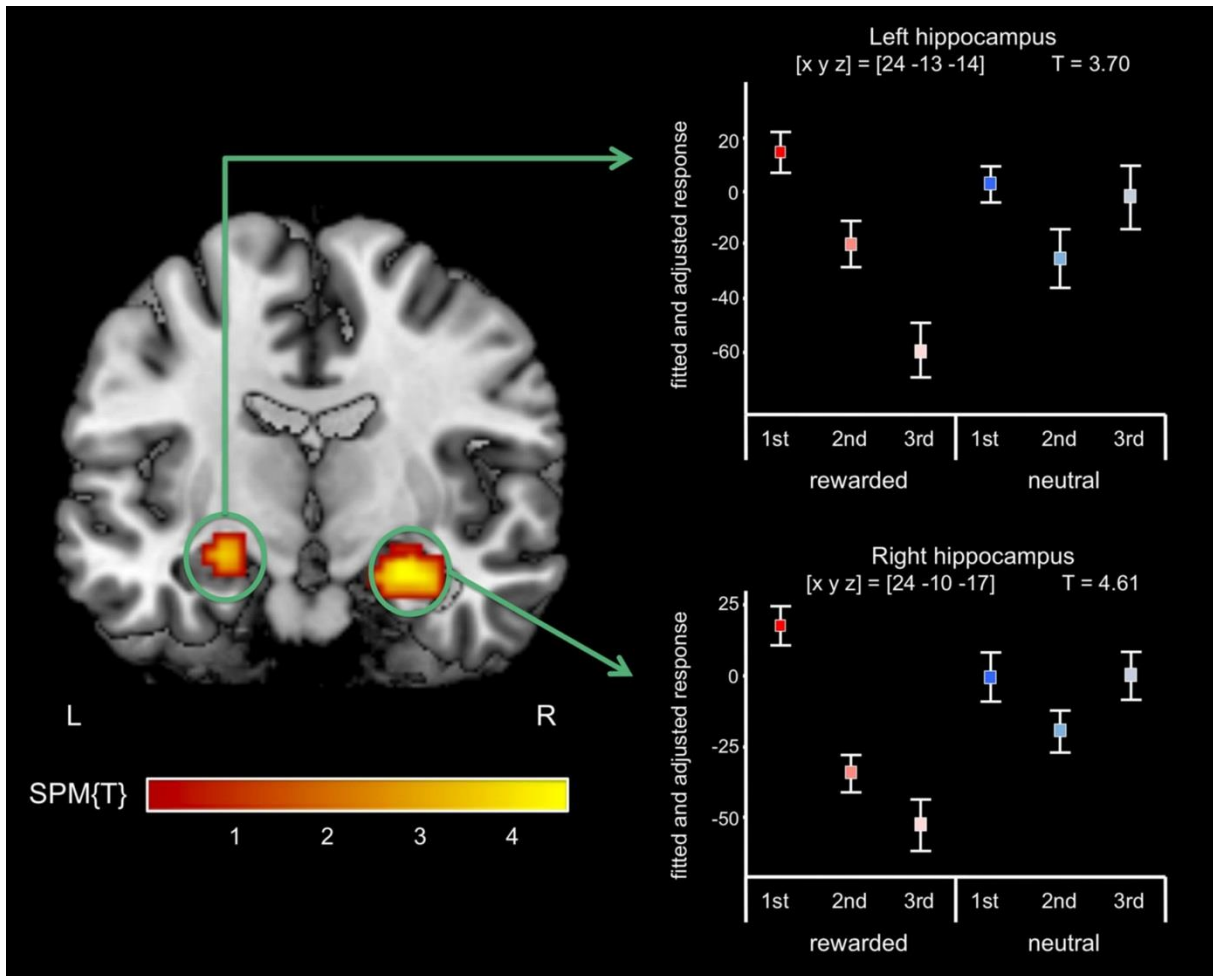


Abbildung 6: Interaktion von Belohnungserwartung und Wiederholung im rechten Hippocampus

Im rechten anterioren Hippocampus wurde RS für belohnte Hinweisreize in einem stärkeren Ausmaß als für neutrale Hinweisreize beobachtet. ($p < 0.05$, small-volume FWE korrigiert). Die Grafik zeigt die BOLD-Antwort auf die Hinweisreize (jeweils 1., 2. Und 3. Wiederholung, getrennt nach neutraler und belohnter Bedingung) \pm Standardabweichung. Die Abbildung ist aus Zweynert et al. (2011) übernommen.

Analyse der funktionellen Konnektivität

Um mögliche Stimulus-abhängige Veränderungen der funktionellen Konnektivität zwischen den für die Verarbeitung von Szenen und Belohnung relevanten Hirnregionen zu entdecken, führten wir eine PPI Analyse für die Wiederholungseffekte von belohnten und neutralen Hinweisreizen durch und verwendeten als Ursprungsregion (*seed*) den rechten anterioren Hippocampus. In einem Voxel-weisen linearen Kontrast (PPI_{belohnt} vs. PPI_{neutral}) war, in Abhängigkeit von Wiederholung, eine stärkere Konnektivität zwischen dem rechten anterioren Hippocampus und dem parahippocampalen Kortex einerseits und dem medialen orbitofrontalen Kortex andererseits für belohnte Hinweisreize im Vergleich zu neutralen Hinweisreizen, zu

beobachten (Abbildung 7). Das Aktivierungscluster im parahippocampalen Kortex entsprach in seiner Lokalisation und Ausdehnung weitestgehend der probabilistischen ROI der PPA (siehe Kapitel 2.2; probabilistische, Literatur-basierten ROIs, PPA).

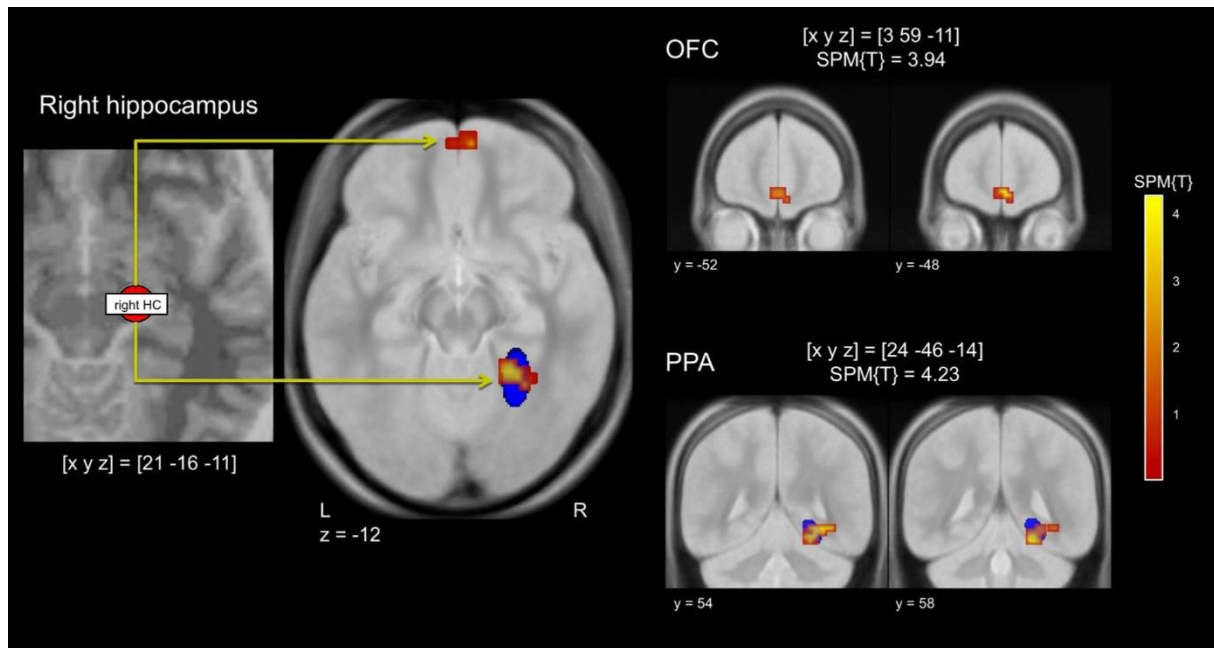


Abbildung 7: Stimulus-abhängige funktionelle Konnektivität des Hippocampus während der wiederholten Präsentation belohnter im Vergleich zu neutralen Hinweisbildern

Links: Ursprungsregion (seed) im rechten anterioren Hippocampus. Mitte: Der rechte Hippocampus zeigte verstärkte funktionelle Konnektivität mit der rechten PPA und dem medialen orbitofrontalen Kortex (OFC). Rechts: Koronare Aufnahmen, die die Ausdehnung der gesteigerten funktionellen Konnektivität in den präfrontalen und parahippocampalen Regionen (oben: OFC, unten: PPA) darstellen. Die blaue Ellipse zeigt die Maße der probabilistischen Literatur-basierten ROI der PPA, $p < .001$, unkorrigiert, minimale Clustergröße: 10 zusammenhängende Voxel.

3 Experiment 2: Der Einfluss emotionaler und semantischer Salienz auf die neuronale Verarbeitung von Szenen

3.1 Übersicht und Fragestellung

Das zweite Experiment sollte untersuchen, ob und in welchen Gehirnarealen, analog zu Objekten und den jeweiligen stimulussensitiven Arealen, Wiederholungseffekte nach wiederholter Präsentation von komplexen visuellen Szenen zu beobachten sind. Eine weitere Frage war, ob verschiedene Faktoren von Salienz (Negative Emotion/Angst; Belebtheit) durch dieselben und damit womöglich additiv oder aber durch unabhängige Mechanismen die Wiederholungseffekte beeinflussen. Unsere Hypothese war einerseits, dass Probanden emotionale Zielreize schneller und genauer als neutrale Zielreize identifizieren würden. Außerdem erwarteten wir, dass sich die Wiederholungsmuster salienter und nicht salienter Reize vor allem in stimulussensitiven Arealen wie der Amygdala, dem Gyrus fusiformis oder dem parahippocampalen Kortex unterscheiden würden.

3.2 Methoden

Teilnehmer

Es nahmen 35 Probanden an der Studie teil. Die kompletten Datensätze zur weiteren Analyse standen uns zum Zeitpunkt der Auswertung von 29 jungen, gesunden Erwachsenen (19-30 Jahre, 16 Männer, 13 Frauen) zur Verfügung. Die Teilnahme war freiwillig und der zeitliche Aufwand wurde angemessen entschädigt. Neurologische oder psychiatrische Erkrankungen in der Eigenanamnese sowie zentral wirksame Medikation stellten ein Ausschlusskriterium dar. Siebenundzwanzig Personen waren Rechtshänder, zwei Personen waren Linkshänder. Nach der Aufklärung über das Ziel der Untersuchung und die anonymisierte Weiterverarbeitung der erhobenen Daten, erfolgte eine schriftliche Einverständniserklärung, gemäß der Deklaration von Helsinki. Die Studie wurde entsprechend den Vorgaben und nach Genehmigung durch die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg durchgeführt.

Paradigma

Zur Testung der Hypothesen verwendeten wir ein Paradigma mit einer einfachen visuellen Arbeitsgedächtnis-Aufgabe. Die Probanden sahen im Scanner liegend einen Hinweisreiz (cue), das einen Zielreiz (target) ankündigte, der für 2000 ms erschien. Nach einer Pause von 1500 ms wurden 12 weitere Fotos auf den Bildschirm projiziert. Die Probanden wurden vor Beginn der Messung instruiert, alle erneuten Präsentationen des Zielreizes, so schnell und korrekt wie möglich, mit einem Mausklick des Zeigefingers der dominanten Hand anzuzeigen. Die 12 Bilder, die auf die Präsentation des Zielreizes folgten, waren jeweils 3 Wiederholungen des Zielreizes, 3 Präsentationen eines neuen Bildes (Distraktor-Reiz) und 6 vollständig neue, neutrale, sich nicht wiederholende Bilder (neue Szenen). Die Präsentation der 12 Bilder erfolgte in pseudo-randomisierter Reihenfolge. Das Intervall zwischen den 12 Bildern war variabel und lag zwischen 1000 und 5000 ms. Das Paradigma ist in Form eines beispielhaften Durchgangs in Abbildung 8 dargestellt. Die verwendeten komplexen visuellen Stimuli waren Fotografien von Szenen und Landschaften und bildeten jeweils mehr als ein Objekt ab. Die Stimuli konnten anhand des emotionalen Inhaltes und dem Kriterium „Lebewesen“ in vier Kategorien unterteilt werden. So konnte ein Bild neutralen versus negativen emotionalen Inhalt zeigen und ein Lebewesen abbilden oder kein Lebewesen beinhalten. Die resultierenden Kategorien sind anhand von Beispielen in Abbildung 8 nachzuvollziehen.

Die Bilder mit negativem emotionalem Inhalt wurden dem *International Affective Picture System* (IAPS; (Lang 2008) entnommen. Diese Bilder zeigten Angst-induzierende Situationen (z.B. einen auf den Betrachter gerichtete Waffe), Personen, die Angst erlebten (z.B. Szene eines Gewaltverbrechens) oder gefährliche Situationen (z.B. Unfälle, Naturkatastrophen). Aufgrund bereits bekannter Unterschiede in der Verarbeitung von Angst und Ekel (Phillips et al. 1997), selektierten wir die stark Angst auslösenden und vermieden die Ekel auslösenden Stimuli anhand von Bewertungen, die von einer vergleichbaren Probandengruppe von 60 jungen, gesunden Personen vorgenommen wurde. Die Probanden wurden gebeten in einem Zahlenwert von 1 (überhaupt nicht) bis 7 (sehr stark) auszudrücken, in welchem Ausmaß sie beim Betrachten des Bildes Angst, Trauer, Ekel und Wut empfanden (Mikels et al. 2005; Die Daten sind unter <http://www.psychonomic.org/archive/> einsehbar).

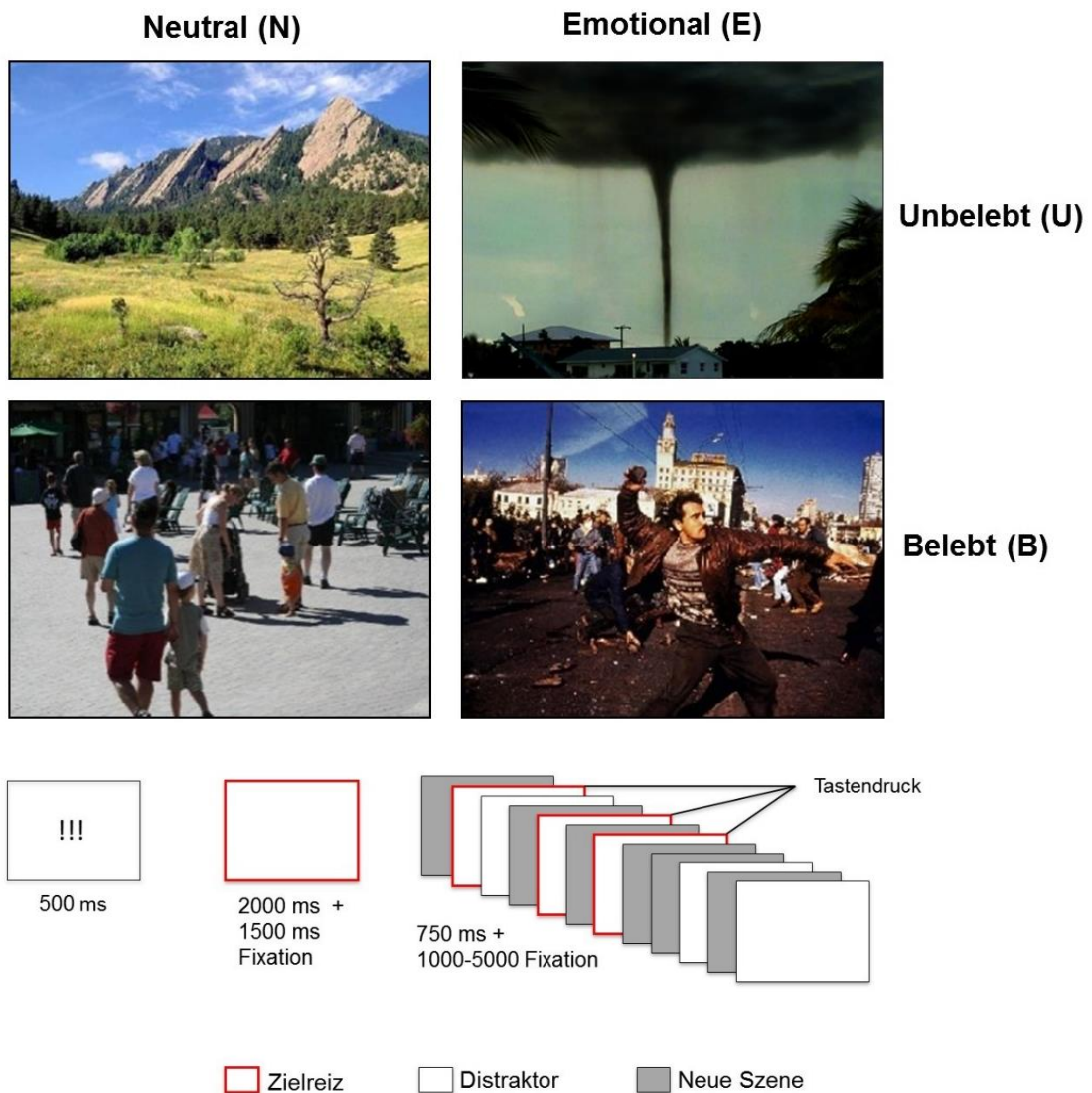


Abbildung 8: Paradigma und Beispiele für die Stimulusbedingungen in Experiment 2

Das Stimulusmaterial wurde um Bilder mit neutralem Inhalt aus privatem Bestand ergänzt. Szenen, die Menschen, andere Lebewesen (Säugetiere, Insekten etc.), oder eindeutig identifizierbare Teile von Lebewesen (z.B. Extremitäten) abbildeten, fielen in die belebte Kategorie. Von allen neutralen Szenen beinhalteten 29% belebte Objekte. Von allen emotionalen Szenen fielen 61% in die belebte Kategorie.

Insbesondere hervorgehoben wurde während der Instruktion vor dem Beginn der Messung, dass die präsentierten Bilder teilweise erschreckend oder angstausslösend sein würden. Der Proband sollte darauf achten, nur das vorher durch einen Hinweisreiz

angekündigte Bild (Zielreiz) im Falle einer Wiederholung per Tastendruck anzuzeigen, nicht aber andere Bilder, die wiederholt präsentiert wurden (Distraktor-Reiz).

Bildakquisition

Die Bilder wurden an einem 3 Tesla Ganzkörper-Magnetresonanztomografen (Siemens Magnetom Trio, Siemens Medical Systems, Erlangen) unter Verwendung einer 8-Kanal Kopfspule aufgenommen. Ein strukturelles T1-gewichtetes Bild (*magnetization prepared rapid gradient echo* [MPRAGE] *image*) vor Beginn der funktionellen Messung diente zur Bestimmung der Schichtlegung. In den zwei Abschnitten des Experimentes wurden jeweils 544 echo-planare T2*-gewichtete MRT-Bilder (GE-EPI) des Kopfes aufgenommen. Die Repetitionszeit (TR) betrug 2000 ms, die Echozeit (TE) 30 ms. Jedes T2*-gewichtete Bild bestand aus 33 axialen Schichten, die in Abhängigkeit des MP-RAGE (*magnetization-prepared rapid gradient echo*)-Bildes parallel zur Längsachse des Hippocampus ausgerichtet waren. Die Richtung der Bildakquisition erfolgte von kaudal nach kranial, beginnend mit den ungeraden (1-33), gefolgt von den geraden (2-32) Schichten. Eine Schicht bestand aus 64 x 64 Voxel mit einer Voxelgröße von 3.5 mm x 3.5 mm x 2 mm. Um Artefakte durch den Aufbau der homogenen Magnetisierung zu Beginn der Messung zu vermeiden, wurden die ersten vier Bilder jedes Abschnittes verworfen.

Analyse der Verhaltensdaten

Zur Analyse der Verhaltensdaten wurde das Statistical Software Package for Social Science (SPSS 19, <http://www.ibm.com/software/de/analytics/spss/>) verwendet. Die Trefferquote und Reaktionszeiten waren die abhängigen Variablen in einer zweifaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA) für wiederholte Messungen mit den Innersubjektfaktoren WIEDERHOLUNG (1., 2. und 3.) und EMOTION (E/N). Im Fall von Verletzung der Sphärizität wurde eine Greenhouse-Geisser Korrektur angewendet. Für signifikante Haupt Effekte und Interaktionen wurden anschließend post-hoc T-Tests für verbundene Stichproben durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0.5$ festgesetzt (Bonferroni-korrigiert für multiple Vergleiche).

Bildverarbeitung und statistische Analyse

Bildverarbeitung und Datenanalyse wurden mit SPM8 und wie für Experiment 1 beschrieben, durchgeführt. Nach *slice timing* und Bewegungskorrektur der T2*-EPs erfolgte die Koregistrierung auf das vor Beginn des ersten Abschnitts erzeugte MP-RAGE-Bild. Die Normalisierung in einen gemeinsamen stereotaktischen Raum, die Segmentierung (Voxelgröße 3 mm x 3 mm x 3 mm), Glättung (FWHM 8 mm), Hochpass-Filterung (1/128 Hz) und Korrektur hochfrequenter physiologischer Einflussfaktoren in einem autoregressiven Modell wurden mit den gleichen Parametern wie in Experiment 1 angewendet.

Analog zu Experiment 1 wurde die statistische Auswertung der vorverarbeiteten Daten in Experiment 2 ebenfalls in einem zweistufigen *Mixed-Effects*-Modell durchgeführt. Die Kovariaten für die erste Stufe des Modells (Einzelprobanden-Statistik) bildeten die kritischen Bedingungen (1., 2. und 3. Wiederholung; emotional versus neutral; belebt versus unbelebt) sowie die initial gezeigten Zielreize, nicht wiederholte Bilder, Tastendruck, die sechs rigid-body-movement Parameter aus der Bewegungskorrektur und eine einzelnen Konstante für den Mittelwert über die Messungen. Die Parameter für die einzelnen Kovariaten wurden wie in Experiment 1 durch die Methode der kleinsten Quadrate bestimmt.

Das Modell enthielt letztendlich viele Bedingungen, die als Regressoren in das Modell eingingen. Um die Anzahl der Regressoren zu reduzieren, beabsichtigten wir, die Dynamik von erster zu dritter Reizwiederholung in einem einzelnen Parameter zu Charakterisieren. Dazu fügten wir, anders als in Experiment 1, zwischen Einzelprobanden- und Gruppen-Statistik einen Zwischenschritt ein. Mithilfe eines log-linearen Modells wurde der Anstieg der Geraden zwischen erster und dritter Wiederholung, genannt τ (tau) auf Einzelprobandenebene für jede Bedingung (belebt emotional BE; belebt-neutral BN; unbelebt – emotional UE; unbelebt – neutral UN) berechnet. Ein $\tau > 0$ zeigt eine Zunahme der Aktivität nach Wiederholung (*Repetition Enhancement*) und $\tau < 0$ zeigte eine Abnahme der Aktivität nach Wiederholung (RS) an. Aufgrund starker a priori Hypothesen benutzten wir für die *small-volume* Korrektur die folgenden, auf Literaturangaben basierenden probabilistischen ROIs:

Amygdala: Wir nahmen entsprechend der vorhandenen Literatur von tierexperimentellen und bildgebenden Studien an, dass die Amygdala eine Rolle in der Verarbeitung von emotionaler Salienz und möglicherweise auch anderen salienten

In einem ersten Schritt bestimmten wir ROIs mithilfe des *automated anatomical labeling atlas* (AAL, Tzourio-Mazoyer et al., 2002). Im zweiten Schritt wurde eine nach Kontrasten sortierte Sammlung von Koordinaten aus Publikationen zu funktioneller Bildgebung erstellt. Die Suche nach Publikationen erfolgte via pubmed.gov unter der Verwendung der folgenden Schlüsselbegriffe: “*fmr*”, “*threat*”, “*fear*”, “*scenes*”, “*places*” and “*animacy*”. Die Publikationen, die passende Kontraste enthielten und in denen die Koordinaten explizit genannt wurden sind oben aufgelistet. Die Auswahl und Zuordnung der Koordinaten erfolgte manuell und wenn nötig, erfolgte die Konversion vom Talairach- in das MNI (Montreal Neurological Institute)-Koordinatensystem, mithilfe des von Brett et al. (2001) vorgeschlagenen Algorithmus. Die Generierung der probabilistischen ROIs erfolgte wie für Experiment 1 im Kapitel 2.2 beschrieben.

Das Signifikanzniveau für die Gesamtgruppen-Analysen wurde auf $p = .001$ (unkorrigiert für multiple Vergleiche), mit einer minimalen Clustergröße k von 10 benachbarten Voxeln (270 mm^3), festgelegt. Die alpha-Fehler-Wahrscheinlichkeiten innerhalb der ROIs berücksichtigten das ROI Volumen. Ergebnisse mit Alpha-Fehler-Wahrscheinlichkeiten von $p < .05$ (Family-wise-error (FWE) korrigiert für multiple Vergleiche) wurden in Tabelle 4 hervorgehoben.

3.3 Ergebnisse

Verhaltensdaten: Trefferquote und Reaktionszeiten

Sowohl die wiederholten neutralen als auch emotionalen Zielreize wurden von allen 29 Teilnehmern mit hoher Genauigkeit identifiziert. Die Trefferquote lag in beiden Kategorien über 97% und es gab keinen signifikanten Haupteffekt für EMOTION oder WIEDERHOLUNG (alle $p \geq 0.292$). Allerdings zeigte sich für die Trefferquote eine signifikante Interaktion von EMOTION und WIEDERHOLUNG [$F_{1,67, 46.79} = 3.99$; $p=.032$], die möglicherweise durch die leichte Zunahme der Trefferquote für neutrale und Abnahme der Trefferquote für emotionale Zielreize von 1. zu 3. Wiederholung bedingt war. Für die Reaktionszeiten zeigte sich ein Haupteffekt von EMOTION mit signifikant kürzeren Reaktionszeiten für emotionale in Vergleich zu neutralen Zielreizen [$F_{1,28} = 67.43$; $p<.001$]. Der Haupteffekt für WIEDERHOLUNG und die Interaktion von EMOTION und WIEDERHOLUNG erreichten bei Testung der Reaktionszeiten nicht das Signifikanzniveau (alle $p \geq 0.182$).

Tabelle 3: Ergebnisse der Verhaltensdaten in Experiment 2

	1. Wiederholung	2. Wiederholung	3. Wiederholung
Neutral			
Trefferquote %	97.0 +/- 4.0	97.5 +/- 4.2	98.0 +/- 3.2
Reaktionszeit (ms)	571 +/- 71	567 +/- 88	563 +/- 61
Emotional			
Trefferquote %	98.5 +/- 4.0	98.0 +/- 4.5	97.9 +/- 5.2
Reaktionszeit (ms)	546 +/- 75	535 +/- 65	538 +/- 70

Die Mittelwerte (\pm Standardabweichung) der Trefferquoten (%) und Reaktionszeiten (ms) sind getrennt nach Bedingung (neutral versus emotional) und Reizwiederholung (1., 2., 3.) aufgetragen

Ergebnisse der fMRT-Bildgebung

Salienz-unabhängige RS $\tau_{BE} \cap \tau_{BN} \cap \tau_{UE} \cap \tau_{UN} < 0$

Eine signifikante Abnahme der BOLD-Antwort während wiederholter Stimuluspräsentation wurde über alle Bedingungen (emotional vs. neutral und belebt vs. unbelebt) hinweg im linken Hippocampus, im bilateralen Gyrus fusiformis als auch

im rechten Gyrus lingualis beobachtet. Die Aktivierungen im Gyrus fusiformis erfüllten beidseits die *small-volume* Korrektur für die PPA-ROI. Zusammengefasst wurde in der PPA beidseits ein Wiederholungsmuster beobachtet, das von den experimentell modulierten Salienzfaktoren (Angst und Belebtheit) nicht beeinflusst wurde. In den anderen ROIs zeigten sich nach *small-volume* Korrektur keine signifikanten Effekte.

Salienz-sensitive RS: Der Effekt negativer Emotion

Exklusive Maskierung des Kontrastes ($\tau_{.E} < \tau_{.N}$) mit ($\tau_{B.} < \tau_{U.}$)

Eine für negativ emotionale Reize stärker als für neutrale Reize ausgeprägte RS zeigte sich im bilateralen Gyrus frontalis inferior, im linken Gyrus parahippocampalis und dem Hippocampus, der Insel beidseits und im linken okzipitalen Kortex. Die Aktivierungen im Gyrus fusiformis (GF-ROI) beidseits und im linken mittleren temporalen Kortex (IOTC-ROI) waren nach den genannten Kriterien für die probabilistischen Literaturbasierten ROI für EMOTION (GF, IOTC) signifikant.

Salienz-sensitive RS: Der Effekt von Belebtheit

Exklusive Maskierung des Kontrastes ($\tau_{B.} < \tau_{U.}$) mit ($\tau_{.E} < \tau_{.N}$)

RS zeigte in einigen Gehirnarealen für Szenen mit Lebewesen ein größeres Ausmaß als für Szenen ohne Lebewesen. Dazu zählten die Amygdala, der Gyrus parahippocampalis und der Thalamus, jeweils bilateral; Praecuneus, Cuneus und prae- sowie postcentraler Kortex rechtsseitig. Signifikanzkriterien für die ROI für BELEBTHEIT (GF, IOTC) erfüllte der rechte mittlere temporale Kortex (IOTC) und der mittlere okzipitale Gyrus (IOTC). In der GF-ROI wurden nach *small volume* Korrektur keine signifikanten Aktivierungen beobachtet.

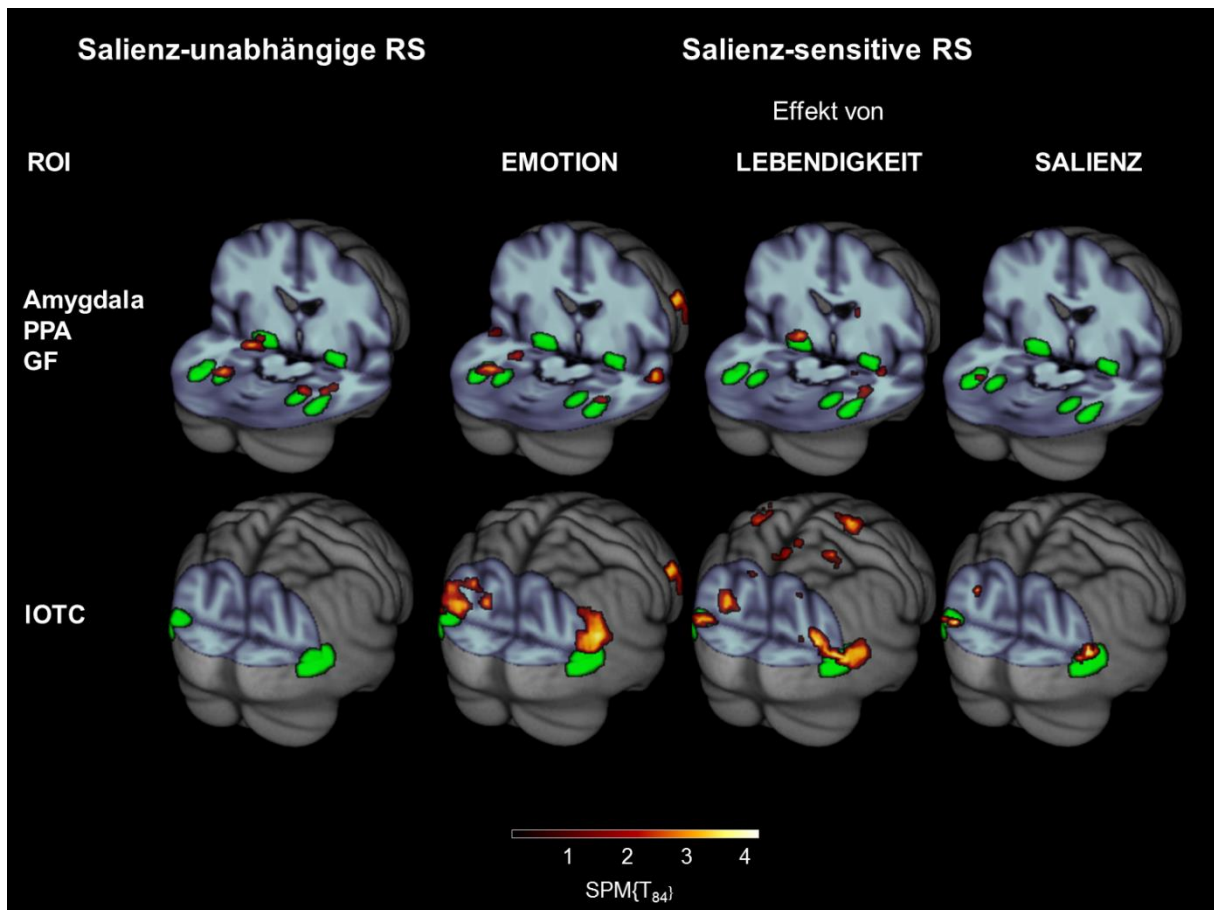


Abbildung 9: Salienz-unabhängige und Salienz-sensitive RS. Effekte von Emotion, Belebtheit und Salienz und ihr räumlicher Bezug zur den ROIs

Es sind jeweils dreidimensionale Schnittbilder von posterior gezeigt, welche in Grün die ROIs der Amygdala, der *parahippocampal place area* (PPA), des Gyrus fusiformis (GF) in der oberen Zeile und des lateralen okzipitotemporalen Kortex (IOTC) in der unteren Zeile zeigen. Darüber hinaus sind die BOLD-Aktivierungscluster für Salienz-unabhängige RS sowie RS für emotionale, belebte und sehr saliente (belebt und emotionale) Stimuli dargestellt.

$$\text{Effekt von Salienz } (\tau_{.E} < \tau_{.N}) \cap (\tau_{.B.} < \tau_{.U.}) < 0$$

Um jene Gehirnareale zu identifizieren, die stärkere RS für belebte und negativ emotionale Reize zeigten, rechneten wir eine Konjunktionsanalyse für die Bedingungen EMOTION und BELEBTHEIT. Für die *small-volume* Korrektur verwendeten wir die überlappenden Areale der probabilistischen Literatur-basierten ROI beider Bedingungen. Als einzige signifikante Region stellte sich der rechte mittlere temporale Gyrus heraus (signifikant in der *small-volume* Korrektur für das Volumen der Überlappung der IOTC ROIs für BELEBTHEIT und EMOTION).

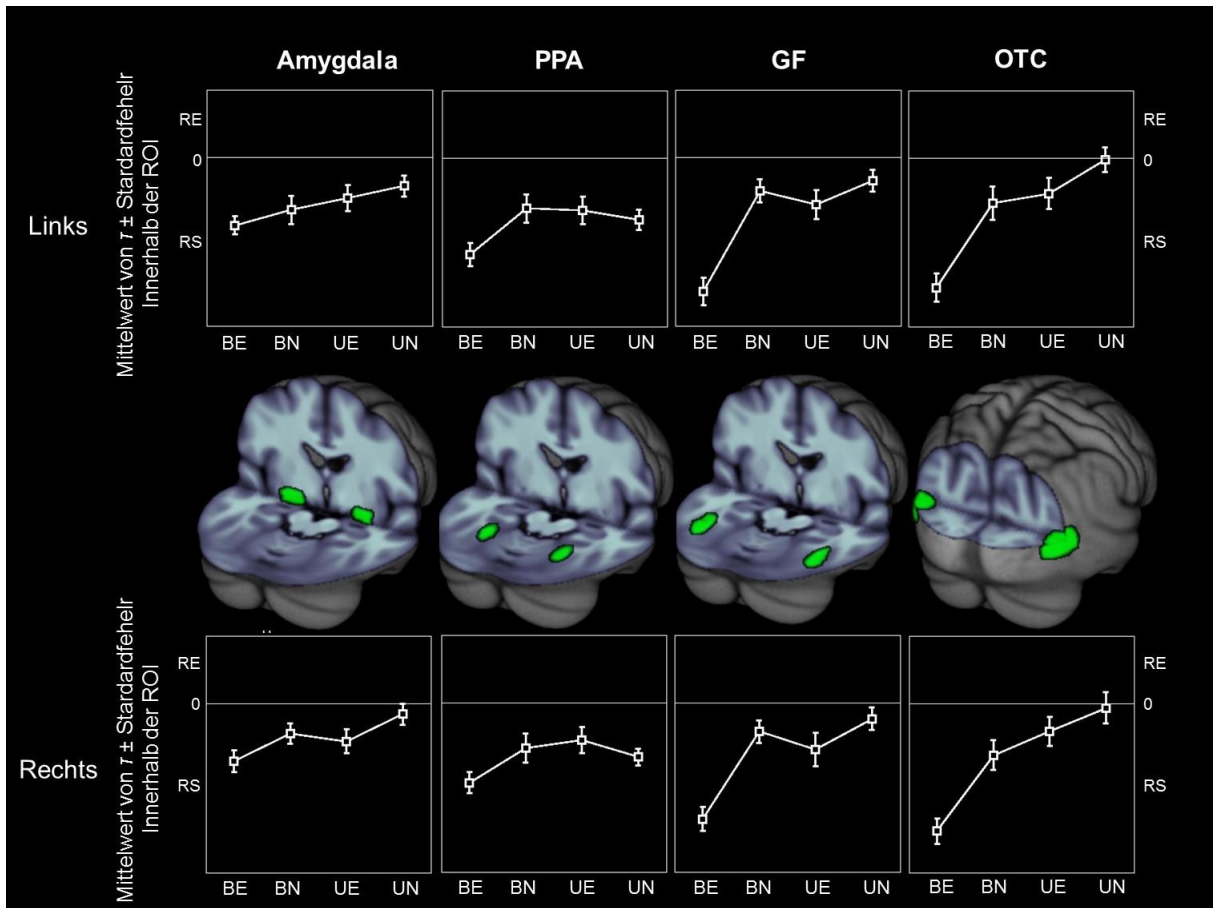


Abbildung 10: Repetition Suppression innerhalb der ROIs

In der Mitte sind jeweils dreidimensionale Schnittbilder von posterior gezeigt, dass die ROIs der Amygdala, der *parahippocampal place area* (PPA), des Gyrus fusiformis (GF) und des lateralen okzipitotemporalen Kortex (IOTC) zeigen. Oben sind für die linke und unten für die rechte Hemisphäre die mittleren Wiederholungseffekte τ (\pm Standardfehler) innerhalb der jeweiligen ROIs für alle Stimulusbedingungen aufgetragen. Dabei entspricht ein positives τ *Repetition Enhancement* und ein negatives τ RS. Abkürzungen der Stimulusbedingungen: Belebt-emotional (BE); belebt-neutral (BN); unbelebt-emotional (UE); unbelebt-neutral (UN).

Interaktion von EMOTION x BELEBTHEIT ($\tau_{.E} < \tau_{.N}$) \neq ($\tau_{B.} < \tau_{U.}$)

Signifikante Aktivierungen (*whole brain*, $p < .001$, unkorrigiert) für die Interaktion von negativer Emotion und Belebtheit war in der linken Inselrinde und im linken okzipitalen Kortex zu beobachten. Die Aktivierungen lagen in keinem der a priori probabilistischen ROIs.

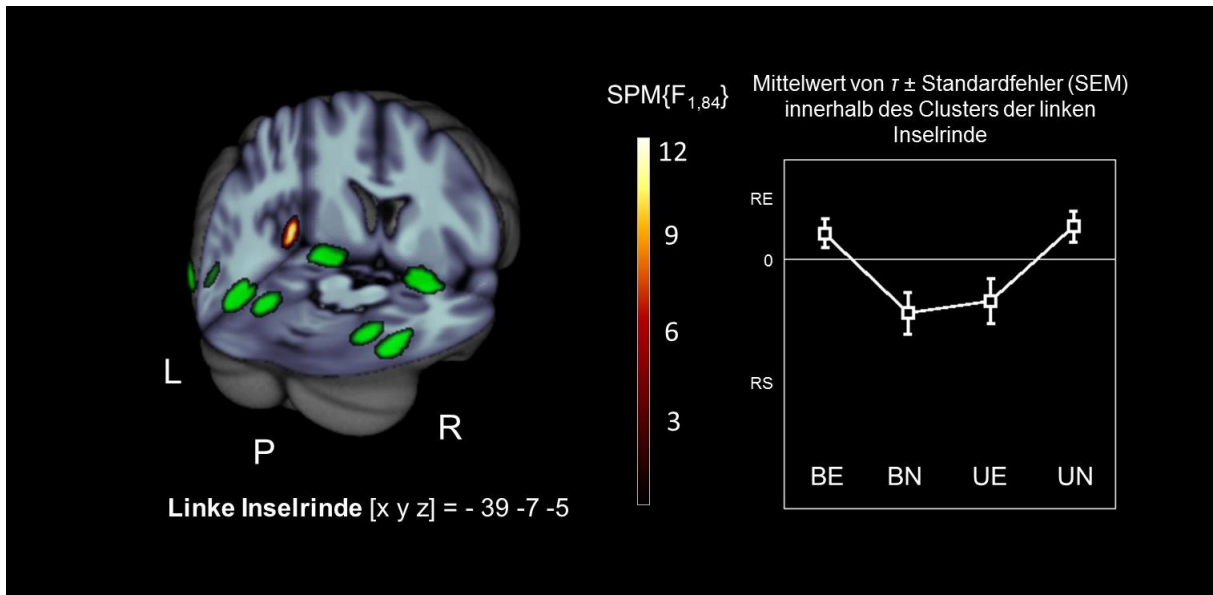


Abbildung 11: Interaktion von Emotion und Belebtheit in der linken Inselrinde

Links ist ein dreidimensionales Schnittbild von posterior zu sehen. Das Aktivierungscluster im linken insulären Kortex zeigt eine Interaktion von EMOTION und BELEBTHEIT. In grün sind die ROIs (von anterior nach posterior: Amygdala, PPA, GF, IOTC) dargestellt. Mittig ist die Skalierung des BOLD-Signals dargestellt. Auf der rechten Seite ist der mittlere Wiederholungseffekt T (\pm Standardfehler) innerhalb des Clusters der linken Inselrinde für alle Stimulusbedingungen aufgetragen. Dabei entspricht ein positives T Repetition Enhancement und ein negatives T RS. Abkürzungen der Stimulusbedingungen: Belebt-emotional (BE); belebt-neutral (BN); unbelebt-emotional (UE); unbelebt-neutral (UN).

Tabelle 4: *Repetition Suppression*

Anatomische Region	H	Clustergröße (vox)	T (peak)	p (unkorr.)	p (ROI) (FWE korr. für ROI-Volumen)	Koordinaten (mm) MNI		
						x	y	z
Salienz-unabhängige RS								
Gyrus fusiformis	L	72	3.77	<.001	.034 (PPA)	-30	-52	-8
Gyrus lingualis/fusiformis	R	36	3.41	<.001	.037 (PPA)	27	-43	-8
Amygdala / Hippocampus	L	31	3.40	<.001	.087 (Amyg)	-30	-10	-17
Salienz-sensitive RS								
Effekt von Emotion								
Gyrus frontalis inferior	L	196	4.02	<.001		-54	35	13
Gyrus frontalis inferior	R	121	3.90	<.001		51	23	22
Gyrus angularis	L	119	3.38	<.001		-45	-76	31
Gyrus fusiformis	R	10	4.25	<.001	.001 (GF)	39	-46	-14
Gyrus fusiformis	L	68	4.53	<.001	.001 (GF)	-39	-55	-11
Gyrus fusiformis/Hippocampus	L	18	3.93	<.001		-36	-22	-20
Gyrus temporalis medialis	R	158	3.57	<.001	.067 (IOTC)	51	-73	16
Gyrus temporalis medialis	L	125	3.51	<.001	.019 (IOTC)	-42	-70	19
Temporalpol	R	14	3.47	<.001		51	11	-29
Inselrinde	L	21	3.43	<.001		-36	23	1
Gyrus occipitalis superior	L	18	3.73	<.001		-21	-67	28
Gyrus occipitalis medialis	L	125	3.63	<.001		-36	-64	16
Effekt von Belebtheit								
Lobus parietalis superior	L	60	3.53	<.001		-30	-49	58
Gyrus praecentralis	L	18	3.37	<.001		-30	-19	64
Precuneus	R	44	3.19	<.001		12	-52	49
Gyrus temporalis medialis	L	196	4.51	<.001	.001 (IOTC)	-45	-67	4
Gyrus temporalis medialis	R	282	4.24	<.001	.007 (IOTC)	42	-61	1
Thalamus	L	385	4.16	<.001		-12	-28	13
Hippocampus	R	38	3.52	<.001		24	-16	-11
Gyrus parahippocampalis	L	27	3.43	<.001		-18	-19	-11
Amygdala	L	13	3.32	<.001	.031 (Amyg)	-27	-4	-11
Amygdala	R	15	3.71	<.001		36	-7	-17
Effekt von Salienz								
Gyrus temporalis medialis	R	16	3.40	<.001	.026 (IOTC)	48	-73	13
Interaktion von Emotion * Belebtheit								
Inselrinde	L	19	16.13	<.001		-39	-7	-5

Die Ergebnisse sind mit einem Signifikanzniveau von $p < .001$ und einer Clustergröße von mindestens 10 benachbarten Voxel dargestellt. Die Aktivierungen, die auch eine FWE Korrektur für die *a-priori* definierten ROIs überlebten sind in der 6. Spalte hervorgehoben. Abkürzungen: H – Hemisphäre, MNI – Montreal Neurological Institute. ROI: GF – Gyrus fusiformis, Amyg – Amygdala, PPA – *parahippocampal place area*, IOTC – lateraler okzipitotemporaler Kortex.

4 Diskussion

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Charakterisierung motivationaler und emotionaler Einflüsse auf die Verarbeitung komplexer visueller Reize. Anhand zweier Ereignis-korrelierter fMRT-Experimente wurde untersucht, wie *top-down*- und *bottom-up*-Prozesse Muster und Lokalisation von RS als Modell eines kortikalen Lernprozesses modifizieren und welche Auswirkungen auf das Verhalten zu beobachten sind.

4.1 *Priming* von Entscheidungen im Kontext motivationaler Salienz

Die durch zahlreiche Literaturbeispiele unterstützte Hypothese, dass sich die Reaktionszeit im Kontext von Belohnungserwartung verbessert (Terborg 1978; Ryan und Deci 2000), wurde durch die Analyse der Verhaltensdaten des Experimentes 1 bestätigt. Obwohl die Geschwindigkeit der korrekten Lösung der gestellten Aufgabe für die belohnte Bedingung bereits höher war als für die neutrale Bedingung, verbesserten sich die Probanden nach Reizwiederholung nur in der belohnten Bedingung signifikant.

Die nächste Frage an das Experiment war auf welche Weise die priorisierte Verarbeitung von belohnten Reizen vermittelt wird. Im Fokus der Hypothesen standen Strukturen und Netzwerke, denen wesentliche Funktionen in der Verarbeitung von Belohnungserwartung, Neuheit und Verknüpfung von Belohnung und Gedächtnis zugeordnet wird (ventrales Striatum, Hippocampus).

Wie bereits gezeigt werden konnte, gingen auch in dem vorliegenden Experiment Hinweisreize, die eine mögliche Belohnung ankündigten, mit einer größeren Aktivierung im Nucleus accumbens einher (Knutson und Cooper 2005). Die Abnahme des BOLD-Signals zeigte in den meisten Gehirnarealen keine Abhängigkeit von der erwarteten Belohnung. So zeigten sich vergleichbare Muster von RS für die belohnte und unbelohnte Bedingung in sekundären visuellen Arealen inklusive des Gyrus fusiformis und der PPA sowie in präfrontalen kortikalen Arealen. Entgegen unserer Hypothese zeigte auch die Aktivität im Nucleus accumbens keine Belohnungs-sensitive RS.

4.2 Interaktion von Wiederholung und Belohnung im anterioren Hippocampus

Anhand des ersten Experimentes konnte jedoch gezeigt werden, dass Belohnungserwartung die Reizverarbeitung im Hippocampus moduliert. In Aussicht auf eine mögliche monetäre Belohnung, zeigte insbesondere der rechte anteriore

Hippocampus eine stärkere RS als in neutralem Kontext. Dieses Ergebnis ist mit neuronalen Modellen von RS als ein passives, generelles Phänomen (*Fatigue* Modell, siehe Einleitung) nicht vereinbar. Man würde erstens keine räumliche Selektivität von RS erwarten, also RS über alle aktivierten Gehirnregionen hinweg unverändert beobachten. Zweitens erklärt das *Fatigue* Modell nicht, warum nur belohnte Reize mehr RS als unbelohnte Reize zur Folge haben. Und nicht zuletzt kann eine passive Abnahme des Aktivitätssignals nicht zu verbesserter Performanz führen. Die Ergebnisse sprechen vielmehr für neuronale Modelle von RS, die von einem aktiven Lernmechanismus und Kontext-sensitiver Reizverarbeitung ausgehen, z.B. das Modell des Prädiktionsfehlers (Friston 2005; Summerfield et al. 2008). Demnach kommt es mit wiederholter Stimuluspräsentation zu einer zunehmenden Kongruenz von *bottom-up*-Signalen und *top-down*-Signalen und einer konsekutiven Abnahme der Aktivierung. Das bereits von Lisman und Grace (2005) vorgeschlagene Modell der Hippocampus-VTA-Schleife stellte den Hippocampus in seinen Verbindungen zum Belohnungs- und Gedächtnissystem als eine zentrale Struktur dar und ist mit den Ergebnissen gut vereinbar. Bunzeck et al. (2010) konnten zeigen, dass neuronale Populationen im Hippocampus und angrenzenden Strukturen sowohl Belohnung als auch Neuheit in Abhängigkeit von Erfahrungen und Erwartungen (*top-down*-Signal) repräsentieren. Allerdings diskutieren Bunzeck und Thiel (2016) später, dass es sich bei dem *novelty* Signal und *Repetition Suppression* möglicherweise um zwei verschiedene Phänomene handelt. Dabei ist das *novelty* Signal mit dem Konzept von explizitem Lernen und Hippocampus-abhängigem Langzeit-Gedächtnis verknüpft und RS mit *Priming*, einer Form impliziten, Hippocampus-unabhängigen Lernens. Wieder andere Autoren identifizierten jedoch RS im perirhinalen Kortex als neuronales Korrelat von *Priming* und Langzeit-Gedächtnis (Voss, Hauner und Paller 2009; Heusser, Awipi und Davachi 2013). Schließlich interpretieren Kremers et al. (2014) die Beobachtung, dass die initiale hippocampale Aktivität nach Präsentation von Häusern und Gesichtern mit dem Ausmaß der daraufhin beobachteten RS in PPA und FFA korreliert, als Verzahnung von Wiederholungseffekten und episodischem Gedächtnis.

Anders als der Hippocampus, zeigten Neurone im Bereich des Nucleus accumbens keine Interaktion von Belohnung von Wiederholung. Das Kerngebiet zeigte zwar einen starken Effekt von Belohnungserwartung, dieser war aber unabhängig von der Anzahl der Stimuluswiederholungen.

Das Intervall zwischen einer und der nächsten Präsentation eines Reizes lag in dieser Studie im Bereich von Sekunden bis zu Minuten. Eine Generalisierung der Ergebnisse für längere Intervalle ist nicht ohne weiteres möglich, da es empirische Hinweise für weniger stark ausgeprägte RS nach langen als nach kurzen Intervallen gibt (Brozinsky et al. 2005). Allerdings liegt auch Evidenz vor, die zeigt, dass Interaktionen von Neuheit/Bekanntheit im Hippocampus auch nach längeren Intervallen zu beobachten ist (Bunzeck et al. 2010).

4.3 Funktionelle Konnektivität des Hippocampus im Kontext von Belohnung

Wenn also das spezifische Muster von RS das Resultat von *bottom-up* und *top-down*-Prozessen widerspiegelt, was sind die übergeordneten Gehirnareale, deren Informationen der anteriore Hippocampus mit dem eingehenden Signal verarbeitet? Die Analyse der funktionellen Konnektivität des Hippocampus während wiederholt präsentierter Hinweisreize für mögliche Belohnung identifizierte den parahippocampalen Kortex und den medialen orbitofrontalen Kortex. Der parahippocampale Kortex repräsentiert unseren Hypothesen nach die präsentierten Reize (drinnen und draußen Szenen) und vermittelt demnach den *bottom-up* Anteil des im Hippocampus resultierenden Wiederholungsmusters. Im Kontext von Belohnungserwartung ist also die Konnektivität des Hippocampus mit stimuluspezifischen, assoziativen sensorischen Arealen verstärkt. Der entorhinale Kortex ist monosynaptisch mit dem orbitofrontalen Kortex funktionell und anatomisch verbunden. Auf der anderen Seite gibt es meist polysynaptische, reziproke Verbindungen zwischen autonomen (Hypothalamus) und multimodalen sensorischen Verarbeitungszentren (z.B. Inselrinde) und dem präfrontalen Kortex (Barbas 2000; Barrett and Bar 2009). Das Netzwerk aus entorhinalem und orbitofrontalem Kortex ist ebenso an der adaptiven Skalierung belohnungsprädiszierenden Reize beteiligt (Bunzeck et al. 2010). Reichliche Evidenz schreibt dem orbitofrontalen Kortex eine wichtige Aufgabe in Entscheidungsprozessen und der dazu notwendigen Integration externer und interner Informationen zu (Miller und Cohen 2001; Wallis 2007). Bisherige Studien zu funktioneller Konnektivität während der Verarbeitung von Belohnung konzentrierten sich meist auf das Mittelhirn, den Nucleus accumbens (Menon und Levitin 2005; Schott et al. 2007; Camara, Rodriguez-Fornells und Munte 2010; Schmack et al. 2008), welcher Belohnungs-abhängige funktionelle Konnektivität zum rostralen Cingulum, dem medialen präfrontalen Kortex, dem Hippocampus und der Amygdala zeigt. Funktionelle Interaktion des Hippocampus wurde von verschiedenen

Autoren für das Mittelhirn und den Nucleus accumbens berichtet (Adcock et al. 2006; Callan und Schweighofer 2008; Camara, Rodriguez-Fornells und Munte 2010), jedoch stand der Hippocampus weitaus seltener im Fokus von Untersuchungen der Belohnungs-abhängigen funktionellen Konnektivität. Eine Studie, die die Enkodierung von Gesichtern untersuchte, ergab eine Korrelation orbitofrontaler und hippocampaler Aktivität während der Enkodierung von attraktiven aber nicht von unattraktiven Portraits (Tsukiura und Cabeza 2011). Die Verarbeitung attraktiver Gesichter involviert, wie andere belohnende Reize, das mesolimbische Belohnungssystem (Bray und O'Doherty 2007). Zwar berichteten die Autoren Gedächtniseffekte in einer Unterregion des Gyrus fusiformis (FFA), die Belohnungs-abhängige Konnektivität zwischen FFA und Hippocampus wurde jedoch nicht analysiert.

Es ist an dieser Stelle wichtig zu betonen, dass die PPI-Analyse zwar Aussagen zur Aktivitäts-abhängigen funktionellen Konnektivität von Gehirnregionen erlaubt, diese auf Korrelationen beruhend aber keine Aussagen über Kausalität ermöglicht. Das heißt räumlich gedacht, dass die Richtung einer Verbindung nicht spezifiziert werden kann. Das vorliegende Experiment beantwortet demnach nicht die Frage, ob der präfrontale Kortex die Aktivität im Hippocampus und parahippocampalen Kortex moduliert oder *vice versa*. Vor dem Hintergrund des Modells des „Prädiktionsfehlers“, sprechen die Beobachtungen aus Experiment 1 für die Integration der funktionellen Systeme für Verarbeitung von Belohnungserwartung und übergeordneten Funktionen der kontextsensitiven Bewertung durch den anterioren Hippocampus.

4.4 Salienz-unabhängige Repetition Suppression

In Experiment 2 konnte in einigen Strukturen des medialen Temporallappens RS für alle Stimulusbedingungen beobachtet werden. Ungeachtet von emotionaler oder semantischer Salienz nahm im Gyrus parahippocampalis und im Hippocampus die neuronale Aktivität mit wiederholter Stimuluspräsentation ab. Innerhalb des Gyrus parahippocampalis liegt die funktionell charakterisierte PPA, der die Repräsentation der nahen visuellen Umgebung, Plätzen und Räumen (Epstein und Kanwisher 1998) sowie räumlicher Orientierung, Repräsentation von Objekten und Gedächtnisinhalten (Young et al. 1997) zugeschrieben wird. Hippocampale Aktivität wird insbesondere mit Navigation im Raum und episodischem Gedächtnis in Verbindung gebracht (Burgess, Maguire und O'Keefe 2002; Morgan et al. 2011). Die Kategorie der Stimuli wurde in dem vorliegenden Paradigma nicht moduliert – es handelte sich überwiegend um

Plätze, Szenen und Landschaften. Dennoch ist diese Beobachtung zumindest mit der Hypothese vereinbar, dass RS in Kategorie-spezifischen Arealen auftritt (Weiner et al. 2010). Dass Wiederholungseffekte innerhalb der PPA nicht nur unabhängig von emotionalem und semantischem Inhalt auftreten, sondern auch mit der Aufgabenstellung nicht variieren, wurde auch von anderen Autoren berichtet (Xu, Turk-Browne und Chun 2007).

4.5 *Priming* - unabhängig von emotionaler Salienz

Probanden reagierten in Experiment 2 schneller und präziser auf emotionale als auf neutrale Reize. Allerdings verbesserte sich die Reaktionszeit der Teilnehmenden für emotionale und neutrale Zielreize in gleichem Maße. Die Trefferquote zeigte für emotionale Reize eine sinkende und für neutrale Reize eine steigende Tendenz bei wiederholter Präsentation. Somit haben wir anhand der vorliegenden Daten keinen Anhalt für ein verstärktes *Priming* für emotional saliente Szenen. Der Interaktionseffekt zwischen Emotion und Wiederholung beruht an dieser Stelle nicht auf einer schnelleren Reaktion für emotionale Reize, sondern auf einer sich verbessernde Trefferquote für neutrale Reize. Die Ergebnisse bestätigen, dass negative Emotion die Salienz eines Stimulus erhöht und die Aufmerksamkeit bindet und, dass Wiederholung zu kürzeren Reaktionszeiten führt. Unsere Hypothese, dass emotionale Reize stärkeres *Priming* zeigen würden (Desimone und Duncan 1995; Kastner und Ungerleider 2000) bestätigte sich nicht.

4.6 Modulation kortikaler Wiederholungseffekte durch Emotion und Belebtheit

Eine Hypothese war, dass negativ emotionale Stimuluseigenschaften RS in der Amygdala beeinflussen würden, da Neurone in der Amygdala auf Angst und Gefahr mit starker Aktivierung antworten (LaBar et al. 1998). Andere Arbeiten konnte zeigen, dass insbesondere sehr saliente Reize, z.B. emotionale Szenen mit Lebewesen, zur stärksten Aktivierung der Amygdala führen (Yang, Bellgowan und Martin 2012). Unsere Ergebnisse zeigen zwar einen signifikanten Effekt von Emotion in der Amygdala, interessanterweise jedoch keine Modulation der RS durch Emotion. In der linken Amygdala beobachteten wir stärkere RS für belebte als für nicht belebte Bildinhalte. Dieser Befund unterstützt die Hypothese, dass die Amygdala Teil eines Netzwerkes zur Verarbeitung von Lebewesen ist (Caramazza und Shelton 1998; Coker-Appiah et al. 2013).

Bezüglich der *a priori* definierten Gehirnareale von Interesse (ROIs) zeigten sich im IOTC und im Gyrus fusiformis beidseits Wiederholungseffekte, die eine Sensitivität für Emotion zeigten. Belebtheit beeinflusste Wiederholungseffekte in der linken Amygdala und im IOTC, jedoch nicht im Gyrus fusiformis. In einem Übersichtsartikel zu emotionalen Szenen und Gesichtern fassten Sabatinelli et al. (2011) zusammen, dass Paradigmen, die emotionale Szenen verwendeten, mit robusten Aktivierungen im lateralen okzipitalen Kortex und Gyrus frontalis inferior einhergingen, während Paradigmen, die emotionale Gesichter verwendeten, zu Aktivierungen im Gyrus fusiformis führten. Die von uns berichteten Ergebnisse liegen also innerhalb der Regionen, die in die Verarbeitung komplexer emotionaler Szenen involviert sind.

4.7 Verarbeitung von Emotion und Belebtheit im Gyrus fusiformis

Wie in dem einführenden Kapiteln zu Belebtheit und Emotion bereits erwähnt, gibt es konkurrierende Modelle kortikaler Organisationsprinzipien. Insbesondere der Gyrus fusiformis ist dabei Ziel vieler Untersuchungen. In der Tradition der Kategorie-basierten Repräsentation diskutieren einige Autoren (Downing et al. 2006; Kriegeskorte et al. 2008; Connolly et al. 2012) für eine kortikale Organisation nach der Kategorie Belebtheit. Andere Autoren gehen davon aus, dass das klinische Bild von Kategorie-gebundenen Defiziten lediglich ein Epiphänomen ist und nicht auf eine Kategorie-basierte kortikale Organisation schließen lässt (Caramazza und Shelton 1998) oder die bildgebenden Ergebnisse lediglich Artefakte der angewandten linearen Analysemethoden sind (Hanson und Schmidt 2011). Belebtheit scheint jedoch auch in neueren Konzepten kortikaler Organisation ein grundlegendes Element der Gradienten, die den semantischen Raum definieren, zu sein (Huth et al. 2012; Konkle und Caramazza 2013).

Eine weitere Frage an das Experiment 2 war, ob die Verarbeitung von Emotion und Belebtheit in überlappenden oder benachbarten kortikalen Arealen stattfindet. Innerhalb des IOTC beobachteten wir einen additiven Effekt von Emotion und Belebtheit mit dem größten Ausmaß an RS für die salientesten Reize und dem geringsten Ausmaß an RS für neutrale, nicht saliente Reize. In höheren visuellen Arealen zeigte sich in unserem Experiment ein geringerer Einfluss von Belebtheit als von Emotion. Wie die Konjunktionsanalyse für Emotion und Belebtheit zeigte, überlappten die Areale für Emotion- und Belebtheits-abhängige RS innerhalb des Gyrus fusiformis kaum. Unsere Ergebnisse weisen darauf hin, dass saliente

Stimuluseigenschaften, wie emotionale oder semantische Salienz, bereits im IOTC repräsentiert und diskriminiert werden können. Über den primären visuellen Kortex können wir keine zuverlässige Aussage treffen, da der Okzipitalpol außerhalb des gemessenen Volumens lag.

4.8 Additive Effekte salienter Stimuluseigenschaften im lateralen okzipitotemporalen Kortex

Es wird in Untersuchungen zu visueller Wahrnehmung zwischen objektbezogener Salienz und Salienz, die aus der Bedeutung einer Szene, auch *gist* genannt, unterschieden (Voss, Schendan und Paller 2010). In der affektiven Dimension definieren Humphrey, Underwood und Lambert (2012) und Gotts (2016) *gist* als den allgemeinen emotionalen Eindruck, den eine Szene hinterlässt. Es ist der Eindruck, anhand dessen man eine Szene als positiv, negativ oder neutral einordnet, noch bevor man die einzelnen Gegenstände und Elemente untersucht hat oder benennen kann. Unsere Ergebnisse sind prinzipiell vereinbar mit der Hypothese, dass bereits vor der bewussten Wahrnehmung einzelner Bildinhalte, semantische Salienz oder die emotionale Stimmung (*gist*) eines visuellen Reizes extrahiert wird.

Interessante bildgebende Daten unter Verwendung von Diffusion-Tensor-Bildgebung (*diffusion-tensor imaging, DTI*) veröffentlichten Catani et al. (2003) zu Projektionen von sekundären visuellen Arealen in den lateralen und medialen Temporallappen. Dieses Faserbündel, in klassischen anatomischen Studien auch Fasciculus longitudinalis inferior genannt, könnte schnelle, bidirektionale Projektionen früher visueller Areale zur Amygdala vermitteln. Strange und Dolan (2006) konnten bereits zeigen, dass die priorisierte Verarbeitung von Angst und unerwarteten Ereignissen zu besserer Gedächtnisleistung führte als neutrale und bekannte Stimuli. Die Autoren postulierten, dass adrenerge autonome Verbindungen zwischen Amygdala und Hippocampus die bessere Enkodierung vermittelten.

4.9 Verarbeitung salienter Stimuli in der Inselrinde

Die Inselrinde ist in die Repräsentation der Homöostase involviert und reziprok mit autonomen Strukturen verbunden (Augustine 1996; Craig 2009). Wir beobachteten in der linken Inselrinde eine Interaktion von Emotion und Belebtheit, die durch RS für moderat saliente Stimuli (belebt oder emotional) jedoch fehlenden RS für neutrale und sehr saliente (belebt und neutral) Stimuli bedingt war. Dieses komplexe Wiederholungsmuster spricht für modulatorische Einflüsse afferenter Projektionen.

Barrett und Bar (2009) entwickeln in einem Übersichtsartikel zu Emotion und visueller Wahrnehmung die Hypothese der affektiven Prädiktion während der Objektwahrnehmung. Sie stellen ein Netzwerk kortikaler und subkortikaler Strukturen vor, welches ermöglicht, dass bereits früh in der Verarbeitung visueller Reize Gedächtnisinhalte und das autonome System die weitere Verarbeitung beeinflussen und mit den bisherigen Erfahrungen des Individuums vergleichen. In diesem Netzwerk spielt die Inselrinde eine integrierende Rolle zwischen zwei Verarbeitungswegen: Über den dorsalen visuellen Pfad und das viszeromotorische Netzwerk im medialen orbitofrontalen Kortex werden Orientierung im Raum und der körperliche Zustand (*internal body state*) repräsentiert. Über den ventralen visuellen Pfad sowie den lateralen orbitofrontalen Kortex werden visuelle Informationen mit anderen Sinneswahrnehmungen integriert. Diese Idee ist gut mit dem RS-Modell des mit Wiederholung abnehmenden *Prediction Error* vereinbar, welches in Kapitel 1.2 vorgestellt wurde. Vor dem Hintergrund der integrativen Rolle des insulären Kortex, scheinen Untersuchungen, die insuläre Minderaktivierung oder Funktionsverlust in Zusammenhang mit klinischen Symptomen wie Psychose (Palaniyappan und Liddle 2012) oder Neglect bzw. Anosognosie (Vocat et al. 2010) stellen, verständlich.

4.10 Einschränkungen

Limitierende Aspekte der vorgelegten Arbeiten liegen zum einen in der Auswahl des Stimulusmaterials. Ziel war es, die Verarbeitung natürlicher Szenen zu untersuchen. Dies ging mit einer hohen Heterogenität des Bildmaterials einher. Zudem waren die Bilder der Kategorien EMOTION und BELEBTHEIT dem IAPS entnommen, einer Bilddatenbank der vergangenen Dekaden. Dies kann möglicherweise zu nicht intendierten Effekten geführt haben. Die komplexen visuellen Stimuli wurden unverändert verwendet und lediglich auf eine einheitliche Größe zugeschnitten. Andere Autoren bereiteten das Bildmaterial vor, kontrollierten z.B. für Graustufen (Bunzeck et al. 2010), um Effekte visueller Salienz (Itti und Koch 2000) zu minimieren.

Ein weiterer limitierender Faktor war, dass der Anteil von belebten Objekten in der neutralen und emotionalen Bedingung nicht identisch war (Siehe Unterpunkt Paradigma im Kapitel 3.2. Methoden). Dies ist unter anderem dem Umstand geschuldet, dass negativ emotionale Bildinhalte oft traurige oder lebenskritische Momente darstellen, von denen es im sozialen Kontext eine größere Anzahl gibt als in unbelebtem Kontext.

Die Probandenzahl der Experimente lag innerhalb des Rahmens anderer fMRT-Studien. Die Probanden waren junge, gesunde Freiwillige, meist Studenten. Personen, denen das Stimulusmaterial aus anderen Studien bekannt war, waren von der Teilnahme an den aktuellen Experimenten ausgeschlossen.

4.11 Schlussfolgerungen und Ausblick

Es konnte gezeigt werden, dass mit Belohnung assoziierte, komplexe visuelle Reize mit selektiven Signalveränderungen im anterioren Hippocampus einhergehen. Zielgerichtetes Verhalten im Kontext von Belohnung ging auf neuronaler Ebene mit einer erhöhten Netzwerkaktivität zwischen stimuluspezifischen Kortexarealen, dem Hippocampus und dem orbitofrontalen Kortex einher. Außerdem konnten die erhobenen Daten zeigen, dass die Salienz natürlicher Szenen bereits in frühen visuellen Arealen repräsentiert wird, eine Differenzierung emotionaler und semantischer Kategorien jedoch erst in späteren visuellen und multimodalen Kortexarealen stattfindet.

Damit leisten die vorgestellten Experimente einen Beitrag zum Verständnis von effizienten menschlichen Verhaltensmustern und zugrundeliegenden neuronalen Mechanismen.

Weitere bildgebende Studien mit Erfassung von physiologischen- und Verhaltensparametern sind notwendig, um die an Gesunden gezeigten Wiederholungsmuster und Netzwerke während der Verarbeitung visueller Reize im Kontext von emotionaler und motivationaler Salienz auch bei Pathologien zu charakterisieren. Es liegen klinische und bildgebende Hinweise für eine veränderte Verarbeitung oder Attribution von Salienz in Abhängigkeitserkrankungen, wahnhaften Störungen (Palaniyappan et al. 2012, Romanczuk-Seiferth et al. 2015) und Depression (Tremblay et al. 2005) vor.

Da es Hinweise für eine herabgesetzte Reproduzierbarkeit und verminderte intraindividuelle Stabilität des fMRT-Signals in nicht gesunden Individuen gibt, ist eine vorsichtige Beurteilung der gewonnenen Ergebnisse gefordert (Iannetti und Wise 2007). Um für Veränderungen der neurovaskulären Kopplung, Parameter des Metabolismus oder der Hirnperfusion zu kontrollieren, werden zunehmend multimodale Ansätze zerebraler Bildgebung verfolgt, z.B. mit parallelem Arterial Spin Labeling (ASL) und Messung des BOLD-Signals (Buxton et al. 2004, Whittaker et al.

2016). Die kombinierte Messung zerebraler Perfusion und Funktion könnte zu wachsender Erkenntnis über die pathophysiologischen Mechanismen und neuronalen Korrelate neurologischer und psychiatrischer Erkrankungen beitragen.

5 Literaturverzeichnis

- Abler, B., S. Erk, and H. Walter. 2007. 'Human reward system activation is modulated by a single dose of olanzapine in healthy subjects in an event-related, double-blind, placebo-controlled fMRI study', *Psychopharmacology (Berl)*, 191: 823-33.
- Abler, B., H. Walter, S. Erk, H. Kammerer, and M. Spitzer. 2006. 'Prediction error as a linear function of reward probability is coded in human nucleus accumbens', *Neuroimage*, 31: 790-5.
- Adcock, R. A., A. Thangavel, S. Whitfield-Gabrieli, B. Knutson, and J. D. Gabrieli. 2006. 'Reward-motivated learning: mesolimbic activation precedes memory formation', *Neuron*, 50: 507-17.
- Aiello, Leslie C., and Peter Wheeler. 1995. 'The Expensive-Tissue Hypothesis: The Brain and the Digestive System in Human and Primate Evolution', *Current Anthropology*, 36: 199-221.
- Aldhafeeri, F. M., I. Mackenzie, T. Kay, J. Alghamdi, and V. Sluming. 2012. 'Regional brain responses to pleasant and unpleasant IAPS pictures: different networks', *Neurosci Lett*, 512: 94-8.
- Allman, J., and S. Zucker. 1990. 'Cytochrome oxidase and functional coding in primate striate cortex: a hypothesis', *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*, 55: 979-82.
- Augustine, J. R. 1996. 'Circuitry and functional aspects of the insular lobe in primates including humans', *Brain Res Brain Res Rev*, 22: 229-44.
- Bähr, Mathias und Frotscher, Michael. 2014. *Neurologisch-topische Diagnostik. Anatomie, Physiologie, Klinik.* (Georg Thieme Verlag: Stuttgart).
- Barbas, H. 2000. 'Connections underlying the synthesis of cognition, memory, and emotion in primate prefrontal cortices', *Brain Res Bull*, 52: 319-30.
- Barrett, L. F., and M. Bar. 2009. 'See it with feeling: affective predictions during object perception', *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 364: 1325-34.
- Barton, J. J. 2011. 'Disorder of higher visual function', *Curr Opin Neurol*, 24: 1-5.
- Beauchamp, M. S., K. E. Lee, J. V. Haxby, and A. Martin. 2003. 'fMRI responses to video and point-light displays of moving humans and manipulable objects', *J Cogn Neurosci*, 15: 991-1001.
- Birn, R. M., R. Patriat, M. L. Phillips, A. Germain, and R. J. Herringa. 2014. 'Childhood maltreatment and combat posttraumatic stress differentially predict fear-related fronto-subcortical connectivity', *Depress Anxiety*, 31: 880-92.
- Blonder, L. X., C. D. Smith, C. E. Davis, M. L. Kesler-West, T. F. Garrity, M. J. Avison, and A. H. Andersen. 2004. 'Regional brain response to faces of humans and dogs', *Brain Res Cogn Brain Res*, 20: 384-94.
- Bray, S., and J. O'Doherty. 2007. 'Neural coding of reward-prediction error signals during classical conditioning with attractive faces', *J Neurophysiol*, 97: 3036-45.
- Brett, M., A. P. Leff, C. Rorden, and J. Ashburner. 2001. 'Spatial normalization of brain images with focal lesions using cost function masking', *Neuroimage*, 14: 486-500.
- Brozinsky, C. J., A. P. Yonelinas, N. E. Kroll, and C. Ranganath. 2005. 'Lag-sensitive repetition suppression effects in the anterior parahippocampal gyrus', *Hippocampus*, 15: 557-61.
- Bunzeck, N., P. Dayan, R. J. Dolan, and E. Duzel. 2010. 'A common mechanism for adaptive scaling of reward and novelty', *Hum Brain Mapp*, 31: 1380-94.
- Bunzeck, N., H. Schutze, and E. Duzel. 2006. 'Category-specific organization of prefrontal response-facilitation during priming', *Neuropsychologia*, 44: 1765-76.
- Bunzeck, N., and C. Thiel. 2016. 'Neurochemical modulation of repetition suppression and novelty signals in the human brain', *Cortex*, 80: 161-73.

- Burgess, N., E. A. Maguire, and J. O'Keefe. 2002. 'The human hippocampus and spatial and episodic memory', *Neuron*, 35: 625-41.
- Buxton, R. B., K. Uludag, D. J. Dubowitz, and T. T. Liu. 2004. 'Modeling the hemodynamic response to brain activation', *Neuroimage*, 23 Suppl 1: S220-33.
- Callan, D. E., and N. Schweighofer. 2008. 'Positive and negative modulation of word learning by reward anticipation', *Hum Brain Mapp*, 29: 237-49.
- Calley, C. S., M. A. Motes, H. S. Chiang, V. Buhl, J. S. Spence, H. Abdi, R. Anand, M. Maguire, L. Estevez, R. Briggs, T. Freeman, M. A. Kraut, and J. Hart, Jr. 2013. 'Threat as a feature in visual semantic object memory', *Hum Brain Mapp*, 34: 1946-55.
- Camara, E., A. Rodriguez-Fornells, and T. F. Munte. 2010. 'Microstructural brain differences predict functional hemodynamic responses in a reward processing task', *J Neurosci*, 30: 11398-402.
- Caminiti, R., M. V. Chafee, A. Battaglia-Mayer, B. B. Averbeck, D. A. Crowe, and A. P. Georgopoulos. 2010. 'Understanding the parietal lobe syndrome from a neurophysiological and evolutionary perspective', *Eur J Neurosci*, 31: 2320-40.
- Caramazza, A., and J. R. Shelton. 1998. 'Domain-specific knowledge systems in the brain the animate-inanimate distinction', *J Cogn Neurosci*, 10: 1-34.
- Caseras, X., V. Giampietro, A. Lamas, M. Brammer, O. Vilarroya, S. Carmona, M. Rovira, R. Torrubia, and D. Mataix-Cols. 2010. 'The functional neuroanatomy of blood-injection-injury phobia: a comparison with spider phobics and healthy controls', *Psychol Med*, 40: 125-34.
- Catani, M., D. K. Jones, R. Donato, and D. H. Ffytche. 2003. 'Occipito-temporal connections in the human brain', *Brain*, 126: 2093-107.
- Cohen, N. J., and L. R. Squire. 1980. 'Preserved learning and retention of pattern-analyzing skill in amnesia: dissociation of knowing how and knowing that', *Science*, 210: 207-10.
- Coker-Appiah, D. S., S. F. White, R. Clanton, J. Yang, A. Martin, and R. J. Blair. 2013. 'Looming animate and inanimate threats: the response of the amygdala and periaqueductal gray', *Soc Neurosci*, 8: 621-30.
- Congiu, S., A. Schlottmann, and E. Ray. 2010. 'Unimpaired perception of social and physical causality, but impaired perception of animacy in high functioning children with autism', *J Autism Dev Disord*, 40: 39-53.
- Connolly, A. C., J. S. Guntupalli, J. Gors, M. Hanke, Y. O. Halchenko, Y. C. Wu, H. Abdi, and J. V. Haxby. 2012. 'The representation of biological classes in the human brain', *J Neurosci*, 32: 2608-18.
- Craig, A. D. 2009. 'How do you feel--now? The anterior insula and human awareness', *Nat Rev Neurosci*, 10: 59-70.
- Critchley, H. D., C. J. Mathias, and R. J. Dolan. 2002. 'Fear conditioning in humans: the influence of awareness and autonomic arousal on functional neuroanatomy', *Neuron*, 33: 653-63.
- Cross, E. S., E. C. Mackie, G. Wolford, and A. F. Hamilton. 2010. 'Contorted and ordinary body postures in the human brain', *Exp Brain Res*, 204: 397-407.
- Das, P., A. H. Kemp, B. J. Liddell, K. J. Brown, G. Olivieri, A. Peduto, E. Gordon, and L. M. Williams. 2005. 'Pathways for fear perception: modulation of amygdala activity by thalamo-cortical systems', *Neuroimage*, 26: 141-8.
- Desimone, R. 1996. 'Neural mechanisms for visual memory and their role in attention', *Proc Natl Acad Sci U S A*, 93: 13494-9.
- Desimone, R., and J. Duncan. 1995. 'Neural mechanisms of selective visual attention', *Annu Rev Neurosci*, 18: 193-222.

- Downing, P. E., A. W. Chan, M. V. Peelen, C. M. Dodds, and N. Kanwisher. 2006. 'Domain specificity in visual cortex', *Cereb Cortex*, 16: 1453-61.
- Eickhoff, S. B., S. Heim, K. Zilles, and K. Amunts. 2006. 'Testing anatomically specified hypotheses in functional imaging using cytoarchitectonic maps', *Neuroimage*, 32: 570-82.
- Engel, S. A., and C. S. Furmanski. 2001. 'Selective adaptation to color contrast in human primary visual cortex', *J Neurosci*, 21: 3949-54.
- Epstein, R. A., and J. S. Higgins. 2007. 'Differential parahippocampal and retrosplenial involvement in three types of visual scene recognition', *Cereb Cortex*, 17: 1680-93.
- Epstein, R. A., J. S. Higgins, K. Jablonski, and A. M. Feiler. 2007. 'Visual scene processing in familiar and unfamiliar environments', *J Neurophysiol*, 97: 3670-83.
- Epstein, R., K. S. Graham, and P. E. Downing. 2003. 'Viewpoint-specific scene representations in human parahippocampal cortex', *Neuron*, 37: 865-76.
- Epstein, R., and N. Kanwisher. 1998. 'A cortical representation of the local visual environment', *Nature*, 392: 598-601.
- Ewbank, M. P., R. P. Lawson, R. N. Henson, J. B. Rowe, L. Passamonti, and A. J. Calder. 2011. 'Changes in "top-down" connectivity underlie repetition suppression in the ventral visual pathway', *J Neurosci*, 31: 5635-42.
- Friston, K. 2005. 'A theory of cortical responses', *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 360: 815-36.
- Friston, K. J., C. Buechel, G. R. Fink, J. Morris, E. Rolls, and R. J. Dolan. 1997. 'Psychophysiological and modulatory interactions in neuroimaging', *Neuroimage*, 6: 218-29.
- Gitelman, D. R., W. D. Penny, J. Ashburner, and K. J. Friston. 2003. 'Modeling regional and psychophysiological interactions in fMRI: the importance of hemodynamic deconvolution', *Neuroimage*, 19: 200-7.
- Goense, J. B., and N. K. Logothetis. 2008. 'Neurophysiology of the BOLD fMRI signal in awake monkeys', *Curr Biol*, 18: 631-40.
- Goh, J. O., E. D. Leshikar, B. P. Sutton, J. C. Tan, S. K. Sim, A. C. Hebrank, and D. C. Park. 2010. 'Culture differences in neural processing of faces and houses in the ventral visual cortex', *Soc Cogn Affect Neurosci*, 5: 227-35.
- Gomez, A., M. Rothkirch, C. Kaul, M. Weygandt, J. D. Haynes, G. Rees, and P. Sterzer. 2011. 'Emotion modulates the effects of endogenous attention on retinotopic visual processing', *Neuroimage*, 57: 1542-51.
- Goodale, M. A., and A. D. Milner. 1992. 'Separate visual pathways for perception and action', *Trends Neurosci*, 15: 20-5.
- Gotts, S. J. 2016. 'Incremental learning of perceptual and conceptual representations and the puzzle of neural repetition suppression', *Psychon Bull Rev*.
- Gotts, S. J., C. C. Chow, and A. Martin. 2012. 'Repetition priming and repetition suppression: Multiple mechanisms in need of testing', *Cogn Neurosci*, 3: 250-9.
- Greene, M. R., and A. Oliva. 2009. 'The briefest of glances: the time course of natural scene understanding', *Psychol Sci*, 20: 464-72.
- Grill-Spector, K., R. Henson, and A. Martin. 2006. 'Repetition and the brain: neural models of stimulus-specific effects', *Trends Cogn Sci*, 10: 14-23.
- Grill-Spector, K., Z. Kourtzi, and N. Kanwisher. 2001. 'The lateral occipital complex and its role in object recognition', *Vision Res*, 41: 1409-22.
- Hanson, S. J., and A. Schmidt. 2011. 'High-resolution imaging of the fusiform face area (FFA) using multivariate non-linear classifiers shows diagnosticity for non-face categories', *Neuroimage*, 54: 1715-34.

- Hariri, A. R., S. M. Brown, D. E. Williamson, J. D. Flory, H. de Wit, and S. B. Manuck. 2006. 'Preference for immediate over delayed rewards is associated with magnitude of ventral striatal activity', *J Neurosci*, 26: 13213-7.
- Hariri, A. R., A. Tessitore, V. S. Mattay, F. Fera, and D. R. Weinberger. 2002. 'The amygdala response to emotional stimuli: a comparison of faces and scenes', *Neuroimage*, 17: 317-23.
- Hegde, J. 2008. 'Time course of visual perception: coarse-to-fine processing and beyond', *Prog Neurobiol*, 84: 405-39.
- Henderson, J. M., C. L. Larson, and D. C. Zhu. 2008. 'Full scenes produce more activation than close-up scenes and scene-diagnostic objects in parahippocampal and retrosplenial cortex: an fMRI study', *Brain Cogn*, 66: 40-9.
- Henson, R. N., and E. Mouchlianitis. 2007. 'Effect of spatial attention on stimulus-specific haemodynamic repetition effects', *Neuroimage*, 35: 1317-29.
- Heusser, A. C., T. Awipi, and L. Davachi. 2013. 'The ups and downs of repetition: modulation of the perirhinal cortex by conceptual repetition predicts priming and long-term memory', *Neuropsychologia*, 51: 2333-43.
- Hodzic, A., A. Kaas, L. Muckli, A. Stirn, and W. Singer. 2009. 'Distinct cortical networks for the detection and identification of human body', *Neuroimage*, 45: 1264-71.
- Horner, A. J., and T. J. Andrews. 2009. 'Linearity of the fMRI response in category-selective regions of human visual cortex', *Hum Brain Mapp*, 30: 2628-40.
- Humphrey, K., G. Underwood, and T. Lambert. 2012. 'Saliency of the lambs: a test of the saliency map hypothesis with pictures of emotive objects', *J Vis*, 12.
- Huth, A. G., S. Nishimoto, A. T. Vu, and J. L. Gallant. 2012. 'A continuous semantic space describes the representation of thousands of object and action categories across the human brain', *Neuron*, 76: 1210-24.
- Iannetti, G. D., and R. G. Wise. 2007. 'BOLD functional MRI in disease and pharmacological studies: room for improvement?', *Magn Reson Imaging*, 25: 978-88.
- Ishai, A., L. Pessoa, P. C. Bickle, and L. G. Ungerleider. 2004. 'Repetition suppression of faces is modulated by emotion', *Proc Natl Acad Sci U S A*, 101: 9827-32.
- Itti, L., and C. Koch. 2000. 'A saliency-based search mechanism for overt and covert shifts of visual attention', *Vision Res*, 40: 1489-506.
- . 2001. 'Computational modelling of visual attention', *Nat Rev Neurosci*, 2: 194-203.
- James, T. W., and I. Gauthier. 2006. 'Repetition-induced changes in BOLD response reflect accumulation of neural activity', *Hum Brain Mapp*, 27: 37-46.
- Juckel, G., F. Schlagenhauf, M. Koslowski, D. Filonov, T. Wustenberg, A. Villringer, B. Knutson, T. Kienast, J. Gallinat, J. Wrase, and A. Heinz. 2006. 'Dysfunction of ventral striatal reward prediction in schizophrenic patients treated with typical, not atypical, neuroleptics', *Psychopharmacology (Berl)*, 187: 222-8.
- Kanwisher, N., J. McDermott, and M. M. Chun. 1997. 'The fusiform face area: a module in human extrastriate cortex specialized for face perception', *J Neurosci*, 17: 4302-11.
- Kastner, S., and L. G. Ungerleider. 2000. 'Mechanisms of visual attention in the human cortex', *Annu Rev Neurosci*, 23: 315-41.
- Klumpp, H., S. S. Ho, S. F. Taylor, K. L. Phan, J. L. Abelson, and I. Liberzon. 2011. 'Trait anxiety modulates anterior cingulate activation to threat interference', *Depress Anxiety*, 28: 194-201.

- Knutson, B., C. M. Adams, G. W. Fong, and D. Hommer. 2001. 'Anticipation of increasing monetary reward selectively recruits nucleus accumbens', *J Neurosci*, 21: RC159.
- Knutson, B., and J. C. Cooper. 2005. 'Functional magnetic resonance imaging of reward prediction', *Curr Opin Neurol*, 18: 411-7.
- Knutson, B., G. W. Fong, C. M. Adams, J. L. Varner, and D. Hommer. 2001. 'Dissociation of reward anticipation and outcome with event-related fMRI', *Neuroreport*, 12: 3683-7.
- Knutson, B., A. Westdorp, E. Kaiser, and D. Hommer. 2000. 'fMRI visualization of brain activity during a monetary incentive delay task', *Neuroimage*, 12: 20-7.
- Koch, C., and S. Ullman. 1985. 'Shifts in selective visual attention: towards the underlying neural circuitry', *Hum Neurobiol*, 4: 219-27.
- Koene, A. R., and L. Zhaoping. 2007. 'Feature-specific interactions in salience from combined feature contrasts: evidence for a bottom-up saliency map in V1', *J Vis*, 7: 6 1-14.
- Konkle, T., and A. Caramazza. 2013. 'Tripartite organization of the ventral stream by animacy and object size', *J Neurosci*, 33: 10235-42.
- Konkle, T., and A. Oliva. 2012. 'A real-world size organization of object responses in occipitotemporal cortex', *Neuron*, 74: 1114-24.
- Krebs, R. M., B. H. Schott, H. Schutze, and E. Duzel. 2009. 'The novelty exploration bonus and its attentional modulation', *Neuropsychologia*, 47: 2272-81.
- Kremers, N. A., L. Deuker, T. A. Kranz, C. Oehrn, J. Fell, and N. Axmacher. 2014. 'Hippocampal control of repetition effects for associative stimuli', *Hippocampus*, 24: 892-902.
- Kret, M. E., S. Pichon, J. Grezes, and B. de Gelder. 2011. 'Similarities and differences in perceiving threat from dynamic faces and bodies. An fMRI study', *Neuroimage*, 54: 1755-62.
- Kriegeskorte, N., M. Mur, D. A. Ruff, R. Kiani, J. Bodurka, H. Esteky, K. Tanaka, and P. A. Bandettini. 2008. 'Matching categorical object representations in inferior temporal cortex of man and monkey', *Neuron*, 60: 1126-41.
- Kuhn, S., R. Seurinck, W. Fias, and F. Waszak. 2010. 'The Internal Anticipation of Sensory Action Effects: When Action Induces FFA and PPA Activity', *Front Hum Neurosci*, 4: 54.
- LaBar, K. S., J. C. Gatenby, J. C. Gore, J. E. LeDoux, and E. A. Phelps. 1998. 'Human amygdala activation during conditioned fear acquisition and extinction: a mixed-trial fMRI study', *Neuron*, 20: 937-45.
- LaBar, K. S., J. E. LeDoux, D. D. Spencer, and E. A. Phelps. 1995. 'Impaired fear conditioning following unilateral temporal lobectomy in humans', *J Neurosci*, 15: 6846-55.
- Lang, P. J., Bradley, M. M., & Cuthbert, B. N. . 2008. "International affective picture system (IAPS): Affective ratings of pictures and instruction manual " In.: University of Florida, NIMH Center for the Study of Emotion and Attention.
- LeDoux, J. E. 2000. 'Emotion circuits in the brain', *Annu Rev Neurosci*, 23: 155-84.
- Lisman, J. E., and A. A. Grace. 2005. 'The hippocampal-VTA loop: controlling the entry of information into long-term memory', *Neuron*, 46: 703-13.
- Logothetis, N. K., J. Pauls, M. Augath, T. Trinath, and A. Oeltermann. 2001. 'Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal', *Nature*, 412: 150-7.
- Logothetis, N. K., and B. A. Wandell. 2004. 'Interpreting the BOLD signal', *Annu Rev Physiol*, 66: 735-69.

- Luo, Q., D. Peng, Z. Jin, D. Xu, L. Xiao, and G. Ding. 2004. 'Emotional valence of words modulates the subliminal repetition priming effect in the left fusiform gyrus: an event-related fMRI study', *Neuroimage*, 21: 414-21.
- Mahon, B. Z., S. Anzellotti, J. Schwarzbach, M. Zampini, and A. Caramazza. 2009. 'Category-specific organization in the human brain does not require visual experience', *Neuron*, 63: 397-405.
- Maren, S., S. A. Yap, and K. A. Goosens. 2001. 'The amygdala is essential for the development of neuronal plasticity in the medial geniculate nucleus during auditory fear conditioning in rats', *J Neurosci*, 21: RC135.
- Menon, V., and D. J. Levitin. 2005. 'The rewards of music listening: response and physiological connectivity of the mesolimbic system', *Neuroimage*, 28: 175-84.
- Miller, E. K., and J. D. Cohen. 2001. 'An integrative theory of prefrontal cortex function', *Annu Rev Neurosci*, 24: 167-202.
- Mishkin, M., and L. G. Ungerleider. 1982. 'Contribution of striate inputs to the visuospatial functions of parieto-preoccipital cortex in monkeys', *Behav Brain Res*, 6: 57-77.
- Mogg, K., and B. P. Bradley. 1999. 'Some methodological issues in assessing attentional biases for threatening faces in anxiety: a replication study using a modified version of the probe detection task', *Behav Res Ther*, 37: 595-604.
- Moher, J., B. A. Anderson, and J. H. Song. 2015. 'Dissociable effects of salience on attention and goal-directed action', *Curr Biol*, 25: 2040-6.
- Morgan, L. K., S. P. Macevoy, G. K. Aguirre, and R. A. Epstein. 2011. 'Distances between real-world locations are represented in the human hippocampus', *J Neurosci*, 31: 1238-45.
- Morris, J. P., S. R. Green, B. Marion, and G. McCarthy. 2008. 'Guided saccades modulate face- and body-sensitive activation in the occipitotemporal cortex during social perception', *Brain Cogn*, 67: 254-63.
- Morris, J. S., and R. J. Dolan. 2001. 'Involvement of human amygdala and orbitofrontal cortex in hunger-enhanced memory for food stimuli', *J Neurosci*, 21: 5304-10.
- Mur, M., D. A. Ruff, J. Bodurka, P. De Weerd, P. A. Bandettini, and N. Kriegeskorte. 2012. 'Categorical, yet graded--single-image activation profiles of human category-selective cortical regions', *J Neurosci*, 32: 8649-62.
- Nielsen, F. A., and L. K. Hansen. 2002. 'Modeling of activation data in the BrainMap database: detection of outliers', *Hum Brain Mapp*, 15: 146-56.
- Noppeney, U., K. Patterson, L. K. Tyler, H. Moss, E. A. Stamatakis, P. Bright, C. Mummery, and C. J. Price. 2007. 'Temporal lobe lesions and semantic impairment: a comparison of herpes simplex virus encephalitis and semantic dementia', *Brain*, 130: 1138-47.
- Nothdurft, H. C. 2002. 'Attention shifts to salient targets', *Vision Res*, 42: 1287-306.
- Nummenmaa, L., J. Hirvonen, R. Parkkola, and J. K. Hietanen. 2008. 'Is emotional contagion special? An fMRI study on neural systems for affective and cognitive empathy', *Neuroimage*, 43: 571-80.
- O'Doherty, J. P. 2004. 'Reward representations and reward-related learning in the human brain: insights from neuroimaging', *Curr Opin Neurobiol*, 14: 769-76.
- Olofsson, J. K., S. Nordin, H. Sequeira, and J. Polich. 2008. 'Affective picture processing: an integrative review of ERP findings', *Biol Psychol*, 77: 247-65.
- Olsson, A., K. I. Nearing, and E. A. Phelps. 2007. 'Learning fears by observing others: the neural systems of social fear transmission', *Soc Cogn Affect Neurosci*, 2: 3-11.

- Palaniyappan, L., and P. F. Liddle. 2012. 'Aberrant cortical gyrification in schizophrenia: a surface-based morphometry study', *J Psychiatry Neurosci*, 37: 399-406.
- Park, S., and M. M. Chun. 2009. 'Different roles of the parahippocampal place area (PPA) and retrosplenial cortex (RSC) in panoramic scene perception', *Neuroimage*, 47: 1747-56.
- Park, S., H. Intraub, D. J. Yi, D. Widders, and M. M. Chun. 2007. 'Beyond the edges of a view: boundary extension in human scene-selective visual cortex', *Neuron*, 54: 335-42.
- Parkhurst, D. J., and E. Niebur. 2003. 'Scene content selected by active vision', *Spat Vis*, 16: 125-54.
- Peelen, M. V., A. P. Atkinson, F. Andersson, and P. Vuilleumier. 2007. 'Emotional modulation of body-selective visual areas', *Soc Cogn Affect Neurosci*, 2: 274-83.
- Peelen, M. V., and P. E. Downing. 2005. 'Selectivity for the human body in the fusiform gyrus', *J Neurophysiol*, 93: 603-8.
- Pegors, T. K., J. W. Kable, A. Chatterjee, and R. A. Epstein. 2015. 'Common and unique representations in pFC for face and place attractiveness', *J Cogn Neurosci*, 27: 959-73.
- Pelphrey, K. A., J. Lopez, and J. P. Morris. 2009. 'Developmental continuity and change in responses to social and nonsocial categories in human extrastriate visual cortex', *Front Hum Neurosci*, 3: 25.
- Phelps, E. A., M. R. Delgado, K. I. Nearing, and J. E. LeDoux. 2004. 'Extinction learning in humans: role of the amygdala and vmPFC', *Neuron*, 43: 897-905.
- Phelps, E. A., and J. E. LeDoux. 2005. 'Contributions of the amygdala to emotion processing: from animal models to human behavior', *Neuron*, 48: 175-87.
- Phelps, E. A., S. Ling, and M. Carrasco. 2006. 'Emotion facilitates perception and potentiates the perceptual benefits of attention', *Psychol Sci*, 17: 292-9.
- Phelps, E. A., K. J. O'Connor, J. C. Gatenby, J. C. Gore, C. Grillon, and M. Davis. 2001. 'Activation of the left amygdala to a cognitive representation of fear', *Nat Neurosci*, 4: 437-41.
- Phillips, M. L., A. W. Young, C. Senior, M. Brammer, C. Andrew, A. J. Calder, E. T. Bullmore, D. I. Perrett, D. Rowland, S. C. Williams, J. A. Gray, and A. S. David. 1997. 'A specific neural substrate for perceiving facial expressions of disgust', *Nature*, 389: 495-8.
- Pilarczyk, J., and M. Kuniecki. 2014. 'Emotional content of an image attracts attention more than visually salient features in various signal-to-noise ratio conditions', *J Vis*, 14.
- Pinsk, M. A., M. Arcaro, K. S. Weiner, J. F. Kalkus, S. J. Inati, C. G. Gross, and S. Kastner. 2009. 'Neural representations of faces and body parts in macaque and human cortex: a comparative fMRI study', *J Neurophysiol*, 101: 2581-600.
- Pourtois, G., S. Schwartz, M. Spiridon, R. Martuzzi, and P. Vuilleumier. 2009. 'Object representations for multiple visual categories overlap in lateral occipital and medial fusiform cortex', *Cereb Cortex*, 19: 1806-19.
- Raichle, M. E., and M. A. Mintun. 2006. 'Brain work and brain imaging', *Annu Rev Neurosci*, 29: 449-76.
- Romanczuk-Seiferth, N., S. Koehler, C. Dreesen, T. Wustenberg, and A. Heinz. 2015. 'Pathological gambling and alcohol dependence: neural disturbances in reward and loss avoidance processing', *Addict Biol*, 20: 557-69.

- Ryan, R. M., and E. L. Deci. 2000. 'Self-determination theory and the facilitation of intrinsic motivation, social development, and well-being', *Am Psychol*, 55: 68-78.
- Sabatinelli, D., M. M. Bradley, J. R. Fitzsimmons, and P. J. Lang. 2005. 'Parallel amygdala and inferotemporal activation reflect emotional intensity and fear relevance', *Neuroimage*, 24: 1265-70.
- Sabatinelli, D., E. E. Fortune, Q. Li, A. Siddiqui, C. Krafft, W. T. Oliver, S. Beck, and J. Jeffries. 2011. 'Emotional perception: meta-analyses of face and natural scene processing', *Neuroimage*, 54: 2524-33.
- Schacter, D. L. 1987. 'Implicit expressions of memory in organic amnesia: learning of new facts and associations', *Hum Neurobiol*, 6: 107-18.
- Schafer, A., A. Schienle, and D. Vaitl. 2005. 'Stimulus type and design influence hemodynamic responses towards visual disgust and fear elicitors', *Int J Psychophysiol*, 57: 53-9.
- Scheres, A., M. P. Milham, B. Knutson, and F. X. Castellanos. 2007. 'Ventral striatal hypo-responsiveness during reward anticipation in attention-deficit/hyperactivity disorder', *Biol Psychiatry*, 61: 720-4.
- Scherf, K. S., B. Luna, N. Minshew, and M. Behrmann. 2010. 'Location, Location, Location: Alterations in the Functional Topography of Face- but not Object- or Place-Related Cortex in Adolescents with Autism', *Front Hum Neurosci*, 4: 26.
- Schmack, K., F. Schlagenhauf, P. Sterzer, J. Wrase, A. Beck, T. Dembler, P. Kalus, I. Puls, T. Sander, A. Heinz, and J. Gallinat. 2008. 'Catechol-O-methyltransferase val158met genotype influences neural processing of reward anticipation', *Neuroimage*, 42: 1631-8.
- Schott, B. H., L. Minuzzi, R. M. Krebs, D. Elmenhorst, M. Lang, O. H. Winz, C. I. Seidenbecher, H. H. Coenen, H. J. Heinze, K. Zilles, E. Duzel, and A. Bauer. 2008. 'Mesolimbic functional magnetic resonance imaging activations during reward anticipation correlate with reward-related ventral striatal dopamine release', *J Neurosci*, 28: 14311-9.
- Schott, B. H., L. Niehaus, B. C. Wittmann, H. Schutze, C. I. Seidenbecher, H. J. Heinze, and E. Duzel. 2007. 'Ageing and early-stage Parkinson's disease affect separable neural mechanisms of mesolimbic reward processing', *Brain*, 130: 2412-24.
- Schultz, W. 2004. 'Neural coding of basic reward terms of animal learning theory, game theory, microeconomics and behavioural ecology', *Curr Opin Neurobiol*, 14: 139-47.
- Schwarzlose, R. F., C. I. Baker, and N. Kanwisher. 2005. 'Separate face and body selectivity on the fusiform gyrus', *J Neurosci*, 25: 11055-9.
- Segaert, K., K. Weber, F. P. de Lange, K. M. Petersson, and P. Hagoort. 2013. 'The suppression of repetition enhancement: a review of fMRI studies', *Neuropsychologia*, 51: 59-66.
- Stark, R., M. Zimmermann, S. Kagerer, A. Schienle, B. Walter, M. Weygandt, and D. Vaitl. 2007. 'Hemodynamic brain correlates of disgust and fear ratings', *Neuroimage*, 37: 663-73.
- Stein, T., M. V. Peelen, and P. Sterzer. 2011. 'Adults' awareness of faces follows newborns' looking preferences', *PLoS One*, 6: e29361.
- Strange, B. A., and R. J. Dolan. 2006. 'Anterior medial temporal lobe in human cognition: memory for fear and the unexpected', *Cogn Neuropsychiatry*, 11: 198-218.

- Summerfield, C., E. H. Trittschuh, J. M. Monti, M. M. Mesulam, and T. Egner. 2008. 'Neural repetition suppression reflects fulfilled perceptual expectations', *Nat Neurosci*, 11: 1004-6.
- Surguladze, S. A., N. Marshall, K. Schulze, M. H. Hall, M. Walshe, E. Bramon, M. L. Phillips, R. M. Murray, and C. McDonald. 2010. 'Exaggerated neural response to emotional faces in patients with bipolar disorder and their first-degree relatives', *Neuroimage*, 53: 58-64.
- Swanson, Larry W. . 2012. *Brain Architecture. Understanding the Basic Plan*. (Oxford University Press: New York).
- Tartaglia, E. M., G. Mongillo, and N. Brunel. 2014. 'On the relationship between persistent delay activity, repetition enhancement and priming', *Front Psychol*, 5: 1590.
- Tatler, B. W., R. J. Baddeley, and B. T. Vincent. 2006. 'The long and the short of it: spatial statistics at fixation vary with saccade amplitude and task', *Vision Res*, 46: 1857-62.
- Taylor, J. C., and P. E. Downing. 2011. 'Division of labor between lateral and ventral extrastriate representations of faces, bodies, and objects', *J Cogn Neurosci*, 23: 4122-37.
- Taylor, J. C., A. J. Wiggett, and P. E. Downing. 2007. 'Functional MRI analysis of body and body part representations in the extrastriate and fusiform body areas', *J Neurophysiol*, 98: 1626-33.
- Terborg, J.R. and Miller, H.E. 1978. 'Motivation, behavior, and performance: A closer examination of goal setting and monetary incentives', *Journal of Applied Psychology*: 29-39.
- Tettamanti, M., E. Rognoni, R. Cafiero, T. Costa, D. Galati, and D. Perani. 2012. 'Distinct pathways of neural coupling for different basic emotions', *Neuroimage*, 59: 1804-17.
- Thakral, P. P., S. D. Slotnick, and D. L. Schacter. 2013. 'Conscious processing during retrieval can occur in early and late visual regions', *Neuropsychologia*, 51: 482-7.
- Thorpe, S., D. Fize, and C. Marlot. 1996. 'Speed of processing in the human visual system', *Nature*, 381: 520-2.
- Tootell, R. B., A. M. Dale, M. I. Sereno, and R. Malach. 1996. 'New images from human visual cortex', *Trends Neurosci*, 19: 481-9.
- Tremblay, L. K., C. A. Naranjo, S. J. Graham, N. Herrmann, H. S. Mayberg, S. Hevenor, and U. E. Busto. 2005. 'Functional neuroanatomical substrates of altered reward processing in major depressive disorder revealed by a dopaminergic probe', *Arch Gen Psychiatry*, 62: 1228-36.
- Tsukiura, T., and R. Cabeza. 2011. 'Remembering beauty: roles of orbitofrontal and hippocampal regions in successful memory encoding of attractive faces', *Neuroimage*, 54: 653-60.
- Tulving, E., and D. L. Schacter. 1990. 'Priming and human memory systems', *Science*, 247: 301-6.
- Turkeltaub, P. E., G. F. Eden, K. M. Jones, and T. A. Zeffiro. 2002. 'Meta-analysis of the functional neuroanatomy of single-word reading: method and validation', *Neuroimage*, 16: 765-80.
- Vocat, R., F. Staub, T. Stroppini, and P. Vuilleumier. 2010. 'Anosognosia for hemiplegia: a clinical-anatomical prospective study', *Brain*, 133: 3578-97.
- Voss, J. L., K. K. Hauner, and K. A. Paller. 2009. 'Establishing a relationship between activity reduction in human perirhinal cortex and priming', *Hippocampus*, 19: 773-8.

- Voss, J. L., H. E. Schendan, and K. A. Paller. 2010. 'Finding meaning in novel geometric shapes influences electrophysiological correlates of repetition and dissociates perceptual and conceptual priming', *Neuroimage*, 49: 2879-89.
- Vuilleumier, P., S. Schwartz, S. Duhoux, R. J. Dolan, and J. Driver. 2005. 'Selective attention modulates neural substrates of repetition priming and "implicit" visual memory: suppressions and enhancements revealed by fMRI', *J Cogn Neurosci*, 17: 1245-60.
- Wallis, J. D. 2007. 'Orbitofrontal cortex and its contribution to decision-making', *Annu Rev Neurosci*, 30: 31-56.
- Weiner, K. S., R. Sayres, J. Vinberg, and K. Grill-Spector. 2010. 'fMRI-adaptation and category selectivity in human ventral temporal cortex: regional differences across time scales', *J Neurophysiol*, 103: 3349-65.
- Whittaker, J. R., I. D. Driver, M. G. Bright, and K. Murphy. 2016. 'The absolute CBF response to activation is preserved during elevated perfusion: Implications for neurovascular coupling measures', *Neuroimage*, 125: 198-207.
- Wig, G. S., R. L. Buckner, and D. L. Schacter. 2009. 'Repetition priming influences distinct brain systems: evidence from task-evoked data and resting-state correlations', *J Neurophysiol*, 101: 2632-48.
- Wiggett, A. J., I. C. Pritchard, and P. E. Downing. 2009. 'Animate and inanimate objects in human visual cortex: Evidence for task-independent category effects', *Neuropsychologia*, 47: 3111-7.
- Wittmann, B. C., B. H. Schott, S. Guderian, J. U. Frey, H. J. Heinze, and E. Duzel. 2005. 'Reward-related fMRI activation of dopaminergic midbrain is associated with enhanced hippocampus-dependent long-term memory formation', *Neuron*, 45: 459-67.
- Xu, Y., N. B. Turk-Browne, and M. M. Chun. 2007. 'Dissociating task performance from fMRI repetition attenuation in ventral visual cortex', *J Neurosci*, 27: 5981-5.
- Yang, J., P. S. Bellgowan, and A. Martin. 2012. 'Threat, domain-specificity and the human amygdala', *Neuropsychologia*, 50: 2566-72.
- Young, B. J., T. Otto, G. D. Fox, and H. Eichenbaum. 1997. 'Memory representation within the parahippocampal region', *J Neurosci*, 17: 5183-95.
- Zannino, G. D., I. Buccione, R. Perri, E. Macaluso, E. Lo Gerfo, C. Caltagirone, and G. A. Carlesimo. 2010. 'Visual and semantic processing of living things and artifacts: an fMRI study', *J Cogn Neurosci*, 22: 554-70.
- Zeki, S., and A. Bartels. 1998. 'The autonomy of the visual systems and the modularity of conscious vision', *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 353: 1911-4.
- Zweynert, S., J. P. Pade, T. Wustenberg, P. Sterzer, H. Walter, C. I. Seidenbecher, A. Richardson-Klavehn, E. Duzel, and B. H. Schott. 2011. 'Motivational salience modulates hippocampal repetition suppression and functional connectivity in humans', *Front Hum Neurosci*, 5: 144.

6 Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Schematische Darstellung des visuellen Kortex</i>	6
<i>Abbildung 2: Neuronale Modelle von Repetition Suppression</i>	11
<i>Abbildung 3: Schematische Darstellung des Paradigmas von Experiment 1</i>	22
<i>Abbildung 4: Effekte von Belohnungserwartung</i>	30
<i>Abbildung 5: Effekte von Wiederholung</i>	31
<i>Abbildung 6: Interaktion von Belohnungserwartung und Wiederholung im rechten Hippocampus</i>	33
<i>Abbildung 7: Stimulus-abhängige funktionelle Konnektivität des Hippocampus während der wiederholten Präsentation belohnter im Vergleich zu neutralen Hinweisbildern</i>	34
<i>Abbildung 8: Paradigma und Beispiele für die Stimulusbedingungen in Experiment 2</i>	37
<i>Abbildung 9: Salienz-unabhängige RS. Effekte von Emotion, Belebtheit und Salienz und ihr räumlicher Bezug zur den ROIs</i>	44
<i>Abbildung 10: Repetition Suppression innerhalb der ROIs</i>	45
<i>Abbildung 11: Interaktion von Emotion und Belebtheit in der linken Inselrinde</i>	46

7 Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Eigenschaften des dorsalen und ventralen visuellen Pfades</i>	8
<i>Tabelle 2: Ergebnisse der Verhaltensdaten in Experiment 1</i>	29
<i>Tabelle 3: Ergebnisse der Verhaltensdaten in Experiment 2</i>	42
<i>Tabelle 4: Repetition Suppression</i>	47

8 Abkürzungsverzeichnis

A

AAL *automated anatomical labeling atlas*

Amyg *Amygdala*

ANOVA *analysis of variance; Varianzanalyse*

ASL *arterial spin labeling*

B

BE *belebt - emotional*

BN *belebt - neutral*

BOLD *"blood oxygenation level" - dependent*

D

DTI *diffusion tensor imaging; Diffusions-Tensor-Bildgebung*

E

EBA *extrastriate body area*

EPI *echo planar image*

F

FFA *fusiform face area*

FG *fusiform gyrus, gyrus fusiformis*

fMRT *funktionelle Magnetresonanztomografie*

FWE *family-wise error*

FWHM *full width half maximum; Halbwertsbreite*

G

GLM *General Linear Model; Allgemeines Lineares Modell*

H

H *Hemisphäre; hemisphere*

HR *hit rate; Trefferquote*

HRF *hemodynamic response function; hämodynamische Antwortfunktion*

I

IAPS *International Affective Picture System*

L

LFP *lokales Feldpotential; local field potential*

M

MID *monetary incentive delay*

MNI *Montreal Neurological Institute*

MPM *maximum probability map*

MP-RAGE *magnetization-prepared rapid gradient echo*

P

PD *Protonendichte*

PPA *parahippocampal place area*

PPI *psycho-physiological Interaction; psycho-physiologische-Interaktion*

R

RE *Repetition Enhancement*

ROI *region of interest*

RS *Repetition Suppression*

RT *reaction time; Reaktionszeit*

S

SPM *Statistical Parametric Mapping*

SPSS *Statistical Software Package for Social Science*

T

TE *Time of Echo; Echozeit*

TR *time of repetition; Repetitionszeit*

U

UE *unbelebt - emotional*

UN *unbelebt - neutral*

V

VOI *volume of interest*

W

WFU *Wake Forest University School of Medicine*

Eidesstattliche Erklärung

„Ich, Sarah Zweynert, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Modulation der neuronalen Verarbeitung visueller Szenen durch Belohnung, Emotion und Belebtheit“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilserklärung an Publikationen

Sarah Zweynert hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Zweynert, S., J. P. Pade, T. Wustenberg, P. Sterzer, H. Walter, C. I. Seidenbecher, A. Richardson-Klavehn, E. Duzel, and B. H. Schott. 2011. 'Motivational salience modulates hippocampal repetition suppression and functional connectivity in humans', *Front Hum Neurosci*, 5: 144.

Beitrag im Einzelnen: Aufklärung und Instruktion der Probanden sowie deren Betreuung während der MRT-Messungen, Mitarbeit an Datenanalyse und Darstellung der Ergebnisse in Tabellen und Abbildungen, Verfassen einer ersten Version des Manuskriptes und Mitarbeit an der Einarbeitung von Kommentaren der Ko-Autoren.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift der Doktorandin

Lebenslauf

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

Publikationsliste

- 1) Zweynert, S., J. P. Pade, T. Wustenberg, P. Sterzer, H. Walter, C. I. Seidenbecher, A. Richardson-Klavehn, E. Duzel, and B. H. Schott. 2011. 'Motivational salience modulates hippocampal repetition suppression and functional connectivity in humans', *Front Hum Neurosci*, 5: 144.
- 2) Geppert, M., M. Baeta, C. Nunez, B. Martinez-Jarreta, S. Zweynert, O. W. Cruz, F. Gonzalez-Andrade, J. Gonzalez-Solorzano, M. Nagy, and L. Roewer. 2011. 'Hierarchical Y-SNP assay to study the hidden diversity and phylogenetic relationship of native populations in South America', *Forensic Sci Int Genet*, 5: 100-4.
- 3) Roewer, L., M. Nothnagel, L. Gusmao, V. Gomes, M. Gonzalez, D. Corach, A. Sala, E. Alechine, T. Palha, N. Santos, A. Ribeiro-Dos-Santos, M. Geppert, S. Willuweit, M. Nagy, S. Zweynert, M. Baeta, C. Nunez, B. Martinez-Jarreta, F. Gonzalez-Andrade, E. Fagundes de Carvalho, D. A. da Silva, J. J. Builes, D. Turbon, A. M. Lopez Parra, E. Arroyo-Pardo, U. Toscanini, L. Borjas, C. Barletta, E. Ewart, S. Santos, and M. Krawczak. 2013. 'Continent-wide decoupling of Y-chromosomal genetic variation from language and geography in native South Americans', *PLoS Genet*, 9: e1003460.
- 4) Madai, V. I., S. Z. Martin, F. C. von Samson-Himmelstjerna, C. X. Herzig, M. A. Mutke, C. N. Wood, T. Thamm, S. Zweynert, M. Bauer, S. Hetzer, M. Gunther, and J. Sobesky. 2016. 'Correction for Susceptibility Distortions Increases the Performance of Arterial Spin Labeling in Patients with Cerebrovascular Disease', *J Neuroimaging*, 26: 436-44.

Danksagung

An erster Stelle danke ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Philipp Sterzer für die wertvolle Unterstützung und gewissenhafte Betreuung. Ich weiß insbesondere die andauernde Zusammenarbeit über Fachgrenzen hinweg zu schätzen.

Ganz besonders dankbar bin ich für die langjährige Betreuung durch Herrn PD Dr. med. Dr. rer. nat. Björn Schott, der die der Arbeit zu Grunde liegenden Studien ermöglicht und sie in jedem Stadium intensiv begleitet hat. Großer Dank gilt ebenso Dr. rer. nat. Torsten Wüstenberg für die stets anregenden Diskussionen zu methodischen Fragen und Umsetzung der Lösungen. Ich danke auch allen Mitgliedern der ‚AG Visuelle Wahrnehmung‘ und ‚AG Emotional Neuroscience‘ der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Charité Campus Mitte für Beiträge und Anregungen während der Diskussion der Ergebnisse. An dieser Stelle möchte ich ebenso meinen Dank für die konstruktive Zusammenarbeit mit allen Koautoren der publizierten sowie der geplanten Veröffentlichung ausdrücken.

Ich bedanke mich darüber hinaus selbstverständlich bei Denise Scheermann für Hilfe bei der Durchführung der fMRT-Messungen und nicht zuletzt den vielen freiwilligen Teilnehmern und Teilnehmerinnen der Studien.

Herzlich möchte ich mich auch bei meiner Familie bedanken, deren Vorbildfunktion und Interesse stets unterstützende und motivierende Wirkung entfaltet hat.