

**Der Einfluss genetischer Variation im endogenen Opioidsystem auf
Einspeicherung und Abruf sozial relevanter Informationen**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Hannah Katharina Theisgen

aus Frechen

2014

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Frau PD Dr. med. S. Erk
2. Gutachter: Herr Prof. Dr. B. Weber

Tag der Mündlichen Prüfung: 05.06.2014

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Direktor: Prof. Dr. med. Wolfgang W. Maier

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

(Ewald Hering, 1870)

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	8
1.	Einleitung	9
1.1	Das episodische Gedächtnis	10
1.1.1	Das episodische Gedächtnis im fMRT	11
1.1.2	„Subsequent-Memory“-Effekt	14
1.1.3	„Old/New“-Effekte während des Abrufs (Retrieval)	15
1.1.4	Unterschiede zwischen Enkodierung und Retrieval	16
1.2	Gesichtswahrnehmung (Fusiforme Face Area)	16
1.3	Gedächtnis und Genetik	18
1.3.1	Prodynorphin und Gedächtnis	19
1.4	Zielsetzung der Arbeit	22
2.	Methoden	24
2.1	Probanden	24
2.2	DNA-Extraktion und Genotypisierung	26
2.3	fMRT-Experimentaldesign	26
2.3.1	Das Enkodierungs-Paradigma	26
2.3.2	Das Rekognitions-Paradigma	27
2.4	Akquisition der fMRT-Daten	28
2.5	Auswertung der fMRT-Verhaltensdaten	29
2.6	Funktionelle Auswertung der fMRT-Daten	30
2.6.1	Vorverarbeitung der fMRT-Daten	30

2.6.2	Funktionelle Auswertung: Statistische Einzel-(1 st -Level)Analyse	31
2.6.3	Funktionelle Auswertung: Statistische Gruppen-(2 nd -Level)Analyse	33
2.7	Aufgrund fehlerhafter Datenerfassung aus der Auswertung genommene Probanden	38
3.	Ergebnisse	40
3.1	Verhaltensdaten	40
3.1.1	Vergleich der Verhaltensdaten mit den Verhaltensdaten der nicht in die Gesamtauswertung aufgenommenen Probanden	42
3.2	fMRT-Daten	44
3.2.1	Kontrast: Gesichter versus Objekte	44
3.2.2	Kontrast: Erinnerte versus vergessene Items (Remembered-Forgotten)	47
3.2.3	Kontrast: „Old/New“-Effekt	47
3.2.4	Kontraste zum Einfluss des Prodynorphin-Polymorphismus auf die Erinnerung sozial relevanter Stimuli	49
4.	Diskussion	55
4.1	Gesichter versus Objekte	55
4.2	Erinnerte versus vergessene Items (Remembered-Forgotten)	59
4.3	„Old/New“-Effekt	64
4.4	Der Prodynorphin-Polymorphismus und sein Einfluss auf die Erinnerung sozial relevanter Stimuli	66
4.4.1	Gyrus cinguli, Insula und Interaktion zwischen Emotion und Kognition	68
4.4.2	Brodmann Areal 44, Insula und Empathie	70

4.5	Betrachtung der Befunde in Bezug auf die Ergebnisse von Bilkei-Gorzo et al.	71
4.6	Ausblick	71
4.7	Limitationen der Studie	72
5.	Zusammenfassung	73
6.	Literaturverzeichnis	75
7.	Danksagungen	86

Abkürzungsverzeichnis

ADP	Adenosindiphosphat
ATP	Adenosintriphosphat
BA	Brodmann Areal, Brodmann Area
CR	Correct Rejections
DLPFC	Dorsolateraler präfrontaler Kortex, Dorsolateral Prefrontal Cortex
Enc	Enkodierung, Encoding
FA	False Alarms
FDR	False Discovery Rate
FFA	Fusiforme Face Area, Fusiform Face Area
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
FWE	Familij Wise Error Rate
KOR	Kappa-Opioid-Rezeptor
MRT	Magnetresonanztomographie
MTL	Medialer Temporallappen, Medial Temporal Lobe
OFC	Orbitofraontaler Kortex, Orbitofrontal Cortex
PCC	Posteriorer cingulärer Kortex, Posterior Cingulate Cortex
PDYN	Prodynorphin
PFC	Präfrontaler Kortex, Prefrontal Cortex
Rec	Rekognition, Recognition
VLMT	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest
VLPFC	Ventrolateraler präfrontaler Kortex, Ventrolateral Prefrontal Cortex

1. Einleitung

Die gesamte zwischenmenschliche Interaktion und damit unser tägliches Leben wird maßgeblich durch unser soziales Gedächtnis beeinflusst. Ein möglicher Faktor, der sich auf Prozesse, die diesem Gedächtnis zugrunde liegen auswirkt, ist das endogene Opioidsystem, in welchem auch das Polypeptid-Hormon Prodynorphin eine wichtige Rolle spielt. Unter zur Hilfenahme von statistischen Analysen sowie der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) sollte im Rahmen dieser Arbeit die Frage beantwortet werden, ob und wie sich die untersuchte Variation im Prodynorphin-Gen beim Menschen auf die Einspeicherung und den Abruf sozial relevanter Stimuli auswirkt. Um die Einordnung der untersuchten Prozesse in den Gesamtkontext der Gedächtnisforschung zu erleichtern, werden nachfolgend kurz die verschiedenen Gedächtnissysteme sowie gängige zur Erforschung von Gedächtnisprozessen verwendete Paradigmen vorgestellt. Insbesondere wird hierbei auf das episodische Gedächtnis eingegangen, da die hier untersuchten Gedächtnisprozesse diesem zuzuordnen sind. Im Verlauf der Einleitung soll, durch die Vorstellung der für diese Arbeit relevanten Befunde der Gedächtnisforschung, auf die Entwicklung der Fragestellung dieser Dissertationsschrift hingeführt werden, welche am Ende der Einleitung explizit formuliert wird.

Das menschliche Gedächtnis ist keine einheitliche Entität, es setzt sich aus multiplen Gedächtnissystemen zusammen. Abhängig von der Dauer der Informationsspeicherung wird in der Gedächtnisforschung zwischen sensorischem Gedächtnis (Millisekunden-Sekunden), Arbeitsgedächtnis (20-40 Sekunden) und Langzeitgedächtnis (theoretisch unbegrenzt) unterschieden (Atkinson und Shiffrin, 1968; Markowitsch, 2002). Studien an amnestischen Patienten führten zu der Einteilung des Langzeitgedächtnisses in das explizite (deklarative) Gedächtnis, dessen Inhalte bewusst wiedergegeben werden können und das implizite (non-deklarative) Gedächtnis, auf das nicht bewusst zugegriffen werden kann und dessen Inhalte daher nicht explizierbar sind (Squire und Zola, 1996). Das implizite Gedächtnis kann in weitere Subsysteme wie das prozedurale Gedächtnis (automatische Handlungsabläufe), Priming- und Konditionierungsprozesse sowie nicht-assoziatives Lernen aufgegliedert werden, denen gemeinsam ist, dass sie sich auf das Erleben und Verhalten des Menschen auswirken ohne dabei ins

Bewusstsein zu treten (Schacter, 1987). Das deklarative Gedächtnis lässt sich weiter unterteilen in das semantische Gedächtnis, das die bewusste Erinnerung an Sachinformationen sowie das generelle Wissen über die Welt enthält, und das episodische Gedächtnis.

1.1 Das episodische Gedächtnis

Nach Tulving (1983, 1993) bezieht sich das episodische Gedächtnis auf die Erinnerung an bestimmte Ereignisse oder autobiographische Episoden im Leben eines Individuums, so dass es diesem ermöglicht, sich früheren Erfahrungen in einer bestimmten Situation zu einer bestimmten Zeit bewusst zu sein. Folglich lässt sich das episodische Gedächtnis experimentell testen, indem man Probanden ein Ereignis oder einen Stimulus beschreiben lässt, der ihnen einige Zeit zuvor präsentiert wurde. Das Abrufen des zuvor gespeicherten Stimulus kann in Form eines „Free Recalls“, also durch freie Wiedergabe des erinnerten Stimulus erfolgen oder durch „Cued Recall“ getestet werden. Beim „Cued Recall“ wird die Erinnerung an die präsentierten Ereignisse unter Einsatz von Abrufhinweisen, sogenannten „Retrieval Cues“, getestet. Als Abrufhinweis kann alles dienen, was den Proband dahin führt den Stimulus zu erinnern zum Beispiel Geruch, Musik oder ein Stichwort. Eine weitere Form das episodische Gedächtnis zu testen, wie sie auch im Rahmen der Datenerhebung dieser Arbeit Anwendung findet, stellen Rekognitions-Paradigmen (Rekognition=Wiedererkennen) dar. Hierbei erfolgt die Abfrage der zuvor präsentierten Stimuli, indem der Proband gebeten wird, sie in einem Task als bekannt zu identifizieren, in welchem ihm diese zusammen mit unbekanntem, also zuvor nicht präsentierten Stimuli gezeigt werden.

Der kognitive Prozess, der dem episodischen Gedächtnis zugrunde liegt, lässt sich aufgliedern in die Enkodierung („Encoding Process“), die alle Prozesse während der Wahrnehmung des Ereignisses beinhaltet, die zu den verschiedenen Stadien der Bildung einer neuen Erinnerungsspur („Memory Trace“) führt und den Prozess des Abrufens („Retrieval Process“), der es dem Individuum ermöglicht das Ereignis zu einem späteren Zeitpunkt zu erinnern (Poeppel und Krause, 2008). Nach Tulving (1983) findet der Abruf episodischer Erinnerungen („Episodic Retrieval“) statt, wenn die Interaktion

zwischen einem Abruffhinweis („Retrieval Cue“) und der Repräsentation einer Erinnerung zur bewusst zugänglichen Rekonstruktion eines vergangen Ereignisses führt.

Zwischen Enkodierung und Retrieval findet ein als Konsolidierung („Consolidation“) bezeichneter Vorgang statt, bei dem die erworbene Erinnerung gefestigt beziehungsweise stabilisiert wird. Hierbei können zwei Arten von Prozessen unterschieden werden, die synaptische Konsolidierung („Synaptic Consolidation“), welche in den ersten Minuten bis Stunden nach dem Erwerb der Erinnerung abgeschlossen ist und die Systemkonsolidierung („System Consolidation“), die Tage bis Wochen benötigt und bei der die initial vom Hippocampus abhängige Erinnerung zu einer wahrscheinlich hippocampal-unabhängigen Erinnerung reorganisiert wird (Dudai, 2004).

1.1.1 Das episodische Gedächtnis im fMRT

Die zuvor beschriebenen Prozesse waren und sind der Gegenstand einer Vielzahl funktioneller Bildgebungsstudien, bei denen die Akquisition der Daten mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) erfolgt.

Hierbei handelt es sich um eine Abwandlung der anatomischen Kernspintomographie, die es ermöglicht Schlussfolgerungen über die Lokalisation und Dynamik von Hirnprozessen zu ziehen (Goebel und Kriegeskorte, 2005). Bei diesem Standardverfahren der neurowissenschaftlichen Grundlagenforschung (Wüstenberg et al., 2003) wird die neuronale Aktivität indirekt mittels ihrer vaskulären Effekte gemessen. Die Aktivierung einer bestimmten Hirnregion führt zu einer lokalen Anhebung ihrer Stoffwechselaktivität. Die hierfür benötigte Energie wird in den Nervenzellen durch die Umwandlung von Adenosintriphosphat (ATP) in Adenosindiphosphat (ADP) freigesetzt. Das freie ADP vermittelt eine starke Erweiterung der kapillaren Gefäße in der Umgebung, wodurch es zu einem Anstieg sowohl des regionalen zerebralen Blutflusses (rCBF) als auch des zerebralen Blutvolumens (rCBV) kommt. Diese Reaktion des vaskulären Systems auf die neuronale Aktivität wird als hämodynamische Reaktion bezeichnet. Der zur anschließenden Regeneration des ADP zu ATP durch die Atmungskette benötigte Sauerstoff wird durch die Desoxygenierung des im Blut enthaltenden Hämoglobins gewonnen. Dies führt zu einer Umwandlung des

Oxyhämoglobins in Desoxyhämoglobin. Hieraus ergibt sich eine absolute Zunahme an Desoxyhämoglobin in den kapillaren Gefäßen, die jedoch durch die innerhalb weniger Sekunden einsetzende hämodynamische Reaktion überkompensiert wird. Es kommt zu einer deutlichen Überversorgung der aktivierten zerebralen Region mit oxygeniertem Hämoglobin, das sich hinsichtlich seines Suszeptibilitätsverhaltens vom paramagnetischen Desoxyhämoglobin unterscheidet (Wüstenberg et al., 2003). Das Verhältnis von vollständig oxygeniertem Hämoglobin zu Desoxyhämoglobin verschiebt sich demnach zu Gunsten des Hämoglobins, so dass sich durch die Reduktion des paramagnetischen Desoxyhämoglobins auch die von ihm provozierten magnetischen Feldgradienten verringern, was zu einer messbaren Homogenisierung des Magnetfeldes führt (Schad, 2002; Wüstenberg et al., 2003). Die Dephasierung der nach einem elektromagnetischen Puls synchronisiert präzedierenden Protonen vollzieht sich in einem homogenen Magnetfeld langsamer, was als eine Verlängerung der T_2 -Zeit messbar wird. Diese Beeinflussung des Signals T_2 -gewichteter Kernspinaufnahmen durch das Verhältnis von oxygeniertem zu desoxygeniertem Hämoglobin wurde von Ogawa et al. 1990 erstmals als BOLD-Effekt (Blood Oxygen Level Dependent) bezeichnet und wird bei der fMRT zur bildlichen Darstellung neuronaler Aktivität genutzt (Goebel und Kriegeskorte, 2005; Schad, 2002).

Bei der Untersuchung des episodischen Gedächtnisses im fMRT wird zwischen dem Prozess des Einspeicherns („Encoding Process“) und dem Prozess des Abrufens („Episodic Retrieval“) unterschieden. Um diese beiden Ebenen des Gedächtnisprozesses analysieren zu können, werden typischerweise Variationen von zwei Standard-Paradigmen eingesetzt. Zur Analyse der neuronalen Prozesse, die während der erfolgreichen Enkodierung einzuspeichernder Informationen entstehen, wird das „Subsequent Memory“-Paradigma, das auch als „Difference Due To Memory“-Paradigma bezeichnet wird, verwendet. Hierbei wird zunächst die Gehirnaktivität der Probanden während der Enkodierung gemessen, also wenn ihnen die zu lernenden Stimuli das erste Mal gezeigt werden. Hierauf folgt die Überprüfung der während der Enkodierung erlernten Inhalte in Form eines Rekognitions-Paradigmas. Nachfolgend wird die Aktivierung, der später im Rekognitions-Paradigma richtig als bekannt identifizierten Items („Hits“) und die der später nicht wiedererkannten Items („Misses“) zum Zeitpunkt der Enkodierung verglichen. Dieses Vorgehen ermöglicht die Auswertung

der während der Enkodierung gemessenen Daten in Bezug auf den mittels des Rekognitions-Paradigmas ermittelten späteren Erfolg des Enkodierungsvorganges.

Neuronale Prozesse, die dem Abruf von zuvor eingespeicherten Erinnerungen zuzuordnen sind, werden mit dem „Retrieval Success“-Paradigma, das in dieser Arbeit auch als „Old/New“-Paradigma bezeichnet wird, analysiert. Hierbei erfolgt die Bildgebung während des Rekognitions-Paradigmas. Ziel ist der Vergleich der Aktivierung, die bei der Wahrnehmung (aus dem Enkodierungs-Paradigma) bekannter Items ("Old") gemessen wird, mit der Aktivierung, die entsteht, wenn dem Probanden neue unbekannte Items ("New") gezeigt werden (Spaniol et al., 2009).

Eine weitere Möglichkeit Abruf-Prozesse des episodischen Gedächtnis im fMRT zu untersuchen, stellt der Kontrast erinnerter versus vergessener („Remembered–Forgotten“) Items dar. Hierbei wird die Hirnaktivität bei der Bearbeitung des Rekognitions-Paradigmas ereigniskorreliert aufgezeichnet. Anschließend erfolgt ein Vergleich der mit dem richtigen Erinnern bekannter Items („Hits“) assoziierten Aktivierung mit derjenigen, die aufgezeichnet wurde, wenn die Probanden ein bekanntes Item fälschlicherweise als neu klassifizierten („Misses“) (Dolcos et al., 2005).

Die Ergebnisse einer Vielzahl von Studien, die unter Verwendung der zuvor beschriebenen Paradigmen durchgeführt wurden, weisen darauf hin, dass vor allem der mediale Temporallappen (MTL) aber auch frontale und parietale Teile des Gehirns für das episodische Gedächtnis eine Rolle spielen (zusammenfassend dargestellt in Cabeza et al., 2008). Frühere Studien an Patienten, die unter Läsionen im Bereich des MTL litten, gaben bereits Hinweise darauf, dass die Intaktheit des hippocampalen Komplexes, bestehend aus dem Cornu ammonis, dem Gyrus dentatus, dem Subiculum und dem Gyrus parahippocampalis, eine entscheidende Rolle für Prozesse des episodischen Gedächtnisses spielt (Rugg et al., 2002; Alvarez und Squire, 1994; O’Reilly und McClelland, 1994). Neuere PET- und fMRT-Studien konnten diese Befunde bestätigen. So konnten Spaniol et al. 2009 bei ihrer Meta-Analyse ereigniskorrelierter fMRT-Studien durchgehend eine evidente Aktivierung der medialen Temporalregion feststellen, die sich sowohl während der Enkodierung als auch während des Abrufs zeigte. Mediale und laterale präfrontale Regionen scheinen ebenfalls für Enkodierung und Abruf episodischer Erinnerungen eine Rolle zu spielen (Rugg et al., 2002; Spaniol et al., 2009).

1.1.2 „Subsequent-Memory“-Effekt

Studien im ereigniskorrelierten Design, wie sie durch die verbesserte zeitliche Auflösung des fMRTs seit Ende der 1990er Jahre möglich sind, konnten dazu beitragen, die Aktivierung während der Enkodierung dahingehend zu untersuchen, welche Hirnregionen mit dem erfolgreichen Einspeichern episodischer Erinnerungen assoziiert sind („Successful Encoding“, „Difference Due To Memory-Effekt“ oder auch „Subsequent Memory“-Effekt). Die ereigniskorrelierte post hoc-Klassifizierung der einzuspeichernden Stimuli ermöglichte die Verwendung des „Subsequent Memory“-Paradigmas zum Vergleich der Hirnaktivität während des Einspeicherns später erinnelter Ereignisse mit der Aktivität während des Einspeicherns später vergessener Ereignisse. Auf diese Weise konnte gezeigt werden, dass eine stärkere Aktivierung im MTL während des Enkodierungsprozesses typischerweise mit einer besseren Erinnerung an das eingespeicherte Ereignis verbunden ist („Subsequent Memory“- Effekt) (Rugg et al. 2002, Spaniol et al. 2009). Die Annahme, dass Regionen im ventrolateralen präfrontalen Kortex (VLPFC: BA 44, 45, 47) sowie im dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC: BA 9, 46) das Einspeichern von Erinnerung durch Kontrollprozesse in einer ergänzenden Weise unterstützen, gründet sich auf die Ergebnisse verschiedener Bildgebungsstudien zum Arbeitsgedächtnis und zur kognitiven Kontrolle (Blumenfeld und Ranganath, 2007). Spaniol et al. untersuchten unter anderem diese Annahme in ihrer Meta-Analyse von 2009 und fanden eine mit erfolgreichem Einspeichern in Verbindung stehende Aktivierung dorsolateraler und ventrolateraler Anteile des linken präfrontalen Kortex (PFC). Dies steht in Übereinstimmung mit den Ergebnissen funktioneller Bildgebungsstudien, die darauf hindeuten, dass der VLPFC die Bildung von Langzeiterinnerungen durch das Selektieren relevanter Informationen unterstützt (Blumenfeld und Ranganath, 2006). Einen Einblick in die Rolle des DLPFC für das erfolgreiche Einspeichern von Erinnerungen ins Langzeitgedächtnis konnten Studien geben, bei denen das Aufgabendesign während der Enkodierung so gewählt wurde, dass es die Bildung von Verknüpfungen zwischen den einzuspeichernden Ereignissen (z.B. Objekt/Ort-Assoziationen) erforderte. Hier zeigte sich eine positive Korrelation zwischen der Aktivierung im DLPFC während des Einspeicherns und dem späteren richtigen Erinnern dieser Ereignisse (Sommer et al., 2005; Summerfield und Mangels, 2005; Blumenfeld und Ranganath, 2006). Blumenfeld und Ranganath (2007) folgerten

hieraus, dass der DLPFC das Entstehen von Langzeiterinnerungen durch die Verknüpfung verschiedener Aspekte der zu bildenden Erinnerung unterstützt.

Weitere mit dem „Successful Encoding“ assoziierte Areale wurden linksseitig im Gyrus fusiformis und in den ihn umgebenden occipitotemporalen Gebieten (Gyrus occipitalis medius, Gyrus temporalis inferior) sowie im intraparietalen Sulcus und im superioren Parietallappen gefunden (Spaniol et al., 2009).

1.1.3 „Old/New“-Effekte während des Abrufs (Retrieval)

Der „Old/New“-Effekt ist ein vielfach bestätigter Befund funktioneller „Neuroimaging“-Studien für den Abruf episodischer Erinnerungen, der die verstärkte Aktivierung in einem ausgedehnten Netzwerk aus präfrontalen und parietalen Regionen für richtig wiedererkannte zuvor erlernte Stimuli („Hits“) im Vergleich zu richtig als neu identifizierten Stimuli („Correct Rejections“, CR) (O’Conner et al., 2010; Konisch et al., 2000; McDermott et al., 2000; Wagner et al., 2005; Vilberg und Rugg, 2008) beschreibt. Stimuli, die fälschlicherweise als bekannt klassifiziert werden, obwohl sie nicht zuvor gezeigt wurden, werden im Allgemeinen als „False Alarms“ (FA) bezeichnet.

Der im Rahmen dieser Arbeit untersuchte „Old/New“-Effekt lässt sich ebenfalls mit Hilfe des Rekognitions-Paradigmas abbilden. Hierzu wird die zerebrale Aktivierung bei der Wahrnehmung bekannter Items mit der Aktivierung, die entsteht, wenn dem Probanden neue unbekannte Items gezeigt werden, verglichen (Spaniol et al., 2009). Nach Wagner et al. (2005) sind die parietal gelagerten „Old/New“-Effekte überwiegend im hinteren Teil des Parietallappens lokalisiert. Es zeigte sich eine auffallende Aktivierung im Lobulus parietalis superior, die im Precuneus lokalisiert werden konnte und sich bis in die Pars Posterior des Gyrus Cinguli sowie in den Cortex retrosplenialis erstreckt. Außerdem zeigten sich „Old/New“-Effekte im linken Cortex parietalis posterior, insbesondere im Sulcus intraparietalis und lateral im Lobulus parietalis inferior (Wagner et al., 2005). Dies stimmt mit den Ergebnissen der Meta-Analyse von Spaniol et al. (2009) überein, die zusätzlich noch eine weniger stark ausgeprägte Aktivierung im rechten Cortex parietalis posterior zeigte.

Die präfrontalen Anteile des „Old/New“-Effektes liegen nach Spaniol et al. im DLPFC

sowie in der Pars Anterior des Gyrus Cinguli und im linken VLPFC. Weitere Aktivierungen konnten im linken Gyrus parahippocampalis sowie bilateral in der Insula und im Nucleus caudatus gefunden werden (Spaniol et al., 2009).

1.1.4 Unterschiede zwischen Enkodierung und Retrieval

Für die zuvor benannten mit dem episodischen Gedächtnis assoziierten Regionen konnten Unterschiede zwischen der Aktivierung im Enkodierungs- und im Retrieval-Paradigma gefunden werden. Spaniol et al. (2009) zeigten, dass Regionen wie der linke anteriore Hippocampus (Talairachkoordinaten -20 -16 -12) und die rechte Amygdala (Talairachkoordinaten 20 -4 -12) stärker mit der Enkodierung als mit dem Retrieval assoziiert sind, wohingegen der linke parahippocampale Gyrus (Talairachkoordinaten -12 -36 4) bevorzugt während des Abrufs gespeicherter Erinnerungen aktiviert wurde. Diese Befunde stimmen mit den Ergebnissen früherer Studien überein, die die Annahme zuließen, dass der anteriore Hippocampus das Einspeichern episodischer Erinnerungen unterstützt (Lepage et al., 1998; Parson et al., 2006; Schacter und Wagner, 1999), wohingegen mehr posterior gelegene Regionen des MTL eine stärkere Rolle beim Abruf der gespeicherten Informationen spielen (Spaniol et al., 2009).

1.2 Gesichtswahrnehmung (Fusiforme Face Area)

Die Verwendung von Gesichtern als sozial relevante Stimuli in dieser Arbeit basiert auf der wichtigen und einzigartigen Rolle, die Gesichter in der sozialen Interaktion einnehmen. Einen Hinweis auf diese Rolle bietet die Spezialisierung für Gesichter, wie sie sich schon bei Neugeborenen beobachten lässt, die bereits wenige Minuten nach der Geburt eine Präferenz für diesen Stimulus zeigen (Goren et al., 1975). Diese frühe Gesichtsspezialisierung führt dazu, dass die Wahrnehmung und der Umgang mit Gesichtern während der Entwicklung einer ständigen Übung unterliegen, bis es dem Menschen schließlich möglich ist eine unbegrenzte Anzahl seiner Mitmenschen nur an dem Erscheinungsbild ihrer Gesichter zu erkennen (Gobbini et al., 2004) und innerhalb eines Sekundenbruchteils Informationen über Stimmungslage, Geschlecht und Alter

hieraus abzuleiten (Kanwisher und Yovel, 2009). 1997 wiesen Kanwisher et al. erstmals im fMRT eine für die Gesichtserkennung spezifische Region nach, die im Vergleich bei der Wahrnehmung von Gesichtern eine größere Aktivierung zeigte als bei Gegenständen. Aufgrund ihrer Lage im fusiformen Gyrus des Temporallappens wird diese bereits 1992 von Sergent et al. erwähnte Region auch als „Fusiform Face Area“ (FFA) bezeichnet. Für die gesichts-spezifische Aktivierung besteht eine Asymmetrie zwischen den Hemisphären. So ist die Aktivierung der FFA im rechten Temporallappen stärker als im Linken ausgeprägt (Kanwisher et al., 1997). Als „Left-Visual-Field Superiority“ wird das verhaltenspsychologische Phänomen bezeichnet, dass Probanden Gesichter, die ihnen im linken Gesichtsfeld präsentiert werden, besser wahrnehmen als bei einer Präsentation im rechten Gesichtsfeld. Yovel et al. (2008) konnten, indem sie eine fMRT-Studie mit einem verhaltenspsychologischen Experiment kombinierten, eine Korrelation zwischen der neuronalen Asymmetrie der FFA zugunsten der rechten Hemisphäre und der Überlegenheit der Gesichtserkennung im linken Gesichtsfeld, aus dem die Informationen direkt in die rechte Hemisphäre projiziert werden, herstellen.

Neben der FFA konnte noch für zwei weitere Areale eine gesichtsspezifische Aktivierung im fMRT nachgewiesen werden. Da die FFA jedoch studienübergreifend die konstanteste und eindeutigste gesichtsspezifische Aktivierung zeigte, bezieht sich diese Arbeit überwiegend auf dieses Areal. Bei den anderen Regionen handelt es sich um ein gesichts-spezifisches Areal im Sulcus temporalis superior und die im Okzipitallappen gelegene „Occipital Face Area“ (OFA) (Kanwisher et al., 1997). Neben der funktionellen Bildgebung weisen auch neuropsychologische (Wada und Yamamoto, 2001, Damasio et al. 1990), neurophysiologische (Perrett et al., 1992) und Verhaltens-Studien darauf hin, dass sich die Gesichtswahrnehmung von der Wahrnehmung anderer Objekte unterscheidet (Kanwisher et al., 1997). Die Annahme, dass an der Wahrnehmung von Gesichtern spezialisierte kognitive und neuronale Mechanismen beteiligt sind, die sich von denen der Objektwahrnehmung unterscheiden, bezeichnet man als „Face Specificity Hypothesis“ (Kanwisher und Yovel, 2009). Das Phänomen der erworbenen Prosopagnosie, bei dem Patienten nach einem Hirnschaden die Fähigkeit verlieren Gesichter zu erkennen, kann zur Unterstützung dieser Hypothese herangezogen werden. Obwohl aufgrund der normalerweise großen Hirnläsionen im Vergleich zur funktionellen Unterteilung des Kortex viele an Prosopagnosie leidende Patienten neben

der Schädigung der Gesichtswahrnehmung auch Defizite in anderen Bereichen wie der Objekterkennung aufweisen, konnten Wada und Yamamoto 2001 einen Fall beschreiben, bei dem ein auf den rechten fusiformen Gyrus und die angrenzende laterale Occipitalregion beschränktes Hämatom zu einer isolierten Prosopagnosie führte. In der Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (engl. Single Photon Emission Computed Tomography, SPECT) zeigte sich keine Verminderung im Blutfluss der gegenüberliegenden linken Hemisphäre, so dass ein direkter Zusammenhang zwischen der Läsion im fusiformen Gyrus und seiner angrenzenden Gebiete und dem isolierten Unvermögen des Patienten, unbekannte Gesichter unterscheiden sowie bekannte Gesichter wiederzuerkennen, gesehen werden kann.

Andrews et al. (2002) konnten mit Hilfe des ereigniskorrelierten fMRTs Befunde gewinnen, die ebenfalls darauf hindeuten, dass die bewusste Wahrnehmung von Gesichtern im fusiformen Gyrus statt findet. Hierzu zeigten sie den Probanden Bilder der Rubin'schen Vase, so dass sie interpretationsabhängig entweder einen weißen Pokal oder zwei schwarze sich anschauende Gesichter im Profil wahrnehmen konnten. Obwohl sich der eigentliche visuelle Reiz auf der Netzhaut bei dieser Inversionsfigur nicht verändert, zeigten die fMRT-Daten eine deutlich höhere Aktivierung im fusiformen Gyrus, wenn die Probanden Gesichter wahrnahmen als dies bei der Wahrnehmung der Vase der Fall war. Zusammenfassend zeigt sich also, dass die besondere Fähigkeit, Gesichter wahrzunehmen und zuzuordnen, ganz wesentlich von der Intaktheit des Fusiformen Gyrus und hier im Besonderen der Fusiform Face Area abhängt.

1.3 Gedächtnis und Genetik

Das menschliche Gedächtnis wird von zwei wichtigen Faktoren beeinflusst, der Genetik und der Umwelt. McClearn et al. zeigten 1997 in einer Zwillingsstudie, dass ca. 50 % der interindividuellen Unterschiede in der Gedächtnisleistung durch den Faktor Genetik erklärt werden können. Der Einfluss genetischer Unterschiede auf das menschliche Gedächtnis wurde bereits in einer Vielzahl von Studien untersucht, so dass es gelang, eine Verbindung zwischen bestimmten genetischen Variationen und der Gedächtnisleistung herzustellen. Als erste konnten Egan et al. 2003 mit dem Valin/Methionin-Polymorphismus des Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) einen

genetischen Faktor identifizierten, der mit dem episodischen Gedächtnis in Verbindung steht. Auch für den His452Tyr-Polymorphismus im Gen, das für den 2A-Serotonin-Rezeptor kodiert, konnte 2003 ein Einfluss auf das episodische Gedächtnis nachgewiesen werden. So zeigten die Träger des Minor-Allels in der von de Quervain et al. durchgeführten Studie eine geringere Gedächtnisleistung als die Träger des Major-Allels. Seit 2003 wurden zahlreiche weitere Polymorphismen, die mit den interindividuellen Unterschieden in der Gedächtnisleistung in Zusammenhang stehen, identifiziert (z.B. de Frias et al., 2004; Egan et al., 2004; Papassotiropoulos et al., 2006; Huentelmann et al., 2007; Vogler et al., 2009). Auch für das Prodynorphin-Gen, das im Fokus dieser Arbeit steht, wurde ein mit dem Gedächtnis in Zusammenhang stehender Polymorphismus gefunden (Kölsch et al., 2009).

1.3.1 Prodynorphin und Gedächtnis

Bei Prodynorphin (PDYN) handelt es sich um ein Opioidpeptid Präkursor-Protein (lat. Praecursor, dt. Vorläufer) welches als Grundbaustein der Dynorphine gesehen werden kann. Die Zusammensetzung des Namens gibt bereits einen Einblick in die wesentlichen Eigenschaften dieses Proteins; so weist das griechisch-lateinische Präfix „Pro“ (dt. vor, vorher) auf seine Eigenschaft als Ausgangsprodukt der Dynorphine hin. Die Silbe „Dyn“ (griech. Dynamis, dt. Kraft) und die Endung „-orphin“ beziehen sich auf die Opioid-Natur der Dynorphine und ihre Wirkung. Das PDYN-Gen liegt beim Menschen auf Chromosom 20, Genlocus p12.2 und kodiert für Dynorphin A ($C_{75}H_{126}N_{24}O_{15}$ 1603,9 Da), Dynorphin B ($C_{74}H_{115}N_{21}O_{17}$ 1570,8 Da), alpha-Neoendorphin, beta-Neoendorphin und Big-Dynorphin (eine Peptidsequenz bestehend aus Dynorphin A und Dynorphin B). Das Gen beinhaltet vier Exone, wobei Exon 1 und 2 für den 5'-untranslatierten Bereich (engl. Five Prime Untranslated Region, 5'UTR), Exon 3 für ein Signalpeptid und Exon 4 für die Dynorphin-Peptide kodieren (Yuferov et al., 2010). Der im Rahmen dieser Arbeit untersuchte Einzelnukleotid-Polymorphismus (SNP, engl. Single Nucleotid Polymorphism) rs1997794 entsteht durch den Austausch von Cytosin durch Thymin. Seine Lage in der Promotor-Region des PDYN-Gens kann als Hinweis darauf gewertet werden, dass er die Expression von Dynorphin, und somit den Dynorphin-Spiegel beeinflusst (Babbitt et al., 2010). Die Häufigkeit des Minor-Allels C

beträgt nach dem internationalen „HapMap Projekt“ (The International HapMap Consortium, 2003) in der europäischen Bevölkerung 0,381 und die des T-Allels 0,619. Homozygote Träger des Minor-Allels kommen mit einer Wahrscheinlichkeit von $p = 0,177$ vor, homozygote T-Allel-Träger mit einer Wahrscheinlichkeit von $p = 0,416$ und Träger des heterozygoten Genotyps mit einer Wahrscheinlichkeit von $p = 0,407$. Die ersten fünf Aminosäuren (Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu) der Dynorphine stellen das endogene Pentapeptid Leu-Enkephalin aus der Klasse der Opioidpeptide dar und werden als wesentlich für die Bindung an den Opioidrezeptor angesehen (Chavkin und Goldstein, 1981). In ihrer Eigenschaft als endogene Opioid-Neuropeptide wirken die Dynorphine als Agonisten an den Kappa-Opioid-Rezeptoren (KOR) (Chavkin et al., 1982) und werden im zentralen Nervensystem exprimiert, wo sie als Neuromodulatoren fungieren und in die neuroendokrine Signalgebung involviert sind. Seit ihrer ersten Beschreibung 1979 durch Goldstein et al. wird zunehmend eine regulatorische Rolle der Dynorphine in zahlreichen funktionellen Mechanismen des Gehirns vermutet. In Übereinstimmung mit ihrer Lokalisation in Hippocampus, Amygdala, Hypothalamus, Striatum und Rückenmark stehen diese funktionellen Mechanismen in Zusammenhang mit Lernen und Gedächtnis, emotionaler Kontrolle, körperlicher Stressreaktion („Stress Response“) und Schmerz. Pathophysiologische Mechanismen, die möglicherweise den Dyn/Kappa-Opioidrezeptor (Dyn/KOP) mit einbeziehen, sind Epilepsie, Sucht, Depression, Schizophrenie und chronische Schmerzen (Schwarzer, 2009). Die Ergebnisse von Yakoleva et al., die in postmortem entnommenem Hirngewebe von Alzheimer Patienten erhöhte Dynorphin A-Spiegel feststellten, welche mit der Dichte der Neuritischen Plaques (Syn. Senile Plaques) korrelierten, weisen auf eine Rolle des Dynorphins bei der Pathogenese dieser, das Gedächtnis betreffenden, Krankheit hin (Yakoleva et al., 2007). Des Weiteren wird die Exprimierung der Dynorphine in den Axonen der hippocampalen Körnerzellen, den sogenannten Moosfasern, mit der Regulierung von Lernen und Gedächtnis in Verbindung gebracht (Nguyen et al., 2005). Bei Erregung setzen die Moosfasern Dynorphine in die CA3 Region des Hippocampus frei (Weisskopf et al., 1993; Simmons und Chavkin, 1996), welches an die präsynaptischen Kappa₁-Opiodrezeptoren bindet. Hier bewirkt es in Form einer negativen Rückkopplung die Hemmung der erregenden Übertragung und der sogenannten Langzeit-Potenzierung (eng. Long-Term Potentiation) . Mittels des Modells der Langzeit-Potenzierung werden die synaptischen Veränderungen beschrieben, die dem Lernen

und Gedächtnis zugrunde liegen (Malenka und Nicoll, 1999). Hieraus lässt sich eine hemmende Wirkung des Dynorphins auf die, den Lernprozess widerspiegelnden neuronalen Prozesse und somit auf den Lernprozess selbst ableiten. Experimente an Ratten konnten eine Schädigung des räumlichen Gedächtnis nach intrahippocampaler Gabe von Dynorphin A (McDaniel et al., 1990) oder B (Sandin et al., 1998) zeigen. Die Entdeckung erhöhter Dynorphin-Spiegel in Hippocampus und frontalem Kortex bei älteren Ratten, besonders bei solchen mit Gedächtnisstörungen, lässt eine mögliche Beteiligung des Dynorphins an altersbedingten Gedächtnisdefiziten vermuten. Diese Annahme konnten Kölsch et al. mit den Ergebnissen ihrer 2009 veröffentlichten Studie zum Einfluss von Variationen im PDYN-Gen auf das episodische Gedächtnis 1619 älterer Probanden unterstützen; so zeigte sich, dass Träger des Minor-Allels rs1997794 und rs910080 eine höhere episodische Gedächtnisleistung erbrachten als homozygote Träger des Major-Allels (Kölsch et al., 2009). Für den Polymorphismus im rs1997794 konnte durch Bilkei-Gorzo et al. 2012 zudem ein regulierender Einfluss auf das Angstgedächtnis nachgewiesen werden. Das endogene Opioidsystem übt jedoch nicht nur einen Einfluss auf die zuvor beschriebenen Gedächtnisprozesse aus, sondern beeinflusst auch nachgewiesenermaßen soziale Verhaltensweisen von Menschen und Tieren. Für Prodynorphin konnte ein solcher Einfluss 2012 durch Rensendez et al. bei Präriewühlmäusen nachgewiesen werden. Durch die pharmakologische Beeinflussung des Kappa-Opioid-Rezeptors, an dem Dynorphin als Agonist wirkt, konnten Rensendez et al. einen Einfluss des endogenen Opioids auf die Aufrechterhaltung monogamer Paarbindungen der Präriewühlmäuse nachweisen. Vor dem Hintergrund, dass Prodynorphin sowohl Gedächtnisprozesse als auch soziale Verhaltensweisen beeinflusst, liegt die Überlegung nahe, ob es nicht auch einen Einfluss auf das soziale Gedächtnis ausübt. Hierfür spricht auch, dass Dynorphin und sein Kappa-Opioid-Rezeptor in der Amygdala nachgewiesen wurden (Schwarzer, 2009), die nicht nur eine entscheidende Rolle bei der Bildung und Speicherung emotionaler Erinnerungen spielt (Bilkei-Gorzo et al., 2014), sondern für die auch eine erhöhte Aktivierung bei der Bearbeitung sozialer Informationen nachgewiesen werden konnte (Cassidy und Gutches, 2012).

In einem 2014 veröffentlichten Experiment an Mäusen ging die Bonner Arbeitsgruppe um PD Dr. Bilkei-Gorzo der zuvor aufgeworfenen Frage nach, ob sich ein Einfluss von

Dynorphin auf das soziale Gedächtnis nachweisen lässt und untersuchte hierzu insgesamt 26 Knockout-Mäuse (PDYN^{-/-}) sowie 42 Wildtyp-Mäuse (PDYN^{+/+}) mit Hilfe eines Partner-Rekognitions-Tests sowie eines Objekt-Rekognitions-Testes (Bilkei-Gorzo et al., 2014). Es zeigte sich, dass Mäuse mit einer genetischen Deletion des Prodynorphin-Gens (PDYN^{-/-}) eine bessere Wiedererkennungslleistung für soziale Interaktionspartner zeigten als die zum Vergleich untersuchten Wildtyp-Mäuse. So hielt die Wiedererkennungslleistung für Interaktionspartner bei den Wildtyp-Mäusen für maximal 4 Stunden an, wohingegen die Knockout-Mäuse soziale Interaktionspartner bis zu 24 Stunden lang wiedererkennen konnten. Bei der Wiedererkennung von Objekten fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Diese Befunde wurden dadurch unterstützt, dass die pharmakologische Blockade des Kappa-Opioid-Rezeptors, an dem Dynorphine als Agonisten wirken, zu einer nachweislichen Verbesserung des sozialen Gedächtnisses der Wildtypen führte, wohingegen die Aktivierung dieses Rezeptors die Wiedererkennungslleistung der Knockout-Mäuse reduzierte.

1.4 Zielsetzung der Arbeit

Die zuvor beschriebenen aktuellen Befunde zum Einfluss des endogenen Opioidsystems auf Gedächtnisprozesse und soziale Interaktion werfen die Frage auf, ob sich dieser Einfluss auch auf das Gedächtnis für sozial relevante Stimuli beim Menschen bezieht. Anhand einer genetischen Variation im endogenen Opioidsystem, dem Polymorphismus rs1997794 im Prodynorphin-Gen, soll daher im Rahmen dieser Arbeit gezeigt werden, ob sich der bereits von Bilkei-Gorzo et al. (2014) bei Mäusen nachgewiesenen Einfluss des Prodynorphins auf das soziale Gedächtnis auch beim Menschen nachweisen lässt.

Die konkrete Zielsetzung dieser Arbeit lautet daher unter zur Hilfenahme der oben beschriebenen Lernparadigmen die Hypothese zu überprüfen, ob sich der untersuchte Polymorphismus im PDYN-Gen auf die menschliche Gedächtnisleistung für sozial relevante Stimuli auswirkt.

Des Weiteren ermöglicht der Einsatz des fMRT im Rahmen dieser Arbeit der Frage

nachzugehen, ob der Polymorphismus im Allel 1997794 des PDYN-Gens einen Einfluss darauf ausübt, welche kognitiven Areale bei Einspeicherung und Abruf sozial relevanter Stimuli zum Einsatz kommen.

Zusätzlich zu diesen beiden zentralen Fragestellungen wurden drei weitere Hypothesen untersucht, die sich aus den verwendeten Paradigmen ableiten lassen und deren Beantwortung eine Replikation zuvor veröffentlichter Effekte darstellt. Die Güte der dieser Arbeit zugrunde liegenden Paradigmen kann so durch den Abgleich der hier gefundenen Befunde mit den bereits veröffentlichten Effekten überprüft werden. Folgende Hypothesen wurden hierzu untersucht:

- 1) Die Gesichtswahrnehmung wird durch andere neuronale Systeme vermittelt als die Wahrnehmung von Objekten.
- 2) Der Hippocampus spielt eine Rolle für das erfolgreiche Abrufen zuvor eingespeicherter Informationen.
- 3) Es zeigen sich bei Bearbeitung des Rekognitions-Paradigmas „Old/New“-Effekte in der Hirnaktivierung im DLPFC, der Insula und dem Gyrus cinguli).

2. Methoden

Die vorliegende Studie wurde von der Ethikkommission der Universität Bonn genehmigt. Sie stand in Einklang mit der Grundlage der Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes (World Medical Association) von 1964.

2.1 Probanden

An den Untersuchungen nahmen 34 gesunde Probanden im Alter zwischen 19 und 49 Jahren (Durchschnittsalter 26,68 Jahre, Standardabweichung 6,7) teil: 17 Frauen und 17 Männer, deren Eltern und Großeltern aus Europa stammten. Das Kollektiv, aus dem die Teilnehmer rekrutiert wurden, bestand aus Probanden, die an vorangegangenen Studien mit molekulargenetischer Untersuchung der Abteilung Medizinische Psychologie teilgenommen und einer Kontaktaufnahme bezüglich anderer Studien zugestimmt hatten. Einschlusskriterien waren rechtswirksame, schriftliche Einverständniserklärung des Probanden zur Teilnahme an der Studie, Alter zwischen 18 und 49 Jahren sowie anamnestischer Ausschluss internistischer, neurologischer und psychiatrischer Erkrankungen. Ausschlusskriterien waren (frühere) psychiatrische Erkrankungen, Therapie mit Psychopharmaka, umschriebene hirnorganische Erkrankungen, unzureichende Kenntnisse der deutschen Sprache, fehlende Compliance, Störungen des Hormonhaushaltes, Vorliegen einer primären Klaustrophobie, Schwangerschaft sowie sonstige Kontraindikationen für die Durchführung einer MRT (z.B. metallische oder elektronische Implantate, metallische Splitter, Operationsklammern und Intrauterinpressare). Keine der an der Studie teilnehmenden Personen wies eine affektive Störung in der Eigen- oder Familienanamnese auf. Um Effekte, die durch eine veränderte Stimmungslage entstehen können, auszuschließen, absolvierten die Probanden vor Beginn der Studie das Beck-Depressions-Inventar 1 (BDI 1) und die Allgemeine Depressionsskala (ADS). Zur Erfassung der allgemeinen Gedächtnisleistung wurde zudem mit jedem Probanden ein Lern- und Gedächtnistest (VLMT, verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest) durchgeführt. Acht der Studienteilnehmer waren für den Einzelnukleotid-Polymorphismus (engl. Single Nucleotide Polymorphism, SNP)

rs1997794 CC homozygot, 13 CT heterozygot und 13 TT homozygot, wobei die Allelfrequenz keine Abweichung vom Hardy-Weinberg-Gleichgewicht zeigte ($\chi^2 = 0,008$, $p = 0,93$). Die Probanden wurden abhängig vom Genotyp in zwei Gruppen eingeteilt. Die erste Gruppe enthielt alle Träger des C-Allels (CC+CT) und die zweite Gruppe alle für das T-Allel homozygoten Probanden (TT). Beide Gruppen unterschieden sich nicht signifikant in Bezug auf das Alter (Durchschnittsalter in Jahren Gruppe 1: 27,3; Standardabweichung 7,412; Durchschnittsalter in Jahren Gruppe 2: 25,6; Standardabweichung 5,47) oder Geschlecht.

Die Datenerhebung zu dieser Arbeit erfolgte als Teil einer Gesamtstudie mit der Bezeichnung „Genetische Unterschiede bei der Extinktion konditionierter Reaktionen“. Neben den nachfolgend beschriebenen Lernexperimenten zum sozio-emotionalen Gedächtnis wurden im Rahmen dieser Gesamtstudie außerdem Experimente zur Extinktion, also zur Löschung erlernter Reiz-Reaktions-Muster, durchgeführt. Ziel dieser Experimente, die an anderer Stelle berichtet wurden (Bilkei-Gorzo et al. 2012), war es zu prüfen, inwieweit sich die von Bilkei-Gorzo et al. im Tierexperiment nachgewiesene genetische Variabilität bei der Furchtextinktion (Prodynorphin-Knockout-Mäuse zeigten eine schlechtere Extinktionsrate als die Wildtypen) auch beim Menschen zeigen lässt. Die Konditionierung auf Schmerzreize und die nachfolgende Extinktion der erlernten Reiz-Reaktions-Muster erfolgte im fMRT, was zusätzlich die Analyse möglicher Unterschiede zwischen den Trägern der verschiedenen PDYN-Genvariationen auf neurofunktioneller Ebene ermöglichte (Bilkei-Gorzo et al., 2012).

Alle Probanden wurden vor der Untersuchung sowohl in Form von mündlichen Aufklärungsgesprächen als auch mittels standardisierter Aufklärungs- und Fragebögen über die Studie und die fMRT-Untersuchung ausführlich aufgeklärt. Die Teilnehmer der Studie erhielten eine Aufwandsentschädigung in Höhe von 30 €.

2.2 DNA-Extraktion und Genotypisierung

Von allen Probanden wurden mittels Ethylendiamintetraacetat (EDTA) antikoagulierte venöse Blutproben entnommen. Mit Hilfe des Chemagic Magnetic Separation Module I (Chemagic MSM I von Chemagen Biopolymer-Technologie AG, Baesweiler, Deutschland) wurde aus den Proben nach den Angaben des Herstellers Lymphozyten DNA isoliert. Die Genotypisierung des rs1997794 erfolgte hieraus mittels des „ABI Assays-On-Demand SNP Genotyping Products“ (Applied Biosystems, Foster City, Californien) nach den Angaben des Herstellers in der Abteilung Molekulare Psychiatrie der Universität Bonn.

2.3 fMRT-Experimentaldesign

Das fMRT-Experimentaldesign wurde so gewählt, dass mittels der verwendeten Paradigmen, Einspeicherung und Abruf sozial relevanter und objektbezogener Informationen untersucht werden konnten. Als sozial relevante Stimuli dienten hierbei schwarzweiße Fotos von männlichen und weiblichen Gesichtern (Verhältnis 1:1) neutralen Ausdrucks (Lundqvist D, Flykt A, Öhman A (1998). The Karolinska Directed Emotional Faces – KDEF, CD ROM from Department of Neuroscience, Psychology section, Karolinska Institutet, ISBN 91-630-7164-9). Die objektbezogenen Informationen wurden den Probanden in Form von schwarzweißen Photographien im Alltag vorkommender Objekte und Gegenstände dargeboten. Die nachfolgend beschriebenen Paradigmen wurden mit der Software Presentation® Version 0.71 (Neurobehavioral Systems, San Francisco) programmiert.

2.3.1 Das Enkodierungs-Paradigma

Das verwendete Enkodierungs-Paradigma diente der Untersuchung der zerebralen Aktivierungen während des Einspeicherns objektbezogener und sozialer visueller Informationen. Hierzu wurde den Probanden eine randomisierte Reihenfolge aus 80

Bildern gezeigt, die sich aus Photographien von 40 Gesichtern und 40 Objekten zusammensetzte. Zur Fixierung des Blickes diente ein zentriert liegendes weißes Kreuz, das zu Beginn der Präsentation angezeigt wurde. Jedes Bild war für die Probanden 1,5 Sekunden sichtbar. Das Interstimulusintervall variierte zwischen 3 und 10 Sekunden. Alle Bilder waren gleich formatiert (schwarzweiß, Bildgröße_{Gesichter}: 562 mal 762 Pixel, Bildgröße_{Objekte}: ca. 600 mal 600 Pixel) und wurden den Probanden auf einem grauen Hintergrund präsentiert. Mittels eines Handtasters sollten die Probanden angeben, ob es sich bei dem gerade gezeigten Bild um ein Gesicht oder einen Gegenstand handelte. Diese Aufgabe diente dazu die Aufmerksamkeit der Probanden auf die einzuspeichernden Bilder zu fokussieren. Vom Computer wurde die jeweilige Reaktion zusammen mit der dazugehörigen Zeitangabe, dem sogenannten Timecode aufgezeichnet. Die Durchführung dieses Paradigmas dauerte ungefähr 7 Minuten.

2.3.2 Das Rekognitions-Paradigma

Im Rahmen des Rekognitions-Paradigmas wurden den Probanden die 80 Bilder aus dem Enkodierungs-Paradigma gemischt mit 80 neuen Bildern dargeboten. Die Probanden hatten hierbei die Aufgabe zwischen ihnen (aus dem Enkodierungs-Paradigma) bekannten und neuen unbekanntem Bildern zu unterscheiden und dies mittels Tastendruck auf dem Handtaster (linke Taste bekannt, rechte Taste unbekannt) zu protokollieren. Die Präsentation der Bilder unterschied sich in ihrer Form nicht von der des zuvor durchgeführten Enkodierungs-Paradigmas. Es wurde zunächst zur Fixierung des Blicks ein weißes Kreuz in der Mitte des Bildschirms angezeigt. Danach erfolgte die randomisierte Präsentation der Bilder auf demselben grauen Hintergrund und in gleicher Bildgröße wie beim Enkodierungs-Paradigma. Das Paradigma wurde so aufgebaut, dass sowohl Hirnregionen, die an der Wiedererkennung zuvor erlernter Bilder beteiligt sind als auch diejenigen Regionen, die der Identifikation zuvor nicht gezeigter Bilder als unbekannte Stimuli dienen, bei seiner Bearbeitung aktiviert werden. Die Dauer des Experiments betrug ungefähr 14 Minuten. Neben der Messung der Hirnaktivierungen ermöglichte die Konstruktion des Paradigmas die Aufzeichnung von Verhaltensdaten (siehe 2.6.2), die der post-hoc Analyse der im Enkodierungs-Paradigma gewonnenen Daten dienen.

2.4 Akquisition der fMRT-Daten

Die Erhebung der BOLD-Kontrast-fMRT-Daten fand in der Radiologischen Klinik der Universität Bonn in einem 3 T MR-Tomographen (Gyrosan Achieva, Philips) statt. Die Scanparameter waren für beide Paradigmen und alle Probanden dieselben. Als schnelle Bildgebungssequenz wurde das Echo Planar Imaging (EPI) mittels paralleler Bildgebung (Parallel Imaging) verwendet. Bei der parallelen Bildgebung kam das SENSitivity Encoding (SENSE) mit dem Reduktionsfaktor 2 zum Einsatz, sodass durch die Aufnahme von nur jeder zweiten Datenzeile die Messzeit um den Faktor 2 beschleunigt werden konnte. Das gesamte Gehirn der Probanden wurde in Form von 38 axial gekippten Schichten gescannt, wobei eine Schichtdicke 2,4 mm und der Abstand zwischen 2 Schichten 0,6 mm betrug. Die Echozeit (TE) betrug 35 ms und die Repetitionszeit (TR) 1960 ms. Das Sichtfeld (Field Of View, FOV) betrug 192 mm, die Matrix 64 mal 64 Voxel bei einer rekonstruierten Voxelgröße von 3 mal 3 mal 3 mm³. Nach eingehender Aufklärung über den Ablauf des bevorstehenden Messvorganges bekamen die Probanden einen Schallschutz in Form von Ohrstöpseln zur Reduktion der MRT-Geräusche. Die Untersuchung im MRT-Scanner erfolgte in Rückenlage. Der Kopf wurde durch eine gepolsterte Kopfspule fixiert, um Bewegungsartefakte zu minimieren. In der linken Hand hielten die Probanden einen Alarmknopf, während ein Handtaster so auf ihrem Oberschenkel befestigt wurde, dass sie ihn mit der rechten Hand bedienen konnten. Die vom Handtaster registrierten Reaktionen der Probanden wurden vom Computer protokolliert. Die Paradigmen wurden von außerhalb auf eine Leinwand im Untersuchungsraum projiziert. Ein an der Kopfspule montierter Spiegel ermöglichte es den Probanden diese Leinwand aus dem MRT-Scanner heraus zu betrachten ohne den Kopf zu bewegen.

Der zeitliche Ablauf der Datenerhebung erfolgte bei allen Probanden nach dem selben Schema und an zwei aufeinanderfolgenden Messtagen. Am ersten der beiden Messtage wurden zunächst zur strukturellen Analyse und Beurteilung möglicher morphologisch-neuroanatomischer Unterschiede zwischen den verschiedenen Allel-Trägern zunächst strukturelle Daten mit Hilfe von T₁-gewichteten Aufnahmen des Gehirns erhoben. Dem folgte eine Ruheaktivitätsmessung, in deren Rahmen Daten zur funktionellen Kopplung verschiedener zerebraler Regionen unter Ruhebedingungen aufgezeichnet wurden. Die

Dauer beider Messungen zusammen betrug ca. 12 Minuten.

Im Rahmen der Gesamtstudie folgte hierauf der erste und zweite Teil eines Experimentes zur Furchtextinktion, über das an anderer Stelle (Bilkei-Gorzo et al., 2012) berichtet wurde.

Am darauf folgenden Tag wurde zunächst der dritte Teil des Furchtextinktions-experimentes durchgeführt. Hierauf folgte das unter 2.3.1. beschriebene Enkodierungs-Paradigma. Zur Ablenkung zwischen beiden Paradigmen, wurden die Probanden im Anschluss an das Enkodierungs-Paradigma gebeten, eine insgesamt 8 Minuten dauernde Arbeitsgedächtnisaufgabe zu absolvieren, bei dem sie mit dem Handtaster den Instruktionen „Drücken wenn Buchstabe = H“ und „Drücken wenn Buchstabe = vorletzter“ folgen sollten. Im Anschluss absolvierten die Probanden das unter 2.3.2 beschriebene Rekognitions-Paradigma.

2.5 Auswertung der fMRT-Verhaltensdaten

Die Erfassung und Systematisierung der Daten erfolgte zunächst mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Excel (Version 12.0, Microsoft®, Redmond, USA). Die weitere statistische Analyse wurde mittels der Statistik- und Analyse-Software SPSS (Version 15, IBM, New York, USA) durchgeführt. Die während der Bearbeitung des Rekognitions-Paradigmas aufgezeichneten Antworten wurden im Hinblick auf Unterschiede in der Gedächtnisleistung zwischen den genetischen Gruppen (Gruppe 1: CC+CT, Gruppe 2: TT) analysiert. Die Daten von insgesamt 11 Probanden wurden aus der Gesamtauswertung genommen, da entweder die Datenerfassung durch den Handtaster oder den Magnetresonanztomografen fehlerhaft war (siehe hierzu auch Tabelle 8 und 9 in Abschnitt 2.7). Auf Grund des daraus folgenden kleinen Stichprobenumfangs ($n_{\text{Gruppe1}} = 17$, $n_{\text{Gruppe2}} = 6$) wurden die Ergebnisse der beiden Gruppen zunächst mittels des Levene-Test (Levene's Test For Equality of Variances) auf Gleichheit ihrer Varianzen (Homoskedastizität) geprüft. In t-Tests wurden anschließend die Mittelwerte der beiden Gruppen miteinander verglichen. Der zusätzlich durchgeführte nicht-parametrische Mann-Whitney U-Test wurde zur Bestätigung der im t-Test gewonnenen Aussagen herangezogen.

2.6 Funktionelle Auswertung der fMRT-Daten

Die Auswertung der fMRT-Daten erfolgte mit der Software Statistical Parametric Mapping (SPM), Version 5 (SPM5) des Wellcome Department of Cognitive Neurology (London, England) unter dem Basisprogramm MATLAB Version 6.5.1 (The MathWorks, Natick, Massachusetts, USA).

2.6.1 Vorverarbeitung der fMRT-Daten

Zunächst erfolgte die Aufarbeitung der im fMRT-gewonnen Rohdaten für die statistische Analyse. Im Rahmen dieser Vorverarbeitung wurde zunächst die probandenspezifische Ausrichtung der AC-PC-Linie (Commissura anterior-posterior) durchgeführt, um einen Koordinatenursprung zu definieren. Anschließend erfolgte zur Korrektur der unterschiedlichen Akquisitionszeit der EPI-Schichten ein sogenanntes „Slice Timing“. Hierbei wurden die Abstandsdifferenzen zwischen den einzelnen Aufnahmen minimiert, indem sie auf das als Referenz genutzte erste Bild der Zeitreihe bezogen wurden. Zur Minimierung der Bewegungsartefakte wurden die Datensätze mittels der „Realignment“-Funktion bewegungskorrigiert. Hierauf folgte die „Normalisierung“, eine räumliche Transformation, bei der die aufgenommenen Scans der Probanden auf ein standardisiertes Gehirn angepasst wurden. SPM verwendet hierfür das MNI (Montreal Neurological Institute)-Template. Dieser Schritt hatte die spätere interindividuelle Vergleichbarkeit der Bilder zum Ziel. Das „Smoothing“ (Glättung) stellte den letzten Schritt in der Daten-Vorverarbeitung dar und diente der Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses unter Berücksichtigung der inter-individuellen Variabilität. Hierzu wurde eine Filtermaske (Kernel) mit 8 mm Halbwertsbreite zur Glättung verwendet.

2.6.2 Funktionelle Auswertung: Statistische Einzel-(1st-Level)-Analyse

In der 1st-Level-Analyse wurden die Datensätze jedes einzelnen Probanden separat ausgewertet. Zunächst wurden die mittels des Enkodierungs-Paradigmas gewonnenen Daten analysiert. Hierzu wurden die in Tabelle 1 dargestellten Kontrastbilder (sog. Con-Images) für jeden Probanden erzeugt. Diese zeigen jeweils die Aktivierungen

- 1) zu allen Zeitpunkten, an denen dem Proband Bilder von Gesichtern gezeigt wurden (enc.F.hit + enc.F.miss)
- 2) zu allen Zeitpunkten, an denen dem Proband Bilder von Objekten gezeigt wurden (enc.O.hit + enc.O.miss)
- 3) zu den Zeitpunkten, an denen dem Proband Bilder von Gesichtern gezeigt wurden, die er später im Rekognitions-Paradigma richtig wiederkannte (enc.F.hit)
- 4) zu den Zeitpunkten, an denen dem Proband Bilder von Gesichtern gezeigt wurden, die er später im Rekognitions-Paradigma nicht wiedererkannte (enc.F.miss)
- 5) zu den Zeitpunkten, an denen dem Proband Bilder von Objekten gezeigt wurden, die er später im Rekognitions-Paradigma richtig wiedererkannte (enc.O.hit) und
- 6) zu den Zeitpunkten, an denen dem Proband Bilder von Objekten gezeigt wurden, die er später im Rekognitions-Paradigma nicht wiedererkannte, (enc.O.miss) darstellten.

Bezeichnung	Gesichter (F)	Gegenstände (O)	Später im Rekognitions-Paradigma richtig wieder erkannt (hit)
enc.F.hit	X		Ja
enc.F.miss	X		Nein
enc.O.hit		X	Ja
enc.O.miss		X	Nein

Tab. 1: Statistische Einzel-(1st-Level)-Analyse, Kontrastdarstellungen, die zur Auswertung des Enkodierungs-Paradigmas verwendet wurden, rec = Rekognitions-Paradigma FA = fälschlicherweise als bekannt klassifiziert (False Alarms), CR = richtig als neu identifiziert (Correct Rejections)

Zur Analyse der Daten des Rekognitions-Paradigmas wurden für jeweils jeden Probanden acht verschiedene Regressoren erstellt. Diese sind in Tabelle 2 dargestellt und enthalten die Aktivierungen, die zu den Zeitpunkten gemessen wurden, an denen die Probanden

- 1) Bilder von Gesichtern richtig wiedererkannten (rec.F_Old.hit),
- 2) neue Bilder von Gesichtern richtig als unbekannt klassifizierten (rec.F_New.CR)
- 3) Bilder von Gesichtern, die bereits im Encodierungs-Paradigma gezeigt wurden, falsch als neu einordneten (rec.F_Old.miss)
- 4) neue Bilder von Gesichtern falsch als bekannt klassifizierten (rec.F_New.FA)
- 5) Bilder von Objekten richtig wiedererkannten (rec.O_Old.hit)
- 6) neue Bilder von Objekten richtig als unbekannt einordneten (rec.O_New.CR)
- 7) Bilder von Objekten, die zuvor im Encodierungs-Paradigma gezeigt wurden, falsch als neu klassifizierten (rec.O_Old.miss) und
- 8) neue Bilder von Objekten falsch als bekannt einordneten (rec.O_New.FA)

In den Bezeichnungen der Regressoren wird „FA“ für „False Alarms“, also neue fälschlicherweise als bekannt identifizierte Items und „CR“ für „Correct Rejection“, also richtig als neu identifizierte Items verwendet.

Bezeichnung	Gesichter (F)	Objekte (O)	Aus dem Enkodierungs- Paradigma bekannt (Old/New)	Richtig wieder erkannt (Hit/Miss)	Richtig als neu erkannt (CR/FA)
rec.F_Old.hit	X		Ja	Ja	
rec.F_New.CR	X		nein		Ja
rec.F_Old.miss	X		Ja	Nein	
rec.F_New.FA	X		Nein		Nein
rec.O_Old.hit		X	ja	Ja	
rec.O_New.CR		X	Nein		Ja
rec.O_Old.miss		X	Ja	Nein	
rec.O_New.FA		X	Nein		nein

Tab. 2: Statistische Einzel-(1st-Level)-Analyse, Kontrastdarstellungen, die zur Auswertung des Rekognitions-Paradigmas verwendet wurden, rec = Rekognitions-Paradigma FA = fälschlicherweise als bekannt klassifiziert (False Alarms), CR = richtig als neu identifiziert (Correct Rejections)

2.6.3 Funktionelle Auswertung: Statistische Gruppen-(2nd-Level)-Analyse

Ziel der statistischen Gruppen-Analyse war es, ein für die jeweilige Gruppe repräsentatives Aktivierungsmuster zu gewinnen, das eine datengestützte Aussage über das funktionelle Verhalten dieser Gruppe erlaubt. Hierzu wurden die zuvor genannten, in der Einzel-Analyse gewonnenen Kontrastbilder (sog. Con-Images) verwendet. Für alle Kontraste wurde auf Voxel Ebene ein einheitliches Signifikanzniveau von $p < 0,001$ „uncorrected“ gewählt. Es wurden nur Cluster in die Ergebnisse aufgenommen, die mindestens eine Voxelgröße von 20 aufwiesen.

Zur Analyse der Fragestellung (1), ob die Gesichtswahrnehmung durch andere neuronale Systeme vermittelt wird als die Wahrnehmung von Objekten, wurden in einem Kontrast die Con-Images, die entstanden, als den Probanden im Enkodierungs-Paradigma Bilder von Gesichtern (enc.F.hit+enc.F.miss) gezeigt wurden, mit denjenigen verglichen, die entstanden, als die Probanden Bilder von Objekten (enc.O.hit+enc.O.miss) sahen (siehe hierzu auch Tabelle 7).

Die Analyse der Fragestellung (2), ob der Hippocampus eine Rolle für das erfolgreiche Abrufen zuvor eingespeicherter Informationen spielt, erfolgte mittels des „Remembered-Forgotten“-Kontrastes. Hiefür wurde ein Full Factorial Design mit zwei abhängigen Faktoren (siehe Tabelle 3) verwendet. Als Kontrast wurden alle richtig wiederkannten Bilder (rec.F_Old.hit + rec.O_Old.hit) gegen alle im Enkodierungs-Paradigma eingespeicherten aber falsch als neu klassifizierten Bilder (rec.F_Old.miss + rec.O_Old.miss) gerechnet (siehe Tabelle 7).

Full Factorial Design		Faktor 2: Stimulus	
		Objects	Faces
Faktor 1: Memory	Hits	Hits _{Objects}	Hits _{Faces}
	Misses	Misses _{Objects}	Misses _{Faces}

Tab.3: Darstellung des Designs zur Erstellung des „Remembered-Forgotten“-Kontrastes: Hits_(rec.F_Old.hit+rec.O_Old.hit) > Misses_(rec.F_Old.miss+rec.O_Old.miss)

Zur Analyse des „Old/New“-Effektes (Fragestellung 3) wurde ebenfalls ein Full Factorial Design mit zwei abhängigen Faktoren gewählt (siehe Tabelle 4). Als Kontrast wurden alle richtig wiedererkannten Bilder (rec.F_Old.hit + rec.O_Old.hit) gegen alle richtig als neu klassifizierten Bilder (rec.F_New.CR + rec.O_New.CR) gerechnet (siehe Tabelle 7).

Full Factorial Design	Faktor 2: Klassifikation	
	New	Old
Faktor 1: Stimulus	Faces Correct Rejections	Faces Hits
	Objects Correct Rejections	Objects Hits

Tab. 4: Darstellung des Designs zur Erstellung des „Old/New“-Effekt-Kontrastes:
 $Hits_{(rec.F_Old.hit+rec.O_Old.hit)} > Correct\ Rejections_{(rec.F_New.CR+rec.O_New.CR)}$

Die Analyse des genetischen Einflusses auf das Wiedererkennen von Gesichtern erfolgte ebenfalls mittels eines Full Factorial Designs. Zunächst wurde anhand der mittels des Enkodierungs-Paradigmas gewonnenen Daten geprüft, ob sich die beiden genetischen Gruppen (Gr.1 CC+CT, Gr.2 TT) bei der Einspeicherung später richtig erinnelter Gesichter (enc.F.hit) im Vergleich zu später nicht wiedererkannten Gesichtern (enc.F.miss) unterscheiden. Hierfür wurde ein sogenannter „Subsequent-Memory“-Kontrast gewählt ($Gr1_{(enc.F.hit>enc.F.miss)}$ vs. $Gr2_{(enc.F.hit>enc.F.miss)}$). Weitergehend wurde während der Rekognition eine Interaktion zwischen der genetischen Gruppe (Gr.1 CC+CT, Gr.2 TT) und den richtig erinnerten Stimuli ($rec.F_Old.hit > rec.O_Old.hit$) gerechnet, um zu untersuchen, ob sich die beiden Gruppen in der Erinnerung an Gesichter im Vergleich zu Objekten unterscheiden (siehe Tabelle 5 und 7).

Full Factorial Design		Faktor 2: Stimulus	
		Hits _{Faces}	Hits _{Objects}
Faktor 1: Genetik	Gr. 1	Gruppe 1 Faces Hits	Gruppe 1 Objects Hits
	Gr. 2	Gruppe 2 Faces Hits	Gruppe 2 Objects Hits

Tab. 5: Darstellung des Modells zur Erstellung des Kontrastes zum genetischen Einfluss auf die Gesichtswiedererkennung im Vergleich zur Wiedererkennung von Objekten $\text{Gruppe1}_{(\text{rec.F_Old.hit} > \text{rec.O_Old.hit})} > \text{Gruppe2}_{(\text{rec.F_Old.hit} > \text{rec.O_Old.hit})}$

Um einen möglichen Unterschied zwischen den beiden genetischen Gruppen und ihrer Erinnerung an Gesichter im Vergleich zu nicht erinnerten Gesichtern darzustellen, wurde als zweiter Kontrast ein „Remembered-Forgotten“-Kontrast für die Erinnerung an Gesichter $(\text{Gr.1}_{(\text{rec.F_Old.hit} > \text{rec.F_Old.miss})} > \text{Gr.2}_{(\text{rec.F_Old.hit} > \text{rec.F_Old.miss})})$. zwischen den genetischen Gruppen (Gr.1 CC+CT, Gr.2 TT) gerechnet. Siehe hierzu Tabelle 6 und 7.

Full Factorial Design		Faktor 2: Memory	
		Hits	Misses
Faktor 1: Genetik	Gr. 1	Gruppe 1 Faces Hits	Gruppe 1 Faces Miss
	Gr. 2	Gruppe 2 Faces Hits	Gruppe 2 Faces Miss

Tab. 6: Darstellung des Modells zur Erstellung des Kontrastes zum genetischen Einfluss auf die Gesichtswiedererkennung $\text{Gruppe1}_{(\text{rec.F_Old.hit} > \text{rec.F_Old.miss})} > \text{Gruppe2}_{(\text{rec.F_Old.hit} > \text{rec.F_Old.miss})}$

Der Kontrast zum Vergleich der genetischen Gruppen (Gr. 1 CC+CT, Gr.2 TT) und ihrer Erinnerung an Objekte ($\text{rec.O_Old.hit} > \text{recO_Old.miss}$) wurde verwendet, um zu prüfen, ob sich die zuvor erhobenen Befunde spezifisch für die Erinnerung an Gesichter zeigen oder auch bei der Erinnerung an Objekte entstehen (siehe Tabelle 7).

Um die Ergebnisse des auf die genetische Variation bezogenen „Remembered-Forgotten“-Kontrastes für die Erinnerung an Gesichter ($\text{Gr.1}_{(\text{rec.F_Old.hit} > \text{rec.F_Old.miss})}$ vs. $\text{Gr.2}_{(\text{rec.F_Old.hit} > \text{rec.F_Old.miss})}$) weiter zu spezifizieren, wurden die beiden genetischen Gruppen zudem in ihrer Erinnerung an Gesichter ($\text{rec.F_Old.hit} > \text{rec.F_Old.miss}$) im Vergleich zu ihrer Erinnerung an Objekte ($\text{O_Old.hit} > \text{rec.O_Old.miss}$) verglichen. (siehe hierzu auch Tabelle 7).

Zur Verbesserung der Übersichtlichkeit werden nachfolgend die verwendeten Kontraste noch einmal tabellarisch den zu prüfenden Hypothesen zugeordnet (siehe Tabelle 7).

Zu prüfende Hypothese	Verwendeter Kontrast
Die Gesichtswahrnehmung wird durch andere neuronale Systeme vermittelt als die Wahrnehmung von Objekten.	$\begin{aligned} &(\text{enc.F.hit} + \text{enc.F.miss}) \\ &> \\ &(\text{enc.O.hit} + \text{enc.O.miss}) \end{aligned}$
Der Hippocampus spielt eine Rolle für das erfolgreiche Abrufen zuvor eingespeicherter Informationen (Remembered-Forgotten-Kontrast).	$\begin{aligned} &(\text{Rec.F_Old.hit} + \text{Rec.O_Old.hit}) \\ &> \\ &(\text{Rec.F_Old.miss} + \text{Rec.O_Old.miss}) \end{aligned}$
Es zeigen sich bei der Bearbeitung des Rekognitions-Paradigmas „Old/New“-Effekte.	$\begin{aligned} &(\text{rec.F_Old.hit} + \text{rec.O_Old.hit}) > \\ &(\text{rec.F_New.CR} + \text{rec.O_New.CR}) \end{aligned}$
Der Polymorphismus im Allel 1997794 des PDYN-Gens übt einen Einfluss darauf aus, welche kognitiven Areale bei Einspeicherung und Abruf sozial relevanter Stimuli zum Einsatz kommen.	$\begin{aligned} &\text{Gr1}_{(\text{enc.F.hit} > \text{enc.F.miss})} \text{ VS.} \\ &\text{Gr2}_{(\text{enc.F.hit} > \text{enc.F.miss})} \\ \\ &\text{Gr.1}_{(\text{rec.F_Old.hit} > \text{rec.O_Old.hit})} \text{ VS.} \\ &\text{Gr.2}_{(\text{rec.F_Old.hit} > \text{rec.O_Old.hit})} \\ \\ &\text{Gr.1}_{(\text{rec.F_Old.hit} > \text{rec.F_Old.miss})} \text{ VS.} \\ &\text{Gr.2}_{(\text{rec.F_Old.hit} > \text{rec.F_Old.miss})} \\ \\ &\text{Gr.1}_{(\text{rec.O_Old.hit} > \text{rec.O_Old.miss})} \text{ VS.} \\ &\text{Gr.2}_{(\text{rec.O_Old.hit} > \text{rec.O_Old.miss})} \\ \\ &\text{Gr.1}_{(\text{rec.F_Old.hit} > \text{rec.F_Old.miss})} > \\ &(\text{rec.O_Old.hit} > \text{rec.O_Old.miss}) \text{ VS.} \\ &\text{Gr.2}_{(\text{rec.F_Old.hit} > \text{rec.F_Old.miss})} > \\ &(\text{rec.O_Old.hit} > \text{rec.O_Old.miss}) \end{aligned}$

Tab. 7: Übersicht über die zur Prüfung der Hypothesen verwendeten Kontraste. Gruppe1 = rs1997794 CC homozygote und CT heterozygote Probanden; Gruppe2 = rs1997794 TT homozygote Probanden; enc = Enkodierungs-Paradigma, rec = Rekognitions-Paradigma, F = Gesichter (Faces), O = Objekte (Objects), Old = aus dem Enkodierungs-Paradigma bekannt, hit = richtig wiedererkannt, miss = nicht wiedererkannt, FA = fälschlicherweise als bekannt klassifiziert (False Alarms), CR = richtig als neu identifiziert (Correct Rejections)

2.7 Aufgrund fehlerhafter Datenerfassung aus der Auswertung genommene Probanden

Die Daten von insgesamt 11 Probanden wurden aus der Gesamtauswertung genommen, da entweder die Datenerfassung durch den Handtaster oder den Magnetresonanztomografen fehlerhaft war (siehe hierzu auch Tabelle 8 und 9). Fünf dieser Probanden gehörten der genetischen Gruppe 1 (CC+CT) und sechs der Gruppe 2 (TT) an. Die fMRT-Verhaltensdaten wurden für diese Probanden separat ausgewertet

und mit den Daten der in die Gesamtauswertung eingegangenen Probanden verglichen, um zu prüfen, ob sich diese beiden Probandenkollektive signifikant in ihrer Gedächtnisleistung unterscheiden (siehe 3.1.1).

Probanden Gruppe 1 (CC+CT)	Grund des Ausschlusses
VP 12	Keine Aufzeichnung der Gedächtnisleistung im Rekognitions-Paradigma durch den Handtaster
VP 13	Keine Aufzeichnung der Gedächtnisleistung im Rekognitions-Paradigma durch den Handtaster
VP 23	Fehlerhafte Datenerfassung durch das MRT
VP 28	Keine Aufzeichnung der Gedächtnisleistung im Rekognitions-Paradigma durch den Handtaster
VP 30	Keine Aufzeichnung der Gedächtnisleistung im Rekognitions-Paradigma durch den Handtaster

Tab. 8: Nicht in die Auswertung eingegangene Probanden der Gruppe 1 (CC+CT), VP = Versuchsperson

Probanden Gruppe 2 (TT)	Grund des Ausschlusses
VP 02	Keine Aufzeichnung der Gedächtnisleistung im Rekognitions-Paradigma durch den Handtaster
VP 08	Fehlerhafte Datenerfassung durch das MRT
VP 09	Keine Aufzeichnung der Gedächtnisleistung im Rekognitions-Paradigma durch den Handtaster
VP 18	Keine Aufzeichnung der Gedächtnisleistung im Rekognitions-Paradigma durch den Handtaster
VP 19	Fehlerhafte Datenerfassung durch das MRT
VP 26	Fehlerhafte Datenerfassung durch das MRT

Tab. 9: Nicht in die Auswertung eingegangene Probanden der Gruppe 2 (TT), VP = Versuchsperson

3. Ergebnisse

Der Ergebnisteil gliedert sich auf in die Ergebnisse der durch die statistische Analyse der während der Bearbeitung der Gedächtnisparadigmen gewonnen Verhaltensdaten und in die Ergebnisse der Analysen der während der Bearbeitung aufgezeichneten fMRT-Daten.

3.1 Verhaltensdaten

In der testpsychologischen Untersuchung mittels Beck-Depressions-Inventar (BDI) und der Allgemeinen Depressionsskala (ADS) zeigte keiner der Probanden Werte, die auf eine Depression hinweisen. Die Ergebnisse der einzelnen Probanden bei der Bearbeitung des Rekognitions-Paradigmas sind in Tabelle 10 dargestellt und in acht Kategorien unterteilt. „Hits“ bedeutet hierbei richtig als bekannt identifizierte Gesichter (F_hit) bzw. Objekte (O_hit). Als „Misses“ wurden diejenigen Gesichter (F_miss) bzw. Objekte (O_miss) klassifiziert, die von den Probanden als unbekannt eingeordnet wurden, obwohl ihnen diese zuvor im Enkodierungs-Paradigma gezeigt wurden. Unter „Correct Rejections“ wurden Gesichter (F_CR) bzw. Objekte (O_CR) zusammengefasst, die von den Probanden richtig als neu identifiziert wurden. Bei „False Alarms“ handelte es sich um Gesichter (F_FA) bzw. Objekte (O_FA), die von den Probanden fälschlicherweise als bekannt eingeordnet wurden, obwohl es sich um neue, unbekannte Bilder handelte.

	Gruppe	Anzahl der Probanden	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler
F_hit	1	17	22,94	6,51	1,58
	2	6	27,00	8,27	3,38
F_miss	1	17	17,09	6,51	1,58
	2	6	13,00	8,27	3,38
F_CR	1	17	25,77	4,89	1,19
	2	6	28,00	6,48	2,65
F_FA	1	17	14,24	4,89	1,19
	2	6	12,00	6,48	2,65
O_hit	1	17	30,29	6,81	1,65
	2	6	31,00	6,93	2,83
vlmt	1	17	63,00	5,81	1,41
	2	6	64,67	4,08	1,67

Tab. 10: Verhaltensdaten (Rekognitions-Paradigma). F_hit = richtig wiedererkannte Gesichter, F_miss = nicht wiedererkannte Gesichter, F_CR = richtig als neu erkannte Gesichter, F_FA = falsch als bekannt klassifizierte neue Gesichter, O_hit = richtig wiedererkannte Objekte, vlmt = im verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest erzielte Gesamtleistung (Σ Dg1-5), Gruppe 1: rs1997794 CC homozygote und CT heterozygote Probanden; Gruppe 2: rs1997794 TT homozygote Probanden

Die statistische Analyse der Ergebnisse zeigte, dass es keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden genetischen Gruppen in der Gedächtnisleistung gab (siehe Abbildung 1, Tabelle 10). Die beiden Gruppen unterschieden sich weder signifikant in der Anzahl der erinnerten Gesichter (T-Test: t-Wert = -1,226, Signifikanzwert $p = 0,234$, bei nicht signifikantem Levene-Test: $p = 0,967$) noch in der Anzahl der erinnerten Objekte (T-Test: t-Wert = -0,217, Signifikanzwert $p = 0,830$, bei nicht signifikantem Levene-Test: $p = 0,563$). Der wegen des kleinen Stichprobenumfangs zusätzlich durchgeführte nicht-parametrische Mann-Whitney U-Test zeigte ebenfalls, dass sich die beiden Gruppen in ihren Ergebnissen nicht signifikant unterschieden (F_hit: Z-Wert = -1,37 Signifikanzwert $p = 0,171$, O_hit: Z-Wert = -0,35, Signifikanzwert $p = 0,972$). Die von den jeweiligen Probanden im, zu Beginn des Experimentes durchgeführten, verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT) erzielte Gesamtleistung (Σ Dg1-5) kann zur Unterstützung dieser Aussage herangezogen werden, da sich auch dort kein

signifikanter Unterschied zwischen den genetischen Gruppen zeigte (T-Test: t-Wert = -0,644, Signifikanzwert $p = 0,526$, Mann-Whitney U-Test: Z-Wert = -0,562, Signifikanzwert $p = 0,574$).

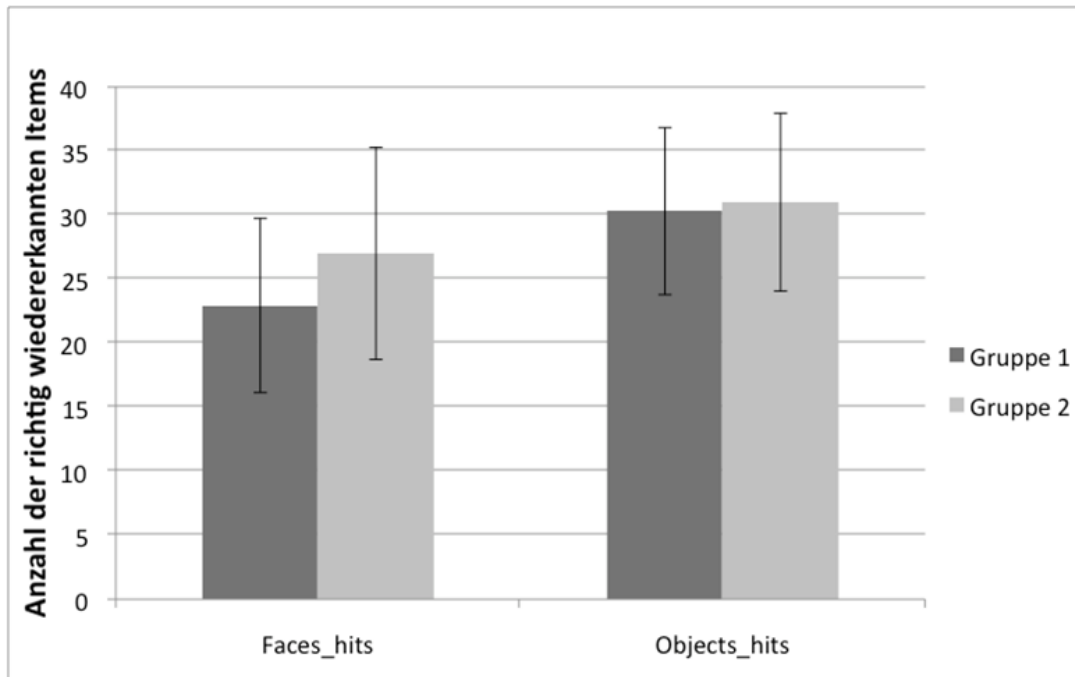


Abb.1: Gedächtnisleistung in Bezug auf die genetischen Gruppen. Faces_hits: Mittelwerte der richtig als bekannt identifizierten Gesichter; Objects_hits: Mittelwerte der richtig als bekannt identifizierten Objekte; Fehlerbalken: +/- Standardabweichung; Gruppe 1: rs1997794 CC homozygote und CT heterozygote Probanden; Gruppe 2: rs1997794 TT homozygote Probanden

3.1.1 Vergleich der Verhaltensdaten der ausgewerteten Probanden mit den Verhaltensdaten der nicht in die Gesamtauswertung aufgenommenen Probanden

Es wurden die Verhaltensdaten der ausgewerteten Probanden mit den Verhaltensdaten der 11 Probanden, die aufgrund fehlerhafter Datenerfassung nicht in die Gesamtauswertung aufgenommen werden konnten, verglichen. Die statistische Analyse ergab in den jeweiligen genetischen Gruppen (Gr.1 CC+CT, Gr. 2 TT) keinen signifikanten Unterschied zwischen diesen Probanden und dem ausgewerteten Probandenkollektiv in Bezug auf die Gedächtnisleistung im VLMT und im Rekognitions-Paradigma (siehe hierzu auch Tabellen 11 und 12).

	In die Auswertung eingegangen ja/ nein	Anzahl der Probanden	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler
F_hit	nein	5	19,40	7,50	3,36
	ja	17	22,94	6,51	1,58
F_miss	nein	5	19,40	7,02	3,14
	ja	17	17,06	6,51	1,58
F_CR	nein	5	27,60	7,50	3,36
	ja	17	25,77	4,89	1,19
F_FA	nein	5	12,40	7,50	3,36
	ja	17	14,24	4,89	1,19
O_hit	nein	4	26,00	4,55	2,27
	ja	17	30,29	6,81	1,65
vlmt	nein	5	63,60	6,35	2,84
	ja	17	63,00	5,81	1,41

Tab. 11: Verhaltensdaten der in die Gesamtauswertung aufgenommenen und der nicht weiter ausgewerteten Probanden der Gruppe 1 (rs1997794 CC homozygote und CT heterozygote Probanden), F_hit = richtig wiedererkannte Gesichter, F_miss = nicht wiedererkannte Gesichter, F_CR = richtig als neu erkannte Gesichter, F_FA = falsch als bekannt klassifizierte neue Gesichter, O_hit = richtig wiedererkannte Objekte, vlmt = im verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest erzielte Gesamtleistung ($\Sigma Dg1-5$)

	In die Auswertung eingegangen ja/ nein	Anzahl der Probanden	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler
F_hit	Nein	6	24,17	7,08	2,89
	ja	6	27,00	8,27	3,38
F_miss	nein	6	15,83	7,08	2,89
	ja	6	13,00	8,27	3,38
F_CR	nein	6	29,83	2,99	1,22
	ja	6	28,00	6,48	2,65
F_FA	nein	6	10,167	2,99	1,22
	ja	6	12,00	6,48	2,65
O_hit	nein	6	32,33	5,54	2,26
	ja	6	31,00	6,93	2,83
vlmt	nein	6	63,50	9,27	3,78
	ja	6	64,67	4,08	1,67

Tab. 12: Verhaltensdaten der in die Gesamtauswertung aufgenommenen und der nicht weiter ausgewerteten Probanden der Gruppe 2 (rs1997794 TT homozygote Probanden), F_hit = richtig wiedererkannte Gesichter, F_miss = nicht wiedererkannte Gesichter, F_CR = richtig als neu erkannte Gesichter, F_FA = falsch als bekannt klassifizierte neue Gesichter, O_hit = richtig wiedererkannte Objekte, vlmt = im verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest erzielte Gesamtleistung ($\sum Dg1-5$)

3.2 fMRT-Daten

3.2.1 Kontrast: Gesichter versus Objekte

Während der Bearbeitung des Enkodierungs-Paradigmas zeigte sich bei der Einspeicherung von Bildern, die Gesichter zeigten, im Vergleich zu solchen die Objekte zeigten, in der Summationsdarstellung über alle Probanden eine stärkere Aktivierung der Amygdala, der Fusiformen Face Area (FFA) und des medialen präfrontalen Kortex (mPFC), Brodmann Areale 10 und 11 (BA 10, BA 11) (siehe Abbildung 2 bis 6; die Abbildungen 2 bis 6 zeigen jeweils die Summationsdarstellungen über alle Probanden in den Schnittebenen (a) sagittal, (b) koronar und (c) axial). Für diesen Kontrast ($\text{Gesichter}_{(\text{enc.F.hit}+\text{enc.F.miss})} > \text{Objekte}_{(\text{enc.O.hit}+\text{enc.O.miss})}$) ließen sich die für die Gesichtserkennung spezifischen Areale zusätzlich FDR (False Discovery Rate)-korrigiert mit einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ darstellen. Die bei diesem Kontrast

bereits a priori erwartete Aktivierung der Amygdala ließ sich zusätzlich auf dem FWE (Family Wise Error Rate)-korrigierten Signifikanzniveau von $p < 0,05$ darstellen.

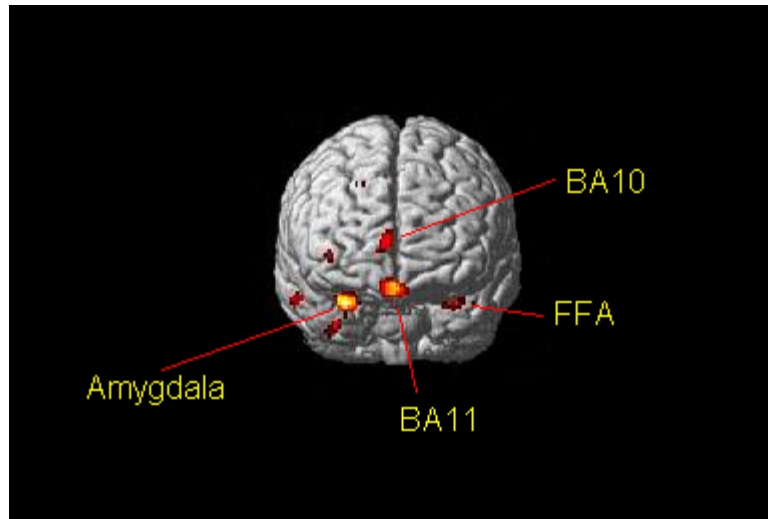


Abb. 2: Summationsbild aller Probanden für den Kontrast $\text{Gesichter}_{(\text{enc.F.hit}+\text{enc.F.miss})} > \text{Objekte}_{(\text{enc.O.hit}+\text{enc.O.miss})}$. Dargestellte Regionen: Amygdala, Brodmann Area 11, Fusiforme Face Area, Brodmann Area 10; Ansicht von frontal, $P_{\text{FDR-korrigiert}} < 0,05$

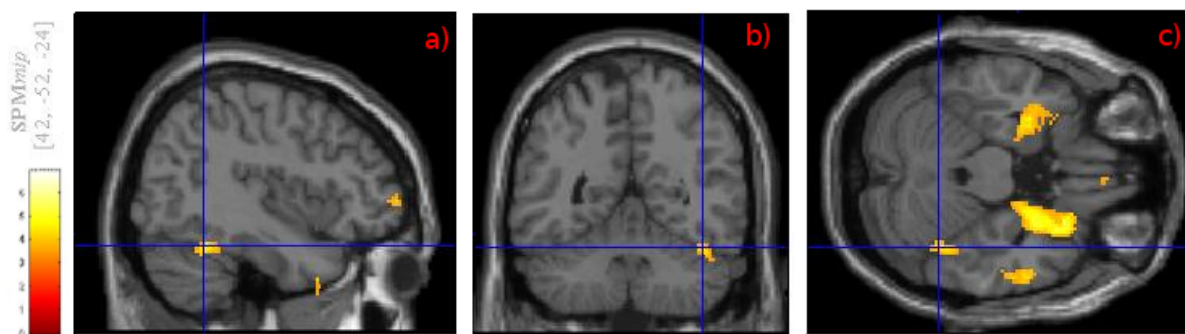


Abb. 3: Kontrast: $\text{Gesichter}_{(\text{enc.F.hit}+\text{enc.F.miss})} > \text{Objekte}_{(\text{enc.O.hit}+\text{enc.O.miss})}$. Verstärkte Aktivierung der Fusiformen Face Area (markiert durch den Schnittpunkt der blauen Geraden, $x = 42, y = -52, z = -24$). $p < 0,001$, $T = 4,59$, $Z = 3,94$, Anzahl der Voxel im Clutster: 71; (A) sagittal, (b) koronar und (c) axial

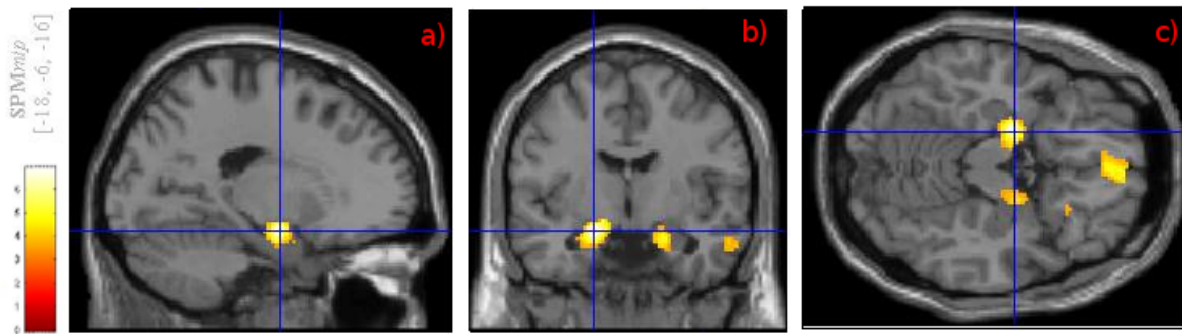


Abb. 4: Kontrast: Gesichter_(enc.F.hit+enc.F.miss) > Objekte_(enc.O.hit+enc.O.miss). Verstärkte Aktivierung der Amygdala (markiert durch den Schnittpunkt der blauen Geraden, $x = -18$, $y = -6$, $z = -16$). $p < 0,001$, $T = 6,92$, $Z = 5,27$, Anzahl der Voxel im Cluster: 451; (a) sagittal, (b) koronar und (c) axial

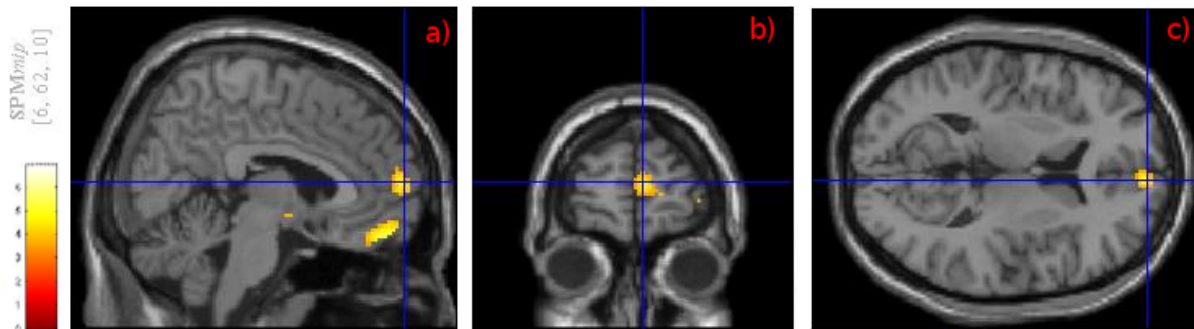


Abb. 5: Kontrast: Gesichter_(enc.F.hit+enc.F.miss) > Objekte_(enc.O.hit+enc.O.miss). Verstärkte Aktivierung des mPFC, Brodmann Areal 10 (markiert durch den Schnittpunkt der blauen Geraden, $x = 6$, $y = 62$, $z = 10$). $p < 0,001$, $T = 4,95$, $Z = 4,18$, Anzahl der Voxel im Cluster: 138; (a) sagittal, (b) koronar und (c) axial

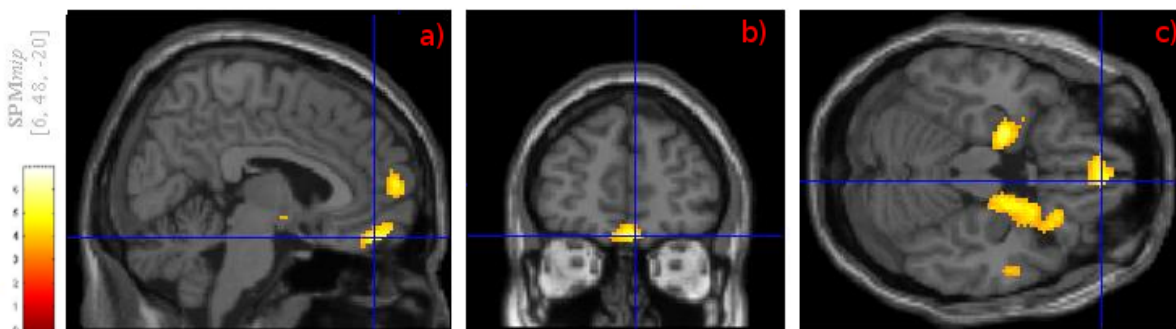


Abb. 6: Kontrast: Gesichter_(enc.F.hit+enc.F.miss) > Objekte_(enc.O.hit+enc.O.miss). Verstärkte Aktivierung des mPFC, Brodmann Areal 11 (markiert durch den Schnittpunkt der blauen Geraden, $x = 6$, $y = 48$, $z = -20$). $p < 0,001$, $T = 5,3$, $Z = 4,4$, Anzahl der Voxel im Cluster: 240; (a) sagittal, (b) koronar und (c) axial

3.2.2 Kontrast: erinnerte versus vergessene Items (Remembered-Forgotten)

Während der Bearbeitung des Rekognitions-Paradigmas zeigte sich bei dem Vergleich der Aktivierungen, die entstanden, wenn Probanden bekannte Bilder richtig als solche erinnerten ($\text{Hits}_{(\text{rec.F_Old.hit}+\text{rec.O_Old.hit})}$) gegenüber den Aktivierungen, die sich zeigten, wenn zuvor enkodierte Bilder nicht erinnert und fälschlicherweise als neu klassifiziert wurden ($\text{Misses}_{(\text{rec.F_Old.miss}+\text{rec.O_Old.miss})}$) eine signifikante Aktivierung im Hippocampus (siehe die Summationsdarstellung über alle Probanden in den Schnittebenen sagittal (a), koronar (b) und axial (c) in Abbildung 7).

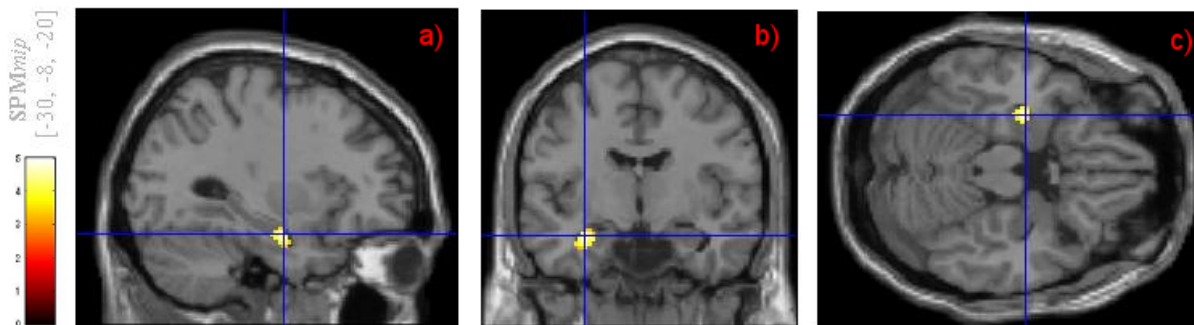


Abb. 7: Kontrast: Remembered-Forgotten ($\text{Hits}_{(\text{rec.F_Old.hit}+\text{rec.O_Old.hit})} > \text{Misses}_{(\text{rec.F_Old.miss}+\text{rec.O_Old.miss})}$). Verstärkte Aktivierung im Hippocampus (markiert durch den Schnittpunkt der blauen Geraden, $x = -30$, $y = -8$, $z = -20$). $p < 0,001$, $T = 5,00$, $Z = 4,7$, Anzahl der Voxel im Cluster: 78; (a) sagittal, (b) koronar und (c) axial

3.2.3 Kontrast: „Old/New“-Effekt

Der Vergleich zwischen den Aktivierungsmustern, die durch das richtige Wiedererkennen bekannter Bilder ($\text{Hits}_{(\text{rec.F_Old.hit}+\text{rec.O_Old.hit})}$) hervorgerufen wurden mit denjenigen, die entstanden, wenn Probanden neue unbekannte Bilder richtig als solche klassifizierten ($\text{Correct Rejections}_{(\text{rec.F_New.CR}+\text{rec.O_New.CR})}$) zeigte eine signifikante Aktivierung im linken dorsolateralen präfrontalen Kortex, in der linken Insula sowie in der Pars posterior des linken Gyrus cinguli (siehe Abbildungen 8 bis 10, die jeweils die Summationsdarstellungen über alle Probanden in den Schnittebenen sagittal (a), koronar (b) und axial (c) zeigen).

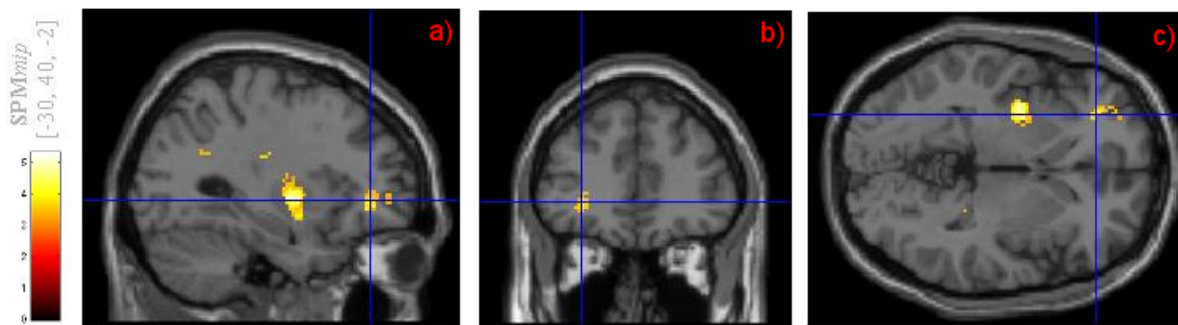


Abb. 8: Kontrast: “Old/New”-Effekt $\text{Hits}_{(\text{rec.F_Old.hit}+\text{rec.O_Old.hit})} > \text{Correct Rejections}_{(\text{rec.F_New.CR}+\text{rec.O_New.CR})}$. Verstärkte Aktivierung im linken DLPFC (markiert durch den Schnittpunkt der blauen Geraden, $x = -30, y = 40, z = -2$). $p < 0,001, T = 4,32, Z = 4,10$, Anzahl der Voxel im Cluster: 71; (a) sagittal, (b) koronar und (c) axial

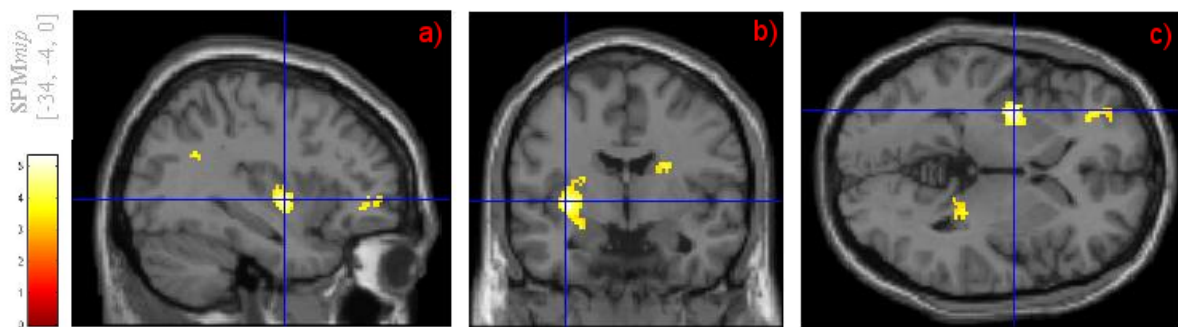


Abb. 9: Kontrast: “Old/New”-Effekt $\text{Hits}_{(\text{rec.F_Old.hit}+\text{rec.O_Old.hit})} > \text{Correct Rejections}_{(\text{rec.F_New.CR}+\text{rec.O_New.CR})}$. Verstärkte Aktivierung in der linken Insula (markiert durch den Schnittpunkt der blauen Geraden, $x = -34, y = -4, z = 0$). $p < 0,001, T = 5,32, Z = 4,94$, Anzahl der Voxel im Cluster: 315; (a) sagittal, (b) koronar und (c) axial

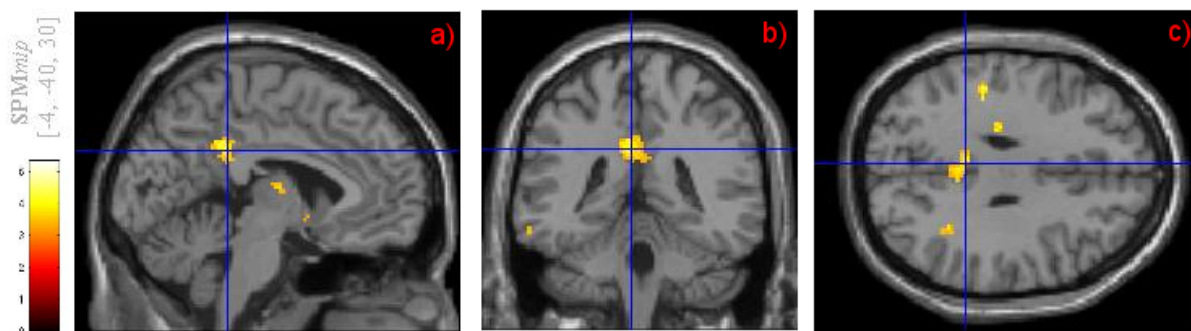


Abb. 10: Kontrast: “Old/New”-Effekt $\text{Hits}_{(\text{rec.F_Old.hit}+\text{rec.O_Old.hit})} > \text{Correct Rejections}_{(\text{rec.F_New.CR}+\text{rec.O_New.CR})}$. Verstärkte Aktivierung in der pars posterior des linken Gyrus cinguli (markiert durch den Schnittpunkt der blauen Geraden, $x = -4, y = 40, z = 30$). $p < 0,001, T = 3,91, Z = 3,75$, Anzahl der Voxel im Cluster: 226; (a) sagittal, (b) koronar und (c) axial

3.2.4 Kontraste zum Einfluss des Prodynorphin-Polymorphismus auf die Erinnerung sozial relevanter Stimuli

Zur Prüfung der Hypothese, dass der Polymorphismus im Allel 1997794 des PDYN-Gens einen Einfluss auf die Erinnerung sozial relevanter Stimuli (Gesichter) ausübt, wurden die Probanden in zwei Gruppen aufgeteilt, wobei Gruppe 1 alle Träger des Minor-Allels (CC+CT) beinhaltete und Gruppe 2 alle homozygoten Träger des Major-Allels (TT). Zunächst wurde anhand der mittels des Enkodierungs-Paradigmas gewonnenen Daten geprüft, ob sich die beiden Genetischen Gruppen (Gr.1 CC+CT, Gr.2 TT) bei der Einspeicherung später richtig erinnerter Gesichter (enc.F.hit) im Vergleich zu später nicht wiedererkannten Gesichtern (enc.F.miss) unterscheiden. Der hierfür verwendete „Subsequent-Memory“-Kontrast ($Gr1_{(enc.F.hit > enc.F.miss)}$ vs. $Gr2_{(enc.F.hit > enc.F.miss)}$) erbrachte keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Genetischen Gruppen (Daten nicht gezeigt). Nachfolgend wurde analysiert, ob sich die beiden genetischen Gruppen in Bezug auf die Erinnerung an Gesichter (rec.F_Old.hit) im Vergleich zu weniger sozial relevanten Stimuli wie Objekten (rec.O_Old.hit) unterscheiden. Hierfür wurde der Kontrast $Gr.1_{(rec.F_Old.hit > rec.O_Old.hit)}$ vs. $Gr.2_{(rec.F_Old.hit > rec.O_Old.hit)}$ verwendet, der ebenfalls keinen signifikanten Unterschied im Aktivierungsmuster der beiden Gruppen ergab (Daten nicht gezeigt). Weitergehend wurde untersucht, wie sich Gruppe 1 (CC+CT) und Gruppe 2 (TT) auf neuro-funktioneller Ebene bei der Erinnerung an sozial relevante Stimuli wie Gesichter unterscheiden. Hierzu wurde eine Interaktion zwischen den richtig wiedererkannten Gesichtern (rec.F_Old.hit), den zuvor enkodierten, aber nicht als bekannt identifizierten Gesichtern (rec.F_Old.miss) und den beiden genetischen Gruppen gerechnet (siehe Tabelle 7). Diese ergab eine signifikante Aktivierung in der Insula, in den Brodmann Arealen 21 und 44 (BA 21, BA 44) sowie im rechten anterioren Gyrus cinguli (BA 24) für die Gruppe 1 (CC+CT) verglichen mit der Gruppe 2 (TT) (siehe Abbildungen 11 bis 16; die Abbildungen 12 bis 16 zeigen jeweils Summationsdarstellungen über alle Probanden in den Schnittebenen (a) sagittal, (b) koronar und (c) axial). Für richtig wiedererkannte Objekte (rec.O_Old.hit) im Vergleich zu enkodierten aber nicht als bekannt identifizierten Objekten (rec.O_Old.miss) fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden genetischen Gruppen. Zur Prüfung der Spezifität wurde zudem ein multifaktorielles Design gerechnet, mit dessen Hilfe sich darstellen lässt, wie sich die beiden genetischen Gruppen in ihrer Erinnerung an

Gesichter (in Bezug auf nicht wiedererkannte Gesichter, $\text{rec.F_Old.hit} > \text{rec.F_Old.miss}$) im Vergleich zu ihrer Erinnerung an Objekte (in Bezug auf nicht wiedererkannte Objekte, $\text{rec.O_Old.hit} > \text{rec.O_Old.miss}$) unterscheiden (siehe auch Tabelle 7). Hierbei zeigte sich in Übereinstimmung zu den zuvor beschriebenen Kontrasten eine signifikante Aktivierung in der linken Insula (siehe Abb. 17). Bei den homozygoten Träger des T-Allels fanden sich im Vergleich zu den C-Allel-Trägern (Gruppe 2 > Gruppe 1) für alle zuvor genannten Kontraste keine signifikant stärker aktivierten Areale (Daten nicht gezeigt).

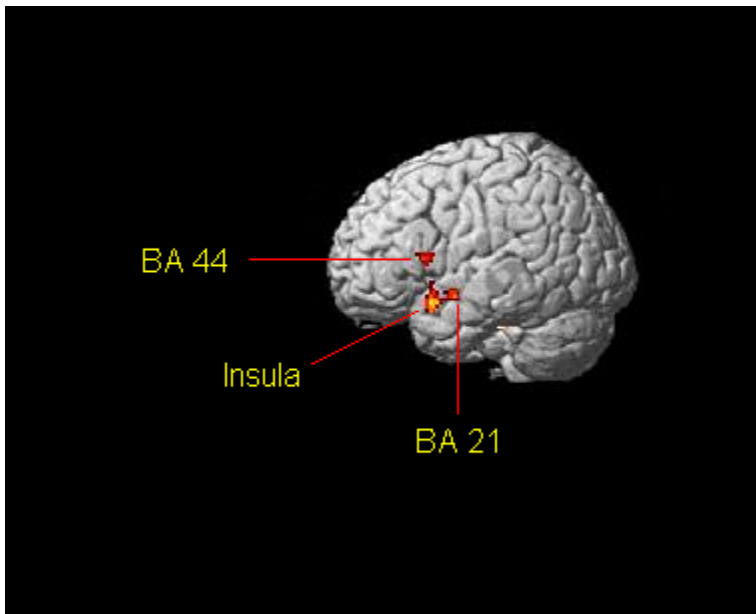


Abb. 11: Summationsbild aller Probanden für den Kontrast: Gruppe 1 ($\text{rec.F_Old.hit} > \text{rec.F_Old.miss}$) > Gruppe 2 ($\text{rec.F_Old.hit} > \text{rec.F_Old.miss}$). Dargestellte Regionen: Brodmann Areal 44, Insula, Brodmann Areal 21; Ansicht von frontal, $P_{\text{unkorrigiert}} < 0,001$

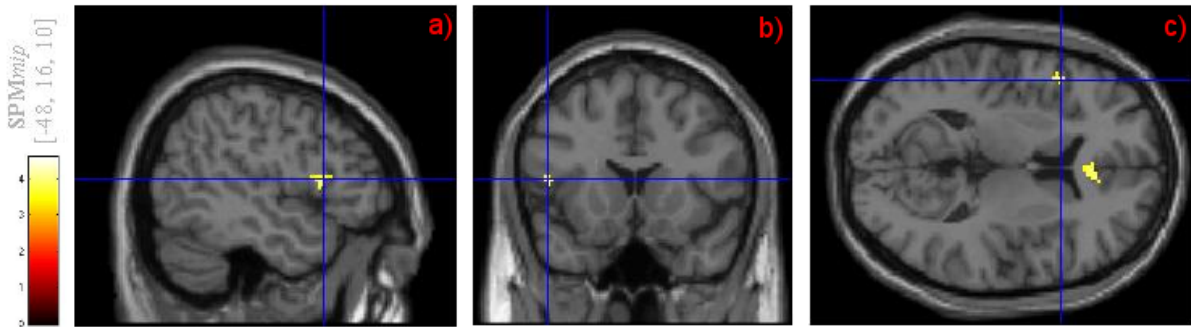


Abb. 12: Kontrast: Gruppe 1_(rec.F_Old.hit>rec.F_Old.miss) > Gruppe 2_(rec.F_Old.hit>rec.F_Old.miss). Verstärkte Aktivierung des Brodmann Areals 44 (markiert durch den Schnittpunkt der blauen Geraden, $x = -48, y = 16, z = 10$). $p < 0,001$, $T = 4,01$, $Z = 3,68$, Anzahl der Voxel im Cluster: 24; (a) sagittal, (b) koronar und (c) axial

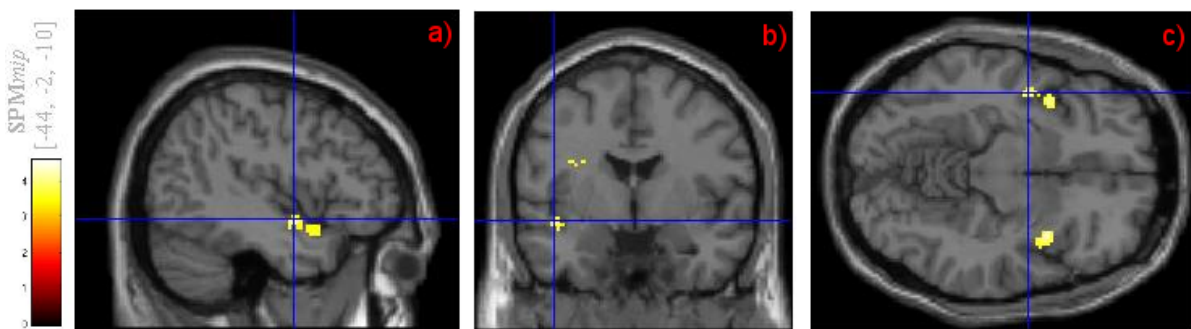


Abb. 13: Gruppe 1_(rec.F_Old.hit>rec.F_Old.miss) > Gruppe 2_(rec.F_Old.hit>rec.F_Old.miss). Verstärkte Aktivierung des Brodmann Areals 21 (markiert durch den Schnittpunkt der blauen Geraden, $x = -44, y = -2, z = -10$). $p < 0,001$, $T = 4,01$, $Z = 4,00$, Anzahl der Voxel im Cluster: 131; (a) sagittal, (b) koronar und (c) axial

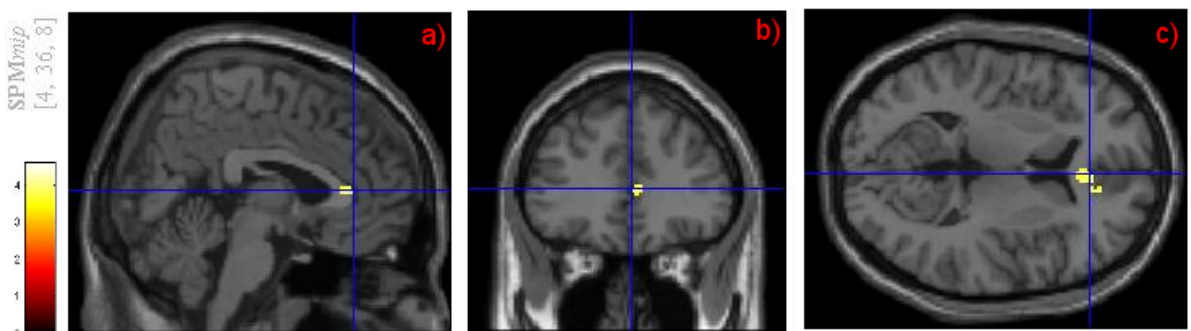


Abb. 14: Gruppe 1_(rec.F_Old.hit>rec.F_Old.miss) > Gruppe 2_(rec.F_Old.hit>rec.F_Old.miss). Verstärkte Aktivierung des rechten anterioren Gyrus cinguli (Brodmann Areal 24) (markiert durch den Schnittpunkt der blauen Geraden, $x = 4, y = 36, z = 8$). $p < 0,001$, $T = 3,98$, $Z = 3,66$, Anzahl der Voxel im Cluster: 40; (a) sagittal, (b) koronar und (c) axial

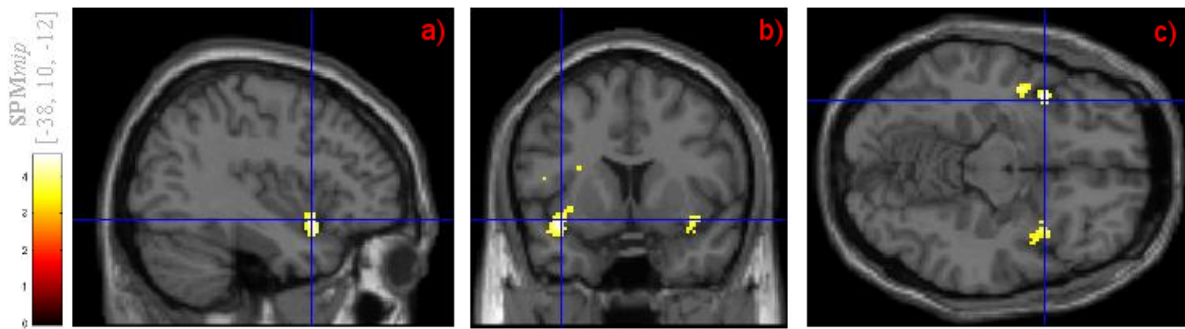


Abb. 15: Kontrast: Gruppe 1_(rec.F_Old.hit>rec.F_Old.miss) > Gruppe 2_(rec.F_Old.hit>rec.F_Old.miss). Verstärkte Aktivierung der linken Insula (markiert durch den Schnittpunkt der blauen Geraden, $x = -38$, $y = 10$, $z = -12$). $p < 0,001$, $T = 4,58$, $Z = 4,12$, Anzahl der Voxel im Cluster: 131; (a) sagittal, (b) koronar und (c) axial

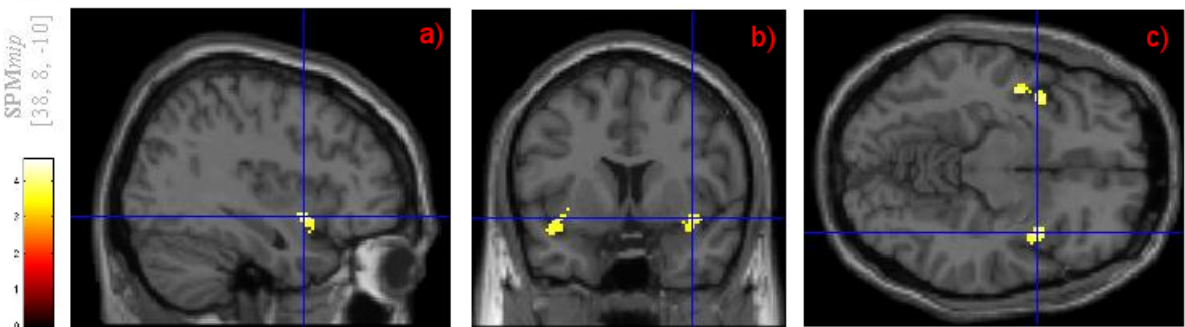


Abb. 16: Kontrast: Gruppe 1_(rec.F_Old.hit>rec.F_Old.miss) > Gruppe 2_(rec.F_Old.hit>rec.F_Old.miss). Verstärkte Aktivierung der rechten Insula (markiert durch den Schnittpunkt der blauen Geraden, $x = 38$, $y = 8$, $z = -10$). $p < 0,001$, $T = 4,54$, $Z = 4,09$, Anzahl der Voxel im Cluster: 62; (a) sagittal, (b) koronar und (c) axial

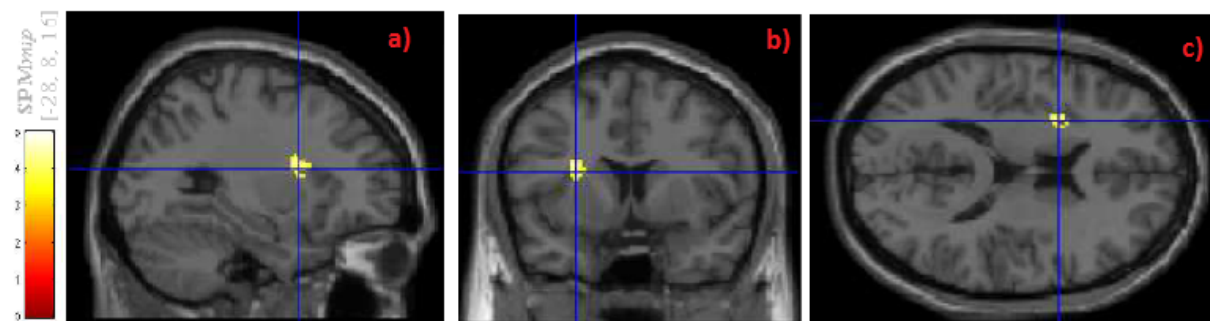


Abb.17: Kontrast: Gruppe 1_(rec.F_Old.hit>rec.F_Old.miss)>Gruppe 2_(rec.F_Old.hit>rec.F_Old.miss)>Gruppe 2_(rec.O_Old.hit>rec.O_Old.miss) > Gruppe 2_(rec.F_Old.hit>rec.F_Old.miss)>Gruppe 2_(rec.O_Old.hit>rec.O_Old.miss). Verstärkte Aktivierung in der linken Insula (markiert durch den Schnittpunkt der blauen Geraden, $x = -28$, $y = 8$, $z = 16$). $p < 0,001$ $T = 5,00$ $Z = 4,66$, Anzahl der Voxel im Cluster: 56; (a) sagittal, (b) koronar und (c) axial

Für eine Zusammenfassung der Ergebnisse der fMRT-Daten-Auswertung siehe Tabelle 13

Kontrast	Region	Z-Wert d. max. aktivierten Voxels	p-Wert d. max. aktivierten Voxels mit Anzahl der Voxel im Cluster			Koordinate d. max. aktivierten Voxels
			Unkorrigiert p<0,001	FDR _{korrigiert} p<0,05	FWE _{korrigiert} p<0,05	
Gesichter vs. Objekte Gesichter (enc.F.hit+enc.F.miss) > Objekte (enc.O.hit+enc.O.miss)	Gyrus fusiformis	3,94	71	33	0	(42 -52 -24)
	Amygdala	5,27	451	274	12	(-18 -6 -16)
	Brodmann Areal 10	4,18	138	62	0	(6 62 10)
	Brodmann Areal 11	4,4	240	166	0	(6 48 -20)
Remembered-Forgotten: (rec.F_Old.hit+ rec.O_Old.hit) > (rec.F_Old.miss+ rec.O_Old.miss)	Hippocampus	4,7	78	0	0	(-30 -8 -20)
„Old/New“-Effekt: (rec.F_Old.hit+ rec.O_Old.hit) > (rec.F_New.CR+ rec.O_New.CR)	DLPFC	4,1	71	0	0	(-30 -40 -2)
	Insula	4,94	315	0	0	(-34 -4 0)
	Pars Posterior d. linken Gyrus Cinguli	3,75	226	0	0	(-4 -40 30)
PDYN 1: Gr.1 (rec.F_Old.hit > rec.F_Old.miss) > Gr.2 (rec.F_Old.hit > rec.F_Old.miss)	Brodmann Areal 44	3,68	24	0	0	(-48 16 10)
	Brodmann Areal 21	4,00	131	0	0	(-44 -2 -10)
	Rechter ACC/BA 24	3,66	40	0	0	(4 36 8)
	Linke Insula	4,12	131	0	0	(-38 10 -12)
	Rechte Insula	4,09	62	0	0	(38 8 -10)
PDYN 2: Gr.1 (rec.F_Old.hit > rec.F_Old.miss) > (rec.O_Old.hit> rec.O_Old.miss) > Gr.2 (rec.F_Old.hit > rec.F_Old.miss) > (rec.O_Old.hit > rec.O_Old.miss)	Linke Insula	4,66	56	0	0	(-28 8 16)

Tab.13: Zusammenfassung der signifikanten Ergebnisse der fMRT-Daten-Auswertung für die jeweiligen Kontraste: Gesichter vs. Objekte, Remembered-Forgotten, „Old/New“-Effekt PDYN 1 und 2 = Kontraste zur Auswirkung des Polymorphismus im Allel 1997794 des PDYN-Gens auf Einspeicherung und Abruf sozial relevanter Stimuli. Enc = Enkodierungs-Paradigma, Rec = Rekognitions-Paradigma, F = Gesichter, O = Objekte, Old = aus dem Enkodierungs-Paradigma bekannt, New = nicht aus dem Enkodierungs-Paradigma bekannt, Hit = richtig wiedererkannt, miss = nicht wiedererkannt, CR = richtig als neu identifiziert (Correct Rejections), FA = fälschlicherweise als bekannt klassifiziert (False Alarms)

4. Diskussion

4.1 Gesichter versus Objekte

Zur Prüfung der Hypothese, dass die Gesichtswahrnehmung durch andere neuronale Systeme vermittelt wird als die Wahrnehmung von Objekten, wurden die neuronalen Aktivierungen bei der Betrachtung von Gesichtern und Objekten mittels des fMRTs gemessen und in Form des Kontrastes „Gesichter versus Objekte“ (enc.F.hit+enc.F.miss > enc.O.hit+enc.O.miss) miteinander verglichen. Dieser Vergleich ergab eine gesteigerte neuronale Aktivität des rechten lateralen Gyrus fusiformis, der Amygdala und der Brodmann Areale 10 und 11 bei der Wahrnehmung von Gesichtern im Vergleich zur Objektwahrnehmung.

Eine gesteigerte Aktivierung im Gyrus fusiformis, wie sie in dieser Arbeit durch den Vergleich der Gesichtswahrnehmung mit der Wahrnehmung von gegenständlichen Objekten hervorgerufen wurde, findet sich auch in anderen fMRT- (Haxby et al., 1999; Kanwisher et al., 1997; McCarthy et al., 1997; Halgren et al., 1999; Hoffman und Haxby, 2000; Ishai et al., 1999; Clark et al., 1996) und PET-Studien (Sergent et al., 1992; Haxby et al., 1994). Mit den gewöhnlich bilateral gelegenen Befunden der genannten Studien stimmt die im Rahmen dieser Arbeit ermittelte rechtsseitige Aktivierung des Gyrus fusiformis insofern überein, dass rechtsseitige Befunde mit mehr Beständigkeit gefunden wurden als beidseitige (Haxby et al., 2000 Leerschritt vergessen). Seit 1997 trägt diese Region im lateralen Gyrus fusiformis die von Kanwisher et al. eingeführte Bezeichnung „Fusiform Face Area“ (FFA).

Die Gesichtswahrnehmung, welche wahrscheinlich die am höchsten entwickelte visuelle Wahrnehmungsfähigkeit des Menschen darstellt, wird jedoch nicht nur durch die FFA vermittelt, sondern viel mehr durch ein System verteilt liegender multipler, bilateraler Regionen (Haxby et al., 2000). Die Aktivierungen, die sich im Rahmen dieser Studie bei der Auswertung des Kontrastes „Gesichter versus Objekte“ zeigten, spiegeln dies wider. Zur Einordnung der gefundenen Aktivierungen der Amygdala, FFA und der Brodmann Areale 10 und 11 in den Gesamtkontext dieses, an der Gesichtswahrnehmung beteiligten Systems, kann ein von Haxby et al. (2000) entwickeltes Modell

herangezogen werden.

Dem Modell von Haxby et al. liegt eine Unterscheidung zwischen den unveränderlichen, gleichbleibenden Aspekten der Struktur des Gesichtes, auf denen die Identitätserkennung basiert und veränderbaren Aspekten wie Gesichtsausdruck oder Augenbewegungen, die der sozialen Interaktion dienen, zugrunde. Nach Haxby et al. müssen die Prozesse, die mit der Identifizierung eines Gesichtes assoziiert sind und diejenigen Prozesse, die der Erkennung von Ausdruck und anderen veränderbaren Aspekten des Gesichtes dienen unabhängig von einander repräsentiert werden, da sonst Veränderungen im Ausdruck oder mit dem Sprechen zusammenhängende Bewegungen des Mundes als Veränderung der Identität fehl interpretiert werden könnten. Das von Haxby et al. in ihrem Modell beschriebene neuronale Netzwerk setzt sich aus einem im extrastriatalen visuellen Kortex liegenden Kernsystem („Core System“) und einem erweiterten System („Extended System“) zusammen. Das Kernsystem beinhaltet den inferioren okzipitalen Gyrus, den superioren temporalen Sulcus und den lateralen Gyrus fusiformis und dient der primären visuellen Analyse der gesichtsspezifischen Informationen. Haxby et al. folgern aus der anatomischen Lage dieser drei Regionen zueinander, dass der inferiore okzipitale Gyrus, der ventral nahe am lateralen Gyrus fusiformis und dorsal nahe am superioren temporalen Sulcus liegt, die wahrgenommenen Informationen an die beiden anderen gesichtsspezifischen Regionen des temporalen Kortex weiterleitet. Nachfolgend dient der superioren temporale Sulcus der Wahrnehmung von variierenden Aspekten des Gesichtes wie Blickrichtung, Ausdruck oder Lippenbewegungen und der laterale Gyrus fusiformis der Wahrnehmung unveränderlicher Aspekte, die der Identifizierung des Gesichtes dienen. Die im Rahmen dieser Studie gefundene Aktivierung der FFA lässt sich also nach dem beschriebenen Modell durch die Wahrnehmung der unveränderlichen Merkmale der gezeigten Gesichter erklären. Die Auswertung der erhobenen Daten ließ keine verstärkte Aktivierung des superioren temporalen Sulcus erkennen. Ein möglicher Erklärungsansatz hierfür ist darin zu sehen, dass es sich bei den gezeigten Gesichtern um unbewegte Fotos von neutralen Gesichtsausdrücken handelte, auf denen weder Lippenbewegungen noch Veränderungen der Blickrichtung oder ähnliches zu sehen waren.

Die Verarbeitung der inhaltlichen Informationen, die von Gesichtern abgeleitet werden

können, erfordert die Beteiligung zusätzlicher neuronaler Systeme, die Haxby et al. unter dem Begriff „Extended System“, erweitertes System, zusammenfassen. Das erweiterte System setzt sich aus Regionen zusammen, die eigentlich neuronalen Systemen anderer kognitiver Funktionen zugeordnet sind und rekrutiert werden, um zusammen mit dem Kernsystem die wahrgenommenen Informationen so zu verarbeiten, dass sie zur Gewinnung von Erkenntnissen über die jeweilige Person herangezogen werden können. Ein Aspekt des wahrgenommenen Gesichtes, der viele Informationen über den Interaktionspartner beinhaltet, ist der Gesichtsausdruck. Als Teil des erweiterten Systems spielt die Amygdala eine wichtige Rolle bei der Verarbeitung des wahrgenommenen Gesichtsausdruckes. Mittels Magnetencephalographie (MEG) konnte gezeigt werden, dass die Beurteilung von emotionalen Gesichtsausdrücken zuerst eine neuronale Antwort im Kernsystem (posteriorer superiorer temporaler Kortex) und mit einer zeitlichen Verzögerung von 220 ms eine weitere neuronale Antwort in der rechten Amygdala auslöst (Streit et al., 1999). Eine Reihe von neuronalen Bildgebungsstudien zeigten eine gesteigerte Amygdala-Aktivierung bei der Betrachtung neutraler Gesichter im Vergleich zu Kontroll-Stimuli (zum Beispiel Häuser, Mosaik) (Blonder et al., 2004; Ishai et al., 2005). Eine stärkere Amygdala-Aktivierung als bei der Betrachtung von neutralen Gesichtern lässt sich jedoch durch den Anblick emotionaler Gesichter hervorrufen, wobei negative Emotionen wie Angst die stärkste Aktivierung verursachen (Breiter et al., 1996; Fitzgerald et al., 2006). Die Aktivierung in der Amygdala wird jedoch nicht nur durch den Gesichtsausdruck des anderen beeinflusst sondern auch durch die eigene emotionale Reaktion auf das wahrgenommene Gesicht: So spiegelt die Aktivierung der Amygdala wider in welchem Ausmaß die Person emotional auf die soziale Begegnung reagiert, also ob sie sich in diesem Kontext sicher und unbefangen fühlt oder eher mit Vorsicht auf die Situation reagiert. Kawashima et al. konnten 1999 zeigen, dass der Anblick eines einen direkt anguckenden Gesichtes eine gesteigerte Aktivierung in der Amygdala auslöst. Dieser Befund kann damit erklärt werden, dass ein direkter Blick zwar auf der einen Seite Interesse ausdrücken, aber auf der anderen Seite auch eine potentielle Gefahr bedeuten kann. Die Beobachtung, dass unbekannte Gesichter eine stärkere Aktivierung der Amygdala hervorrufen als bekannte (Gobbini et al., 2004) lässt sich ebenfalls auf diese Weise interpretieren, da die Gegenwart von Unbekannten eher eine von Vorsicht geprägte Reaktion hervorruft als der Anblick bekannter, vertrauter Gesichter. Die Aktivierung der Amygdala, wie sie sich in dieser

Arbeit bei der Betrachtung von Gesichter neutralen Ausdrucks gezeigt hat, kann im Hinblick auf die beschriebenen Studien also zum einen durch die Wahrnehmung der Gesichter selbst und zum anderen durch die unbewusste emotionale Reaktion der Probanden auf den Anblick neuer Gesichter mit einem direkten Blick erklärt werden.

Eine weitere Region, die nach Haxby et al. als Teil des erweiterten Systems an der Gesichtswahrnehmung beteiligt ist, stellt der orbitofrontale Kortex (OFC) dar. Der OFC wirkt unter anderem durch die Beurteilung des emotionalen und motivationsbezogenen Wertes von Umweltinformationen unter Einbeziehung von Vorwissen bei der Entscheidungsfindung mit (Aouizerate et al., 2007). Die Brodmann Areale 10 und 11, die im Rahmen dieser Studie bei dem Kontrast „Gesichter versus Objekte“ eine erhöhte Aktivierung zeigten, bilden zusammen mit dem Brodmann Areal 47 den menschlichen OFC (Kringelbach und Rolls, 2004). Thorpe et al. konnten 1983 als erste auf Gesichter reagierende Neurone im OFC von Makaken nachweisen. Rolls et al., die diese Befunde 2006 bestätigten, konnten sie dahingehend ergänzen, dass einige der selektiv auf Gesichter reagierenden Neurone auf die Identität des wahrgenommenen Gesichtes reagieren und andere auf den Gesichtsausdruck. Hierbei zeigten einige der Neurone keine unterschiedlichen Reaktionen auf verschiedene Ansichten des selben Gesichtes, eine Eigenschaft, die dahingehend gedeutet werden kann, dass diese Neurone auf die Identität des wahrgenommenen Gesichtes reagieren. Andere Neurone, deren Reaktionen abhängig vom Blickwinkel waren oder die auf bewegte aber nicht auf unbewegte Gesichter reagierten, könnten als Teil des Systems, welches der Entschlüsselung und Darstellung von Signalen, die wichtig für die soziale Interaktion sind, fungieren. Die Befunde von Rolls et al. stehen sowohl in Übereinstimmung mit der zuvor beschriebenen Annahme, dass die Gesichts-reaktiven Neurone im OFC durch Informationen aus dem Kernsystem (temporale kortikale visuelle Areale) aktiviert werden als auch mit der Annahme, dass in der Gesichtswahrnehmung zwischen unveränderlichen und variablen Aspekten unterschieden werden kann.

Die Bedeutung der Neurone im OFC für die Verarbeitung der gesichtsspezifischen Informationen im menschlichen Gehirn kann in Zusammenhang mit der Beurteilung ihres emotionalen und motivationsbezogenen Wertes gesehen werden. Gesichter vermitteln eine Reihe von Informationen, die für das soziale Belohnungssystem wichtig sind. So kann zum Beispiel der Gesichtsausdruck des Interaktionspartners als

Belohnung wahrgenommen werden. Auch Informationen darüber, welcher Interaktionspartner anwesend ist, können zur Bewertung und Verarbeitung belohnender Informationen im sozialen Kontext herangezogen werden. Die Attraktivität eines wahrgenommenen Gesichtes ist ein Beispiel für eine solche Information. Ein hohes Maß an Attraktivität kann als motivierender Stimulus soziale Entscheidungen, wie zum Beispiel die Wahl des Partners, beeinflussen. O'Doherty et al. belegten dies 2003 in Form einer fMRT-Studie, die zeigte, dass der Anblick attraktiver Gesichter eine verstärkte Aktivierung im OFC auslöst. Genauso wie die Attraktivität eines wahrgenommenen Gesichtes, spielt auch die sexuelle Relevanz des Interaktionspartners eine Rolle für das soziale Belohnungssystem. Kranz und Ishai untersuchten 2006 die Auswirkung der sexuellen Präferenz auf die Gesichtswahrnehmung. Die Ergebnisse ihrer fMRT-Studie zeigten, dass der Anblick eines Gesichtes, das der eigenen sexuellen Präferenz entspricht, eine erhöhte Aktivierung im OFC und im Thalamus zur Folge hat. Der OFC kann auf Grund dieser Befunde also als Teil des erweiterten Systems der Gesichtswahrnehmung gesehen werden, indem für das Belohnungssystem relevante Informationen wie sexuelle Attraktivität, Schönheit oder auch motivierend wirkende Gesichtsausdrücke eingeschätzt und verarbeitet werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die mittels des Kontrastes „Gesichter versus Objekte“ ermittelten Aktivierungen sowohl das von Haxby beschriebene Kernsystem der Gesichtswahrnehmung (in Form der FFA) als auch die emotionale Bewertung der wahrgenommenen Gesichter durch Teile des von Haxby beschriebenen erweiterten Systems (OFC und Amygdala) widerspiegeln.

4.2 Erinnernte versus vergessene Items (Remembered-Forgotten)

Zur Untersuchung der Fragestellung, welche Hirnareale mit dem erfolgreichen Abruf zuvor eingespeicherter Informationen assoziiert sind, wurden die neuronalen Aktivierungen der Probanden während des Retrievals der zuvor eingespeicherten Bilder analysiert. Die Erhebung der Daten erfolgte während des Rekognitions-Paradigmas, bei dem die Probanden die Aufgabe hatten zwischen aus dem Enkodierungs-Paradigma

bekannten und neuen, unbekannten Bildern mittels Tastendruck zu unterscheiden. Bei der Auswertung wurde der „erfolgreiche Abruf zuvor eingespeicherter Informationen“ mit den „Hits“, also den richtig wiedererkannten Bildern, gleich gesetzt und in Form des Kontrastes „Hits versus Misses“ ($\text{rec.F_Old.hit} + \text{rec.O_Old.hit} > \text{rec.F_Old.miss} + \text{rec.O_Old.miss}$) mit denjenigen Bildern, die zwar im Enkodierungs-Paradigma gezeigt jedoch nicht als solche wiedererkannt wurden, verglichen. Dieser Vergleich ergab eine erhöhte Aktivierung des linken Hippocampus beim erfolgreichen Abruf der zuvor enkodierten Informationen im Vergleich zu den zwar enkodierten, später aber vergessenen Informationen.

Aus dem Befund einer signifikant stärkere Aktivierung für erinnerte im Vergleich zu vergessenen Items, lässt sich ein Zusammenhang zwischen der hippocampalen Aktivierung und der Gedächtnisleistung ableiten (Yancey und Phelps, 2001). Diese Aussage lässt sich anhand des Experimentaldesigns noch weiter dahingehend spezifizieren, dass sich der hier nachgewiesene Einfluss des Hippocampus auf die Gedächtnisperformance auf den Prozess des Retrievals bezieht. Zusammen mit dem Lernen (Enkodierung) und der Konsolidierung (Storage) stellt das Retrieval (Abruf) einen der drei Kernprozesse des Gedächtnisses dar, wobei das Retrieval als Endphase des Gedächtnisprozesses zu sehen ist. Des Weiteren können die mittels des beschriebenen Rekognitions-Paradigmas überprüften Gedächtnisinhalte dem so genannten deklarativen Gedächtnis, also dem Teil des Langzeitgedächtnis, das Fakten und Ereignisse speichert, zugeordnet werden.

Die Ergebnisse dieser Arbeit stimmen also mit der Annahme überein, dass der erfolgreiche Abruf episodischer Gedächtnisinhalte vom Hippocampus abhängig ist. Die Ergebnisse von Manns et al. (2003), die Patienten mit einem bilateralen primär auf die hippocampale Region beschränkten Hirnschaden, drei Standardtests zum Wiedererkennen zuvor erlernter Stimuli absolvieren ließen, zeigten ebenfalls, dass der erfolgreiche Abruf episodischer Gedächtnisinhalte von der Unversehrtheit der hippocampalen Region abhängt. Die genannten Befunde stehen außerdem in Übereinstimmung mit den Ergebnissen früherer fMRT-Studien (Gabrieli et al., 1997; Stark und Squire, 2000), die eine mit dem erfolgreichen Retrieval assoziierte hippocampale Aktivierung zeigten. Der Experimentalaufbau dieser Studien unterschied sich jedoch von dem hier verwendeten dadurch, dass den Probanden im Rekognitions-

Paradigma Wörter gezeigt wurden und sie die Aufgabe hatten zu entscheiden, ob diese die Gegenstände benennen, die ihnen bei der Enkodierung in Form von Bildern gezeigt wurden. Diese Art der Aufgabenstellung erfordert die Bildung von Assoziationen zwischen den gezeigten Objekten und den zugehörigen Wörtern und wird daher auch als „Associative Task“ oder „Cross-Modal Task“ bezeichnet. Dem Versuchsaufbau lag die Überlegung zugrunde, dass der Hippocampus essentiell für diejenigen Erinnerungsprozesse ist, die Bildung und Anwendung von Assoziationen erfordern und dass einfachere Aufgabenstellungen, die dies nicht voraussetzen von den angrenzenden Arealen des medialen temporalen Kortex vermittelt werden und nicht vom Hippocampus selbst (Aggleton und Brown, 1999; Henke et al., 1997, 1999; Murray und Mishkin, 1998). 2001 konnten Stark und Squire jedoch zeigen, dass eine signifikante Aktivierung im Hippocampus beim erfolgreichen Retrieval davon unabhängig ist, ob der Gedächtnisprozess die Anwendung und Bildung von Assoziationen erfordert. Mittels eines Versuchsaufbaus, bei dem sowohl bei der Enkodierung als auch im Rekognitions-Paradigma Wörter verwendet wurden, konnten sie eine mit dem erfolgreichen Abruf assoziierte signifikante hippocampale Aktivierung nachweisen. Henson et al. erhielten 1999 ähnliche Ergebnisse. Diese Befunde stehen in Übereinstimmung mit den hier ermittelten Ergebnissen, wurden jedoch unter Verwendung eines anderen Kontrastes erhalten. Stark und Squire verglichen sowohl in ihren Studien von 2000 und 2001 die mit richtig wiederkannten Wörtern assoziierte Aktivierung mit derjenigen, die durch vorher nicht enkodierte sogenannte „Foil“-Items (Foil von engl. „Hintergrund“) hervorgerufen wurde. Auch im Rahmen dieser Arbeit wurden den Probanden im Rekognitions-Paradigma Items gezeigt, die nicht aus dem Enkodierungs-Paradigma bekannt sind und somit als „Foil“-Items bezeichnet werden können. Der Unterschied in der hippocampalen Aktivierung zwischen den „Hits“ und den „Foil“-Items kann dadurch herabgesetzt werden, dass die möglicherweise bei der Betrachtung der unbekannteren „Foil“-Items unbewusst stattfindende Enkodierung ebenfalls eine Aktivierung im Hippocampus auslöst. Dass die Betrachtung unbekannter Stimuli im Vergleich zu bekannten Stimuli mit einer erhöhten Aktivierung im medialen Temporallappen assoziiert ist, selbst wenn die Probanden instruiert wurden sich die Stimuli nur passiv anzusehen, zeigen die Ergebnisse der folgenden Studien: Stern et al., 1996; Lepage et al., 1998; Schacter und Wagner, 1999. Diese relativ automatische Aktivierung im MTL, die mit der Enkodierung unbekannter Stimuli assoziiert ist, maskiert

also bei Verwendung des Kontrastes „Hits versus Foil-Items“ mögliche Unterschiede in der hippocampalen Aktivierung. Der im Rahmen dieser Fragestellung verwendete Kontrast „Hits versus Misses“ bedient sich im Gegensatz hierzu nur Items, die den Probanden bereits aus dem Enkodierungs-Paradigma bekannt sind, was den zuvor beschriebenen Effekt abmindert und so den verwendeten Kontrast besonders geeignet zur Darstellung der Retrieval-assoziierten hippocampalen Aktivität erscheinen lässt. Stark und Squire (2000) berichteten ebenfalls, dass die mit der Betrachtung der „Foil“-Items assoziierte Aktivierung bei der zweiten Durchführung des Rekognitions-Paradigmas, bei der die „Foil“-Items bereits aus dem ersten Durchlauf bekannt waren, wesentlich geringer ausfiel und so zu einer größeren Differenz der hippocampalen Aktivierung zwischen „Hits“ und „Foil“-Items führte. Zur weiteren Analyse des Retrievals in seiner Eigenschaft als Kernprozess des deklarativen Gedächtnisses kann der später (siehe 4.3) beschriebene Vergleich richtig wieder erkannter Items („Hits“) mit neuen unbekanntem Items, die vom Probanden auch als solche identifiziert werden, herangezogen werden.

Ein weiteres häufig genutztes Experimentaldesign zur Analyse der mit dem Retrieval assoziierten neuronalen Prozesse, sieht die Verwendung des von Tulving (1985) entwickelten „Know/Remember“-Paradigmas vor. Hierbei sollen die Probanden bei der Bearbeitung des Rekognitions-Paradigmas zusätzlich zu der Entscheidung, ob sie das gezeigte Bild schon einmal gesehen haben beurteilen, ob diese Entscheidung auf dem Gefühl von Vertrautheit beruht („Know“-Antwort) oder ob sie sich aktiv an das gezeigte Bild erinnern können („Remember“-Antwort). Die Unterscheidung zwischen zwei verschiedenen dem Retrieval zugrunde liegenden Erinnerungsprozessen („Recollection“ und „Familiarity“) wird in der sogenannten „Dual-Process Theory“ postuliert. Als „Familiarity“ werden Retrieval-Prozesse bezeichnet, die auf dem Gefühl von Vertrautheit beruhen, also auf dem einfachen Wissen, dass das Item bekannt ist ohne, dass eine zugehörige Erinnerung an die Lernepisode existiert („Know“-Antworten). Die „Recollection“ hingegen beruht auf der aktiven Erinnerung des Ereignisses samt zugehörigem Kontext und wird in diesem Paradigma mittels der „Remember“-Antworten abgefragt. Brown und Aggleton (2001) nahmen an, dass der Hippocampus selektiv den bewussten Erinnerungsprozess („Recollection“) unterstützt, wohingegen der Erinnerungsprozess, der auf dem Gefühl von Vertrautheit beruht („Familiarity“), vom

perirhinalen Kortex vermittelt wird. Eine Reihe von Studien (Diana et al., 2007; Ranganath, 2010; Yonelinas et al., 2002, 2005) zeigten Ergebnisse, die diese Annahme unterstützen. Es finden sich jedoch auch Hinweise darauf, dass die Unterscheidung zwischen aktiver Erinnerung („Recollection“) und Vertrautheit („Familiarity“) ein psychologisches Konstrukt ist, das nicht zur Aufklärung der tatsächlichen funktionellen Organisation des MTL beitragen kann. Wixted und Squire (2011) führen hierzu an, dass das zuvor beschriebene Experimentaldesign nicht wirklich zwischen aktiver Erinnerung und auf Vertrautheit basierender Erinnerung unterscheidet, sondern viel mehr mittels des „Know/Remember“-Paradigmas indirekt die Stärke der Erinnerungen ermittelt wird. Es ist beschrieben, dass „Remember“-Antworten bei großem Vertrauen in die zu beurteilende Erinnerung gegeben werden, wohingegen „Know“-Antworten erfolgen, wenn der Proband weniger Vertrauen in die Erinnerung hat (Dunn 2004, 2008; Wixted und Stretch, 2004). Starke Erinnerungen werden also benutzt, um „Recollection“ zu identifizieren und schwache Erinnerungen für „Familiarity“. Neuere Studien zeigen jedoch, dass sowohl „Recollection“ als auch „Familiarity“ kontinuierliche Prozesse sind, die zwischen schwach und stark variieren und somit nicht durch den bloßen Vergleich starker mit schwacher Erinnerung dargestellt werden können. Erinnerungen, auf die aktiv zugegriffen werden kann („Recollection“) können schwach sein und auf Vertrautheit beruhende Erinnerungen („Familiarity“) können stark sein (Wixted, 2007; Wixted und Mickes, 2010) . Vor diesem Hintergrund können die Befunde, die zur Annahme der Hippocampus unterstütze selektiv das aktive Erinnern („Recollection“) auch dahingehend interpretiert werden, dass der Hippocampus mit dem Retrieval-Prozess starker Erinnerungen (unabhängig davon ob diese auf „Recollection“ oder „Familiarity“ beruhen) assoziiert ist. Analog gilt für die Annahme, die Strukturen des anterioren Temporallappens vermittelten die auf bloßer Vertrautheit beruhenden Erinnerungsprozesse („Familiarity“), dass die erhobenen Daten ebenfalls die Interpretation zulassen, dass diese Strukturen mit dem Abruf schwacher Erinnerungen assoziiert sind. Im Hinblick auf die, im Rahmen dieser Studie ermittelte, Retrieval-assoziierte Aktivierung des Hippocampus kann die zuvor beschriebene Annahme, dass dieser mit dem Abruf starker Erinnerungen assoziiert ist, als Hinweis auf die Stärke der den richtig wiedererkannten Bildern zugrunde liegenden Erinnerungen gewertet werden.

4.3 „Old/New“-Effekt

Zur Beantwortung der Fragestellung, ob sich bei der Bearbeitung des Rekognitions-Paradigmas „Old/New“-Effekte in der Hirnaktivierung nachweisen lassen, wurde der sogenannte „Hit-CR“-Kontrast verwendet, der häufig in der Gedächtnisforschung Anwendung findet und im Rahmen dieser Arbeit auch als „Old/New“-Kontrast bezeichnet wird. Hierbei werden die Aktivierungen, die mit dem richtigen Wiedererkennen zuvor enkodierter Items („Hits“) assoziierten sind, mit denjenigen verglichen, die entstehen, wenn die Probanden neue unbekannte Items richtig als solche klassifizieren (CR, „Correct Rejections“). Die Auswertung dieses Kontrastes ($\text{rec.F_Old.hit} + \text{rec.O_Old.hit} > \text{rec.F_New.CR} + \text{rec.O_New.CR}$) ergab „Old/New“-Effekte im linken dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC), in der linken Insula und in der Pars posterior des linken Gyrus Cinguli.

Der Befund einer erhöhten Aktivierung im dorsolateralen präfrontalen Kortex steht in Übereinstimmung mit den Ergebnissen zahlreicher funktioneller Bildgebungsstudien, die ebenfalls eine gesteigerte präfrontale Aktivierung für gelernte, richtig wiedererkannte Items („Hits“) relativ zu richtig als neu klassifizierten Items (CR) zeigten (Spaniol et al., 2009; Fletcher und Henson, 2001; Rugg et al., 1996; Saykin et al., 1999; Slotnick et al., 2003; Tulving et al., 1994). Einen Hinweis darauf, dass neben den Strukturen des medialen Temporallappens, wie sie im Rahmen der vorherigen Fragestellung diskutiert wurden, auch präfrontale Anteile des Kortex für den Gedächtnisprozess eine wichtige Rolle spielen, boten bereits frühere Studien an amnestischen Patienten sowie Studien an Tieren mit experimentellen Läsionen (Simons und Spiers, 2003). Der DLPFC ist Teil dieser präfrontalen für den Gedächtnisprozess essenziellen Areale. Die Ergebnisse einiger Studien (Fletcher und Henson, 2001; Lepage et al., 2003; Rugg et al., 2003, 2002; Shallice et al., 1994) weisen darauf hin, dass die Rolle des DLPFC für den Gedächtnisprozess in der Unterstützung sogenannter post-retrieval Prozesse zu sehen ist. Post-retrieval Prozesse unterstützen den Wiederabruf episodischer Erinnerungen durch Überwachung („Monitoring“) und Bewertung („Evaluation“) der abzurufenden Inhalte im Hinblick auf ihre Relevanz (Burgess und Shallice, 1996; Johnson, 1992; Mecklinger, 2000; Achim und Lepage, 2005). Defizite in der Gedächtnisleistung, wie sie sich nach präfrontalen Hirnschäden zeigen, können durch die Beeinträchtigung dieser

post-retrieval Prozesse erklärt werden (Burgess und Shallice, 1996; Janowsky et al., 1989). Die Beteiligung kognitiver Kontrollprozesse (wie das post-retrieval Monitoring) bei der Absolvierung episodischer Gedächtnisaufgaben ist abhängig vom dargebotenen Stimulus. So sind post-retrieval Prozesse bei der Bearbeitung des Rekognitions-Paradigmas, bei dem der Proband zwischen alten, zuvor enkodierten Items und neuen, unbekanntem Items unterscheiden soll, mit höherer Wahrscheinlichkeit involviert, wenn bekannte Items dargeboten werden als dies bei der Darbietung neuer Items der Fall ist. Diese Beobachtung stimmt mit der hier gefundenen Aktivierung des DLPFC überein und kann damit erklärt werden, dass post-retrieval Prozesse im Rahmen der Verarbeitung abzurufender Informationen aktiviert werden, was bei bekannten Items wesentlich häufiger der Fall ist als bei neuen, unbekanntem Items, zu denen im Gedächtnis keine abzurufenden Informationen vorhanden sind (Achim und Lepage, 2005).

Der hier erhobene Befund einer mit der Wiedererkennung bekannter Items im Vergleich zu neuen Items assoziierten Aktivierung des DLPFC lässt sich also dahingehend interpretieren, dass er die funktionelle Eigenschaft des DLPFC als ergänzendes neuronales System, welches die grundlegenden Gedächtnisprozesse des MTL unterstützt und modifiziert, widerspiegelt.

Die Auswertung des „Old/New“-Kontrastes ergab außerdem eine verstärkte Aktivierung im dorsalen posterioren Gyrus cinguli (BA 31). Der posteriore cinguläre Kortex (PCC) bildet den hinteren Teil des Gyrus cinguli und gehört funktionell zum limbischen System. Die Befunde neuroanatomischer, Läsions- und klinischer Studien führten zu der Annahme, dass der PCC eine wichtige Rolle für den Retrieval-Prozess spielt (Maddock et al., 2001). Dies konnte durch funktionelle Bildgebungsstudien bestätigt werden (Nielsen et al., 2005; Grasby et al., 1993; Nyberg et al., 1995; Rugg et al., 1997; Henson et al., 1999). Einen direkten Zusammenhang zwischen dem Retrieval Success, bei dem sich „Old/New“-Effekte zeigen und dem PCC konnten Cabeza und Nyberg (2000) mittels ihrer empirischen Analyse von 275 PET- und fMRT-Studien herstellen. Dies wurde 2001 durch die Ergebnisse von Maddock et al. bestätigt und steht mit der hier gefundenen „Retrieval Success“-assoziierten Aktivierung in Übereinstimmung.

4.4 Der Prodynorphin-Polymorphismus und sein Einfluss auf die Erinnerung sozial relevanter Stimuli

Zur Beantwortung der für diese Arbeit zentralen Fragestellung, ob der C/T-Polymorphismus im Allel 1997794 des PDYN-Gens einen Einfluss auf die Erinnerung sozial relevanter Stimuli ausübt, wurden die Probanden in zwei Gruppen aufgeteilt, wobei Gruppe 1 alle Träger des Minor-Allels (CC+CT) und Gruppe 2 alle homozygoten Träger des Major-Allels (TT) beinhaltete. Zunächst wurden beiden Gruppen im Rahmen des zuvor beschriebenen Enkodierungs-Paradigmas Fotos von Gesichtern, die als sozial relevante Stimuli dienten, zusammen mit Kontroll-Stimuli in Form von Fotos alltäglicher Gegenstände gezeigt. Im nachfolgenden Rekognitions-Paradigma hatten die Probanden die Aufgabe zwischen den zuvor enkodierten Items und neuen unbekanntem Items zu unterscheiden. Hierbei wurden die Antworten jedes einzelnen Probanden mittels Handtasters aufgezeichnet und anhand der richtig wiedererkannten Items die Erinnerungsleistung gemessen.

Die aus den Ergebnissen der von Bilkei-Gorzo et al. veröffentlichten Experimente an PDYN-Knockout-Mäusen (Bilkei-Gorzo et al., 2014) abgeleitete Hypothese, dass sich der untersuchte Polymorphismus im Prodynorphin-Gen spezifisch auf die Erinnerungsleistung für sozial relevante Stimuli auswirkt, konnte anhand des hier verwendeten Versuchsaufbaues nicht verifiziert werden. So ergab die statistische Analyse der erhobenen Daten weder einen signifikanten Unterschied in der gemessenen episodischen Gedächtnisleistung (VLMT) noch in der Wiedererkennungisleistung sozial relevanter Stimuli zwischen den Trägern des Minor-Allels (C-Allel) und den homozygoten Major-Allel-Trägern. Des Weiteren zeigte sich innerhalb der Gruppen kein signifikanter Unterschied zwischen der Anzahl richtig erinnerten Gesichter und Gegenstände. Demnach konnte keine der beiden Gruppen Gesichter signifikant besser erinnern als die gegenständlichen Kontroll-Stimuli.

Weitergehend wurde anhand der aufgezeichneten fMRT-Daten untersucht, ob sich der durch die Arbeitsgruppe um Bilkei-Gorzo zwischen PDYN-Knockout-Mäusen und dem Wildtyp nachgewiesene Unterschied in der Erinnerungsleistung für soziale Interaktionspartner (Bilkei-Gorzo et al., 2014) beim Menschen auf neuro-funktioneller Ebene widerspiegelt. Hierzu wurde zunächst analysiert, ob sich bei Trägern des C-Allels

im Vergleich zu homozygoten Trägern des T-Allels unterschiedliche zerebrale Aktivierungsmuster bei der Erinnerung an Gesichter im Vergleich zur Objekterinnerung zeigen. Mittels SPM wurde zunächst anhand der mittels des Enkodierungs-Paradigmas gewonnenen Daten geprüft, ob sich die beiden genetischen Gruppen (Gr.1 CC+CT, Gr.2 TT) bei der Einspeicherung später richtig erinnelter Gesichter (enc.F.hit) im Vergleich zu später nicht wiedererkannten Gesichtern (enc.F.miss) unterscheiden. Der hierfür verwendete „Subsequent-Memory“-Kontrast ($Gr1_{(enc.F.hit > enc.F.miss)}$ vs. $Gr2_{(enc.F.hit > enc.F.miss)}$) erbrachte jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Die Auswertung der im Rekognitionsparadigma nachfolgend geprüften Interaktion ($Gr.1_{(rec.F_Old.hit > rec.O_Old.hit)}$ vs. $Gr.2_{(rec.F_Old.hit > rec.O_Old.hit)}$) zwischen den beiden genetischen Gruppen (Gr.1: CC+CT, Gr.2: TT) und den richtig wiedererkannten Gesichtern (rec.F_Old.hit) im Vergleich zu richtig wiedererkannten Objekten (rec.O_Old.hit) ergab ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen in Bezug auf die Erinnerung an Gesichter im Vergleich zu Objekten.

Zur Prüfung, ob sich die Träger des C-Allels von den homozygoten Trägern des T-Allels auf neuro-funktioneller Ebene in der Erinnerung an Gesichter unterscheiden, wurden eine Interaktion zwischen dem „Remembered-Forgotten“-Kontrast ($Hits_{Faces} > Misses_{Faces}$) und den beiden genetischen Gruppen (Gr.1: CC+CT > Gr.2: TT) gerechnet. Dieser Kontrast ($Gr.1_{(rec.F_Old.hit > rec.F_Old.miss)} > Gr.2_{(rec.F_Old.hit > rec.F_Old.miss)}$) ergab eine erhöhte Aktivierung in den Brodmann Arealen 21 und 44, dem rechten anterioren Gyrus cinguli (BA 24) sowie eine bilaterale Insula-Aktivierung. Die hier gefundenen Unterschiede in der neuronalen Aktivierung liegen somit überwiegend in Arealen, die mit emotionalen Prozessen in Verbindung gebracht werden können. Für Objekte zeigte sich beim „Remembered-Forgotten“-Kontrast ($Hits_{Objects} > Misses_{Objects}$) kein Unterschied zwischen den beiden genetischen Gruppen, sodass die zuvor beschriebenen Befunde als spezifisch für sozial relevante Stimuli angesehen werden können. Dies spiegelt sich auch in den Ergebnissen der Interaktion wider, mit dessen Hilfe die beiden genetischen Gruppen in ihrer Erinnerung an Gesichter (in Bezug auf nicht wiedererkannte Gesichter) im Vergleich zu ihrer Erinnerung an Objekte (in Bezug auf nicht wiedererkannte Objekte) verglichen wurden ($Gr1_{(rec.F_Old.hit > rec.F_Old.miss)} > (rec.O_Old.hit > rec.O_Old.miss)$) $> Gr.2_{(rec.F_Old.hit > rec.F_Old.miss)} > (rec.O_Old.hit > rec.O_Old.miss)$), und welche in Übereinstimmung mit den zuvor beschriebenen Befunden eine signifikant erhöhte Aktivierung der linken Insula

zeigen.

4.4.1 Gyrus cinguli, Insula und Interaktion zwischen Emotion und Kognition

Eine der gefundenen Aktivierungen ist im anterioren Teil des Gyrus cinguli (ACC) lokalisiert, einer Region, die dem limbischen System zugeordnet werden und an Hand einer ventral-dorsalen Achse in zwei funktionell unterschiedliche Untereinheiten aufgeteilt werden kann. Der paralimbische dorsale Anteil des ACC (dACC) steuert in erster Linie kognitive Funktionen, wohingegen der rostral-ventral gelegene limbische Anteil (ACCCad), dem die hier gefundene Aktivierung im Brodmann Areal 24 zugeordnet werden kann, vor allem für die Verarbeitung emotionaler Prozesse zuständig ist (Bush et al., 2000). Ergebnisse funktioneller Bildgebungsstudien konnten zeigen, dass der ACCad, der unter anderem ausgedehnte Verbindungen zu Strukturen wie der Amygdala, dem Hippocampus und der anterioren Insula aufweist (Devinsky et al., 1995), Teil eines funktionellen Netzwerkes ist, das über die Steuerung der Aufmerksamkeit sowohl kognitive als auch emotionale Prozesse reguliert (Bush et al., 2000; Whalen et al., 1998). Der starke regulierende Einfluss des ACCad auf emotionale Reaktionen wird anhand von Läsionen in diesem Bereich deutlich, die affektive Veränderungen wie Apathie oder emotionale Instabilität zur Folge haben (Devinsky et al., 1995). Allman et al. (2006) beschreiben den ACC als Region, in der eine Gegenüberstellung von Emotionen und Funktionen, die wesentlich für intelligentes Verhalten sind (emotionale Selbstkontrolle, Problemlösung, Fehlererkennung und die Anpassung von Reaktionen auf sich verändernde Bedingungen), statt findet. Hierfür spricht auch der Befund einer vermehrten Aktivierung im ACC bei der Bearbeitung von Aufgaben, die sowohl kognitive als auch emotionale Prozesse erfordern (Phan et al., 2002). Phan et al. zählen Einschätzung, Enkodierung und Retrieval emotionaler Stimuli zu solchen Aufgaben.

Die im Rahmen dieser Arbeit erhobenen Befunde zeigen weiter, dass sich die Träger des Minor-Allels (C-Allel) beim erfolgreichen Abruf zuvor eingespeicherter Gesichter nicht nur durch eine stärkere Aktivierung im ACCad sondern auch durch eine erhöhte bilaterale Insula-Aktivierung unterscheiden.

Neben einer Vielzahl von neuronalen Prozessen, die in Zusammenhang mit Viszerosensation, Schmerz, Motivation und kognitiver Kontrolle stehen, spielt die Insula

ebenfalls eine bedeutende Rolle bei der Verarbeitung von Emotionen (Lamm und Singer, 2010). Die Ergebnisse einer Meta-Analyse von 162 funktionellen Bildgebungsstudien zum Thema „Emotion“ zeigten, dass dorsale und ventrale Anteile der anterioren Insula zusammen mit der Amygdala zu den Regionen zählen, die in den untersuchten Studien konstant eine verstärkte Aktivierung zeigten. Die medialen und posterioren Anteile der anterioren Insula zeigten ebenfalls eine konstante mit Emotionen assoziierte Aktivierung, jedoch in einer geringeren Ausprägung (Kober et al., 2008). Des Weiteren fanden Phan et al. in ihrer 2002 durchgeführten Meta-Analyse ähnlich wie für den ACC auch für die Insula eine erhöhte Aktivierung im Zusammenhang mit Aufgaben, die sowohl kognitive als auch emotionale Prozesse erfordern.

Der Befund einer verstärkten Aktivierung in den beiden zuvor beschriebenen, mit der Regulierung und Verarbeitung von Emotionen assoziierten Arealen, die die Träger des Minor-Allels bei dem untersuchten kognitiven Prozess des Retrievals gezeigt haben, spricht für eine beobachtete Interaktion zwischen kognitiven und emotionalen Prozessen. Diese Art der Interaktion war bereits Gegenstand einer Vielzahl von Studien, deren Ergebnisse darauf hinweisen, dass die dem Gedächtnis zugrunde liegenden kognitiven Prozesse emotionalen Einflüssen unterliegen. Ein Befund, der zur Unterstützung dieser Aussage herangezogen werden kann, ist die verbesserte Gedächtnisleistung für emotionale Inhalte (Adolphs et al., 1997). Des Weiteren konnte ein emotionaler Einfluss auf die, den kognitiven Prozessen zugrunde liegenden Aktivierungsmuster gezeigt werden. So weisen die Ergebnisse von Erk et al. (2005) darauf hin, dass sich der emotionale Kontext, in welchem neutrale Inhalte enkodiert und abgerufen werden, darauf auswirkt, welche funktionellen Systeme hierfür herangezogen werden. Phan et al., die 2002 eine Meta-Analyse von PET und fMRT-Studien zur Interaktion zwischen Emotion und Kognition durchführten, konnten zeigen, dass kognitive Aufgaben, die mit einer emotionalen Komponente gekoppelt sind, eine verstärkte Aktivierung in der Insula und im ACC auslösen. Des Weiteren zeigen ihre Ergebnisse, dass diese Areale verstärkt aktiviert sind, wenn kognitive Prozesse eine emotionale Reaktion auslösen.

Das Ergebnis des hier ausgewerteten Kontrastes weist demnach darauf hin, dass Träger des Minor-Allels (C-Allel) im Vergleich zu homozygoten Major-Allel-Trägern beim

erfolgreichen Abruf zuvor enkodierter Gesichter eine verstärkte Aktivierung in Arealen zeigen, die nicht nur mit der kognitiven Verarbeitung emotionaler Informationen assoziiert sind, sondern auch eine verstärkte Aktivierung zeigen, wenn Emotionen durch kognitive Prozesse ausgelöst werden. Eine mögliche Interpretation dieses Befundes ist darin zu sehen, dass die zu erinnernden Gesichter für Träger des Minor-Allels emotionalere Stimuli darstellen bzw. der Rekognitions-Prozess dieser Stimuli eine stärkere emotionale Reaktion bei ihnen auslöst.

4.4.2 Brodmann Areal 44, Insula und Empathie

Hierfür spricht auch die verstärkte Aktivierung im Brodmann Areal 44 (BA 44). Aktivierungen im BA 44 sind sowohl mit Aufgaben, die das Erkennen von Emotionen erfordern, wie zum Beispiel der Identifizierung emotionaler Intonation (Widggruber et al., 2005) oder der Beurteilung von Gesichtsausdrücken (Kesler-West et al., 2001) assoziiert, als auch mit emotionaler Empathie. Patienten mit Läsionen im inferioren frontalen Gyrus (IFG) zeigen extreme Einschränkungen auf dem Gebiet der emotionalen Empathie und bei dem Erkennen von Emotionen („Emotional Recognition“). Die genaue anatomische Zuordnung solcher Läsionen führte zu dem Befund, dass besonders das BA 44 eine entscheidende Rolle für die emotionale Empathie, also für die Fähigkeit Gefühle des Interaktionspartners nachzuempfinden („I feel what you feel“), spielt (Shamay-Tsoory et al., 2009). Zu den Regionen, die ebenfalls an der Vermittlung dieser subjektiven emotionalen Erfahrung beteiligt sind, zählt neben der Amygdala auch die hier verstärkt aktivierte Insula. Nach Shamay-Tsoory et al. (2009) kann unter normalen Bedingungen jede Interaktion mit einem anderen Individuum eine emotionale Reaktion („Emotional Empathy“) auslösen.

Die in dieser Arbeit gewonnenen Befunde weisen demnach darauf hin, dass der kognitive Prozess des Abrufens zuvor eingespeicherter Gesichter anderer Individuen bei den Trägern des Minor-Allels eine stärkere emotionale Reaktion auslöst, als dies bei Trägern des Major-Allels der Fall ist, ohne sich hierdurch jedoch in dem verwendeten Paradigma auf die Gedächtnisleistung auszuwirken. Der fehlende Einfluss auf die gemessene Gedächtnisleistung ist jedoch auch vor dem Hintergrund zu sehen, dass sich genetische

Variationen wesentlich direkter auf zentraler neuro-funktioneller Ebene, wie sie hier mittels fMRT erfasst wurde, auswirken, als auf komplexe Verhaltensweisen, wie sie sich in der empirisch erfassten Gedächtnisperformance widerspiegeln (Meyer-Lindenberg und Weinberger, 2006).

4.5 Betrachtung der Befunde in Bezug auf die Ergebnisse von Bilkei-Gorzo et al.

Die durch die Arbeitsgruppe um PD Dr. Bilkei-Gorzo für PDYN-Knockout-Mäuse nachgewiesene Steigerung der Gedächtnisleistung für Interaktionspartner (Bilkei-Gorzo et al., 2014) ließ sich mit dem hier verwendeten Versuchsaufbau beim Menschen nicht nachweisen. Im Rahmen dieser Arbeit ließen sich jedoch auf neuro-funktioneller Ebene eindeutige Unterschiede zwischen den beiden genetischen Gruppen bei der Wiedererkennung sozial relevanter Stimuli nachweisen, die vorsichtig dahingehend interpretiert werden können, dass die abzurufenden Bilder von Gesichtern für Träger des C-Allels emotionalere Stimuli darstellen als für die homozygoten Träger des T-Allels. Ein direkter Rückschluss von den Knockout-Mäusen auf die hier untersuchten Träger der beiden genetischen Varianten des Polymorphismus rs1997794 ist jedoch insbesondere vor dem Hintergrund, dass es noch keine Datenlage dazu gibt, ob und wie sich diese Allele beim Menschen auf den Prodynorphin-Spiegel auswirken, nicht möglich.

4.6 Ausblick

Auf der Basis der in dieser Studie gewonnenen Daten, erscheint eine weitergehende Analyse des hier angedeuteten Zusammenhangs zwischen der untersuchten genetischen Variation und Emotion/Empathie mittels einer genetisch-basierten fMRT-Studie sinnvoll. Hierfür könnte ein Studien-Design gewählt werden, bei dem die Präsentation emotional anregender Bilder gekoppelt wird mit einer anschließenden Selbstauskunft der Probanden darüber, wie stark sie ihre eigene emotionale Reaktion auf die gezeigten Bilder einschätzen. Die Verwendung eines standardisierten

Empathietests (zum Beispiel „Multifaceted Empathy Test“, MET, siehe Dziobek et al., 2008) anstelle der Selbstauskunft wäre ebenfalls möglich.

4.7 Limitationen der Studie

Das kleine Probandenkollektiv stellt eine die Aussagekraft der Ergebnisse begrenzende Limitation dieser Studie dar. Die ungleiche Verteilung der Probanden auf die beiden genetischen Gruppen, 17 Probanden in Gruppe 1 und 6 Probanden in Gruppe 2, wirkt sich insbesondere aufgrund dieser geringen Probandenanzahl ebenfalls limitierend auf die Aussagekraft der Ergebnisse aus.

Des Weiteren ist zu beachten, dass in Gruppe 1 homozygote und heterozygote Träger des C-Allels zusammengefasst und mit homozygoten Trägern des T-Allels in Gruppe 2 verglichen wurden. Auch die für einige Kontraste verwendete geringe statistische Schwelle ist bei der Interpretation der Ergebnisse und ihrer Aussagekraft zu berücksichtigen. So wurden alle Kontraste außer der „Gesichter versus Objekte“-Kontrast, der FDR-korrigiert gerechnet wurde, mit einem Signifikanzniveau von $p < 0,001$ gerechnet. Die Auswirkung dieser geringen statistischen Schwelle auf die Aussagekraft ist besonders bei dem Kontrast zur Untersuchung des Einflusses der genetischen Variationen im PDYN-Polymorphismus zu beachten. Für die beiden Kontraste „Remembered-Forgotten“ und „Old/New“ ist hingegen die Limitation im Vergleich nicht als so groß zu bewerten, da die Ergebnisse eine Replikation bekannter Befunde darstellen und somit unter Verwendung von a priori Hypothesen gearbeitet wurde. Vor dem Hintergrund der zuvor beschriebenen Limitationen sind die in dieser Studie gewonnenen Befunde demnach als erste Ergebnisse zu sehen, die im Rahmen weiterer Studien an größeren Probandenkollektiven und unter Verwendung eines höheren Signifikanzniveaus reproduziert werden sollten.

5. Zusammenfassung

Prodynorphin (PDYN) ist ein Präkursor-Protein des endogenen Opioid-Neuropeptides Dynorphin, welches im zentralen Nervensystem exprimiert wird und hier als Modulator in die neuroendokrine Signalgebung involviert ist.

Seit seiner Erstbeschreibung 1979 konnte es in einer Vielzahl von Studien mit funktionellen Mechanismen in Verbindung gebracht werden, die dem Gedächtnisprozess zugrunde liegen. Eine von Bilkei-Gorzo et al. an genetisch veränderten Mäusen durchgeführte Studie, deren Ergebnisse darauf hinweisen, dass Prodynorphin einen spezifischen Einfluss auf das soziale Gedächtnis ausübt, führte zu der zentralen Fragestellung, die im Rahmen dieser Arbeit untersucht wurde:

Üben genetische Unterschiede im Prodynorphin-Gen beim Menschen einen Einfluss auf die Gedächtnisleistung für sozial relevante Stimuli aus und in wieweit unterscheiden sich die Träger der verschiedenen genetischen Varianten auf neuro-funktioneller Ebene in ihrer Erinnerung an soziale Stimuli?

Zur Analyse dieser Fragestellung wurden die Gedächtnisprozesse von 34 gesunden Probanden untersucht, die anhand ihrer genetischen Variation für den Einzelnukleotid-Polymorphismus rs 1997794 im Prodynorphin-Gen in zwei Gruppen eingeteilt wurden. Gruppe 1 enthielt hierbei alle C-Allel-Träger und Gruppe 2 die homozygoten Träger des T-Allels. Als sozial relevante Stimuli dienten Fotos menschlicher Gesichter neutralen Ausdrucks, als Kontroll-Stimuli wurden Fotos alltäglicher Gegenstände gewählt. Zunächst wurden mit den unter Verwendung gängiger Gedächtnisparadigmen erhobenen funktionellen MRT-Daten die Ergebnisse wichtiger Experimente im Bereich der Gesichtswahrnehmung und der Gedächtnisforschung reproduziert (Fusiforme Face Area, Remembered-Forgotten-Effekt, Retrieval-Success-Effekt). Dann erfolgte die Auswertung in Bezug auf die genetische Varianz im Prodynorphin-Gen, welche spezifisch für die Erinnerung an sozial relevante Stimuli bei den Trägern des C-Allels (Gruppe 1) eine signifikant erhöhte Aktivierung in den Brodmann Arealen 21 und 44, dem rechten anterioren Gyrus cinguli (BA 24) sowie eine bilaterale Insula Aktivierung ergab. Die gefundenen Unterschiede in der neuronalen Aktivierung liegen somit überwiegend in Arealen, die mit emotionalen Prozessen in Verbindung gebracht werden

können und weisen darauf hin, dass der kognitive Prozess des Abrufens zuvor eingespeicherter Gesichter anderer Individuen bei den Trägern des C-Allels mit einer stärkeren emotionalen Reaktion assoziiert ist, als dies bei homozygoten Trägern des T-Allels der Fall ist. Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden genetischen Gruppe in der Gedächtnisperformance für sozial relevante Stimuli, wie er sich in den Ergebnissen des Mäuseexperimentes von Bilkei-Gorzo et al. findet, zeigte sich nicht. Dies sollte jedoch vor dem Hintergrund gesehen werden, dass sich der Einfluss genetischer Variationen wesentlich direkter mit dem verwendeten Imagingverfahren auf neuro-funktioneller Ebene abbilden lässt, als bei der empirischen Erfassung der Gedächtnisperformance, die als komplexe Verhaltensweise einer Vielzahl von Einflüssen unterliegt. Die Ergebnisse dieser Arbeit lassen zudem weiterführende genetisch basierte fMRT-Studien zur Darstellung eines möglichen Einflusses der untersuchten genetischen Variation auf den Prozess der Empathie, wie er sich in der Aktivierung im Brodmann Areal 44 andeutet, sinnvoll erscheinen.

6. Literaturverzeichnis

Achim AM, Lepage M. Dorsolateral prefrontal cortex involvement in memory post-retrieval monitoring revealed in both item and associative recognition tests. *Neuroimage* 2005; 24:1113-1121

Adolphs R, Cahill L, Schul R, Babinsky R. Impaired declarative memory for emotional material following bilateral amygdala damage in humans. *Learn Mem* 1997; 4:291-300

Aggleton JP, Brown MW. Episodic memory, amnesia, and the hippocampal-anterior thalamic axis. *Behav Brain Sci* 1999; 22:425-444

Allman JM, Hakeem A, Erwin JM, Nimchinsky E, Hof P. The anterior cingulate cortex. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 935:107–117

Alvarez P, Squire LR. Memory consolidation and the medial temporal lobe: a simple network model. *Proc. Nat Acad. Sci. USA* 1994; 91:7041–7045

Andrews TJ, Schluppeck D, Homfray D, Matthews P, Blakemore C. Activity in the fusiform gyrus predicts conscious perception of rubin's vase-face illusion. *Neuroimage* 2002; 17: 890-901

Aouizerate B, Rotgé JY, Bioulac B, Tignol J. Present contribution of neurosciences to a new clinical reading of obsessive-compulsive disorder. *Encephale* 2007; 33: 203-210

Atkinsin RC, Shiffrin RM. Human memory: a proposed system and its control processes. In: Spence KW, Spence JT, Hrsg. *The psychology of learning and motivation: Advances in research and theory*, Vol. 2. New York: Academic Press; 1968: 89-195

Babbitt CC, Silverman JS, Haygood R, Reininga JM, Rockman MV, Wray GA. Multiple functional variants in cis modulate PDYN expression. *Mol Biol Evol* 2010; 27: 465-479

Bilkei-Gorzo A, Erk S, Schürmann B, Mauer D, Michel K, Boecker H, Scheef L, Walter H, Zimmer A. Dynorphins Regulate Fear Memory: from Mice to Men. *J Neurosci* 2012; 32: 9335-9343

Bilkei-Gorzo A, Mauer D, Michael K, Zimmer A. Dynorphins regulate the strength of social memory. *Neuropharmacology* 2014; 77: 406-413

Blonder LX, Smith CD, Davis CE, Kesler-West ML, Garrity TF, Avison MJ, Andersen AH. Regional brain response to faces of humans and dogs. *Brain Res Cogn Brain Res* 2004; 20: 384–394

Blumenfeld RS, Ranganath C. Dorsolateral prefrontal cortex promotes long-term memory formation through its role in working memory organization. *J Neurosci* 2006; 26: 96-925

- Blumenfeld RS, Ranganath C. Prefrontal Cortex and long-term Memory encoding: an integrative review of findings from neuropsychology and neuroimaging. *Neuroscientist* 2007; 13: 280-291
- Breiter HC, Etcoff NL, Whalen PJ, Kennedy WA, Rauch SL, Buckner RL, Strauss MM, Hyman SE, Rosen. Response and habituation of the human amygdala during visual processing of facial expression. *Neuron* 1996; 17: 875–887
- Brown MW, Aggleton JP. Recognition memory: what are the roles of the perirhinal cortex and hippocampus? *Nat Rev Neurosci* 2001; 2: 51-61
- Burgess, PW, Shallice T. Confabulation and the control of recollection. *Memory* 1996; 4: 359–411
- Bush G, Luu P, Posner MI. Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends Cogn Sci* 2000; 4: 215-222
- Cabeza R, Nyberg L. Imaging cognition II: An empirical review of 275 PET and fMRI studies. *J Cogn Neurosci* 2000; 12: 1-47
- Cabeza R, Ciaramelli E, Olson IR, Moscovitsch M. Parietal cortex and episodic memory: An attentional account. *Nat Rev Neurosci* 2008; 9: 613-625
- Cassidy BS, Gutchess AH. Structural variation within the amygdala and the ventromedial prefrontal cortex predicts memory for impressions in older adults. *Front Psychol* 2012; 3:319.
- Chavkin C, Goldstein A. Specific receptor for the opioid peptide dystructureactivity relationships. *Proc Natl Acad Sci* 1981; 78: 6543–6547
- Chavkin C, James IF, Goldstein A. Dynorphin is a specific endogenous ligand of the kappa opioid receptor. *Science* 1982; 215: 413–415
- Clark VP, Keil K, Maisog JM, Courtney S, Ungerleider LG, Haxby JV. Functional magnetic resonance imaging of human visual cortex during face matching: a comparison with positron emission tomography. *Neuroimage* 1996; 4: 1-15
- Damasio A, Tranel D, Damasio H. Face Agnosia and the neural substrates of memory. *Ann Rev Neurosci* 1990, 13: 89-109
- De Frias CM, Annerbrink K, Westberg L, Eriksson E, Adolfsson R, Nilsson LG. COMT gene polymorphism is associated with declarative memory in adulthood and old age. *Behav Genet* 2004; 34: 533–539
- De Quervain DJ, Henke K, Aerni A, Coluccia D, Wollmer MA, Hock C, Nitsch RM, Papassotiropoulos A. A functional genetic variation of the 5-HT_{2a} receptor affects human memory. *Nat Neurosci* 2003; 6: 1141–1142

Devinsky O, Morrell MJ, Vogt BA. Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain* 1995; 118: 279-306

Diana RA, Yonelinas AP, Ranganath C. Imaging recollection and familiarity in the medial temporal lobe: a three-component model. *Trends Cogn Sci* 2007; 11: 379-386

Dolcos F, LeBar KS, Cabeza R. Remembering one year later: Role of the amygdala and the medial temporal lobe memory system in retrieving emotional memories. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 2626-2631

Dudai Y. The neurobiology of consolidations, or, how stable is the engram? *Annu Rev Psychol* 2004; 55: 51-86

Dunn JC. Remember-know: a matter of confidence. *Psychol Rev* 2004; 111: 524-542

Dunn JC. The dimensionality of the remember-know task: a state-trace analysis. *Psychol Rev* 2008; 115: 426-446

Dziobek I, Rogers K, Fleck S, Bahnemann M, Heekeren HR, Wolf OT, Convit A. Dissociation of cognitive and emotional empathy in adults with Asperger syndrome using the Multifaceted Empathy Test (MET). *J Autism Dev Disord* 2008; 38: 464-473

Egan MF, Kojima M, Callicott JH, Goldberg TE, Kolachana BS, Bertolino A, Zaitsev E, Gold B, Goldman D, Dean M, Lu B, Weinberger DR. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell* 2003; 112: 257-269

Egan MF, Straub RE, Goldberg TE, Yakub I, Callicott JH, Hariri AR, Mattay VS, Bertolino A, Hyde TM, Shannon-Weickert C, Akil M, Crook J, Vakkalanka RK, Balkissoon R, Gibbs RA, Kleinman JE, Weinberger DR. Variation in GRM3 affects cognition, prefrontal glutamate, and risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 12604-12610

Erk S, Martin S, Walter H. Emotional context during encoding of neutral items modulates brain activation not only during encoding but also during recognition. *Neuroimage* 2005; 26: 829-838

Fitzgerald DA, Angstadt M, Jelsone LM, Nathan PJ, Phan KL. Beyond threat: amygdala reactivity across multiple expressions of facial affect. *Neuroimage* 2006; 30: 1441-1448

Fletcher PC, Henson RN. Frontal lobes and human memory: insights from functional neuroimaging. *Brain* 2001; 124: 849-881

Gabrieli JDE, Brewer JB, Desmond JE, Glover GH. Separate neural bases of two fundamental memory processes in the human medial temporal lobe. *Science* 1997; 275: 264-266

Gobbini MI, Leibenluft E, Santiago N, Haxby JV. Social and emotional attachment in the neural representation of faces. *Neuroimage* 2004; 22: 1628-1635

Goebel R, Kriegeskorte N. Funktionelle Magnetresonanztomographie. In Walter H, Hrsg. Funktionelle Bildgebung in Psychiatrie und Psychotherapie – Methodische Grundlagen und klinische Anwendungen. Stuttgart: Schattauer; 2005: 22-30

Goldstein A, Tachibana S, Lowney LI, Hunkapiller M, Hood L. Dynorphin-(1-13), an extraordinarily potent opioid peptide. Proc Natl Acad Sci 1979; 76: 6666–6670

Goren CC, Sarty M, Wu PY. Visual following and pattern discrimination of face-like stimuli by newborn infants. Pediatrics 1975; 56: 544-549

Grasby PM, Frith CD, Friston KJ, Bench C, Frackowiak RSJ, Dolan RJ. Functional mapping of brain areas implicated in auditory-verbal memory function. Brain 1993; 116: 1-20

Halgren E, Dale AM, Sereno MI, Tootell RB, Marinkovic K, Rosen BR. Location of human face-selective cortex with respect to retinotopic areas. Hum Brain Mapp 1999; 7: 29-37

Hamann S. Cognitive and neural mechanisms of emotional memory. Trends Cogn Sci 2001; 5: 394-400

Haxby JV, Ungerleider LG, Clark VP, Schouten JL, Hoffman EA, Martin A. The effect of face inversion on activity in human neural systems for face and object perception. Neuron 1999; 22: 189-199

Haxby JV, Gobbini MI, Furey ML, Ishai A, Schouten JL, Pietrini P. Distributed and Overlapping Representations of Faces and Objects in Ventral Temporal Cortex. Science 2001; 293: 2425-2430

Haxby JV, Horwitz B, Ungerleider LG, Maisog JM, Pietrini P, Grady CL. The functional organization of human extrastriate cortex: a PET-rCBF study of selective attention to faces and locations. J Neurosci 1994; 14: 6336-6353

Haxby JV, Hoffman EA, Gobbini MI. The distributed human neural system for face perception. Trends Cogn Sci 2000; 4: 223-233

Henke K, Buck A, Weber B, Wieser HG. Human hippocampus establishes associations in memory. Hippocampus 1997; 7: 249-256

Henke K, Weber DA, Kneifel L, Wieser HG, Buck A. Human hippocampus associates information in memory. Proc Natl Acad Sci USA 1999; 96: 5884-5889

Henson RN, Rugg MD, Shallice T, Josephs O, Dolan RJ. Recollection and familiarity in recognition memory: an event-related functional magnetic resonance imaging study. J Neurosci 1999; 19: 3962-3972

Hering E. Über das Gedächtnis als eine allgemeine Funktion der organisierten Materien. Wien: Akademische Verlagsgesellschaft, 1870

Hoffman E, Haxby J. Distinct representations of eye gaze and identity in the distributed human neural system for face perception. *Nat Neurosci* 2000; 3: 80-84

Huentelman MJ, Papassotiropoulos A, Craig DW, Hoerndli FJ, Pearson JV, Huynh KD, Corneveaux J, Hanggi J, Mondadori CR, Buchmann A, Reiman EM, Henke K, de Quervain DJ, Stephan DA. Calmodulin-binding transcription activator 1 (CAMTA1) alleles predispose human episodic memory performance. *Hum Mol Genet* 2007; 16: 1469-1477

Ishai A. Sex, beauty and the orbitofrontal cortex. *Int J Psychophysiol* 2007; 63 :181-185

Ishai A, Schmidt CF, Boesiger P. Face perception is mediated by a distributed cortical network. *Brain Res Bull* 2005; 67:87–93

Ishai A, Ungerleider LG, Martin A, Schouten JL, Haxby. Distributed representation of objects in the human ventral visual pathway. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 9379-9384

Janowsky JS, Shimamura AP, Squire LR. Source memory impairment in patients with frontal lobe lesions. *Neuropsychologia* 1989; 27: 1043–1056

Johnson MK. MEM: Mechanisms of recollection. *J Cogn Neurosci* 1992; 4:268-280

Kanwisher N, McDermott J, Chun MM. The Fusiform Face Area: A Module in Human Extrastriate Cortex Specialized for Face Perception. *J Neurosci* 1997; 17: 4302-4311

Kanwisher N, Yovel G. Cortical Specialization for Face Perception in Humans. In Cacioppo JT, Berntson GG, eds. *Handbook of Neuroscience for the Behavioral Sciences*. New York: J. Wiley and Sons; 2009: 841-858

Kawashima R, Sugiura M, Kato T, Nakamura A, Hatano K, Ito K, Fukuda H, Kojima S, Nakamura K. The human amygdala plays an important role in gaze monitoring. A PET study. *Brain* 1999; 122: 779-783

Kesler-West ML, Andersen AH, Smith CD, Avison MJ, Davis CE, Kryscio RJ, Blonder LX. Neural substrates of facial emotion processing using fMRI. *Brain Res Cogn Brain Res* 2001; 11: 213-226

Kober H, Barrett LF, Joseph J, Bliss-Moreau E, Lindquist K, Wager TD. Functional grouping and cortical-subcortical interactions in emotion: a meta-analysis of neuroimaging studies. *Neuroimage* 2008; 42: 998-1031

Kölsch H, Wagner M, Bilkei-Gorzó A, Toliat MR, Pentzek M, Fuchs A, Kaduszkiewicz H, van den Bussche H, Riedel-Heller SG, Angermeyer MC, Weyerer S, Werle J, Bickel H, Mösch E, Wiese B, Daerr M, Jessen. F, Maier W, Dichgans M. Gene polymorphisms in prodynorphin (PDYN) are associated with episodic memory in the elderly. *J Neural Transm* 2009; 116: 897-903

Konish S, Wheeler ME, Donaldson DI, Buckner RL. Neural Correlates of Episodic Retrieval Success. *Neuroimage* 2000; 12: 276–286

Kranz F, Ishai A. Face perception is modulated by sexual preference. *Curr Biol* 2006; 16: 63-68

Kringelbach ML, Rolls ET. The functional neuroanatomy of the human orbitofrontal cortex: evidence from neuroimaging and neuropsychology. *Prog Neurobiol* 2004; 72: 341–372

Lamm C, Singer T. The role of anterior insular cortex in social emotions. *Brain Struct Funct* 2010; 214: 579-591

Lepage M, Habib R, Tulving. Hippocampal PET activations of memory encoding and retrieval: the HIPER model. *Hippocampus* 1998; 8: 313-322

Lepage M, Brodeur M, Bourgouin. Prefrontal cortex contribution to associative recognition memory in humans: an event-related functional magnetic resonance imaging study. *Neurosci Lett*. 2003; 346: 73-76

Maddock RJ, Garrett AS, Buonocore MH. Remembering familiar people: the posterior cingulate cortex and autobiographical memory retrieval. *Neuroscience*. 2001; 104: 667-676

Malenka RC, Nicoll RA. Long-Term Potentiation – A Decade of Progress? *Science* 1999; 285: 1870-1874

Manns JR, Hopkins RO, Reed JM, Kitchener EG, Squire LR. Recognition Memory and the Human Hippocampus . *Neuron* 2003; 37: 171-180

Markowitsch HJ. *Dem Gedächtnis auf der Spur: Vom Erinnern und Vergessen*. Darmstadt: PRIMUS-Verlag, 2002

McCarthy G, Puce A, Gore JC, Allison T. Face-specific processing in the human fusiform gyrus *J Cogn Neurosci* 1997; 9: 605– 610

McClearn GE, Johansson B, Berg S, Pedersen NL, Ahern F, Pettrill SA, Plomin R. Substantial genetic influence on cognitive abilities in twins 80 or more years old. *Science* 1997; 276: 1560–1563

McDaniel KL, Mundy WR, Tison HA. Microinjection of dynorphin into the hippocampus impairs spatial learning in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1990; 35: 429-435

McDermott KB, Jones TC, Petersen SE, Lageman SK, Roediger HL. Retrieval Success is Accompanied by Enhanced Activation in Anterior Prefrontal Cortex During Recognition Memory: An Event-Related fMRI Study. *J Cogn Neurosci* 2000;12: 965–976

Mecklinger A. Interfacing mind and brain: a neurocognitive model of recognition memory. *Psychophysiology* 2000; 37: 565-582

Meyer-Lindenberg A, Weinberger DR. Intermediate phenotypes and genetic mechanisms of psychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci*. 2006; 7: 818-827

Murray EA, Mishkin M. Object recognition and location memory in monkeys with excitotoxic lesions of the amygdala and hippocampus. *J Neurosci* 1998; 18: 6568-6582

Nielsen FA, Balslev D, Hansen LK. Mining the posterior cingulate: segregation between memory and pain components. *Neuroimage*. 2005; 27: 520-532

Nguyen XV, Masse J, Kumar A, Vijitruth R, Kulik C, Liu M, Choi DY, Foster TC, Usynin I, Bakalkin G, Bing G. Prodynorphin knockout mice demonstrate diminished age-associated impairment in spatial water maze performance. *Behav Brain Res* 2005; 161: 254-262

Nyberg L, Tulving E, Habib R, Nilsson L, Kapur S, Houle S, Cabeza R, McIntosh AR. Functional brain maps of retrieval mode and recovery of episodic information. *Neuroreport* 1995; 7: 249-252

O'Connor AR, Han S, Dobbins IG. The inferior parietal lobule and recognition memory: expectancy violation or successful retrieval? *J Neurosci* 2010; 30: 2924-2934

O'Doherty J, Winston J, Critchley H, Perrett D, Burt DM, Dolan RJ. Beauty in a smile: the role of medial orbitofrontal cortex in facial attractiveness. *Neuropsychologia* 2003; 41: 147-155

Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 9868-9872

O'Reilly RC, McClelland JL. Hippocampal conjunctive encoding, storage, and recall: avoiding a trade-off. *Hippocampus* 1994; 4: 661-682

Papassotiropoulos A, Stephan DA, Huentelman MJ, Hoerndli, FJ, Craig DW, Pearson JV, Huynh KD, Brunner F, Corneveaux J, Osborne D, Wollmer MA, Aerni A, Coluccia D, Hanggi J, Mondadori CR, Buchmann A, Reiman EM, Caselli RJ, Henke K, de Quervain DJ. Common Kibra alleles are associated with human memory performance. *Science* 2006; 314: 475-478

Parsons MW, Haut MW, Lemieux SK, Moran MT, Leach SG. Anterior medial temporal lobe activation during encoding of words: fMRI methods to optimize sensitivity. *Brain Cogn* 2006; 60: 253-261

Perrett DI, Hietanen JK, Oram MW, Benson PJ. Organization and functions of cells responsive to faces in the temporal cortex. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1992; 335: 23-30

Phan KL, Wager T, Taylor SF, Liberzon I. Functional neuroanatomy of emotion: a meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI. *Neuroimage*. 2002; 16: 331-348

Phan KL, Wager TD, Taylor SF, Liberzon I. Functional neuroimaging studies of human emotions. *CNS Spectr* 2004; 9: 258-266

Poeppel TD, Krause BJ. Functional imaging of memory processes in humans: Positron emission tomography and functional magnetic resonance imaging. *Methods* 2008; 44: 35-328

Ranganath C. A unified framework for the functional organization of the medial temporal lobes and the phenomenology of episodic memory. *Hippocampus* 2010; 20: 1263-1290

Rasch B, Papassotiropoulos A, de Quervain DF. Imaging genetics of cognitive functions: Focus on episodic memory. *Neuroimage* 2010; 53: 870-877

Resendez SL, Kuhnmuensch M, Krzywosinski T, Aragona BJ. Kappa-Opioid receptors within the nucleus accumbens shell mediate pair bond maintenance. *J.Neurosci* 2012; 32: 6771-6782

Rolls ET, Critchley HD, Browning AS, Inoue K. Face-selective and auditory neurons in the primate orbitofrontal cortex. *Exp Brain Res* 2006; 170: 74-87

Rugg MD, Henson RN, Robb WG. Neural correlates of retrieval processing in the prefrontal cortex during recognition and exclusion tasks. *Neuropsychologia* 2003; 41: 40-52

Rugg MD, Otten LJ, Henson RNA. The neural basis of episodic memory: evidence from functional neuroimaging. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2002; 357: 1079-1110

Rugg MD, Fletcher PC, Frith CD, Frackowiak RS, Dolan RJ. Differential activation of the prefrontal cortex in successful and unsuccessful memory retrieval. *Brain* 1996; 119: 2073-2083

Rugg MD, Fletcher PC, Frith CD, Frackowiak RSJ, Dolan RJ. Brain regions supporting intentional and incidental memory : a PET study. *Neuroreport* 1997; 8: 1283-1287

Sandin J, Nylander I, Geordieva J, Schott PA, Ogren SO, Terenius L. Hippocampal dynorphin B injections impair spatial learning in rats: a kappa-opioid receptor-mediated effect. *Neuroscience* 1998; 85: 375-382

Saykin AJ, Johnson SC, Flashman LA, McAllister TW, Sparling M, Darcey TM, Moritz CH, Guerin SJ, Weaver J, Mamourian A. Functional differentiation of medial temporal and frontal regions involved in processing novel and familiar words: an fMRI study. *Brain* 1999; 122: 1963-1971

Schacter DL. Implicit memory: History and current status. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn* 1987; 13: 501-518

Schacter DL, Wagner AD. Medial temporal lobe activations in fMRI and PET studies of episodic encoding and retrieval. *Hippocampus* 1999; 9: 7-24

Schad LR. Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) - Teil 1: Grundlagen und Messtechniken. *Radiologe* 2002; 42: 659-669

Schwarzer C. 30 years of dynorphins – New insights on their functions in neuropsychiatric diseases. *Pharmacol Ther* 2009; 123: 353-370

Sergent J, Ohta S, MacDonald B. Functional neuroanatomy of face and object processing. A positron emission tomography study. *Brain* 1992; 115: 15-36

Shallice T, Fletcher P, Frith CD, Grasby P, Frackowiak RS, Dolan RJ. Brain regions associated with acquisition and retrieval of verbal episodic memory. *Nature* 1994; 368: 633-635

Shamay-Tsoory SG, Tibi-Elhanany Y, Aharon-Peretz J. The ventromedial prefrontal cortex is involved in understanding affective but not cognitive theory of mind stories. *Soc Neurosci* 2006; 1: 149-166

Simmons ML, Chavkin C. Endogenous opioid regulation of hippocampal function. *Int Rev Neurobiol* 1996; 39: 145-196

Simons JS, Spiers HJ. Prefrontal and medial temporal lobe interactions in long-term memory. *Nat Rev Neurosci* 2003; 4: 637-648

Slotnick SD, Moo LR, Segal JB, Hart J Jr. Distinct prefrontal cortex activity associated with item memory and source memory for visual shapes. *Brain Res Cogn Brain Res* 2003; 17: 75-82

Sommer T, Rose M, Weiller C, Büchel C. Contributions of occipital, parietal and parahippocampal cortex to encoding of object-location associations. *Neuropsychologia* 2005; 43: 732-743

Spaniol J, Davidson PSR, Kim ASN, Han H, Moscovitch M, Grady CL. Event-related fMRI studies of episodic encoding and retrieval: Meta-analyses using activation likelihood estimation. *Neuropsychologia* 2009; 47: 1765-1779

Stark CE, Squire LR. Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) Activity in the Hippocampal Region during Recognition Memory. *J Neurosci* 2000; 20: 7776–7781

Stark CE, Squire LR. Simple and associative recognition memory in the hippocampal region. *Learn Mem* 2001; 8: 190-197

Stern CE, Corkin S, González RG, Guimaraes AR, Baker JR, Jennings PJ, Carr CA, Sugiura RM, Vedantham V, Rosen BR. The hippocampal formation participates in novel picture encoding: evidence from functional magnetic resonance imaging. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 8660-8665

Streit M, Ioannides AA, Liu L, Wölwer W, Dammers J, Gross J, Gaebel W, Müller-Gärtner HW. Neurophysiological correlates of the recognition of facial expressions of emotion as revealed by magnetoencephalography. *Brain Res Cogn Brain Res* 1999; 7: 481-491

Squire LR, Zola SM. Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 13515-13522

Summerfield C, Mangels JA. Functional coupling between frontal and parietal lobes during recognition memory. *Neuroreport* 2005; 16: 117-122

The International HapMap Consortium. The International HapMap Project. *Nature* 2003; 426: 789-796

Thorpe SJ, Rolls ET, Maddison S. Neuronal activity in the orbitofrontal cortex of the behaving monkey. *Exp Brain Res* 1983; 49: 93–115

Tulving E. *Elements of episodic memory*. Oxford: Oxford University Press, 1983

Tulving, E. Memory and consciousness. *Canadian Psychologist* 1985, 25: 1-12

Tulving E. What is episodic memory? *Psychol Sci* 1993; 2: 67-70

Tulving E, Kapur S, Markowitsch HJ, Craik FI, Habib R, Houle S. Neuroanatomical correlates of retrieval in episodic memory: auditory sentence recognition. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1994; 91: 2012-2015

Vilberg KL, Rugg MD. Memory retrieval and the parietal cortex: A review of evidence from a dual-process perspective. *Neuropsychologia* 2008; 46: 1787–1799

Vogler C, Spalek K, Aerni A, Demougin P, Muller A, Huynh KD, Papassotiropoulos A, de Quervain DJ. CPEB3 is associated with human episodic memory. *Front Behav Neurosci* 2009; 3: 4

Wada Y, Yamamoto T. Selective impairment of facial recognition due to a haematoma restricted to the right fusiform and lateral occipital region. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71: 254-257

Wagner AD, Shannon BJ, Kahn I, Buckner RL. Parietal lobe contributions to episodic memory retrieval. *Trends Cogn Sci* 2005; 9: 445-453

Whalen PJ, Bush G, McNally RJ, Wilhelm S, McInerney SC, Jenike MA, Rauch SL. The emotional counting Stroop paradigm: a functional magnetic resonance imaging probe of the anterior cingulate affective division. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 1219-1228

Weisskopf MG, Zalutsky RA, Nicoll RA. The opioid peptide dynorphin mediates heterosynaptic depression of hippocampal mossy fibre synapses and modulates long-term potentiation. *Nature* 1993; 362: 423–427

- Wildgruber D, Riecker A, Hertrich I, Erb M, Grodd W, Ethofer T, Ackermann H. Identification of emotional intonation evaluated by r. Neuroimage 2005; 24: 1233-1241
- Wixted JT. Dual-process theory and signal-detection theory of recognition memory. Psychol Rev. 2007; 114: 152-176
- Wixted JT, Mickes L. A continuous dual-process model of remember/know judgments. Psychol Rev 2010; 117: 1025-1054
- Wixted JT, Stretch V. In defense of the signal detection interpretation of remember/know judgments. Psychon Bull Rev 2004; 11: 616-641
- Wixted JT, Squire LR. The medial temporal lobe and the attributes of memory. Trends Cogn Sci. 2011; 15: 210-217
- Wüstenberg T, Jordan K, Giesel FL, Villringer A. Physiologische und technische Grenzen der funktionellen Magnetresonanztomographie und die damit verbundenen Konsequenzen für die klinische Anwendung. Radiologe 2003; 43: 552-557
- Yakovleva T, Marinova Z, Kuzmin A, Seidah NG, Haroutunian V, Terenius L, Bakalkin G. Dysregulation of dynorphins in Alzheimer disease. Neurobiol Aging 2007; 28: 1700-1708
- Yancey SW, Phelps EA. Functional neuroimaging and episodic memory: a perspective. J Clin Exp Neuropsychol 2001; 23: 32-48
- Yonelinas AP, Kroll NE, Quamme JR, Lazzara MM, Sauvé MJ, Widaman KF, Knight RT. Effects of extensive temporal lobe damage or mild hypoxia on recollection and familiarity. Nat Neurosci 2002; 5: 1236-1241
- Yonelinas AP, Otten LJ, Shaw KN, Rugg MD. Separating the brain regions involved in recollection and familiarity in recognition memory. J Neurosci 2005; 25: 3002-3008
- Yovel G, Tambini A, Brandman T. The asymmetry of the fusiform face area is a stable individual characteristic that underlies the left-visual-field superiority for faces. Neuropsychologia 2008; 46: 3061-3068
- Yuferov V, Levran O, Proudnikov D, Nielsen DA, Kreek MJ. Search for genetic markers and functional variants involved in the development of opiate and cocaine addiction and treatment. Ann NY Acad Sci 2010; 1187: 184-207

7. Danksagungen

Ich danke **meinen Eltern** und **meinem Bruder** für ihre unermüdliche Unterstützung auf allen Ebenen. **Dr. Tobias Baumgartner** danke ich für seine jahrelange Geduld und **Dirk Wunderlich** für viel Unterstützung und Zeit am Arbeitsplatz.