

Können Lernvorgänge abgebildet werden?

Die funktionelle Bildgebung hilft, unsere Gedächtnissysteme besser zu verstehen

Ulrich Seidl, Frederik L. Giesel und Johannes Schröder

Nach einer ausführlichen Einleitung werden zunächst die zerebralen Korrelate der Arbeitsgedächtnisfunktion als eines zentralen Bestandteils des menschlichen Gedächtnisses dargestellt. Ferner werden Trainingseffekte und deren Abbildung in der funktionellen Bildgebung erläutert, und schliesslich wird auf die Arbeitsgedächtnisfunktion bei schizophrenen Psychosen eingegangen.

Einleitung

Gedächtnisleistungen lassen sich in unterschiedliche Bereiche gliedern: das deklarative Gedächtnis (15, 34), das prozedurale Gedächtnis (22, 29) und das Arbeitsgedächtnis (12, 37).

Das *deklarative Gedächtnis* ist das, was gemeinhin als Gedächtnis wahrgenommen wird: die bewusste Erinnerung an Daten, Fakten oder Lebensereignisse. Hierbei wird unterschieden, ob die Umstände des Lernens und Erlebens lebendig und detailliert erinnert werden (*episodisches Gedächtnis*) oder ob es sich um allgemeines Faktenwissen (*semantisches Gedächtnis*) handelt (49). Gerade das episodische Wissen trägt dabei wesentlich zur lebendigen Erinnerung an die eigene Biografie und damit zur Identitätsbildung bei; sein Verlust etwa im Verlauf von Demenzerkrankungen wird von den Betroffenen deshalb oft besonders schmerzlich erlebt (44).

Das *prozedurale Gedächtnis* umfasst unwillkürliche Abläufe. Beispiele aus dem Alltagsleben für prozedurale Gedächtnisleistungen sind (komplexere) motorische oder schematisierte Abläufe, etwa das Binden eines Knotens, das Spielen eines Musikinstrumentes oder die Beherrschung eines Tastenschlüssels am PC.

Das *Arbeitsgedächtnis* richtet sich auf die Fähigkeit, Gedächtnisinhalte momentan bewusst und damit einer kognitiven Verarbeitung zugänglich zu machen; seine Funktion wurde auch mit dem Begriff «blackboard of the mind» charakterisiert. Das Arbeitsgedächtnis wird auch zu den «Exekutivfunktionen», die der Lösung komplexer Aufgaben dienen, gerechnet.

Die zerebralen Korrelate kognitiver Funktionen sind schon lange Gegenstand des neuropsychologischen Interesses. Die Forschung war dabei zunächst auf das Ergebnis von Läsionsstudien und struktureller bildgebender Verfahren angewiesen. Durch den Einsatz funktioneller Techniken

wie der Positronen-Emissions-Tomografie (PET) oder der funktionellen Magnetresonanztomografie (fMRT) konnten die Erkenntnisse erheblich erweitert und vertieft werden. Gegenstand ist die physiologische Funktion der menschlichen Gedächtnissysteme einschliesslich deren Veränderung über die Lebensspanne. Klinische Studien zeigen, dass Teilbereiche der Exekutivfunktionen (inkl. des Arbeitsgedächtnisses) mit dem normalen Altern abnehmen, was sich in einem schlechteren Abschneiden älterer im Vergleich zu jüngeren Probanden bei der Lösung von Arbeitsgedächtnisaufgaben widerspiegelt (50). Zahlreiche Autoren beschreiben zudem Defizite in verschiedenen Teilbereichen der Gedächtnisfunktion bei psychiatrischen Erkrankungen. Neben Demenzen und Depressionen führen insbesondere schizophrene Psychosen zu einer Gedächtnisbeeinträchtigung, speziell des Arbeitsgedächtnisses (36, 48). Neuere Untersuchungen, insbesondere mit bildgebenden Verfahren, zeigen, dass eine Chronifizierung der Symptomatik mit morphologischen und funktionellen zerebralen Veränderungen korrespondiert (Überblick bei [42]), von denen insbesondere präfrontale Regionen betroffen sind. Die fMRT stellt ein nicht invasives bildgebendes Verfahren dar, das auf dem BOLD (Blood Oxygen Level Dependent)-Effekt beruht (35). Aktivierte Nervenzellen haben durch gesteigerte Glykolyse einen erhöhten Sauerstoffbedarf, den sie aus dem kapillären Blutbett decken. Oxygeniertes und desoxygeniertes Hämoglobin weisen unterschiedliche magnetische Eigenschaften auf, was sich in einer

Signaländerung bei der MRT zeigt. Diese Veränderungen entsprechen einem Signalanstieg in T2-gewichteten MRT-Aufnahmen. Somit kann aus Signalunterschieden unter verschiedenen Bedingungen auf stoffwechsellaktive Bereiche geschlossen werden. Die bei der fMRT hervorgerufenen Signalzunahmen sind insgesamt gering. Sie liegen im Bereich von maximal zirka 5 Prozent (14) und sind mit bloßem Auge kaum erkennbar. Sie werden deshalb mittels statistischer Analyseverfahren computergestützt evaluiert. Als Basis dient dabei das Statistikprogramm «Matlab», ergänzt durch SPM (statistical parametric mapping; zur Validierung von SPM siehe [45]). Zur Erfassung spezifischer Gedächtnisleistungen werden «Blöcke» von Messungen mit und ohne Stimulation nach einem Schema aufgenommen (Blockdesign). Als Stimulation dienen dabei standardisierte Computeraufgaben, deren Durchführung jeweils spezifische Gedächtnisleistungen erfordert. Die Differenzierung zwischen Ruhe und Aktivierung lässt sich dann nach Standardisierung der Aufnahmen für jeden Bildpunkt (Pixel) ermitteln. Das Ergebnis kann durch farbkodierte Darstellung visualisiert werden. Das Verfahren selbst ist damit ohne invasive Massnahmen und ohne lange Vorbereitungen vor der Bildakquisition durchführbar. Die Praktikabilität der Methode wurde durch ihre leichte Einsetzbarkeit von vielen Gruppen validiert (4, 39).

Gedächtnisleistungen lassen sich bei Gesunden, aber auch Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen durch Trainingsmassnahmen (etwa in Form eines Übens der Testaufgaben) in aller Regel erheblich steigern. Entsprechend sind bei Erkrankungen, die mit erheblichen kognitiven Defiziten einhergehen (insbesondere schizophrene Psychosen), geeignete Trainingsprogramme fester Bestandteil eines therapeutischen Gesamtkonzepts. Bei gesunden Probanden wurde nachgewiesen, dass die Leistungssteigerung unter dem Training mit einer herabgesetzten Aktivierung der beteiligten

Hirnstrukturen korrespondiert; dieser Ökonomisierungseffekt wird als Ausdruck einer Optimierung der Hirnaktivierung interpretiert. Nahe liegend ist damit die Vermutung, dass durch diesen Effekt auch krankheitsbedingte Defizite – zumindest teilweise – kompensierbar sind. Diese Frage ist von erheblicher klinischer Bedeutung. Daneben können mögliche Übungseffekte auch die divergierenden Befunde bisheriger Neuroimaging-Studien, in denen lediglich einzeitige Querschnittuntersuchungen erfolgten, durch unterschiedliche, nicht weiter berücksichtigte Trainingsgrade von Probanden und Patienten erklären.

Zerebrale Korrelate der Arbeitsgedächtnisfunktion

In ihrem Modell des Arbeitsgedächtnisses unterschieden Baddeley und Hitch (2) die phonologische Schleife (phonological loop), den visuell-räumlichen Notizblock (visuospatial sketchpad) und die zentrale Exekutive (central executive). Später hat Baddeley (3) das Modell noch um den episodischen Speicher (episodic buffer) erweitert, der Verhaltensplanung und neue kognitive Repräsentationen ermöglicht. Untersuchungen zur zerebralen Lokalisation der Arbeitsgedächtnisfunktionen waren zunächst auf das Tiermodell (Übersicht bei [19]) und Läsionsstudien angewiesen; später trugen funktionelle bildgebende Verfahren, namentlich PET und fMRT (15, 18), entscheidend zum Verständnis bei. Im Folgenden soll ein kurzer Überblick über die Studien zur zerebralen Repräsentanz des Arbeitsgedächtnisses gegeben werden, wobei falls möglich die zugehörigen Brodmann-Areale (BA) in Klammern ange-merkt werden.

Bei der Bearbeitung von Arbeitsgedächtnisaufgaben zeigt sich eine Aktivität vor allem in frontalen, so dem dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC), und parietalen Arealen wie dem Sulcus parietalis inferior und superior, sowie im Cerebellum. Dabei werden offenbar bei der Verarbeitung

von verbalem Material vor allem links-hemisphärische, bei visuell-räumlichem Material bevorzugt rechts-hemisphärische Regionen aktiviert (46). So fanden Awh und Kollegen (1) unter Verwendung eines verbalen Sternberg-Paradigmas eine Aktivität der linken Hemisphäre im inferioren und superioren parietalen Kortex (BA 7/40), im inferioren frontalen Kortex (BA 44; Broca-Areal) und im prämotorischen Kortex (BA 6). Dem entspricht das Modell einer «phonologischen Schleife» im Sinne eines links lateralisierten Netzwerks aus Broca-Areal, lateralem präfrontalem Kortex, supplementärem Motorareal, inferiorem parietalem Kortex und Cerebellum (21, 47). Dem visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis wurde eine Aktivität vor allem frontaler kortikaler Areale zugeordnet, so des Gyrus frontalis medius, des Sulcus frontalis superior und inferior und des Gyrus frontalis superior; eine Aktivierung findet sich zudem im prämotorischen Areal, im Sulcus intraparietalis und anderen posterioren Arealen (11, 28).

Die Untersuchung der zentralen Exekutive gestaltet sich schwierig, da in den üblichen Arbeitsgedächtnisparadigmen, wie etwa dem häufig eingesetzten n-back-Paradigma, die zu bearbeitende Information zuvor auch gespeichert werden muss. Allgemein wird die zentrale Exekutive frontalen Regionen zugeordnet (15). Nach Petrides et al. (38) empfängt insbesondere der ventrolaterale präfrontale Kortex, und hier der Gyrus frontalis inferior sowie die BA 47, 44 und 45, Informationen von posterioren Zentren, um diese zu organisieren. Der DLPFC dagegen, und hier vor allem der Gyrus frontalis medialis (BA 9, 46), ist bei Aufgaben aktiviert, die gleichermaßen Speicherung und Verarbeitung von Informationen erfordern (13, 16). Weiterhin gilt es, bei der Durchführung der Arbeitsgedächtnisparadigmen zu beachten, dass die Probanden nicht durch eine ihre Gedächtnisspanne erschöpfende Anzahl zu merkender Stimuli überfordert werden. Barch und Kollegen (5) variierten des-

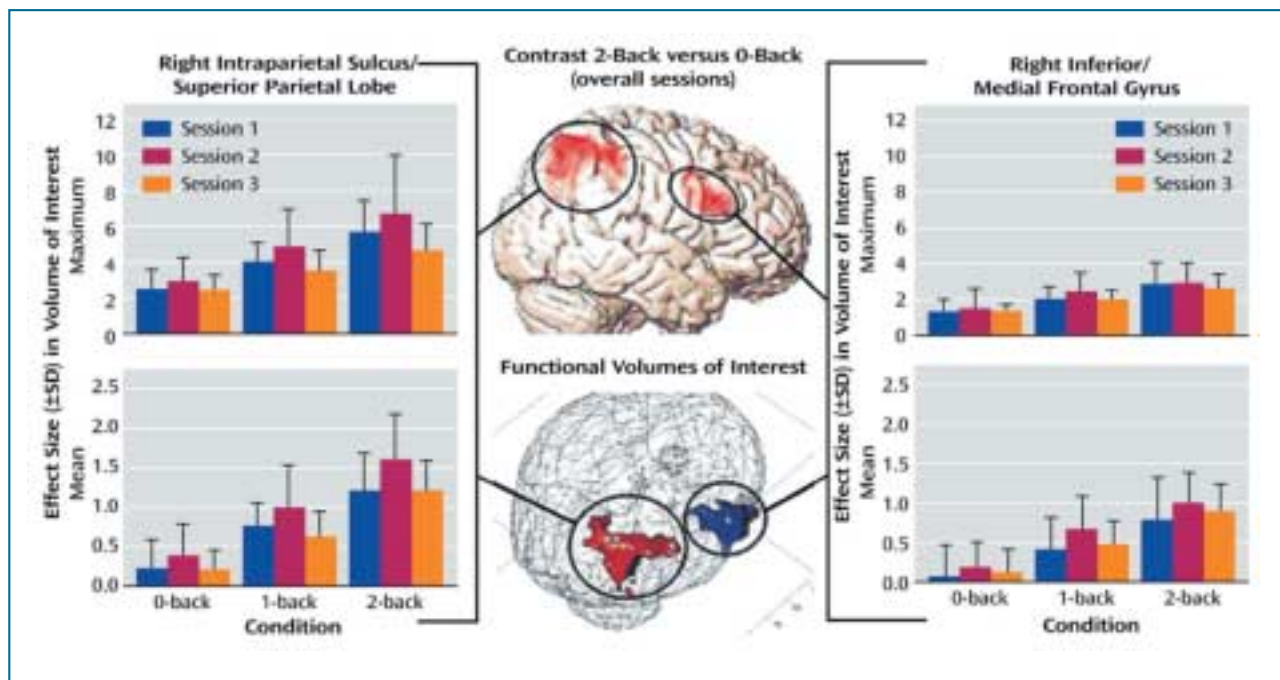


Abbildung 1: Trainingsabhängige Änderung der zerebralen Aktivität bei neun gesunden Probanden unter Durchführung einer Arbeitsgedächtnisaufgabe. Dargestellt sind maximale und minimale Effektgröße in den jeweiligen Regionen (intraparietaler Sulcus/superiorer Parietallappen, 206 Voxel; inferiorer frontaler Gyrus/medialer frontaler Gyrus, 42 Voxel) bei drei verschiedenen Schwierigkeitsgraden zu Beginn und nach 2- sowie 4-wöchigem Training (aus: Hempel et al., 2004).

halb in einer Studie mit dem «Continuos Performance Test» (CPT) die Aufgabenschwierigkeit und die erforderliche Gedächtnisspanne. Dabei zeigte sich, dass die jeweilige Gedächtnisspanne einen Einfluss auf die Aktivität im linken DLPFC (BA 9/46), den linken frontalen Kortex (BA 6/44) und den linken posterioren parietalen Kortex (BA 7/40) hat und die Aktivierung dieser Areale somit nicht nur ein Artefakt einer erhöhten Aufgabenschwierigkeit darstellt. In einer weiteren Studie zum Einfluss der Gedächtnisspanne unter Verwendung eines verbalen n-back-Paradigmas fanden Braver und Kollegen (7) mit steigender Anforderung eine bilaterale lineare Zunahme der Aktivität des DLPFC (BA 9/46), des inferioren frontalen Kortex (BA 6/44), des posterioren parietalen Kortex (BA 7/40) sowie des linken prämotorischen Areals (BA 4/6).

Bei der Untersuchung der zerebralen Korrelate kognitiver Funktionen ist nicht nur von Interesse, welche Regionen jeweils beteiligt sind, sondern auch wie das *Zusammenspiel* organi-

siert ist. In einer Studie zum Lernen visuell dargebotener Objekte und ihrer Lokalisation untersuchten Büchel und Mitarbeiter (9) nicht nur die am Lernen und Abrufen beteiligten Hirnareale, sondern bestimmten auch die sogenannte «effektive Konnektivität» (*effective connectivity*) als statistisches Mass für den Grad des Zusammenwirkens der einzelnen Bereiche. Dabei wurde, ausgehend von anatomischen Modellen, jeweils eine Start- und Zielregion bestimmt und die Wahrscheinlichkeit berechnet, mit der eine Aktivitätsänderung der einen Region mit einer Aktivitätsänderung der anderen Region vergesellschaftet ist. Das Ergebnis einer derartigen «Pfadanalyse» ist der «Pfadkoeffizient». Eine Aktivität bei Durchführung des Paradigmas fand sich erwartungsgemäss im striatalen und dorsalen extrastriatalen visuellen Kortex, im posterioren und lateralen parietalen Kortex sowie ventral im posterioren inferotemporalen Kortex und, mehr anterior, im parahippokampalen Gyrus. Die Pfadanalyse konzentrierte sich im Folgenden auf die effektive Konnektivität zwischen

dorsalen und ventralen Bahnen, namentlich dem (dorsalen) posterioren parietalen und (ventralen) inferotemporalen Kortex. Effekte über die Zeit wurden berechnet, indem jede fMRT-Sitzung in einen «frühen» und einen «späten» Lernabschnitt unterteilt wurde. Während des Lernens stieg der Pfadkoeffizient zwischen dorsal und ventral signifikant an. Zudem bestand eine Korrelation zwischen Lerngeschwindigkeit und Änderungen der effektiven Konnektivität. Diese Ergebnisse bestätigen nicht nur das Konzept der repetitiven Suppression der neuronalen Aktivität, sondern verweisen auch auf eine Adaptation der regionalen neuronalen Antwort. Darüber hinaus unterstützen sie die Hypothese, dass die repetitive Suppression mit einer Veränderung der funktionellen Integration der jeweiligen Areale vergesellschaftet ist.

Trainingseffekte

Neuroimaging-Studien konnten zeigen, dass Training über kurze Zeiträume hinweg zu einer verminderten Aktivität mit dem Arbeitsgedächtnis

assoziierter kortikaler Regionen führt (9, 17, 26). Die Dauer des Trainings war dabei jedoch auf wenige Stunden beschränkt, um die jeweiligen fMRT-Untersuchungen an einem Tag durchführen zu können. Im Gegensatz zur verminderten Aktivität nach erfolgreichem Lernen korrespondiert eine Aktivitätssteigerung mit besseren Leistungen in Arbeitsgedächtnisaufgaben (6, 20). Diese Ergebnisse erscheinen zunächst widersprüchlich, klären sich jedoch bei Betrachtung übungsabhängiger Effekte nach längerem Training. Die Bedeutung dieser Effekte liegt im Verständnis, inwieweit basale Lernprozesse wie Wiederholung, Vergessen und Fortschritt auf neuronaler Ebene mit dem Ablauf des Lernens, insbesondere mit der individuellen Ausgangsleistung und der Intensität des Lernens, im Zusammenhang stehen. Darüber hinaus beschreiben zwei klinische Studien (51, 52) einen kompensatorischen Anstieg der kortikalen Aktivität bezogen auf die Funktion des Arbeitsgedächtnisses bei schizophrenen Patienten nach Training über sechs bis zwölf Wochen hinweg.

In einer fMRT-Studie unter Verwendung eines Arbeitsgedächtnisparadigmas mit variablem Schwierigkeitsgrad untersuchte unsere Arbeitsgruppe neun gesunde Probanden vor, während und nach vierwöchigem Training (24). Die gegenüber früheren Studien deutlich längere Trainingsphase diente der naturalistischen Darstellung und dem Erfassen längerfristiger Effekte, da gerade therapeutische Interventionen üblicherweise über einen längeren Zeitraum hinweg erfolgen und ihre Wirkung eher mittelfristig entfalten. Zu allen Zeitpunkten zeigte sich erwartungsgemäss eine Aktivität rechter präfrontaler und parietaler Areale (10, 26, 47). Ein höherer Schwierigkeitsgrad der Aufgabe führte dabei jeweils zu einer stärkeren Aktivität dieser Regionen. Ähnliche Effekte wurden für zahlreiche Aufgaben einschliesslich solcher zum Arbeitsgedächtnis und zu repetitiven Bewegungen beschrieben (10, 45). Die

trainingsabhängigen Effekte im inferioren frontalen Gyrus und intraparietalen Sulcus lassen sich am besten mit einer umgedrehten U-förmigen Quadratfunktion mit negativem Vorzeichen beschreiben. Während diese Funktion für den rechten intraparietalen Sulcus/oberen Parietallappen nur bei höherem Schwierigkeitsgrad Signifikanzniveau erreicht, zeigen beide Regionen einen anfänglichen Anstieg der Aktivität mit verbesserter Leistung mit nachfolgendem Aktivitätsverlust unter Konsolidierung der Leistung (Abbildung 1). Diese Änderungen der Aktivität unterstützen die Hypothese, dass Übungseffekte des Arbeitsgedächtnisses in Abhängigkeit vom zeitlichen Verlauf des Trainings unterschiedlichen neuronalen Mechanismen unterliegen.

Verlaufsuntersuchungen

In einer weiteren fMRT-Studie verglichen wir die zerebralen Aktivierungsmuster bei gesunden Probanden unter Durchführung des n-back-Paradigmas in 14-tägigem Abstand ohne zwischenzeitliches Training. Das Aktivierungsmuster umfasste die bekannten zerebralen Korrelate des Arbeitsgedächtnisses (u.a. Gyrus frontalis inferior und Gyrus cinguli anterior bds.) und war, ebenso wie die Leistung bei Durchführung der Aufgabe, über den zeitlichen Abstand hinweg stabil reproduzierbar (Abbildung 2).

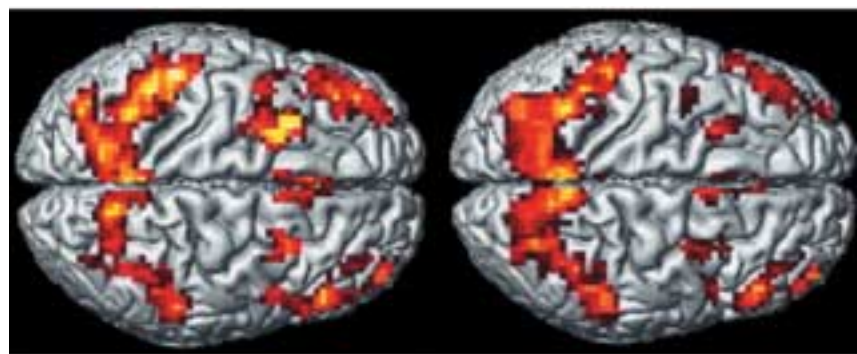


Abbildung 2: Neuroanatomische Korrelate des Arbeitsgedächtnisses bei gesunden Probanden (Gruppenanalyse, n = 7) zu 2 Messzeitpunkten im Abstand von 2 Wochen bei Bearbeitung des n-back-Paradigmas. Die mit dem Arbeitsgedächtnis assoziierten Areale (u.a. Gyrus frontalis inferior, Gyrus cinguli anterior bds.) sind in ihrer Aktivierung zeitlich stabil (aus: Giesel et al., 2005).

Darüber hinaus untersuchten wir den zeitlichen Verlauf der Aktivierungsmuster unter Arbeitsgedächtnisleistung bei erstmalig erkrankten Schizophrenen, die erwartungsgemäss Defizite im Vergleich zu Gesunden aufwiesen. Bei der ersten Messung zeigten die Patienten beidseitig ein stabiles Aktivierungsmuster im Gyrus frontalis inferior und medius. Im Vergleich zu den Gesunden imponierte eine verminderte frontale Aktivität und eine Lateralisierung nach links. Dieser Befund einer «Hypofrontalität» bei schizophrenen Erkrankten konnte schon in frühen PET-Studien belegt werden (8) und gilt weithin als am besten gesicherter Befund bei Schizophrenen (37, 40, 41). Im Verlauf glied sich das Aktivierungsmuster an das der gesunden Kontrollpersonen an; eine dabei jedoch noch immer vergleichsweise schlechtere Arbeitsgedächtnisleistung kann als dysfunktionale Aktivierung interpretiert werden, die eine Implikation für die Entwicklung therapeutischer Strategien, etwa in Form eines gezielten kognitiven Trainings, darstellt (18, 25).

Gesamtschau und Ausblick

Untersuchungen mit funktionellen bildgebenden Verfahren zeigen, dass die Arbeitsgedächtnisfunktion auf zerebraler Ebene an ein fronto-parietales kortikales Netzwerk gebunden ist. Dabei ist die phonologische Schleife

mit primär linkshemisphärischer, der räumliche Notizblock mit einer rechtshemisphärischen Aktivierung vergesellschaftet (vgl. auch [23]). Die von Baddeley und Hitch (2) postulierte zentrale Exekutive ist mit einer linksseitig betonten Aktivität präfrontaler kortikaler Areale assoziiert; dem parietalen Kortex kommt als «Arbeitsgedächtnispuffer» für aufgabenrelevante Stimuli zusätzlich eine besondere Funktion zu (10). Die längerfristige Speicherung der Inhalte des Arbeitsgedächtnisses, früher auch als «Kurzzeitgedächtnis» bezeichnet, erfolgt schliesslich über Assoziationen mit dem limbischen System (Überführung ins «Langzeitgedächtnis»). Dabei sind die (lebendig erlebten) episodischen Informationen offenbar vor allem rechtshemisphärisch lokalisiert, während semantisches (Fakten-)Wissen überwiegend linkshemisphärisch gespeichert wird (Übersicht in [35]). Eigene fMRT-Untersuchungen zum Arbeitsgedächtnis unter Training zeigen im inferioren frontalen Gyrus und intraparietalen Sulcus eine Änderung der Aktivität, die einer umgedrehten U-förmigen Quadratfunktion mit negativem Vorzeichen entspricht. Beide Regionen zeigen einen anfänglichen Anstieg der Aktivität mit verbesserter Leistung und nachfolgenden Aktivitätsverlust unter Konsolidierung der Leistung, was als Ökonomisierungseffekt verstanden wird. Bei Lernprozessen vermindert sich jedoch nicht nur die Aktivität der beteiligten zerebralen Areale im Sinne einer repetitiven Suppression, sondern die effektive Konnektivität als Mass für die Verbindung der Zentren untereinander erhöht sich zudem. In einer weiteren Studie stellten wir die zeitliche Stabilität der zerebralen Aktivierungsmuster bei gesunden Probanden unter Durchführung eines Arbeitsgedächtnisparadigmas dar. Unsere Verlaufsuntersuchungen bei Patienten mit schizophrenen Psychosen belegen, dass eine im Vergleich zu Gesunden schlechtere Leistung in Arbeitsgedächtnisaufgaben auf eine dysfunktionale Aktivierung der beteiligten Areale zurückgeführt werden kann.

Die Befunde zur Arbeitsgedächtnisfunktion und ihren zerebralen Korrelaten verweisen insgesamt auf eine Modulationsfähigkeit und die Anpassung der Aktivierungsmuster unter Training. Diese Umstellungsfähigkeit ist von besonderer Bedeutung für die psychiatrische Therapie – nicht nur im Rahmen eines kognitiven Trainings, sondern auch für das Verständnis von Lernprozessen, wie sie beispielsweise in der Psychotherapie eine Rolle spielen. Die Abbildung von Trainings- und Übungseffekten zeigt deutlich, dass sich Lernvorgänge auf neuronaler Ebene abbilden lassen. Die funktionelle Bildgebung dient damit nicht nur einem besseren Verständnis der physiologischen und pathologischen Funktionsweisen von Gedächtnissystemen, sondern kann auch helfen, therapeutische Effekte abzubilden, einzuordnen und neue Herangehensweisen zu entwickeln. ■



Für die Autoren:
Dr. med. Ulrich Seidl
Sektion Gerontopsychiatrie
Psychiatrische Universitätsklinik
Heidelberg
Voss-Str. 4
D-69115 Heidelberg

Interessenkonflikte: keine

Literatur:

1. Awh E, Jonides J, Smith EE, Schumacher EH, Köpcke RA, Katz S (1996): Dissociation of storage and rehearsal in verbal working memory. *Psychological Science* 7: 25–31.
2. Baddeley AD, Hitch GJ (1974): Working memory. In Bower G (ed), *Recent advances in learning and motivation*. New York: Academic Press, pp 47–99.
3. Baddeley AD (1996): The fractionation of working memory. *Proc Natl Acad Sci USA* 93: 13468–72.
4. Bandettini PA, Jesmanowicz A, Wong EC, Hyde JS (1993): Processing strategies for time-course data sets in functional MRI of the human brain. *Magn Reson Med* 30: 161–73.
5. Barch DM, Braver TS, Nystrom LE, Forman SD, Noll DC, Cohen JD (1997): Dissociating working memory from task difficulty in human prefrontal cortex. *Neuropsychologia* 35: 1373–80.
6. Bor D, Duncan J, Wiseman RJ, Owen AM (2003): Encoding strategies dissociate prefrontal activity from working memory demand. *Neuron* 37: 361–67.
7. Braver TS, Cohen JD, Nystrom LE, Jonides J, Smith EE, Noll DC (1997): A parametric study of prefrontal cortex involvement in human working memory. *Neuroimage* 5: 49–62.
8. Buchsbaum MS, Wu JC (1987): Hypofrontality in schizophrenia as assessed by PET. *Am J Psychiatry* 144: 122–23.
9. Büchel C, Coull JT, Friston KJ (1999): The predictive value of changes in effective connectivity for human learning. *Science* 283: 1538–41.
10. Callicott JH, Mattay VS, Bertolino A, et al. (1999): Physiological characteristics of capacity constraints in working memory as revealed by functional MRI. *Cereb Cortex* 9: 20–26.
11. Carlson S, Martinkauppi S, Rama P, Salli E, Korvenoja A, Aronen HJ (1998): Distribution of cortical activation during visuospatial n-back tasks as revealed by functional magnetic resonance imaging. *Cereb Cortex* 8: 743–52.
12. Collette F, Van der Linden M (2002): Brain imaging of the central executive component of working memory. *Neurosci Biobehav Rev* 26: 105–25.
13. D'Esposito M, Postle BR, Rypma B (2000): Prefrontal cortical contributions to working memory: evidence from event-related fMRI studies. *Exp Brain Res* 133: 3–11.
14. Dettmers C, Ridding MC, Stephan KM, Lemon RN, Rothwell JC, Frackowiak RS (1996): Comparison of regional cerebral blood flow with transcranial magnetic stimulation at different forces. *J Appl Physiol* 81: 596–603.
15. Einstein GO, McDaniel MA (1990): Normal aging and prospective memory. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn* 16: 717–26.
16. Fletcher PC, Henson RN (2001): Frontal lobes and human memory: insights from functional neuroimaging. *Brain* 124: 849–81.

17. Garavan H, Kelley D, Rosen A, Rao SM, Stein EA (2000): Practice-related functional activation changes in a working memory task. *Microsc Res Tech* 51: 54–63.
18. Giesel FL, Hohmann N, Seidl U, Kress KR, Schönknecht P, Kauczor HU, Schröder J, Essig M (2005): Das Arbeitsgedächtnis bei Gesunden und bei Schizophrenen: Untersuchungen mit BOLD-fMRT. *Radiologe* 45: 144–52.
19. Goldman-Rakic PS (1987): Circuitry of primate prefrontal cortex and regulation of behaviour by representational memory. In Mountcastle VB (ed), *Handbook of physiology*, Vol. 5: The nervous system: American Physiological Society, pp 373–417.
20. Gray JR, Chabris CF, Braver TS (2003): Neural mechanisms of general fluid intelligence. *Nat Neurosci* 6: 316–22.
21. Gruber O, von Cramon DY (2003): The functional neuroanatomy of human working memory revisited. Evidence from 3-T fMRI studies using classical domain-specific interference tasks. *Neuroimage* 19: 797–809.
22. Hanley JR, Davies AD, Downes JJ, Roberts JN, Gong QY, Mayes AR (2001): Remembering and knowing in a patient with preserved recognition and impaired recall. *Neuropsychologia* 39: 1003–10.
23. Hautzel H, Mottaghy FM, Schmidt D, Müller HW, Krause BJ (2003): Neurokognition und PET: Datenanalytische Strategien bei Aktivierungsstudien zum Arbeitsgedächtnis. *Nuklearmedizin* 42: 197–209.
24. Hempel A, Giesel FL, Garcia Caraballo NM, et al (2004): Plasticity of cortical activation related to working memory during training. *Am J Psychiatry* 161: 745–47.
25. Hohmann N (2005): Funktionelle Bildgebung (BOLD-fMRT) des Arbeitsgedächtnisses bei Patienten mit Schizophrenie im Verlauf. Diplomarbeit im Fachbereich Psychologie der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg.
26. Jansma JM, Ramsey NF, Slagter HA, Kahn RS (2001): Functional anatomical correlates of controlled and automatic processing. *J Cogn Neurosci* 13: 730–43.
27. Jansma JM, Ramsey NF, van der Wee NJ, Kahn RS (2004): Working memory capacity in schizophrenia: a parametric fMRI study. *Schizophr Res* 68: 159–71.
28. Jonides J, Smith EE, Koeppel RA, Awh E, Minoshima S, Mintun MA (1993): Spatial working memory in humans as revealed by PET. *Nature* 363: 623–25.
29. Kunst-Wilson WR, Zajonc RB (1980): Affective discrimination of stimuli that cannot be recognized. *Science* 207: 557–58.
30. Kurtz MM, Moberg PJ, Gur RC, Gur RE (2001): Approaches to cognitive remediation of neuropsychological deficits in schizophrenia: a review and meta-analysis. *Neuropsychol Rev* 11: 197–210.
31. Manoach DS, Press DZ, Thangaraj V, et al. (1999): Schizophrenic subjects activate dorsolateral prefrontal cortex during a working memory task, as measured by fMRI. *Biol Psychiatry* 45: 1128–37.
32. Manoach DS (2003): Prefrontal cortex dysfunction during working memory performance in schizophrenia: reconciling discrepant findings. *Schizophr Res* 60: 285–98.
33. Markowitsch HJ (2002): Dem Gedächtnis auf der Spur. Vom Erinnern und Vergessen. Darmstadt: Primus Verlag.
34. McDaniel MA, Riegler GL, Waddill PJ (1990): Generation effects in free recall: further support for a three-factor theory. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn* 16: 789–98.
35. Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW (1990): Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci USA* 87: 9868–72.
36. Okada A (2002): Deficits of spatial working memory in chronic schizophrenia. *Schizophr Res* 53: 75–82.
37. Perlstein WM, Carter CS, Noll DC, Cohen JD (2001): Relation of prefrontal cortex dysfunction to working memory and symptoms in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 158: 1105–13.
38. Petrides M (1989): Frontal lobes and memory. In Grafman J (ed), *Handbook of neuropsychology*. Amsterdam, New York: Elsevier.
39. Schad LR, Wiener E, Baudendistel KT, Müller E, Lorenz WJ (1995): Event-related functional MR imaging of visual cortex stimulation at high temporal resolution using a standard 1.5 T imager. *Magn Reson Imaging* 13: 899–901.
40. Schröder J, Buchsbaum MS, Siegel BV, Geider FJ, Niethammer R (1995): Structural and functional correlates of subsyndromes in chronic schizophrenia. *Psychopathology* 28: 38–45.
41. Schröder J, Buchsbaum MS, Siegel BV, et al (1996): Cerebral metabolic activity correlates of subsyndromes in chronic schizophrenia. *Schizophr Res* 19: 41–53.
42. Schröder J (1998): Subsyndrome der chronischen Schizophrenie. Untersuchungen mit bildgebenden Verfahren zur Heterogenität schizophrener Psychosen. Heidelberg: Springer Verlag.
43. Schröder J, Essig M, Baudendistel K, et al. (1999): Motor dysfunction and sensorimotor cortex activation changes in schizophrenia: A study with functional magnetic resonance imaging. *Neuroimage* 9: 81–87.
44. Seidl U, Markowitsch HJ, Schröder J (2005): Die verlorene Erinnerung: Störungen des autobiografischen Gedächtnisses bei leichter kognitiver Beeinträchtigung und Alzheimer-Demenz. In Welzer H (ed), *Gedächtnis interdisziplinär (im Druck)*.
45. Signorini M, Paulesu E, Friston K, et al. (1999): Rapid assessment of regional cerebral metabolic abnormalities in single subjects with quantitative and nonquantitative [¹⁸F]FDG PET: A clinical validation of statistical parametric mapping. *Neuroimage* 9: 63–80.
46. Smith EE, Jonides J (1997): Working memory: a view from neuroimaging. *Cognit Psychol* 33: 5–42.
47. Smith EE, Jonides J (1999): Storage and executive processes in the frontal lobes. *Science* 283: 1657–61.
48. Tek C, Gold J, Blaxton T, Wilk C, McMahon RP, Buchanan RW (2002): Visual perceptual and working memory impairments in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 59: 146–53.
49. Tulving E (1972): Episodic and semantic memory. In Tulving E, Donaldson W (eds), *Organization and memory*. New York: Academic Press, pp 381–403.
50. Verhaeghen P, Cerella J (2002): Aging, executive control, and attention: a review of meta-analyses. *Neurosci Biobehav Rev* 26: 849–57.
51. Wexler BE, Anderson M, Fulbright RK, Gore JC (2000): Preliminary evidence of improved verbal working memory performance and normalization of task-related frontal lobe activation in schizophrenia following cognitive exercises. *Am J Psychiatry* 157: 1694–97.
52. Wykes T, Brammer M, Mellers J, et al. (2002): Effects on the brain of a psychological treatment: cognitive remediation therapy: functional magnetic resonance imaging in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 181: 144–52.