Okulomotorische Studien zum räumlichen Arbeitsgedächtnis des Menschen

HABILITATIONSSCHRIFT

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Neurologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät Charité
der Humboldt-Universität zu Berlin

von

Dr. med. Christoph Johannes Ploner

geboren am 30. April 1966 in Köln

Präsident: Prof. Dr. rer. nat. J. Mlynek

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. R. Felix

Eingereicht am: 9. Februar 2001
Tag der letzten Prüfung: 6. November 2001

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. Karl Zilles
2. Prof. Dr. med. Wolfgang Heide

“We may learn a great deal from books, but we learn much more from the contemplation of nature – the reason and occasion for all books. The direct examination of phenomena has an indescribably disturbing and leavening effect on our mental inertia – a certain exciting and revitalizing quality altogether absent, or barely perceptible, in even the most faithful copies and descriptions of reality.”

Santiago Ramón y Cajal

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

		Seite
1	**Einleitung**	**1**
1.1	Bedeutung des Themas in Kognitiven Neurowissenschaften und Medizin	1
1.2	Das Arbeitsgedächtniskonzept	4
1.3	Okulomotorische Untersuchung von räumlichem Arbeitsgedächtnis: Das Gedächtnissakkadenparadigma	7
2	**Fragestellungen**	**10**
2.1	Die Bedeutung der Verhaltensrelevanz für den Zugang zum räumlichen Arbeitsgedächtnis	10
2.2	Zeitgrenzen des räumlichen Arbeitsgedächtnisses	13
2.3	Kortikale Substrate des räumlichen Arbeitsgedächtnisses	15
2.4	Kortikale Substrate von zeitstabileren Raumrepräsentationen	20
3	**Originalarbeiten**	**23**
3.1	Die Bedeutung der Verhaltensrelevanz für den Zugang zum räumlichen Arbeitsgedächtnis	23
3.2	Zeitgrenzen des räumlichen Arbeitsgedächtnisses	24
3.3	Kortikale Substrate des räumlichen Arbeitsgedächtnisses	25
3.4	Kortikale Substrate von zeitstabileren Raumrepräsentationen	26
4	**Diskussion**	**27**
4.1	Die Bedeutung der Verhaltensrelevanz für den Zugang zum räumlichen Arbeitsgedächtnis	27
4.2	Zeitgrenzen des räumlichen Arbeitsgedächtnisses	30
4.3	Kortikale Substrate des räumlichen Arbeitsgedächtnisses	34
4.4	Kortikale Substrate von zeitstabileren Raumrepräsentationen	39
5	**Zusammenfassung und klinische Bedeutung der Studien**	**44**
6	**Glossar**	**46**
7	**Literatur**	**47**
8	**Danksagung und Eidesstattliche Versicherung**	**64**

1 Einleitung

1.1 Bedeutung des Themas in Kognitiven Neurowissenschaften und Medizin

Die Fähigkeit des Menschen, für aktuelles Handeln relevante Wahrnehmungsinhalte kurzzeitig in einem „Arbeitsgedächtnis“ zu speichern und zu manipulieren, hat innerhalb der Kognitiven Neurowissenschaften und der Medizin in den letzten Jahren zunehmend Interesse gefunden. Innerhalb der Datenbank MEDLINE hat in den letzten Jahren die Anzahl der Zitate zum Thema „working memory“ exponentiell zugenommen (Abb.1).

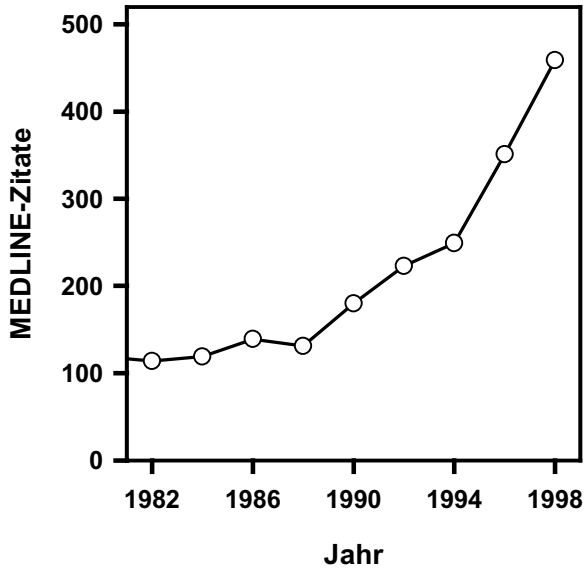

Abb. 1: *Anzahl der MEDLINE-Zitate zum Thema „working memory“ seit 1982*

Diese Entwicklung ist nur zum Teil durch die allgemeine Zunahme der Publikationen im Sektor „life sciences“ in den letzten Jahren sowie das insgesamt zunehmende Interesse an den Kognitiven Neurowissenschaften zu erklären. So ist im selben Zeitraum der prozentuale Anteil der „working memory“-Artikel an allen „memory“-Artikeln von 8,7% im Jahre 1982 auf aktuell 12,1 % angestiegen, obwohl das Arbeitsgedächtniskonzept seit den 70er Jahren des letzten Jahrhunderts fest in Psychologie und Medizin etabliert ist (Baddeley und Hitch 1974).

Ein wesentlicher Motor dieser Entwicklung dürfte die Erkenntnis sein, dass Störungen des Arbeitsgedächtnisses ein relevantes Symptom häufiger neurologischer und psychiatrischer Erkrankungen sind. Insbesondere Erkrankungen, die den frontalen Kortex und die mit ihm verbundenen subkortikalen Areale betreffen, führen regelmäßig zu Störungen des Arbeitsgedächtnisses. So zeigen Patienten mit Morbus Parkinson schon in frühen Krankheitsstadien Defizite in Tests, die kurzzeitiges Behalten und Manipulieren visuell-räumlicher Informationen

erfordern (Owen et al. 1997, Hodgson et al. 1999). Ähnliche Befunde konnten für Patienten mit Morbus Huntington erhoben werden (Lawrence et al. 2000). Funktionen des Arbeitsgedächtnisses sind ebenfalls früh bei Morbus Alzheimer betroffen (Baddeley et al. 1991). Auch an Schizophrenie Erkrankte und ein Teil ihrer Angehörigen zeigen regelmäßig Defizite in Arbeitsgedächtnisaufgaben (Park und Holzman 1992, Park et al. 1995, Goldman-Rakic 1999). Innerhalb der kognitiven Syndrome dieser Erkrankungen sind Störungen des Arbeitsgedächtnisses aufgrund seiner Bedeutung für alle Formen angepassten, willkürlichen Handelns und geordneten Denkens keine Epiphänomene, sondern zentrale und behindernde Defizite (Fuster 1995, Goldman-Rakic 1996, Baddeley 1996). Umgekehrt konnten zahlreiche Studien einen Zusammenhang zwischen individueller Arbeitsgedächtniskapazität und erfolgreichem Problemlöseverhalten sowie allgemeinen Intelligenzmaßen belegen (Baddeley 1996, Wickelgren 1997).

Die rasante Entwicklung funktionell-bildgebender Verfahren in den letzten Jahren mit der Möglichkeit, neuroanatomische Substrate kognitiver Funktionen am Gesunden zu untersuchen, dürfte ein weiterer Grund für das zunehmende Interesse am Arbeitsgedächtnis sein. Der wesentliche neue Beitrag dieser Studien, über die Läsionsstudien und neurophysiologischen Arbeiten am Menschen und Affen hinaus, ist die Identifizierung eines ausgedehnten Netzwerks kortikaler und subkortikaler Areale, das neben verschiedenen - insbesondere dorsolateralen - präfrontalen Arealen, Teile des parietalen Kortex und der Basalganglien umfasst (Cabeza und Nyberg 2000). Die Frage, welche für Arbeitsgedächtnis relevanten kognitiven Subfunktionen in welchen Teilen dieses Netzwerks realisiert werden, wird derzeit mit den zeitlich besser auflösenden ereigniskorrelierten funktionellen Kernspintomographie-Techniken untersucht (Rowe et al. 2000, Haxby et al. 2000, D'Esposito et al. 2000).

Auch die neuropharmakologischen Aspekte von Arbeitsgedächtnis sind in den letzten Jahren intensiv untersucht worden. Nach ersten Studien im Tiermodell konnten nun auch beim Menschen modulatorische Einflüsse von Acetylcholin, Dopamin, Norepinephrin und Serotonin auf Arbeitsgedächtnisfunktionen nachgewiesen werden (Arnsten 1997, Furey et al. 1997, 2000a, Luciana et al. 1998). Erste Ergebnisse mit Methylphenidat und Physostigmin sprechen dafür, dass es möglich sein könnte, defizitäre Arbeitsgedächtnisfunktionen, z.B. im Rahmen degenerativer Erkrankungen wie dem Morbus Alzheimer, gezielt pharmako-therapeutisch zu verbessern (Mehta et al. 2000, Furey et al. 2000b).

Obwohl diese Fortschritte im Verständnis von Anatomie, Pharmakologie und Pathologie des Arbeitsgedächtnisses suggerieren, dass elementare Fragen zum Arbeitsgedächtnis weitgehend geklärt sind, ist das Gegenteil der Fall. (I) So ist zwar unumstritten, dass Arbeitsge-

dächtnis eine sehr begrenzte (Speicher-) Kapazität hat; ob Aufmerksamkeitsmechanismen den Zugang zum Arbeitsgedächtnis kontrollieren, ist jedoch unklar (Ploner et al. 2001). (II) Auch wird Arbeitsgedächtnis allgemein eine „kurzzeitige“ Speicherfunktion zugeschrieben, ohne dass Konsens darüber bestünde, wieviel Sekunden, Minuten oder Stunden dieses „kurzzeitig“ bedeutet (Goldman-Rakic 1996, Glassman et al. 1998). (III) Des weiteren ist noch offen, ob Arbeitsgedächtnis eine zusammenfassende Leistung des oben erwähnten anatomischen Netzwerks ist, oder ob die einzelnen Subareale des Netzwerks klar verschiedene kognitive Partialfunktionen innehaben (Duncan und Owen 2000). (IV) Schließlich führt die Hypothese eines wenig zeitstabilen parieto-präfrontalen Netzwerks, das der „kurzzeitigen“ Speicherung dient, notwendigerweise zu der Frage, in welchen Arealen „langzeitige“ Gedächtnisprozesse stattfinden, und wie die Interaktion zwischen Arbeitsgedächtnis und diesen Gedächtnissystemen aussehen könnte (Goldman-Rakic 1996, Dudai 1996, Wagner 1999).

In der vorliegenden Habilitationsschrift wird eine Serie von Studien zusammengefasst, die sich diesen Fragen experimentell widmen. Menschliches visuell-räumliches Arbeitsgedächtnis und zeitstabilere Raumrepräsentationen wurden mit okulomotorischen Paradigmen an Gesunden und Patienten mit fokalen zerebralen Läsionen untersucht. Der Autor ist überzeugt, dass für ein besseres Verständnis kognitiver Defizite von Patienten sowie für die Interpretation funktionell-bildgebender Studien eine Beantwortung dieser Fragen essentielle Bedeutung hat. Insbesondere vor dem Hintergrund sich abzeichnender pharmakologischer Therapieansätze für Gedächtnisdefizite sind klarere Korrelationen zwischen messbarem Verhalten und Anatomie/Physiologie von Gedächtnissystemen notwendig. Schließlich hofft der Autor, einen Beitrag zum Verständnis normaler Hirnfunktionen zu leisten, und schließt sich den Worten von Hermann Ebbinghaus (1885) an: *„Wenn sich aber irgendwie ein Weg zu tieferem Eindringen zeigt, dann wird man, bei der Bedeutung des Gedächtnislebens für alles psychische Geschehen, auch wünschen müssen, dass er einmal betreten werde. Denn schlimmstenfalls wird man Resignation lieber dem Scheitern ernstgemeinter Untersuchungen als dem dauerhaften ratlosen Staunen vor ihren Schwierigkeiten entspringen sehen.“*

1.2 Das Arbeitsgedächtniskonzept

Jede Form zielgerichteten Verhaltens beruht auf Interaktion zwischen Wahrnehmung und Aktion. Wahrnehmung der Umwelt oder des eigenen Organismus führt zu modifizierenden Aktionen auf Umwelt oder eigenen Organismus. Aktionen auf Umwelt oder Organismus generieren wiederum neue Wahrnehmungsinhalte, auf die mit neuen Aktionen Bezug genommen wird. Die resultierende reziproke Interaktion zwischen Wahrnehmung und Aktion lässt sich in einem „Wahrnehmungs-Aktions-Kreis“ beschreiben (Abb. 2).

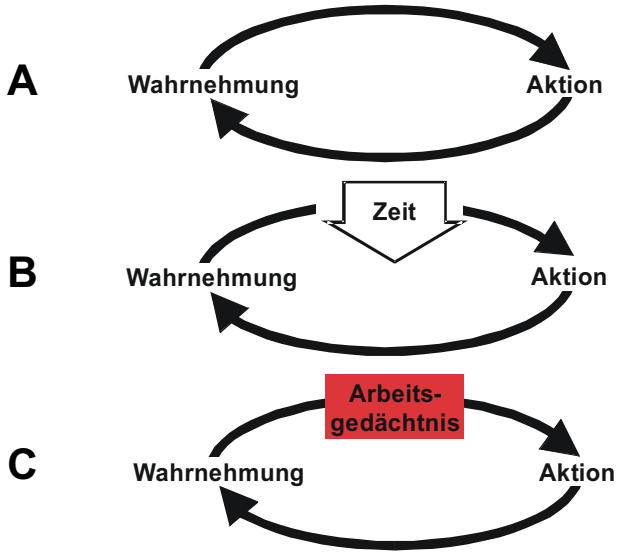

Abb. 2: *Der Wahrnehmungs-Aktions-Kreis. Modifiziert nach Fuster (1989).*

Während einfaches, reflexives Verhalten auf einer direkten Rückkopplung zwischen Wahrnehmung und Aktion beruht und somit dem willkürlichen Zugriff weitgehend entzogen ist (Abb. 2A), sind Wahrnehmung und Aktion bei komplexem, willkürlichem Verhalten immer durch eine, wenn auch oft nur kurze, „zeitliche Lücke“ voneinander getrennt (Abb. 2B). Willkürliches und an die Umwelt angepasstes Verhalten ist also stets darauf angewiesen, dass die für aktuelles Handeln relevanten Wahrnehmungsinhalte zumindest kurzzeitig als interne Repräsentationen in einem „Arbeitsspeicher“ gehalten und manipuliert werden können, bis die auf sie bezogene Aktion stattfinden kann (Fuster 1995, Baddeley 1996, Goldman-Rakic 1996).

Arbeitsgedächtnis ist definiert als ein solches Kurzzeit-Speichersystem, das gerade stattfindendem Verhalten dient und „Brücken schlägt“ zwischen zeitlich getrennten, aber inhaltlich aufeinander bezogenen Wahrnehmungen und Aktionen (Abb. 2C) (Fuster 1995, Baddeley 1996, Goldman-Rakic 1996). Ohne ein solches Speichersystem kommt es zur „zeitlichen Desintegration“ von Verhalten und Denken; an die Umwelt angepasstes, zielgerichtetes, will-

kürliches Verhalten wird gestört (Fuster 1995, Baddeley 1996, Goldman-Rakic 1996). So lassen sich, neben (Kurzzeit-) Gedächtnisdefiziten im engeren Sinne, zumindest mittelbar zahlreiche Symptome des „Frontalhirnsyndroms“ wie Distraktibilität, Perseveration, gestörte Handlungsplanung und Interferenzanfälligkeit auf die gestörte Fähigkeit, adäquate interne Repräsentationen im Arbeitsgedächtnis zu halten, beziehen (Fuster 1995, Goldman-Rakic 1996).

Das von Baddeley und Hitch Anfang der 70er Jahre des letzten Jahrhunderts in die Psychologie eingeführte Arbeitsgedächtniskonzept (Baddeley und Hitch 1974) stellte eine Neuformulierung und Erweiterung älterer Konzepte von Gedächtnis dar, die seit James’ wegweisenden *„Principles of Psychology“* (1890) und den Arbeiten von Hebb (1949) in verschiedener terminologischer Gestalt die Existenz mindestens zweier verschieden zeitstabiler Gedächtnisformen, Kurz- und Langzeitgedächtnis, postuliert hatten. Tatsächlich werden heute die Begriffe „Kurzzeitgedächtnis“ und „Arbeitsgedächtnis“ weitgehend synonym verwandt. Ein wesentlicher Unterschied, insbesondere zu den Kurzzeitgedächtniskonzepten von Broadbent (1958) und Atkinson und Shiffrin (1968), ist die Betonung der funktionalen Bedeutung von Arbeitsgedächtnis für andere kognitive Funktionen, sowie für willkürliches Verhalten insgesamt: *„Working memory provides a crucial interface between perception, attention, memory and action“* (Baddeley 1996). Neu war ebenso das Postulat dreier Arbeitsgedächtnissubsysteme, die sich zumindest auf der Verhaltensebene voneinander abtrennen ließen (s. Abb. 3).

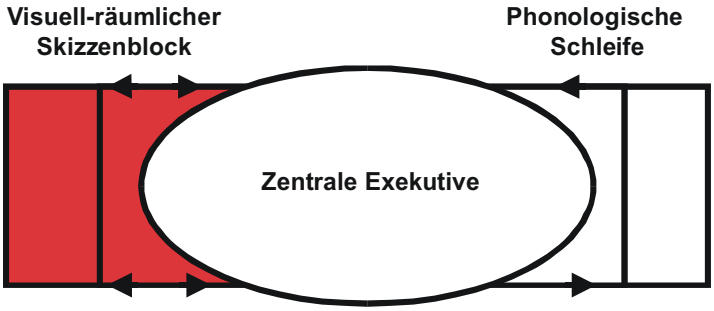

Abb. 3: *Das Drei-Komponenten-Modell des Arbeitsgedächtnisses nach Baddeley und Hitch (1974).*

Aus Experimenten, die simultanes Behalten bzw. Verarbeiten von verbalen, visuellen oder räumlichen Informationen erforderten, schlossen Baddeley und Hitch auf mindestens zwei voneinander weitgehend unabhängige Speichersubsysteme innerhalb des Kurzzeitgedächtnisses. Ein „Visuospatialer Skizzenblock“ diene dem Behalten und Verarbeiten visueller und räumlicher Informationen und eine „Phonologische Schleife“ dem Behalten und Verarbeiten

verbaler Informationen. Ein weiteres Subsystem, die „Zentrale Exekutive“, koordiniere die beiden Speichersubsysteme untereinander und mit anderen kognitiven Funktionen (Baddeley und Hitch 1974). Möglicherweise lässt sich der Visuospatiale Skizzenblock nochmals in separate Speichersysteme für visuelle und räumliche Informationen aufteilen (Baddeley 1996).

Da psychologische Studien zu Gedächtnis seit den Arbeiten von Ebbinghaus (1885) ganz überwiegend mit verbalem Material durchgeführt worden sind, kann sich die Hypothese einer Phonologischen Schleife innerhalb des Arbeitsgedächtnisses auf umfangreiche experimentelle Vorarbeiten stützen und ihre behavioralen Eigenschaften sind gut untersucht (Baddeley 1996). Wegen des notwendigen Fehlens eines adäquaten Tiermodells sind die anatomisch-physiologischen Grundlagen der Phonologischen Schleife jedoch weit weniger bekannt (Baddeley 1996) und wurden erst in letzter Zeit mit elektrophysiologischen und funktionell-bildgebenden Verfahren besser charakterisiert (Ruchkin et al. 1997, La Bar et al. 1999). Im Gegensatz hierzu gibt es eine umfangreiche anatomisch-physiologische Literatur zum Visuospatialen Skizzenblock (s.u.), der jedoch behavioral weit weniger erforscht ist (Baddeley 1996). Dies ist wohl nicht zuletzt auch durch die ungleich größeren experimentellen Probleme bei der Untersuchung des Visuospatialen Skizzenblocks bedingt. Idealerweise werden als zu erinnernde Stimuli nicht-verbalisierbare visuelle und räumliche items verwandt, um eine Kontamination der Resultate durch verbale Ersatzstrategien zu vermeiden. Als messbare behaviorale Leistung eignen sich deshalb verbale Antworten ebenfalls nur begrenzt. Messung von non-verbalen behavioralen Leistungen erfordert deshalb in der Regel die aufwendigere Aufzeichnung von Motorik.

Die in dieser Habilitationsschrift zusammengefassten Studien widmen sich dem Visuospatialen Skizzenblock, bzw. zeitstabileren visuospatialen Gedächtnissystemen mit okulomotorischen Paradigmen.

1.3 Okulomotorische Untersuchung von räumlichem Arbeitsgedächtnis: Das Gedächtnissakkadenparadigma

Funktionen des visuell-räumlichen Kurzzeit- oder Arbeitsgedächtnisses werden traditionellerweise mit verzögerten Antwortaufgaben untersucht („delayed response“). Hierbei werden dem Probanden oder dem Affen räumliche items präsentiert, auf die er nach einer Gedächtnisphase (delay) mit einer möglichst präzisen handmotorischen Antwort reagieren soll (Fuster 1989). Aus der Präzision der Antwort wird dann auf die Güte von Arbeitsgedächtnis geschlossen. Ein Problem dieser Versuchsaufbauten ist, dass es möglich ist, durch dauerndes Fixieren der zu erinnernden Position während des delays oder durch die Vorbereitung einer motorischen Antwort, z.B. das Ausrichten eines Fingers auf die zu erinnernde Position zu Beginn des delays, diese Aufgaben mit nicht-mnemonischen Strategien erfolgreich zu lösen (Funahashi et al. 1989). Bei Menschen kommt noch die Möglichkeit verbaler Ersatzstrategien hinzu. Um diese Zweideutigkeiten effektiv auszuschalten, verwandten Funahashi und Mitarbeiter (1989) in neurophysiologischen Untersuchungen am präfrontalen Kortex von Makaken eine okulomotorische Variante einer verzögerten Antwortaufgabe, das Gedächtnissakkadenparadigma („oculomotor delayed response“). Obwohl das Gedächtnissakkadenparadigma zuvor schon in neurophysiologischen Studien des Frontalen Augenfeldes verwandt wurde, um visuelle neuronale Aktivität von motorischer neuronaler Aktivität zu dissoziieren (Bruce und Goldberg 1985), wurden in der Studie von Funahashi und Mitarbeitern (1989) erstmals explizit räumliche Arbeitsgedächtnisfunktionen mit okulomotorischen Paradigmen untersucht. Kurze Zeit darauf wurde das Paradigma erstmals in einer Studie an Patienten mit frontalen und parietalen Läsionen verwandt (Pierrot-Deseilligny et al. 1991).

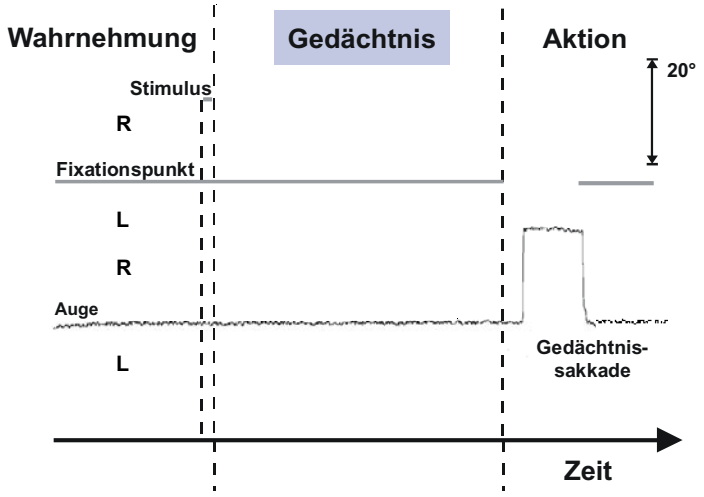

Abb. 4: *Das Gedächtnissakkadenparadigma mit (horizontaler) elektrookulographischer Augenbewegungsaufzeichnung*

Korrespondierend zum Wahrnehmungs-Aktions-Kreis (Abb. 2) besteht das Paradigma aus drei Phasen (Abb. 4). In der *Wahrnehmungsphase* fixiert der Proband in absoluter Dunkelheit einen zentralen Lichtpunkt. Ein weiterer (Stimulus-) Lichtpunkt wird kurz in einer unvorhersagbaren Position des Gesichtsfeldes präsentiert, während der Proband weiterhin den zentralen Lichtpunkt fixiert. Während der *Gedächtnisphase* fixiert der Proband weiterhin den zentralen Lichtpunkt. Das Erlöschen des zentralen Lichtpunkts am Ende der Gedächtnisphase bedeutet den Beginn der *Aktionsphase* und ist das Signal für den Probanden eine möglichst präzise Augenbewegung (Gedächtnissakkade) zu der erinnerten Position des Stimulus auszuführen. Liegen keine perzeptuellen und/oder okulomotorischen Defizite vor, hängt die Präzision der Gedächtnissakkade allein von der Qualität des räumlichen Arbeitsgedächtnisses ab. Umgekehrt kann aus der Präzision der Gedächtnissakkade direkt auf die Güte von Arbeitsgedächtnis geschlossen werden.

Gegenüber anderen nicht-okulomotorischen Tests für räumliches Arbeitsgedächtnis bietet dieses Paradigma einige wichtige Vorteile. (I) Es ist einfach zu verstehen und somit auch für Patienten mit kognitiven Defiziten ohne längere Vorbereitung durchführbar. (II) Die Koordinaten des retinalen Abbilds des räumlichen Stimulus und der korrespondierenden Gedächtnissakkade sind identisch. Das heißt, es gibt eine direkte räumliche Eins-zu-eins-Übersetzung von Wahrnehmung und Aktion. Informationsverluste, z.B. durch Transfer in eine verbale oder handmotorische Aktion, entstehen nicht. (III) Die resultierenden Variablen (Amplituden) sind stetig und nicht diskret. Im Gegensatz zu vielen neuropsychologischen Tests („x Fehler bei x trials“) ist es möglich, mit vergleichsweise wenigen trials pro Proband und vergleichsweise wenigen Probanden pro Studie statistisch valide Durchschnittswerte zu berechnen. „Schwelleneffekte“ treten nicht auf. Schließlich spielen variable, d.h. zufällige, Fehler für die Beurteilung räumlicher Selektivität neuronaler Aktivität während Arbeitsgedächtnisaufgaben eine wichtige Rolle (Compte et. al. 2000). Korrelationen zwischen Verhalten und neuronaler Aktivität bzw. Dysfunktion sind also auf stetige behaviorale Variablen angewiesen. (IV) Verbale Ersatzstrategien scheinen für das Verhalten im Gedächtnissakkadenparadigma keine bedeutsame Rolle zu spielen. Es scheint nicht möglich zu sein, in einem absolut dunklen Raum ohne jede weiteren räumlichen Referenzpunkte eine Position im Gesichtsfeld, z.B. „12,5° nach horizontal rechts“ so verbal zu kodieren, dass dies für eine präzise Augenbewegung ausreichen würde. Dies wird auch dadurch belegt, dass Gedächtnissakkaden von Menschen und Affen mit vergleichbarer Präzision ausgeführt werden (Gnadt et al. 1991). (V) Augenbewegungsaufzeichnungen sind vergleichsweise unaufwendig durchzuführen.

Sämtliche in dieser Habilitationsschrift zusammengefassten Experimente sind mit einfachen oder modifizierten Varianten des Gedächtnissakkadenparadigmas durchgeführt worden. Augenbewegungen wurden entweder elektro- oder infrarotokulographisch aufgezeichnet. Das Prinzip der Elektrookulographie beruht auf der Existenz eines elektrischen Potentials zwischen Hornhaut und Netzhaut. Zeichnet man dieses Potential durch Elektroden neben den Augen auf, ändert sich die Größe des aufgezeichneten Potentials mit dem Abstand der Hornhaut zur Elektrode. Die resultierenden Potentialschwankungen lassen sich nach Eichung des Aufzeichnungssystems direkt in Augenbewegungen mit bestimmten Amplituden umrechnen. Bei der Infrarotokulographie wird das Auge mit einer Infrarotlichtquelle angeleuchtet. Das Licht wird von Pupille und Iris unterschiedlich stark und, je nach Augenposition, in unterschiedliche Richtungen reflektiert. Die reflektierte Pupillen-Iris-Grenze wird mit einer Infrarotkamera aufgezeichnet und dieses Signal dann als Augenbewegung ausgewertet. Beide Methoden sind einfach, risikofrei und mit nur minimalen Belastungen für die Probanden bzw. Patienten verbunden.

2 Fragestellungen

2.1 Die Bedeutung der Verhaltensrelevanz für den Zugang zum räumlichen Arbeitsgedächtnis

Hintergrund

Es besteht weitgehend Konsens darüber, dass sowohl die Phonologische Schleife, als auch der Visuospatiale Skizzenblock innerhalb des Arbeitsgedächtnisses eine sehr begrenzte Speicherkapazität haben (Baddeley 1986, 1996, Cowan 1998). Aktuelle Studien sprechen dafür, dass die Kapazität des Visuospatialen Skizzenblocks auf vier items beschränkt sein könnte (Luck und Vogel 1997). Angesichts der Fülle und Komplexität perzeptueller Informationen mit der wir im Alltag konfrontiert sind, erscheint es also plausibel, Aufmerksamkeitsmechanismen zu postulieren, die den Zugang zum Arbeitsgedächtnis kontrollieren und nur den aktuell verhaltensrelevanten Informationen Zugang gewähren (Desimone 1996, Miller 1999).

Tatsächlich konnte in neurophysiologischen Studien nachgewiesen werden, dass neuronale Aktivität während der Gedächtnisphase einer Arbeitsgedächtnisaufgabe im Dorsolateralen Präfrontalen Kortex von Makaken, einem wichtigen anatomischen Substrat des räumlichen Arbeitsgedächtnisses (siehe 2.3, 3.3, 4.3), selektiv für verhaltensrelevante visuelle Informationen auftritt (Rainer et al. 1998). Es wurde weiter spekuliert, dass, auf neuronaler Ebene, der Zugang verhaltensrelevanter Informationen zu den anatomischen Substraten von Arbeitsgedächtnis durch „top-down"-Aufmerksamkeitsmechanismen kontrolliert werde (Desimone 1996, Rainer et al. 1998, Miller 1999).

Erstaunlicherweise fehlen jedoch bisher behaviorale Belege für solche Selektionsmechanismen beim Menschen. Im Gegenteil, die Ergebnisse bisher durchgeführter psychologischer Studien scheinen dafür zu sprechen, dass attentionale Mechanismen den Zugang zu Arbeitsgedächtnis nicht effektiv kontrollieren und dass visuelle Informationen möglicherweise einen „obligaten" Zugang zum Visuospatialen Skizzenblock haben könnten (Logie 1986, Toms et al. 1994, Hole 1996, Quinn und McConnell 1996). In diesen Studien wurde während der Gedächtnisphase visuell-räumlicher Arbeitsgedächtnisaufgaben verhaltensirrelevante visuell-räumliche Informationen präsentiert, die retroaktiv mit dem Behalten der eigentlich zu erinnernden Informationen interferierten. So wurden zum Beispiel in der Arbeit von Hole (1996) Normalpersonen aufgefordert, die Distanz eines Punktepaars über ein delay von fünf Sekunden zu erinnern und anschließend zu entscheiden, ob die Distanz eines weiteren Punktepaars mit der initialen Distanz übereinstimmte oder verschieden war. Die Präsentation

eines von vorneherein als irrelevant kenntlichen weiteren (Distraktor-) Punktepaars während des delays führte zu einer signifikanten Beeinträchtigung der Retention der Distanz des ersten Punktepaars.

Experiment

Bislang gibt es also keinen behavioralen Beleg für die Existenz attentionaler Selektionsmechanismen für den Visuospatialen Skizzenblock, auf deren Vorhandensein man jedoch aus den oben erwähnten neurophysiologischen Studien schließen muss. Wir haben deshalb die Rolle der Verhaltensrelevanz für den Zugang zum visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis mit einer neuen Variante des Gedächtnissakkadenparadigmas untersucht, die wir „delayed distracted response“ genannt haben.

Gesunden Versuchspersonen wurden im Abstand von zwei Sekunden zwei räumliche Stimuli in unterschiedlichen und unvorhersagbaren horizontalen Positionen des Gesichtsfelds präsentiert, während sie einen zentralen Lichtpunkt fixierten. Nach einem delay von weiteren 3 Sekunden ertönte ein akustisches Signal (ein oder zwei kurze Pieps in pseudorandomisierter Reihenfolge), der zentrale Lichtpunkt erlosch und die Probanden führten eine Gedächtnissakkade aus. Zwei Gruppen von je zehn gesunden Normalpersonen wurden in zwei Konditionen getestet: (I) In der RELEVANT-Kondition wurden die Probanden instruiert, die Position *beider* räumlicher Stimuli zu erinnern und im Falle eines Pieps eine präzise Augenbewegung zu der erinnerten Position des ersten Stimulus auszuführen, und im Falle zweier Pieps eine präzise Augenbewegung zu der erinnerten Position des zweiten Stimulus. In der RELEVANT-Kondition waren also sowohl der erste als auch der zweite räumliche Stimulus verhaltensrelevant, bis das akustische Signal darüber entschied, zu welcher Stimulusposition eine Gedächtnissakkade durchgeführt werden musste. (II) In der IRRELEVANT-Kondition wurden zwar dieselben Stimuli benutzt, die Probanden wurden aber instruiert, *nur den ersten* Stimulus zu erinnern und, unabhängig von dem zweiten Stimulus und dem akustischen Signal, jeweils eine präzise Augenbewegung zu der erinnerten Position des ersten Stimulus durchzuführen. Somit war in der IRRELEVANT-Kondition der erste Stimulus verhaltensrelevant und der zweite Stimulus nur passiv wahrzunehmen, das heißt verhaltensirrelevant. Die RELEVANT- und IRRELEVANT-Konditionen waren also perzeptuell identisch und unterschieden sich lediglich durch die behaviorale Relevanz des zweiten räumlichen Stimulus. Wir untersuchten die Präzision der Gedächnissakkaden zu der erinnerten Position des ersten Stimulus als Funktion der Verhaltensrelevanz des zweiten Stimulus. Ziel des Experiments war es, aus möglichen Unterschieden der Präzision von Sakkaden zu der erinnerten Position des

ersten Stimulus auf das Vorhandensein attentionaler Selektionsmechanismen für visuell-räumliches Arbeitsgedächtnis zurückzuschließen.

2.2 Zeitgrenzen des räumlichen Arbeitsgedächtnisses

Hintergrund

Obwohl die Begriffe „Kurzzeitgedächtnis“ und „Arbeitsgedächtnis“ heute weitgehend synonym gebraucht werden (s. 1.2), ist die Literatur überraschend arm an Versuchen, die Zeitstabilität von Kurzzeit- oder Arbeitsgedächtnis genauer zu bestimmen. Ein bis heute einflussreiches Experiment hierzu wurde von Peterson und Peterson (1959) durchgeführt. Probanden wurden aufgefordert, drei Konsonanten über ein variables delay zu erinnern, das mit einer verbalen (Distraktions-) Aufgabe gefüllt wurde. Die Autoren fanden ein nahezu perfektes Erinnern nach delays von drei Sekunden und ein rasches Vergessen bei längeren delays, das asymptotisch ein Maximum bei delays von 15 bis 18 Sekunden Länge erreichte (Peterson und Peterson 1959). Die postulierte Zeitgrenze für Kurzzeitgedächtnis von einigen zehn Sekunden schien gut mit den „Langzeit“-Gedächtnisdefiziten von Patienten mit Temporallappenläsionen (s. 2.4, 3.4, 4.4) zusammenzupassen, deren Defizite sich nach Gedächtnisphasen von einigen zehn Sekunden bemerkbar machten (Atkinson und Shiffrin 1968). Vergleichbare Versuche für den Visuospatialen Skizzenblock wurden selten und mit sehr unterschiedlichen Stimuli durchgeführt, mit sich oft widersprechenden Ergebnissen. So fand Hole (1996) in der bereits unter 2.1 erwähnten Arbeit, dass die Fähigkeit von Normalpersonen die Distanz eines Punktepaars über delays von bis zu 30 Sekunden zu erinnern linear mit der Länge des delays abnahm. Hingegen fanden z. B. Magnussen und Mitarbeiter (1991) eine perfekte Gedächtnisleistung für visuelles Material bei vergleichbaren delays. Es erstaunt somit nicht, dass zumindest für den Visuospatialen Skizzenblock der Begriff des Arbeitsgedächtnisses für Gedächtnisaufgaben mit delays von einigen zehn Sekunden (Goldman-Rakic 1996) bis zu einigen zehn Minuten verwandt wird (Glassman et al. 1998).

Auf behavioraler Ebene konnte jedoch für Affen gezeigt werden, dass die Präzision von Gedächtnissakkaden mit zunehmender Länge des delays abnimmt. Offensichtlich kommt es zu einem „Vergessen“ der exakten Stimulusposition innerhalb des Visuospatialen Skizzenblocks (Funahashi et al. 1989, 1993, Gnadt et al. 1991, White et al. 1994). Das längste in diesen Studien verwandte delay betrug sechs Sekunden. Auch für experimentelle neuronale Netzwerke, die im Computer räumlich selektive neuronale Aktivität im Dorsolateralen Präfrontalen Kortex von Primaten simulieren, konnte gezeigt werden, dass es mit zunehmendem delay zu einem Verlust an räumlicher Selektivität kommt (Compte et al. 2000). Diese Experimente lassen also zumindest für Primaten den Schluss zu, dass Rauminformationen innerhalb des Visuospatialen Skizzenblocks eine nur sehr begrenzte Zeitstabilität haben könnten, die im Bereich von einigen Sekunden zu liegen scheint. Andererseits kontrastiert die beschriebene

rasch progrediente Präzisionsabnahme mit Alltagsanforderungen, in denen Affen oder Menschen dauernd mit potentiell verhaltensrelevanten Rauminformationen konfrontiert werden, von denen oft nicht vorhergesagt werden kann, *wann* mit einer Aktion auf sie reagiert werden muss, und die oft wesentlich länger als nur einige Sekunden erinnert werden müssen. Eine einfache weitere Extrapolierung der Präzisionsabnahme von Gedächtnissakkaden, d.h. des Informationsverlustes im Visuospatialen Skizzenblock, auf längere delays ist also nicht vereinbar mit den Erfordernissen unserer Umwelt. Konsequenterweise erscheint ein, wie auch immer gearteter, Übergang zu einer (zeit-) stabileren Form von Gedächtnis wahrscheinlich. Der Übergang von labileren zu stabileren Formen von Gedächtnis wird seit den Arbeiten von Müller und Pilzecker (1900) allgemein als Konsolidierung bezeichnet (Squire 1987, De Zazzo und Tully 1995, Dudai 1996) und kann dazu benutzt werden, die Dauer von Kurzzeitgedächtnis zu definieren (Fuster 1995, Shadmehr und Brashers-Krug 1997).

Experiment

Bislang ist der exakte zeitliche Zusammenhang zwischen Präzision von Gedächtnissakkaden und längeren delays noch nicht untersucht. Hier haben wir deshalb die Zeitstabilität von Rauminformationen innerhalb des Arbeitsgedächtnisses und einen möglichen Übergang zu einer zeitstabileren Raumrepräsentation mit einer neuen Variante des Gedächtnissakkadenparadigmas untersucht, in der wir verschieden lange delays von bis zu 30 Sekunden Dauer verwandt haben.

Sechzehn gesunde Versuchspersonen führten ein Gedächtnissakkadenparadigma aus, in dem, neben den Stimuluspositionen, das delay in pseudorandomisierter Weise zwischen 0.5, 5, 10, 15, 20, 25 und 30 Sekunden variiert wurde. Weil der Zeitpunkt, zu dem der zentrale Fixationspunkt erlosch, nicht vorhersagbar war, war ein kontinuierliches Bemühen um die Erinnerung der exakten Stimulusposition erforderlich. Da das Experiment in absoluter Dunkelheit durchgeführt wurde, hatten die Probanden keine Rückinformation über die Präzision ihrer Gedächtnissakkaden und Lerneffekte wurden minimiert. Eventuell dennoch auftretende Lerneffekte wurden durch das pseudorandomisierte Versuchsdesign gleichmäßig auf alle verwandten delays verteilt. Delay-abhängige Unterschiede in der Präzision von Gedächtnissakkaden waren deshalb in erster Linie auf delay-abhängige Unterschiede in der Stabilität der Rauminformation innerhalb des Visuospatialen Skizzenblocks zu beziehen. Unsere Hypothese war, dass ein Übergang von einer initialen labilen Arbeitsgedächtnisrepräsentation zu einer zeitstabileren Raumrepräsentation notwendigerweise auch zu einer Stabilisierung der Fehler von Gedächtnissakkaden führen müsse.

2.3 Kortikale Substrate des räumlichen Arbeitsgedächtnisses

Hintergrund

Seit den frühen Arbeiten von Jacobsen in den 30er Jahren des letzten Jahrhunderts ist bekannt, dass Primaten mit präfrontalen Läsionen Defizite in Aufgaben zeigen, die das kurzfristige Erinnern einer Stimulusposition erfordern (Jacobsen 1936). Anfang der 70er Jahre des letzten Jahrhunderts gelang es dann Fuster und Alexander als mutmasslichem Substrat von räumlichem Arbeitsgedächtnis räumlich selektive neuronale Aktivität während der Gedächtnisphase einer handmotorischen „delayed response" Aufgabe (siehe 1.3) im Dorsolateralen Präfrontalen Kortex (DLPFC) von Affen nachzuweisen (Fuster und Alexander 1971, Fuster 1973). In demselben Areal lässt sich vergleichbare räumlich-selektive neuronale Aktivität während des delays einer Gedächtnissakkadenaufgabe ableiten (Funahashi et al. 1989, 1990, 1993b, Chafee und Goldman-Rakic 1998). Obwohl der Nachweis solcher neuronaler Aktivität die Hypothese einer essentiellen Rolle des DLPFC für räumliches Arbeitsgedächtnis stützt, konnte mit denselben Paradigmen vergeichbare neuronale Aktivität in anderen kortikalen Arealen nachgewiesen werden, insbesondere im Frontalen Augenfeld (frontal eye field, FEF) (Bruce und Goldberg 1985, Funahashi et al. 1989) und im Posterioren Parietalen Kortex (PPC) (Barash et al. 1991a, 1991b, Colby et al. 1996, Chafee und Goldman-Rakic 1998).

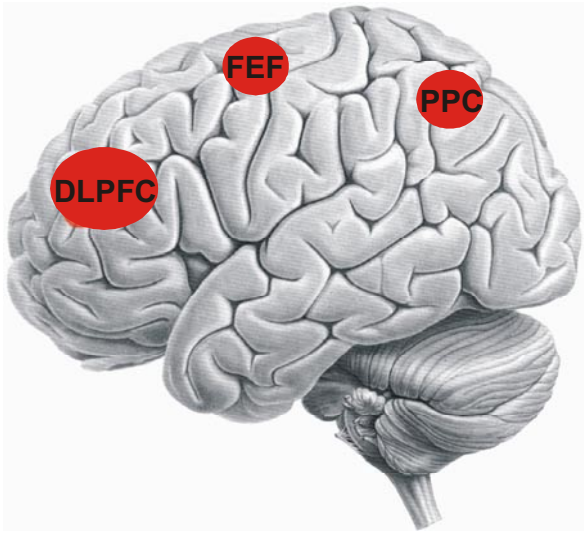

Abb. 5: *Lokalisation von DLPFC, PPC und FEF beim Menschen*

Auch subkortikale Neurone in verschiedenen Arealen der Basalganglien zeigen delay-Aktivität (Hikosaka et al. 2000). Konsequenterweise wurde wiederholt postuliert, dass räumliches Arbeitsgedächtnis, bzw. die korrekte Durchführung von Gedächtnissakkaden, von einem ausgedehnten kortiko-subkortikalen Netzwerk abhänge, dessen kortikale Komponenten

zumindest den DLPFC, PPC und das FEF umfassten (Funahashi et al. 1989, Chafee und Goldman-Rakic 1998, 2000). Diese Hypothese wird auch durch die Befunde funktioneller Bildgebung beim Menschen gestützt, die Aktivierungen aller drei sowie weiterer Areale in Gedächtnissakkadenparadigmen (Sweeney et al. 1996, O'Sullivan et al. 1995) und nicht-okulomotorischen räumlichen Arbeitsgedächtnisaufgaben gezeigt hat (Owen et al. 1998). Es muss also die Frage gestellt werden, inwieweit Änderungen neuronaler Aktivität in diesen Regionen auf klar abgrenzbare kognitive Teilfunktionen während einer Arbeitsgedächtnisaufgabe zurückzuführen sind, oder ob räumliches Arbeitsgedächtnis eine „emergente", d.h. zusammenfassende Leistung aller anatomischen Komponenten des Netzwerks ist (Funahashi et al. 1989, Chafee und Goldman-Rakic 1998, 2000, Quintana und Fuster 1999, Duncan und Owen 2000, Haxby et al. 2000).

Bezüglich der Interaktion zwischen FEF und DLPFC im Kontext einer Gedächtnissakkadenaufgabe ist allgemein akzeptiert, dass die *prämotorische* Kontrolle von Gedächtnissakkaden durch das FEF erfolgt (Bruce und Goldberg 1985, Bruce et al. 1985, Deng et al. 1986, Funahashi et al. 1989, Rivaud et al. 1994, Dias et al. 1995, Dias und Segraves 1999, Sommer und Tehovnik 1997). Die Rolle der (nahezu identischen) räumlich selektiven neuronalen Aktivität *während des delays* vor Durchführung einer Gedächtnissakkade ist jedoch unklar. Funahashi und Mitarbeiter (1989) spekulierten, dass Neurone im DLPFC vornehmlich die räumlichen Attribute des Stimulus kodierten, wohingegen Neurone im FEF in erster Linie die räumlichen Attribute der (okulo-) motorischen Antwort auf diesen Stimulus repräsentierten. Eine Hypothese, die durch eine nachfolgende Studie gestützt wurde, in der neuronale Aktivität im DLPFC während einer Gedächtnissakkadenaufgabe abgleitet wurde, in der die räumlichen Koordinaten von Stimulus und korrespondierender Augenbewegung dissoziiert wurden (Funahashi et al. 1993b). Tatsächlich sprechen die Befunde analoger Experimente mit handmotorischen Antworten auf räumliche Stimuli für die Existenz eines rostrokaudalen „präfronto-prämotorischen Gradienten" in dem der DLPFC in erster Linie Wahrnehmungsinhalte und der prämotorische Kortex in erster Linie die korrespondierenden motorischen Antworten während der Gedächtnisphase einer räumlichen Arbeitsgedächtnisaufgabe kodiert (Di Pellegrino und Wise 1991, 1993). Bisherige Läsionsstudien haben diese Hypothese weder stützen noch verwerfen können, da Gedächtnissakkaden nach Läsionen bzw. Inaktivierungen sowohl des DLPFC (Pierrot-Deseilligny et al. 1991, 1993, Sawaguchi und Goldman-Rakic 1991, Funahashi et al. 1993a) als auch des FEF in ihrer Präzision gestört sind (Deng et al. 1986, Funahashi et al. 1993a, Rivaud et al. 1994, Dias et al. 1995, Sommer und Tehovnik 1997, Dias und Segraves 1999).

Vergleichbare Unklarheiten bestehen bezüglich der Interaktion von DLPFC und PPC während räumlicher Arbeitsgedächtnisaufgaben. Angesichts der engen und ausgedehnten anatomischen Verbindungen zwischen beiden Regionen (Petrides und Pandya 1984, Cavada und Goldman-Rakic 1989a, Schwartz und Goldman-Rakic 1984) sind die oben erwähnten neurophysiologischen Ähnlichkeiten zwischen beiden Regionen nicht überraschend. Chafee und Goldman-Rakic (1998) fanden in einer Studie, in der neuronale Aktivität im DLPFC und PPC jeweils einer Affen-Hemisphäre mit identischer Methodik verglichen wurde, sogar *„evidence for a faithful duplication of receptive field properties and virtually every other dimension of task-related activity when parietal and prefrontal cortex are recruited to a common* (memory-guided saccade) *task."* Die Autoren konnten in einer weiteren Studie zeigen, dass ein jeweils vergleichbar großer Anteil an Neuronen (71 bzw. 76 %) in beiden Arealen seine Aktivität während des delays einer Arbeitsgedächtnisaufgabe ändert, wenn das jeweils andere Areal durch Kühlung reversibel inaktiviert wird (Chafee und Goldman-Rakic 2000). Diese Ergebnisse sprächen für eine nicht-hierarchische, parallele und reziproke Kooperation beider Areale während räumlicher Arbeitsgedächtnisaufgaben (Chafee und Goldman-Rakic 1998, 2000). Die behavioralen Effekte einer solchen Kühlung, d.h. ihre Effekte auf die Genauigkeit von Gedächtnissakkaden, waren jedoch nach Kühlung des DLPFC wesentlich ausgeprägter als nach Kühlung des PPC (Chafee und Goldman-Rakic 2000). Auch war bereits in früheren Arbeiten mit nicht-okulomotorischen Paradigmen nachgewiesen worden, dass Arbeitsgedächtnisdefizite nach Kühlung des DLPFC mit der Länge des delays zunehmen, nach Kühlung des PPC aber nicht (Quintana und Fuster 1993). Zusammengefasst scheinen diese behavioralen Resultate trotz der Einzelzell-Befunde dafür zu sprechen, dass innerhalb der Interaktion des PPC und DLPFC die mnestischen Funktionen im engeren Sinne eher durch den DLPFC wahrgenommen werden. Darüber hinaus erscheint es durchaus möglich, dass zwar beide Areale essentielle Funktionen im Rahmen einer Arbeitsgedächtnisaufgabe wahrnehmen, dass aber diese Funktionen für unterschiedliche Zeitpunkte des delays relevant sind. Da alle zur Verfügung stehenden Techniken der reversiblen Inaktivierung (Kühlung, Injektion von Rezeptorantagonisten) alle Phasen einer Gedächtnisaufgabe betreffen, kann diese Frage mit solchen Methoden nicht beantwortet werden. Angesichts der reziproken Verbindungen beider Areale ist es weiterhin denkbar, dass sich die Quellen neuronaler Aktivität während des delays verschieben und die räumlich selektive delay-Aktivität eines DLPFC- oder PPC-Neurons zu einem bestimmten Zeitpunkt des delays eine aktive Rolle des Areals anzeigt, zu einem anderen jedoch feedback-Prozesse aus anderen Arealen wiederspiegelt. Jedenfalls zeigt magnetoenzephalographisch aufgezeichnete neuronale Aktivität während einer Gedächtnissakkadenaufgabe eine erhebliche zeitliche und räumliche Dynamik während des delays (Okada und Salenius 1998).

Experimente

Die im folgenden skizzierten Experimente untersuchen zum einen mögliche Unterschiede zwischen Raumrepräsentationen im FEF und DLPFC, zum anderen mögliche Unterschiede zwischen der Rolle des PPC und DLPFC während des delays einer räumlichen Arbeitsgedächtnisaufgabe. Es wurden sowohl Patienten mit fokalen zerebralen Läsionen, als auch Gesunde untersucht.

In einer ersten Studie wurden drei Patienten mit unilateralen ischämischen Läsionen des FEF, drei Patienten mit unilateralen Läsionen des FEF und DLPFC und zehn gesunde Kontrollpersonen mit einem Gedächtnissakkadenparadigma mit einem zweisekündigen delay untersucht. Wir untersuchten die Auswirkungen der Läsionen auf den systematischen Fehler (d.h. Hypometrie oder Hypermetrie von Sakkaden) und variablen Fehler (d.h. Streuung der Sakkadenendpunkte) von Gedächtnissakkaden. Behaviorale Studien und Studien mit neuronalen Netzwerken hatten zuvor gezeigt, dass diese beiden Fehlertypen weitgehend unabhängig voneinander auftreten und dass ihnen möglicherweise unterschiedliche neuronale Prozesse zugrunde liegen (White et al. 1994, Compte et al. 2000). Aus möglichen unterschiedlichen Effekten von FEF- bzw. DLPFC-Läsionen auf diese Fehlertypen wollten wir auf mögliche Unterschiede zwischen den Raumrepräsentationen in beiden Arealen zurückschließen.

In einer zweiten Studie hatten wir Gelegenheit, einen Patienten mit einer unilateralen fokalen und höchst selektiven Läsion des FEF und eine Gruppe von zwölf gesunden Kontrollpersonen mit weiteren Paradigmen zu untersuchen. Neben nicht-mnemonischen Paradigmen liessen wir ein Gedächtnissakkadenparadigma mit verschieden langen delays (eine und sieben Sekunden) und eine räumliche Arbeitsgedächtnisaufgabe mit einer handmotorischen Antwort (sieben Sekunden delay) durchführen, um mögliche Gedächtnisfunktionen des FEF näher zu charakterisieren.

In einer dritten Studie ließen wir gesunde Normalpersonen Gedächtnissakkaden mit einem dreisekündigen delay durchführen. Währen des delays stimulierten wir mit repetitiver transkranieller Magnetstimulation (TMS) für 500 Milisekunden (20 Hertz, etwas oberhalb der individuell bestimmten motorischen Schwelle) entweder über dem DLPFC, dem PPC oder über dem motorischen Handareal (Kontrollkondition). Die Stimulation über dem DLPFC und PPC wurde 500 Milisekunden nach Beginn des delays durchgeführt. Für den PPC wurde eine zusätzliche Stimulation 50 Milisekunden nach Beginn des delays durchgeführt. Auf diese Weise war es uns möglich, eine „temporäre Läsion“ in den stimulierten Arealen setzen,

d.h. selektiv mit Prozessen während des delays zu interferieren, ohne die Wahrnehmungs- oder okulomotorische Aktionsphase des Gedächtnissakkadenparadigmas zu stören. Wir konnten so mögliche unterschiedliche Beiträge des PPC und DLPFC während des delays einer räumlichen Arbeitsgedächtnisaufgabe untersuchen.

2.4 Kortikale Substrate von zeitstabileren Raumrepräsentationen

Hintergrund

Die von uns erarbeiteten und in 3.2 berichteten Ergebnisse sprechen für eine zeitlich limitierte Raumrepräsentation im Visuospatialen Skizzenblock. Als neuronales Substrat dieses Gedächtnissystems nehmen wir ein anatomisches Netzwerk an, in dem der DLPFC eine zentrale Rolle spielt. Die Frage stellt sich, ob mit dem unter 3.2 gezeigten Wechsel von Arbeitsgedächtnis zu einer zeitstabileren Raumrepräsentation jenseits eines kritischen delays von ungefähr 20 Sekunden auch neue anatomische Substrate verhaltensrelevant werden.

Als potentielles Substrat für die von uns postulierte stabilere Raumrepräsentation nahmen wir den medialen Temporallappen (MTL) an. Dass diese Region eine wichtige Rolle für Gedächtnis spielt, ist seit der Publikation des Falles H.M. bekannt, bei dem wegen einer pharmakoresistenten Epilepsie 1953 eine bilaterale Resektion des MTL vorgenommen wurde (Scoville 1954, Scoville und Milner 1957). Seit dieser Resektion leidet H.M. unter einer schweren retro- und anterograden Amnesie, d.h. H.M. kann sowohl verbales als auch visuelles Material nur für einige Sekunden im Gedächtnis behalten (Milner et al. 1968, Sidman et al. 1968, Wickelgren 1968). So ließen z.B. Sidman und Mitarbeiter (1968) H.M. die Größe eines Rings erinnern und nach einem delay, dass zwischen 0 und 40 Sekunden variiert wurde, zwischen Ringen unterschiedlicher Größe den Richtigen herausfinden. Die Ergebnisse zeigten, dass H.M. durchaus in der Lage war für delays bis zu 16 Sekunden die korrekte Größe des Rings zu erinnern, diese Fähigkeit aber bei delays von 24 Sekunden und länger verlor (Sidman et al. 1968). Weitere Untersuchungen zeigten, dass Vergessen in H.M.s „Kurzzeitgedächtnis“, d.h. während der ersten Sekunden des delays, mit der gleichen Geschwindigkeit wie bei Gesunden verläuft (Wickelgren 1968).

Bei der Interpretation dieser Ergebnisse muss jedoch berücksichtigt werden, dass der MTL eine anatomisch komplexe Hirnregion ist, die neben der Hippokampalen Formation (Hippokampus und Entorhinaler Kortex) auch neokortikale Areale, nämlich den Perirhinalen Kortex (PRC) und den Parahippokampalen Kortex (PHC), umfasst (Van Hoesen 1995, Amaral 1999) (s. Abb. 6, nächste Seite). Eine kürzlich durchgeführte kernspintomographische Studie bestätigte, dass H.M.s Läsion nicht auf die Hippokampale Formation beschränkt ist, sondern auch angrenzende neokortikale Areale miteinbezieht (Corkin et al. 1997). Das heißt, dass H.M.s Gedächtnisdefizite, ebenso wie die in nachfolgenden Läsionsstudien gefundenen Raumgedächtnisdefizite von Patienten mit größeren MTL-Läsionen (Smith und Milner 1981,

1989, Rains und Milner 1994, Owen et al. 1995, 1996, Abrahams et al. 1997), nicht zwanglos auf eine Läsion der Hippokampalen Formation zu beziehen sind.

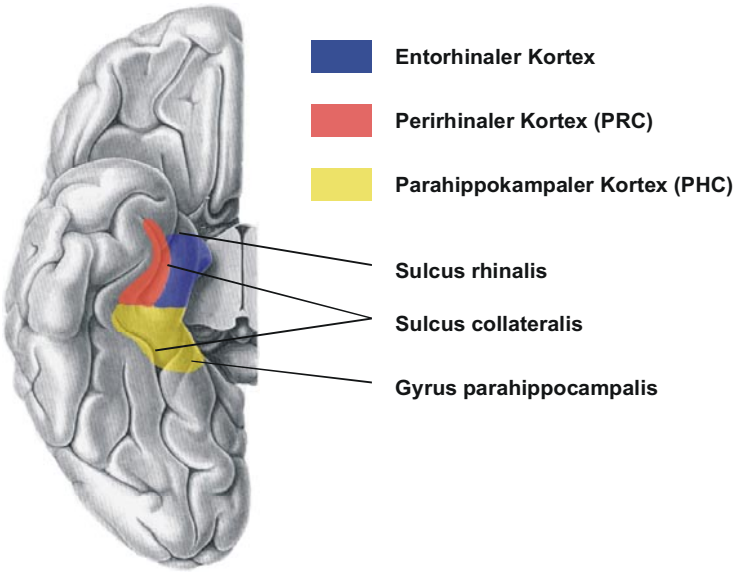

Abb. 6: *Lokalisation von MTL-Subregionen beim Menschen*

Tatsächlich haben Läsionsstudien an Affen gezeigt, dass der PRC und PHC nicht nur eine wichtige Relaisposition zwischen Hippokampaler Formation und weiter entfernten neokortikalen Arealen im frontalen, parietalen und temporalen Kortex innehaben, sondern auch eigenständige Gedächtnisfunktionen wahrnehmen, die unabhängig von Gedächtnisfunktionen der Hippokampalen Formation zu funktionieren scheinen (Zola-Morgan et al. 1989, Suzuki et al. 1993). Interessanterweise treten Gedächtnisdefizite nach Läsionen in diesen Regionen erst bei delays von etwa 15 Sekunden Dauer auf (Zola-Morgan et al. 1989, Suzuki et al. 1993). Neuroanatomische Studien an Affen sprechen darüber hinaus dafür, dass innerhalb dieser neokortikalen Areale eine weitere Subspezialisierung bestehen könnte. So ist der PRC in erster Linie mit Arealen verbunden, die mit Objekterkennung befasst sind, und der PHC in erster Linie mit Arealen, die Rauminformationen verarbeiten, unter anderem dem PPC und DLPFC (Goldman-Rakic et al. 1984, Selemon und Goldman-Rakic 1988, Cavada und Goldman-Rakic 1989b, Suzuki und Amaral 1994). Eine ähnliche Organisation des menschlichen medialen temporalen Neokortex wird durch funktionell-bildgebende Studien nahegelegt, die Aktivierungen des PHC, nicht des PRC, in Aufgaben nachweisen konnten, in denen die Verarbeitung räumlicher Informationen erforderlich war (Maguire et al. 1998, Epstein und Kanwisher 1998, Epstein et al. 1999). Auch Studien an Patienten mit Läsionen, die den PHC miteinbezogen, zeigten Defizite in Aufgaben, die Navigation in echten oder virtuellen Umgebungen verlangten (Habib und Sirigu 1987, Barrash et al. 2000). Das Studiendesign erlaubte allerdings keine Aussage darüber, ob es sich hierbei um echte Gedächtnisdefizite handelte und ob die gefundenen Defizite tatsächlich auf den PHC zu beziehen waren.

Experimente

Bislang gibt es also keinen eindeutigen Beleg für eigenständige Raumgedächtnisfunktionen neokortikaler Areale innerhalb des menschlichen MTL, die wir als potentielles Substrat der in 2.2, 3.2 und 4.2 postulierten stabileren Raumrepräsentation annehmen. Wir haben daher Raumgedächtnis von Patienten mit fokalen Läsionen verschiedener Subregionen des MTL mit einem Gedächtnissakkadenparadigma untersucht, in dem delays von bis zu 30 Sekunden Länge verwandt wurden.

In einer ersten Studie wurden drei Patienten mit selektiven, post-epilepsiechirurgischen Läsionen der rechten Hippokampalen Formation, fünf Patienten mit Läsionen der rechten Hippokampalen Formation und des angrenzenden Neokortex (d.h. PRC und PHC), sowie zehn gesunde Kontrollpersonen untersucht. Die Abgrenzung von Hippokampaler Formation zu den benachbarten neokortikalen Subregionen wurde anhand von anatomischen Landmarken definiert (Amaral und Insausti 1990, Insausti et al. 1995, Krimer et al. 1997). In beiden Patientengruppen bestand ein vergleichbarer rostrokaudaler Läsionsdurchmesser, mit vergleichbarer Beteiligung der Hippokampalen Formation. Unterschiede im Verhalten zwischen beiden Gruppen sollten also in erster Linie auf der Läsion, bzw. Integrität der neokortikalen MTL-Subregionen beruhen. Es wurde ein Gedächtnissakkadenparadigma verwandt, in dem die Dauer des delays unvorhersagbar zwischen 5, 10, 15, 20, 25 und 30 Sekunden variiert wurde. Darüber hinaus verwandten wir ein einfaches Sakkadenparadigma, in dem keine Gedächtniskomponente vorhanden war („0-Sekunden-delay“), um eventuell vorhandene rein perzeptuelle oder okulomotorische Defizite in den Patientengruppen erkennen zu können.

In einer zweiten Studie wurden drei Patienten mit post-epilepsiechirurgischen Läsionen des rechten PRC untersucht, deren Läsionen den PHC aussparten, drei Patienten mit Läsionen des rechten PRC und PHC, sowie zehn gesunde Kontrollpersonen. Die Abgrenzung von PRC und PHC wurde anhand von anatomischen Landmarken definiert (Amaral und Insausti 1990, Insausti et al. 1995, 1998). In beiden Patientengruppen bestanden ähnliche Läsionsvolumina. Unterschiede im Verhalten zwischen beiden Gruppen sollten also in erster Linie auf der Läsion, bzw. Integrität des PHC beruhen. Es wurden die in der ersten Studie bereits besprochenen Paradigmen verwandt.

3 Originalarbeiten

3.1 Die Bedeutung der Verhaltensrelevanz für den Zugang zum räumlichen Arbeitsgedächtnis

Ploner CJ, Ostendorf F, Brandt SA, Gaymard BM, Rivaud-Péchoux S, Ploner M, Villringer A, Pierrot-Deseilligny C (2001) Behavioural relevance modulates access to spatial working memory in humans. Eur J Neurosci 13:357-363

3.2 Zeitgrenzen des räumlichen Arbeitsgedächtnisses

Ploner CJ, Gaymard B, Rivaud S, Vermersch A-I, Pierrot-Deseilligny C (1998) Temporal limits of spatial working memory in humans. Eur J Neurosci 10:794-797

3.3 Kortikale Substrate des räumlichen Arbeitsgedächtnisses

Ploner CJ, Rivaud-Péchoux S, Gaymard BM, Agid Y, Pierrot-Deseilligny C (1999) Errors of memory-guided saccades in humans with lesions of the frontal eye field and the dorsolateral prefrontal cortex. J Neurophysiol 82:1086-1090

Gaymard B, Ploner CJ, Rivaud-Péchoux S, Gaymard BM, Agid Y, Pierrot-Deseilligny C (1999) The frontal eye field is involved in spatial short-term memory but not in reflexive saccade inhibition. Exp Brain Res 129:288-301

Brandt SA, Ploner CJ, Meyer B-U, Leistner S, Villringer A (1998) Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation over dorsolateral prefrontal and posterior parietal cortex on memory-guided saccades. Exp Brain Res 118:197-204

3.4 Kortikale Substrate von zeitstabileren Raumrepräsentationen

Ploner CJ, Gaymard BM, Ehrlé N, Rivaud-Péchoux S, Baulac M, Brandt SA, Clémenceau S, Samson S, Pierrot-Deseilligny C (1999) Spatial memory deficits in patients with lesions affecting the medial temporal neocortex. Ann Neurol 45:312-319

Ploner CJ, Gaymard BM, Rivaud-Péchoux S, Baulac M, Clémenceau S, Samson S, Pierrot-Deseilligny C (2000) Lesions affecting the parahippocampal cortex yield spatial memory deficits in humans. Cereb Cortex 10:1211-1216

4 Diskussion

4.1 Die Bedeutung der Verhaltensrelevanz für den Zugang zum räumlichen Arbeitsgedächtnis

Zusammenfassung der Ergebnisse

Unser Experiment zeigt, dass das Behalten eines einzelnen räumlichen items im Arbeitsgedächtnis durch ein zweites räumliches item gestört werden kann. Dieser Effekt hängt signifikant ab (I) von der räumlichen Beziehung der beiden items und (II) von der Verhaltensrelevanz des zweiten räumlichen items. So war die Präzision von Gedächtnissakkaden zu der erinnerten Position des ersten räumlichen Stimulus in der RELEVANT-Kondition signifikant beeinträchtigt, wenn nachfolgend ein zweiter *verhaltensrelevanter* Stimulus zwischen Fixationspunkt und der Position des ersten Stimulus präsentiert wurde. Dieser räumlich selektive Interferenzeffekt war in der IRRELEVANT-Kondition nicht nachweisbar, in der der zweite räumliche Stimulus zwar wahrgenommen, aber *verhaltensirrelevant* war. Auf behavioraler Ebene belegen diese Ergebnisse die Bedeutung der Verhaltensrelevanz für den Zugang zum räumlichen Arbeitsgedächtnis des Menschen, das, zumindest in diesem Experiment, effektiv verhaltensrelevante Informationen zu selektionieren scheint.

Diskussion der Ergebnisse

Seit den Arbeiten von Georg Müller und Alfons Pilzecker (1900) ist bekannt, dass interpolierte Aufmerksamkeits- oder Gedächtnisaufgaben das Behalten zu erinnernder verbaler Informationen beeinträchtigen. Der heute in der psychologischen und physiologischen Literatur für dieses Phänomen allgemein übliche Begriff der „Retroaktiven Interferenz“ geht auf diese beiden Autoren zurück. Müller und Pilzecker konnten darüberhinaus zeigen, dass retroaktive Interferenz zeitabhängig ist und dass verbale Gedächtnisinhalte insbesondere in den Sekunden nach ihrem Erwerb besonders leicht durch retroaktive Interferenz störbar sind. Diese mehrsekündige Phase besonderer Vulnerabilität würde heute unter den Begriff des Arbeitsgedächtnisses fallen. Tatsächlich haben psychologische Studien in den letzten zwei Jahrzehnten analoge Mechanismen für den Visuospatialen Skizzenblock zeigen können. So wird das Behalten visuell-räumlicher items im Arbeitsgedächtnis signifikant durch interpolierte Aufmerksamkeitsaufgaben (Beech 1984, Logie 1986, Logie et al. 1990), durch zusätzlich zu erinnernde visuell-räumliche items (Logie et al. 1990, Hole 1996) oder durch die Präsentation irrelevanter visuell-räumlicher Informationen während der Gedächtnisphase beeinträchtigt (Logie 1986, Toms et al. 1994, Hole 1996, Quinn und McConnell 1996). Da Funktionen der

Phonologischen Schleife durch dieselben Manipulationen nicht gestört wurden, konnten unspezifische „arousal“-Störeffekte durch die interpolierten Zweitaufgaben mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden. Es wurde konsequenterweise postuliert, dass der Visuospatiale Skizzenblock in erster Linie ein passiver Speicher für visuell-räumliche Wahrnehmungsinhalte sei, zu dem auch verhaltensirrelevante Informationen einen obligaten Zugang hätten. Aufmerksamkeitsmechanismen würden den Zugang zum Arbeitsgedächtnis nicht effektiv kontrollieren (Logie 1986, Toms et al. 1994, Hole 1996, Quinn und McConnell 1996). Bei der Interpretation dieser Ergebnisse muss aber berücksichtigt werden, dass die interpolierten Zweitaufgaben während der Gedächtnisphase einer Arbeitsgedächtnisaufgabe zwar vom Untersucher als „irrelevant“ bezeichnet werden mögen, dass der Proband aber durchaus trotzdem seine Aufmerksamkeit auf dieses „irrelevante“ Material richten kann. So kann der Proband z.B. das „irrelevante“ Material aufmerksam mit Augenbewegungen durchmustern. Unsere Ergebnisse widersprechen den Ergebnissen dieser Studien und zeigen, mit einem Paradigma, das Augenbewegungen während der Gedächtnisphase kontrolliert, dass verhaltensrelevante Informationen für Arbeitsgedächtnis effektiv selektiert werden, während verhaltensirrelevante Informationen herausgefiltert werden. Da gezeigt werden konnte, dass Augenbewegungen mit der Verarbeitung visuell-räumlicher Informationen interferieren können (Baddeley 1986), liegt eine mögliche Erklärung für die Diskrepanz zwischen den psychologischen Studien und unseren Ergebnissen in der fehlenden Kontrolle für Augenbewegungen in den psychologischen Studien. Diese Hypothese wird auch durch die enge Kopplung von Augenbewegungen und räumlicher Aufmerksamkeit gestützt, die sowohl behavioral (Kowler et al. 1995, Deubel und Schneider 1996, McPeek et al. 1999) als auch bezüglich der anatomischen Substrate zu bestehen scheint (Kustov und Robinson 1996, Corbetta et al. 1998).

Neurophysiologische Studien an Makaken haben gezeigt, dass neuronale Aktivität im Dorsolateralen Präfrontalen Kortex (DLPFC), einem wichtigen anatomischen Substrat für Arbeitsgedächtnis (s. 2.3, 3.3, 4.3), während der Gedächtnisphase einer Arbeitsgedächtnisaufgabe nicht durch verhaltensirrelevante visuelle oder räumliche Stimuli unterbrochen wird (Di Pellegrino und Wise 1993, Miller et al. 1996). Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass die Aktivität dieser Neurone selektiv für verhaltensrelevante visuelle Informationen auftritt (Rainer et al. 1998). Im DLPFC wurde zwar auch neuronale Aktivität durch verhaltensirrelevante visuell-räumliche Stimuli beobachtet (Mikami et al. 1982, Suzuki und Azuma 1983, Boch und Goldberg 1989, Tanila et al. 1992), diese trat jedoch in Neuronen auf, die keine Aktivität während der Gedächtnisphase einer Arbeitsgedächtnisaufgabe zeigten (Funahashi et al. 1990, Carlson et al. 1997). Auch die Präsentation von einfachen, nicht zu erinnernden visuell-räumlichen Informationen innerhalb der „memory fields“ von DLPFC-Neuronen, die Aktivi-

tät während des delays von Arbeitsgedächtnisaufgaben zeigen, führt offensichtlich zu keiner Aktivitätsänderung dieser Neurone (Funahashi et al. 1990). Insgesamt sprechen diese Befunde also dafür, dass die neuronalen Substrate von Arbeitsgedächtnis selektiv verhaltensrelevante Informationen repräsentieren und dass Wahrnehmung und Gedächtnis von visuell-räumlichen Informationen in getrennten Neuronenpopulationen organisiert sind. Unsere Ergebnisse zeigen erstmals die behaviorale Bedeutung dieser neurophysiologischen Befunde und belegen die Existenz attentionaler Selektionsmechanismen für den Visuospatialen Skizzenblock beim Menschen.

4.2 Zeitgrenzen des räumlichen Arbeitsgedächtnisses

Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Gedächtnissakkaden der in unserem Experiment untersuchten 16 Probanden zeigten eine rasche Präzisionsabnahme mit zunehmendem delay. Dieser Prozess war jedoch (I) zeitlich limitiert und (II) zumindest partiell reversibel. So nahm die Streuung der Gedächtnissakkadenendpunkte von 0.5 Sekunden delay bis zu einem Maximum bei 20 Sekunden delay linear und signifikant zu, und nahm dann von 20 Sekunden delay bis zu 30 Sekunden delay wieder signifikant ab. Die resultierende biphasische Beziehung zwischen Länge des delays und Güte der visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisrepräsentation ist vereinbar mit der Hypothese einer Zeitgrenze von ungefähr 20 Sekunden für den Visuospatialen Skizzenblock. Jenseits dieser Zeitgrenze scheint eine vom Arbeitsgedächtnis unabhängige und zeitstabilere Raumrepräsentation für menschliches Verhalten bedeutsam zu werden.

Diskussion der Ergebnisse

In dem hier durchgeführten Experiment zeigten die Probanden also ein initial zunehmendes „Vergessen“ der idealen Stimulusposition, um sich jenseits eines delays von 20 Sekunden Länge aber wieder an dieselben zu „erinnern“. Unter der Hypothese, dass Arbeitsgedächtnis das Verhalten der Probanden zumindest während der ersten Sekunden des delays kontrolliert, ist die nicht-lineare, biphasische Beziehung zwischen Länge des delays und der Präzision der Gedächtnissakkaden nicht ohne die Annahme eines zweiten, zeitstabileren Gedächtnissystems zu erklären. Dieses scheint Rauminformationen unabhängig von einer rasch zugrunde gehenden Arbeitsgedächtnisrepräsentation zu speichern und jenseits eines kritischen delays von 20 Sekunden dem Verhalten zur Verfügung zu stellen, d.h. das „Erinnern“ der idealen Stimulusposition erst zu ermöglichen. Diese Befunde zeigen, dass Arbeitsgedächtnis *allein*, zumindest in unserem Experiment, exakte Rauminformationen nur bis zu einer Zeitgrenze von etwa 20 Sekunden speichern kann.

Obwohl es wahrscheinlich ist, das die Konfiguration der Stimuli (Präsentationsdauer, Komplexität etc.) Einfluss auf die Geschwindigkeit hat, mit der vergessen wird, ist es unwahrscheinlich, dass mit anderen Stimuli längere Zeitgrenzen gefunden würden, da die hier verwandten Stimuli bereits maximal einfach waren. Auch wenn der zeitliche Verlauf des Vergessens darüber hinaus durch die Güte der Enkodierung des Gedächtnisinhaltes (McClelland et al. 1995, Hampson und Deadwyler 1996) und durch Interferenz mit konkurrierenden Gedächtnisinhalten beeinflusst zu werden scheint (Baddeley 1986, Fuster 1995), befindet

sich die von uns postulierte Zeitgrenze in bemerkenswert guter Übereinstimmung mit tierexperimentellen Befunden zur Dauer von räumlichem Arbeitsgedächtnis. So konnten Bohbot und Mitarbeiter (1996) zeigen, dass Raumgedächtnis von Ratten durch elektrokonvulsiven Schock störbar ist, wenn dieser in einem Zeitfenster von weniger als 30 Sekunden nach Stimuluspräsentation verabreicht wird. Offensichtlich kommt es innerhalb dieses Zeitfensters zu einem Übergang von einer labileren zu einer stabileren Repräsentation von Raumgedächtnis (Bohbot et al. 1996). Auch konnte für Makaken gezeigt werden, dass räumlich selektive neuronale Aktivität im DLPFC, einem mutmaßlichen anatomischen Substrat des Visuospatialen Skizzenblocks (siehe 2.3, 3.3, 4.3), für delays von maximal 20 Sekunden während visuell-räumlicher Arbeitsgedächtnisaufgaben persistiert (Kojima und Goldman-Rakic 1982, Goldman-Rakic 1990, 1996).

Der von uns gefundene biphasische Verlauf der „Vergessenskurve“ mag auf den ersten Blick kontraintuitiv erscheinen. Eine nähere Betrachtung der Arbeiten anderer Autoren zeigt jedoch, dass ähnliche Befunde bereits in früheren Arbeiten an Menschen erhoben wurden, ohne dass dies explizit kommentiert worden wäre. So zeigen z.B. Lernkurven für verbales Material einen multiphasischen, mehrgipfeligen Verlauf (Müller und Pilzecker 1900, Lechner et al. 1999). In einer unserem Experiment ähnlicheren Studie berichten Skavenski und Steinman (1970) einen vergleichbaren Befund. Die Autoren untersuchten die Fähigkeit gesunder Normalpersonen, eine bestimmte Augenposition über längere Zeiträume in absoluter Dunkelheit beizubehalten. Die Autoren fanden einen raschen drift, d.h. eine Fehlerzunahme, der Augenposition ungefähr während der ersten 15 Sekunden in Dunkelheit, dann eine leichte Fehlerabnahme und schließlich einen langsameren Wiederanstieg des drifts (Skavenski und Steinman 1970). Obwohl das Experiment nicht in erster Linie als Gedächtnisexperiment gedacht war, spekulierten Skavenski und Steinman, dass die initial rasche Zunahme des drifts durch Kurzzeitgedächtnis kontrolliert sein könnte und der langsamere zweite Teil des drifts durch ein anderes Gedächtnissystem.

Die Tatsache, dass derartig nicht-monotone Gedächtniskurven für Menschen nur selten erhoben wurden, heißt nicht notwendigerweise, dass dieses Phänomen selten ist, sondern möglicherweise nur, dass es selten untersucht wurde. Es muss berücksichtigt werden, dass die hierzu erforderlichen repetitiven Messungen hohe Anforderungen an die Geduld der Probanden stellen und darüber hinaus zahlreiche methodische und statistische Probleme aufwerfen (Altman 1991). Insbesondere die Randomisierung des Stimulusmaterials ist bei häufigen Messwiederholungen wegen möglicher Lerneffekte ein kritischer Punkt des Versuchsdesigns.

Es überrascht daher nicht, dass vergleichbare Befunde in der tierexperimentellen Literatur wesentlich häufiger zu finden sind. Zuerst beschrieben in den Arbeiten von Kamin (1957, 1963), der nicht-monotone Gedächtniskurven für konditionales Lernen von Ratten beschrieb, sind multiphasische nicht-monotone Gedächtniskurven nahezu regelhaft für zahlreiche und sehr heterogene Spezies, von der Fruchtfliege bis zur Ratte, beschrieben worden und scheinen eine elementare Eigenschaft von Gedächtnis überhaupt zu sein (Rosenzweig et al. 1993, De Zazzo und Tully 1995, Hammer und Menzel 1995, Gerber und Menzel 2000). Den in diesen Kurven auftretenden „dips“, d.h. kurzen Phasen in denen Gedächtnis schwach ist, scheinen Konsolidierungsprozesse von Gedächtnis zugrunde zu liegen, in denen sich sukzessive verschiedene Gedächtnissysteme bei der Bildung eines stabilen Gedächtnisinhaltes ablösen (Rosenzweig et al. 1993, De Zazzo und Tully 1995, Hammer und Menzel 1995, Gerber und Menzel 2000, McGaugh 2000). Die „dips“ markieren in diesen Modellen den Zeitpunkt des Übergangs zwischen den einzelnen Systemen (siehe Abb. 7).

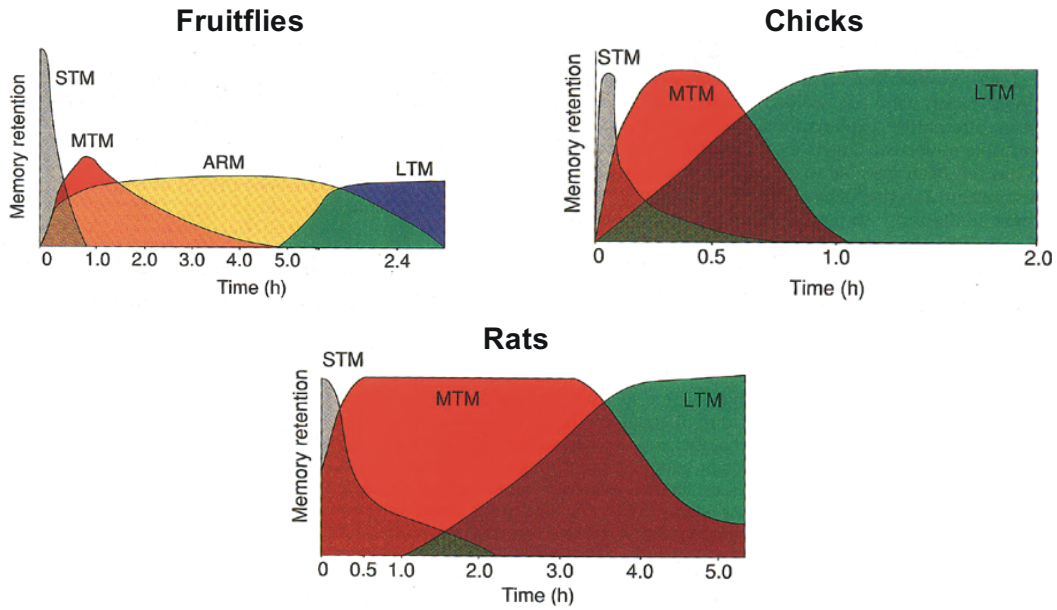

Abb. 7: *Modelle zur Konsolidierung von Gedächtnis für Fruchtfliegen, Hühnerküken und Ratten nach De Zazzo und Tully (1995). Beachte die „dips“ an den Übergängen der einzelnen Gedächtnissysteme.*

Entgegen den traditionellen Modellen von Gedächtniskonsolidierung, in denen die Leistungen von „Langzeitgedächtnis“ auf den Leistungen von „Kurzzeitgedächtnis“ aufbauen (Hebb 1949, Atkinson und Shiffrin 1968), scheinen die Gedächtnissysteme in diesen Modellen prinzipiell voneinander unabhängige biochemische Pfade in jeweils eigenen anatomischen Substraten zu repräsentieren (Crow 1992, Kennedy et al. 1992, Emptage und Carew 1993, Tully et al. 1994, De Zazzo und Tully 1995, Mc Gaugh 2000). Die Parallelität und prinzipielle Unabhängigkeit dieser Gedächtnissysteme wird auch dadurch belegt, dass es zumindest im

Tiermodell möglich ist, weniger zeitstabile „Kurzzeit-“ Gedächtnissysteme pharmakologisch zu blockieren ohne zeitstabilere „Langzeit-“ Gedächtnissysteme zu beeinträchtigen (Emptage und Carew 1993, Izquierdo et al. 1998). Fallberichte haben darüber hinaus Patienten mit gestörtem Kurzzeitgedächtnis bei erhaltenem Langzeitgedächtnis dokumentiert (Baddeley 1996).

Die zitierten tierexperimentellen Arbeiten sind zweifellos nicht sehr nahe an der Methodik unserer okulomotorischen Gedächtnisaufgabe. Angesichts der Allgemeingültigkeit des „dip“-Phänomens wären ähnliche Befunde bei Menschen jedoch keineswegs überraschend, zumal die molekularen Mechanismen von Gedächtnisprozessen sich im Laufe der Evolution nur wenig geändert haben und große Ähnlichkeiten zwischen ansonsten sehr verschiedenen Spezies aufweisen (Squire und Kandel 1999). In Analogie zu den tierexperimentellen Befunden halten wir daher die Hypothese für gerechtfertigt, dass das von uns gefundene Fehlermaximum für Gedächtnissakkaden bei delays von ungefähr 20 Sekunden einem solchen „dip“ entsprechen könnte und den Übergang von einer wenig zeitstabilen Raumrepräsentation im Visuospatialen Skizzenblock des Arbeitsgedächtnisses zu einer zeitstabileren Raumrepräsentation markiert. Diese Hypothese wird auch durch die im folgenden diskutierten Experimente gestützt, die die Existenz unterschiedlicher anatomischer Substrate für die postulierten zwei Raumrepräsentationen belegen. Schließlich bestätigt die von uns vermutete Unabhängigkeit und Parallelität der beiden Raumrepräsentationen die früher aufgestellte Hypothese, dass Informationen im Arbeitsgedächtnis nicht konsolidieren (Baddeley 1986, 1996, Dudai 1996).

4.3 Kortikale Substrate des räumlichen Arbeitsgedächtnisses

Zusammenfassung der Ergebnisse

In der von uns untersuchten Patientengruppe mit unilateralen ischämischen Läsionen des FEF fanden wir eine Zunahme der systematischen Fehler für Gedächtnissakkaden kontralateral zur Läsionsseite. Die variablen Fehler unterschieden sich nicht von denen der Kontrollgruppe. In der Patientengruppe mit zusätzlicher Beteiligung des DLPFC trat eine zusätzliche signifikante Zunahme der variablen Fehler von Gedächtnissakkaden kontralateral zur Läsionsseite auf. Diese Befunde sprechen für unterschiedliche Funktionen beider Regionen im Visuospatialen Skizzenblock.

Bei dem ausführlicher studierten Patienten mit hoch-selektiver FEF-Läsion konnten wir darüber hinaus nachweisen, dass die gefundenen systematischen Fehler der Gedächtnissakkaden mit der Länge des delays zunehmen. Ähnliche systematische Fehler traten bei handmotorischen Antworten zu den erinnerten Positionen räumlicher Stimuli nicht auf. Diese Befunde sprechen dafür, dass Gedächtnisfunktionen des FEF sich auf okulomotorische Funktionen beschränken und gegen eine supramodale Rolle des FEFs im Visuospatialen Skizzenblock.

In den Experimenten mit repetitiver TMS fanden wir eine Beeinträchtigung der Präzision von Gedächtnissakkaden nach Stimulation des DLPFC 500 Milisekunden nach Beginn des delays, nicht jedoch nach Stimulation des Handareals oder des PPC zum gleichen Zeitpunkt. Hingegen fanden wir nach Stimulation über dem PPC eine signifikante Beeinträchtigung der Präzision von Gedächtnissakkaden, wenn diese 50 Milisekunden nach Beginn des delays durchgeführt wurde. Nach Stimulation traten lediglich variable, keine systematischen Fehler von Gedächtnissakkaden auf. Diese Befunde sprechen für eine zeitlich eng begrenzte aktive Rolle des PPC im Visuospatialen Skizzenblock und für eine dominierende Rolle des DLPFC für die Repräsentation visuell-räumlicher Informationen innerhalb des Visuospatialen Skizzenblocks.

Diskussion der Ergebnisse

Eine differentielle Beeinträchtigung prämotorischer Funktionen im frontalen Kortex ist für den gefundenen unterschiedlichen Effekt von Läsionen des FEF und DLPFC auf die systematischen und variablen Fehler von Gedächtnissakkaden nicht verantwortlich zu machen. Zum einen scheint der DLPFC keine prämotorische Funktionen zu haben (Funahshi et al. 1993a),

zum anderen war das FEF, d.h. die prämotorische Region für Gedächtnissakkaden (Bruce und Goldberg 1985, Bruce et al. 1985), in beiden Patientengruppen lädiert. Auch die Läsionsgröße allein erscheint als Erklärung für die Unterschiede zwischen den Patientengruppen nicht ausreichend, da die Fehler der Gedächtnissakkaden qualitativ und nicht quantitativ verschieden waren.

Parallele Befunde zu unseren FEF-Patienten sind für Affen mit chronischen unilateralen FEF-Läsionen berichtet worden (Deng et al. 1986). Die Endpunkte der Gedächtnissakkaden drei Monate nach Läsion zeigten eine deutliche Hypometrie, d.h. einen deutlichen systematischen Fehler, ohne dass jedoch klare Aussagen zu variablen Fehlern gemacht worden wären. Kürzlich durchgeführte Studien mit akuter pharmakologischer Deaktivierung des FEF zeigten noch deutlichere Effekte mit nahezu kompletter Aufhebung von Gedächtnissakkaden kontralateral zur Seite der Injektion (Dias et al. 1995, Sommer und Tehovnik 1997, Dias und Segraves 1999). Zusammengefasst sprechen diese Resultate also für rasch einsetzende Kompensationsprozesse nach FEF-Läsionen bei Primaten, die eine zumindest teilweise Erholung der Genauigkeit von Gedächtnissakkaden ermöglichen. Ähnliche Kompensationsmechanismen sind bereits früher für andere Sakkadenparadigmen und –parameter nach FEF-Läsionen gezeigt worden (Schiller et al. 1980, 1987). Die für Gedächtnissakkaden beobachtete Hypometrie in unseren Studien und in einer früheren Studie (Rivaud et al. 1994) entspricht also möglicherweise einem partiell rekompensierten Zustand nach einer akuten FEF-Läsion, da die Experimente in den Wochen nach akuter Läsion durchgeführt wurden. Diese Hypothese wird auch durch die Nachuntersuchung des Patienten mit der hoch-selektiven FEF-Läsion gestützt, dessen Gedächtnissakkaden 9 Monate nach Läsion keine signifikante Hypometrie mehr zeigten.

Der neue Befund unserer Studien ist, dass die variablen Fehler von Gedächtnissakkaden nach FEF-Läsion normal waren, d.h. es gab eine zwar unkorrekte, aber *stabile* Beziehung zwischen der Stimulusposition und der korrespondierenden Gedächtnissakkade. Es ist also wahrscheinlich, dass die neuronalen Prozesse, die den variablen Fehler von Gedächtnissakkaden kontrollieren, außerhalb des FEF stattfinden. Eine Unabhängigkeit der beiden Fehlertypen wird auch durch ihre unterschiedliche Zeitabhängigkeit belegt. Wie in den Ergebnissen in 3.2 zu sehen, nimmt in unserem Experiment zur Zeitgrenze von räumlichen Arbeitsgedächtnis der variable Fehler von Gedächtnissakkaden mit der Länge des delays zu, während der systematische Fehler weitgehend konstant bleibt, d.h. die Beziehung zwischen Stimulusposition und korrespondierender Gedächtnissakkade wird *instabil* und *zufällig*. White und Mitarbeiter (1994) hatten bereits nach ähnlichen Beobachtungen an Affen spekuliert, dass die variablen Fehler durch ein (Kurzzeit-) Gedächtnissystem kontrolliert würden, während

systematische Fehler im (okulo-) motorischen System entstünden. Auch neuronale Netzwerke, die Aktivität von DLPFC-Neuronen im Computer simulieren, zeigen diese unterschiedliche Zeitabhängigkeit (Compte et al. 2000). Interessanterweise nehmen in diesen Netzwerken die variablen Fehler zu, wenn die Größe des Netzwerkes reduziert wird. Eine genauere Inspektion der Ergebnisse bisheriger Läsionsstudien an Affen zeigt tatsächlich, dass die Fehler von Gedächtnissakkaden nach DLPFC-Läsionen, d.h. nach einer „Reduktion der Größe des DLPFC-Netzwerks", im wesentlichen variabel sind (Sawaguchi und Goldman-Rakic 1991, Funahashi et al. 1993a). Es erscheint also die Annahme gerechtfertigt, dass die variablen Fehler der Gedächtnissakkaden unserer Patienten mit Beteiligung des DLPFC ihren Ursprung im DLPFC haben und nicht im FEF. Räumlich selektive neuronale Aktivität während des delays einer Gedächtnissakkadenaufgabe in beiden Arealen scheint also trotz zahlreicher physiologischer Ähnlichkeiten unterschiedliche Funktionen zu haben.

Es ist in früheren Arbeiten wiederholt gezeigt worden, dass Läsionen des DLPFC zu einem generellen Defizit bei räumlichen Arbeitsgedächtnisaufgaben führen, das auch Aufgaben mit handmotorischen Antworten einschließt (Fuster 1989, 1995). Demgegenüber war die handmotorische Version des Gedächtnissakkadenparadigmas bei unserem Patienten mit hochselektiver Läsion des FEF unbeeinträchtigt. Möglicherweise repräsentiert das FEF also innerhalb des Visuospatialen Skizzenblocks ein Modul, das Gedächtnisfunktionen selektiv für das okulomotorische System wahrnimmt, d.h. Raum in den Koordinaten einer okulomotorischen Antwort während des delays speichert. Die delay-Abhängigkeit der Hypometrie der Gedächtnissakkaden nach FEF-Läsion ist ein weiteres Argument für diese Hypothese.

Bezüglich möglicher Unterschiede zwischen den Rollen von PPC und DLPFC innerhalb des Visuospatialen Skizzenblocks zeigen unsere Ergebnisse, dass beide Regionen relevant für die korrekte Ausführung von Gedächtnissakkaden sind. Stimulation über beiden Regionen führte zu einer signifikanten Zunahme der Fehler von Gedächtnissakkaden. Diese lässt sich nicht durch unspezifische Distraktionseffekte erklären, da in der Kontrollkondition (Stimulation über dem Handareal) keine Effekte auf die Genauigkeit von Gedächtnissakkaden gefunden wurden und die gefundenen Effekte eine klare Tendenz zur Lateralisierung zeigten. Auch erscheint eine Interferenz mit nicht-mnemonischen, z.B. prämotorischen, Funktionen zur Erklärung der Ergebnisse nicht ausreichend, da zum einen nach Stimulation des PPC die Effekte in der *sehr frühen* Phase des delays und nicht zu einem späteren Zeitpunkt auftraten, und zum anderen gezeigt wurde, dass Interferenzeffekte von TMS mit der prämotorischen Programmierung von Gedächtnissakkaden sich auf den Zeitraum von 80 ms vor bis 100 ms nach Erlöschen des zentralen Fixationspunktes am Ende des delays beschränken (Lueck et al. 1991, Priori et al. 1993, Oyachi und Ohtsuka 1995, Müri et al. 1996, 2000). Auch hätte

eine solche Interferenz vor allen Dingen in der Kontrollkondition auftreten müssen, da das motorische Handareal sich in unmittelbarer Nachbarschaft zum FEF befindet (Paus 1996, Thickbroom et al. 1996), das diese prämotorischen Funktionen in erster Linie wahrnimmt (Bruce und Goldberg 1985, Bruce et al. 1985). Schließlich spricht die Zunahme der variablen Fehler der Gedächtnissakkaden, die wir ja auch bei den Patienten mit DLPFC-Läsionen schon beobachtet hatten, für ein echtes Gedächtnisdefizit.

Seit den Arbeiten von Stamm (1969) und Stamm und Rosen (1969) ist bekannt, dass sich durch Stimulation des frontalen Kortex Kurzzeitgedächtnisprozesse stören lassen. Die Autoren fanden einen signifikante Beeinträchtigung in einer handmotorischen räumlichen Arbeitsgedächtnisaufgabe durch Elektrostimulation des DLPFC von Makaken während eines achtsekündigen delays (Stamm 1969, Stamm und Rosen 1969). Nach anfänglich erfolglosen Versuchen, mit Magnetstimulation über dem menschlichen frontalen Kortex ähnliche Defizite auszulösen (Hufnagel et al. 1993), gelang es Pascual-Leone und Hallett (1994), eine visuell-räumliche Arbeitsgedächtnisaufgabe mit einem fünfsekündigen delay durch repetitive Magnetsimulation über dem DLPFC während des gesamten delays zu stören. Ein ähnliches Ergebnis wurde kürzlich auch für eine verbale Arbeitsgedächtnisaufgabe berichtet (Motthagy et al. 2000). Tatsächlich bestätigen Studien mit simultaner Positronenemissions-Tomographie (PET) und TMS, dass TMS zu Deaktivierungen des DLPFC führen kann (Motthagy et al. 2000). Der neue Aspekt unserer Studie und parallel durchgeführter Studien mit sehr ähnlichem Studiendesign (Müri et al. 1996, 2000) ist, dass die zeitliche Interaktion zweier für räumliches Arbeitsgedächtnis relevanter kortikaler Regionen während des delays durch TMS sichtbar gemacht wurde. In letztgenannten Studien führten Normalpersonen Gedächtnissakkaden mit 2-sekündigem delay aus. TMS über dem PPC störte die Präzision von Gedächtnissakkaden kontralateral zur stimulierten Seite, wenn sie 260 ms nach Beginn des delays ausgeführt wurde, TMS über dem DLPFC 700 – 1500 ms nach Beginn des delays (Müri et al. 1996, 2000). Diese und unsere Ergebnisse stützen also die Hypothese, dass neuronale Aktivität im PPC und DLPFC während einer Gedächtnissakkadenaufgabe nicht unbedingt auf eine aktive Rolle des jeweiligen Areals zu *allen* Zeitpunkten des delays schließen lässt, sondern in verschiedenen Segmenten des delays möglicherweise auch feedback-Prozesse aus anderen Hirnregionen anzeigt. Im Kontext unserer Gedächtnissakkadenaufgabe scheint also die Kooperation beider Areale zumindest partiell seriell organisiert zu sein, mit einer zeitlich eng umschriebenen Rolle des PPC in einer frühen Phase des delays, aber einer dominierenden Rolle des DLPFC zu allen späteren Zeitpunkten.

Zusammengefasst sprechen also die Ergebnisse unserer Studien dafür, dass innerhalb der hier untersuchten Substrate des Visuospatialen Skizzenblocks, DLPFC, PPC und FEF ko-

operieren, aber verschiedene kognitive Partialfunktionen innehaben. Visuell-räumliches Arbeitsgedächtnis scheint also nicht eine „emergente“ Leistung des skizzierten neuroanatommischen Netzwerks zu sein. Wir postulieren stattdessen, dass DLPFC und PPC eine Rolle vornehmlich in der supramodalen, d.h. von der motorischen Antwort unabhängigen, Repräsentation visuell-räumlicher Wahrnehmungsinhalte haben, mit einer nur transienten aktiven Rolle des PPC und einer dominierenden Rolle des DLPFC. Das FEF hingegen scheint ein unimodales Modul innerhalb des Visuospatialen Skizzenblocks zu sein und der mnestischen Repräsentation einer geplanten okulomotorischen Antwort zu dienen.

4.4 Kortikale Substrate von zeitstabileren Raumrepräsentationen

Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Sakkaden aller von uns untersuchten Patientengruppen mit unilateralen rechtsseitigen Läsionen des MTL zeigten in der 0-Sekunden-delay Kondition eine ungestörte Genauigkeit.

In der ersten Studie zeigten die Patienten mit unilateralen postchirurgischen Läsionen der Hippokampalen Formation im Gedächtnissakkadenparadigma ein der Kontrollgruppe nahezu identisches Verhalten. Die Fehler der Gedächtnissakkaden dieser Patienten unterschieden sich auch bei delays von 30 Sekunden Länge nicht von denen der Kontrollgruppe. Demgegenüber zeigten die Patienten mit zusätzlicher Beteiligung neokortikaler Subregionen des MTL, d.h. des PRC und PHC, eine rasche Abnahme der Genauigkeit von Gedächtnissakkaden kontralateral zur Läsionsseite, mit einem signifikanten Defizit bei delays von mehr als 20 Sekunden Länge. Die beobachteten Fehler der Gedächtnissakkaden waren variabel, nicht systematisch.

Die Ergebnisse der zweiten Studie zeigen, dass Patienten, bei denen der rostrale Anteil des medialen temporalen Neokortex, d.h. der PRC, lädiert ist und der kaudale Anteil, d.h. der PHC, intakt ist, sich ebenfalls wie gesunde Kontrollpersonen im Gedächtnissakkadenparadigma verhalten. Demgegenüber zeigten die Patienten mit zusätzlicher Beteiligung des PHC ebenfalls eine rasche Präzisionsabnahme von Gedächtnissakkaden kontralateral zur Läsionsseite mit einem signifikanten Defizit bei delays von mehr als 20 Sekunden Länge. Auch hier waren die beobachteten Fehler in erster Linie variabel, nicht systematisch.

Die Ergebnisse zeigen, dass Raumgedächtnisdefizite nach unilateralen MTL-Läsionen kritisch von (I) der Länge des delays, (II) dem visuellen Halbfeld aus dem ein räumliches item erinnert wird, und (III) den beteiligten MTL-Subregionen abhängen. Hierbei scheint der PHC offensichtlich eine von der Hippokampalen Formation unabhängige Rolle für Gedächtnis räumlicher items zu spielen, die für mehr als 20 Sekunden erinnert werden müssen.

Diskussion der Ergebnisse

Unsere Ergebnisse stützen die Befunde vorheriger Studien, die Raumgedächtnisdefizite nach MTL-Läsionen beschreiben (Smith und Milner 1981, 1989, Rains und Milner 1994, Owen et al. 1995, 1996, Abrahams et al. 1997, Bohbot et al. 1998, Nunn et al. 1999). Da sich alle von uns untersuchten Patienten in der 0-Sekunden-delay Kondition normal verhielten,

kann die delay-abhängige Ungenauigkeit von Gedächtnissakkaden nicht durch perzeptuelle und/oder okulomotorische Defizite erklärt werden und spricht für ein echtes Gedächtnisdefizit. Dies wird auch durch die Zunahme der variablen Fehler der Gedächtnissakkaden unterstrichen (s. 2.3, 3.3, 4.3). Die Befunde sprechen darüber hinaus dafür, dass neuronale Aktivität während sakkadischer Augenbewegungen im Primaten-Hippokampus und benachbarten neokortikalen Regionen kein efferentes okulomotorisches Signal repräsentiert, sondern ein afferentes Signal, dass dem räumlichen „updating“ von Raumrepräsentationen in diesen Arealen dienen könnte (Sobotka et al. 1997).

Der zeitliche Verlauf der hier gefundenen Defizite korreliert gut mit den unter 2.4 erwähnten Befunden am Patienten H.M., dessen visuelle Gedächtnisdefizite ab delays von 16 - 24 Sekunden Länge sichtbar wurden (Sidman et al. 1968). In einer nachfolgenden größeren Studie an Patienten mit unilateralen postchirurgischen Läsionen des MTL fanden Rains und Milner (1994) Defizite in einer taktilen räumlichen Gedächtnisaufgabe bei delays von 24 Sekunden, nicht jedoch bei delays von 12 Sekunden Länge. Diese Befunde stützen also unsere initiale Hypothese, dass das neuronale Substrat der von uns postulierten zeitstabileren Raumrepräsentation innerhalb des MTL zu suchen ist. Umgekehrt spiegelt das von uns gefundene „kritische“ delay von ungefähr 20 Sekunden Länge, jenseits dessen bei unseren Patienten die Gedächtnisdefizite sichtbar wurden, die unter 2.2, 3.2 und 4.2 diskutierte Zeitgrenze für räumliches Arbeitsgedächtnis beim Menschen und Affen wieder (Goldman-Rakic 1996).

Eine Lateralisierung von Gedächtnisdefiziten ist bislang nur selten für Patienten mit MTL-Läsionen beschrieben worden. In dem bereits erwähnten taktilen räumlichen Gedächtnisexperiment von Rains und Milner (1994) fanden die Autoren bei Patienten mit Läsionen des rechten MTL Defizite für motorische Antworten mit der linken Hand, nicht jedoch für Antworten mit der rechten Hand. Da in diesem Experiment Augenbewegungen nicht kontrolliert wurden, ist eine eindeutige Interpretation dieser Befunde schwierig. Denkbar wäre einerseits die von den Autoren vorgeschlagene enge funktionelle Beziehung zwischen MTL und somatosensorischen Kortexarealen einer Hemisphäre (Rains und Milner 1994), andererseits aber auch eine Rolle des visuellen Halbfelds aus dem räumliche items erinnert wurden. Für letztere Interpretation sprechen Befunde einer neueren Studie, in der gezeigt werden konnte, dass bei tachistoskopischer Darbietung von nicht-räumlichem, visuellem, nicht-verbalisierbaren Material Gedächtnisdefizite für das visuelle Halbfeld kontralateral zur Seite einer MTL-Läsion auftreten (Hornak et al 1997). Im Einklang mit diesen Befunden sprechen unsere Ergebnisse für die Hypothese einer lateralisierten Raumrepräsentation innerhalb des MTL. Die Lateralisierung der Defizite ist darüber hinaus ein wichtiges Argument gegen alternative Erklärungen für unsere Ergebnisse, etwa eine schlechte Kooperation der Patienten bei längeren delays,

oder unspezifische Medikamenten- und Aufmerksamkeitseffekte. In diesem Fall wäre ein bilaterales Defizit zu erwarten gewesen. Schließlich spricht die Lateralisierung der Defizite dafür, dass der linke MTL ebenfalls Raumgedächtnisfunktionen wahrnimmt. Da wir nur Patienten mit rechtsseitigen Läsionen untersucht haben, können wir dies nicht mit eigenen Daten belegen. Auch bisherige Studien lieferten hierzu nur widersprüchliche Ergebnisse. Einige Autoren fanden Raumgedächtnisdefizite auch nach linksseitigen MTL-Läsionen (Owen et al. 1995, 1996), andere nicht (Smith und Milner 1981, 1989, Rains und Milner 1994, Abrahams et al. 1997, Bohbot et al. 1998, Nunn et al. 1999).

Die hier von uns bearbeitete Frage möglicher unterschiedlicher Beiträge von MTL-Subregionen zu Gedächtnisfunktionen ist bereits von Scoville und Milner (1957) aufgeworfen worden. Die Autoren spekulierten, dass der rostrokaudale Läsionsdurchmesser ein kritischer Faktor für das Auftreten von Gedächtnisdefiziten bei MTL-Läsionen sei. Tatsächlich bestätigten nachfolgende Studien, dass Raumgedächtnisdefizite vor allen Dingen bei Läsionen auftreten, die die kaudalen Anteile des MTL betreffen (Smith und Milner 1981, 1989, Rains und Milner 1994). Wohl nicht zuletzt aufgrund der geringen räumlichen Auflösung der damals zur Verfügung stehenden bildgebenden Verfahren war jedoch keine genaue Aussage darüber möglich, ob dies ein Effekt des Läsionsvolumens war oder einer Läsion kaudaler Anteile der Hippokampalen Formation oder kaudaler Anteile des medialen temporalen Neocortex, also des PHC, zuzuschreiben war (Smith und Milner 1989, Rains und Milner 1994). Da in unserer ersten Studie die Läsionen der Patienten mit selektiv hippokampalen Läsionen denselben rostrokaudalen Durchmesser zeigten wie die Läsionen der Patienten mit zusätzlicher Beteiligung des medialen temporalen Neocortex, erscheint eine Läsion kaudaler Anteile der Hippokampalen Formation zur Erklärung der hier gefundenen Gedächtnisdefizite unwahrscheinlich. Auch Unterschiede zwischen den Läsionsvolumina erklären das unterschiedliche Verhalten der Patientengruppen nicht. So waren in der zweiten Studie, trotz klarer Unterschiede im Gedächtnissakkadenparadigma zwischen den untersuchten Patientengruppen, die mittleren Läsionsvolumina der Patienten mit PRC-Beteiligung ähnlich denen der Patienten mit zusätzlicher PHC-Beteiligung. Ein Effekt des Läsionsvolumens wäre auch nur dann eine vernünftige Erklärung, wenn man annimmt, dass die einzelnen MTL-Subregionen ähnliche Gedächtnisfunktionen wahrnehmen, was angesichts der erheblichen Unterschiede in Zytoarchitektur und Konnektivität der Regionen höchst unwahrscheinlich ist (Amaral und Insausti 1990, Van Hoesen 1995, Amaral 1999). Auch frühere Studien konnten keinen Zusammenhang zwischen Läsionsgrösse und Gedächtnisdefiziten nachweisen (Owen et al. 1995, 1996, Jones-Gotman et al. 1997).

Es scheinen also die Defizite der Patienten mit MTL-Läsionen in unserer Gedächtnissakkadenaufgabe am ehesten auf eine Läsion des PHC und nicht auf eine Läsion der Hippokampalen Formation oder des PRC zurückzuführen zu sein. Eine ähnliche Schlussfolgerung zogen Bohbot und Mitarbeiter (1998) in einer Studie, die Patienten mit sehr umschriebenen MTL-Läsionen nach stereotaktischen epilepsiechirurgischen Eingriffen untersuchte. In einer für Menschen adaptierten Version der „Morris water maze“, einem sonst zur Untersuchung von Raumgedächtnis bei Ratten eingesetzten Paradigma, fanden die Autoren Defizite nach Läsionen des rechten PHC, nicht jedoch nach selektiven Läsionen der Hippokampalen Formation (Bohbot et al. 1998). Diese und unsere Befunde sind die ersten, die klar zeigen, dass extrahippokampale, neokortikale Areale des MTL eigenständige, von der Hippokampalen Formation unabhängige Gedächtnisfunktionen innehaben. Gestützt wird diese Hypothese auch durch Befunde an Patienten mit Alzheimer'schen Erkrankung, bei denen die Atrophie des Hippokampus bzw. benachbarter neokortikaler Regionen mit jeweils unterschiedlichen Gedächtnisdefiziten korreliert (Köhler et al. 1998).

Des weiteren scheinen, zumindest die von unserem Paradigma erfassten, Raumgedächtnisfunktionen innerhalb des medialen temporalen Neokortex vornehmlich im PHC organisiert zu sein. Möglicherweise gibt es also auch bei Menschen eine dem Affen ähnliche rostrokaudale Organisation dieser Regionen, mit Verbindungen des PHC vorwiegend zu Regionen, die der Verarbeitung von Rauminformationen dienen und des PRC zu Regionen, die der Verarbeitung von Objektinformationen dienen (Goldman-Rakic et al. 1984, Selemon und Goldman-Rakic 1988, Cavada und Goldman-Rakic 1989b, Suzuki und Amaral 1994). Die Tatsache, dass in früheren Läsionsstudien an Affen keine Defizite in räumlichen Arbeitsgedächtnisaufgaben nach PHC-Läsionen gefunden wurden (Mahut 1971, Murray und Mishkin 1986), steht hierzu nicht unbedingt im Widerspruch, da die verwandten delays vergleichsweise kurz waren (fünf bzw. zehn Sekunden) und unterhalb des von uns postulierten „kritischen“ delays von ungefähr 20 Sekunden lagen. Jedenfalls zeigen die nicht-räumlichen visuellen Gedächtnisdefizite von Affen mit selektiven Läsionen des PRC und von Menschen mit PRC-beteiligenden Läsionen unseren Patienten mit PHC-Läsionen bemerkenswert ähnliche zeitliche Eigenschaften (Meunier et al. 1993, Zola-Morgan et al. 1993, Buffalo et al. 1998). Die Möglichkeit einer rostrokaudalen Organisation für Raum- bzw. Objektinformationen innerhalb des medialen temporalen Neokortex spricht dabei nicht gegen die Möglichkeit, dass der PRC eine Rolle für komplexere Raumgedächtnisfunktionen spielt, bei denen Raum- und Objektinformationen integriert werden müssen und die jenseits der Anforderungen liegen, die durch unser Gedächtnissakkadenparadigma gestellt werden (Murray et al. 1998, Suzuki et al. 1997).

Auch spricht das normale Verhalten der Patienten mit selektiv hippokampalen Läsionen natürlich nicht gegen eine mögliche Rolle des Hippokampus für Raumgedächtnis, zumal für Patienten mit uni- und bilateralen Läsionen dieser Region Raumgedächtnisdefizite nachgewiesen wurden (Cave und Squire 1991, Rempel-Clower 1996, Bohbot et al. 1998, Holdstock et al. 2000). Möglicherweise treten aber bei diesen Patienten Defizite in Raumgedächtnisaufgaben erst dann auf, wenn das zu erinnernde räumliche Material komplexer und/oder das delay verlängert wird. Diese beiden Möglichkeiten schließen sich gegenseitig nicht aus. Für visuelle Informationen konnte jedenfalls gezeigt werden, dass das Verhalten von Affen in einer Gedächtnisaufgabe nach selektiv hippokampaler Läsion normal für delays von 8, 15 und 60 Sekunden Länge ist, jedoch bei delays von 10 Minuten eine signifikante Beeinträchtigung zeigt (Alvarez et al. 1995, Leonard et al. 1995). Demgegenüber zeigen Affen mit Läsionen des PRC bereits bei 15 Sekunden delay deutliche Defizite im selben Paradigma (Zola-Morgan et al. 1993). Parallele Befunde für räumliche Gedächtnisaufgaben stehen allerdings noch aus.

Es ist bereits in früheren Studien gezeigt worden, dass Patienten mit PHC-beteiligenden Läsionen unter einem Syndrom der „anterograden topographischen Desorientierung“ leiden, d.h. Schwierigkeiten haben, sich in bislang unvertrauten Umgebungen zurechtzufinden (Habbib und Sirigu 1987, Barrash et al. 2000). Inwieweit die hier gefundenen Gedächtnisdefizite bei Patienten mit PHC-Läsionen zu diesem Syndrom beitragen, können wir nicht beantworten. Zum einen sprechen die bislang zu diesem Syndrom existenten Läsionsstudien nicht zwingend für eine kausale Rolle des PHC, zum anderen ist Orientierung und Navigation in Alltagsumgebungen eine komplexe kognitive Leistung, für die die hier untersuchten Gedächtnisfunktionen nur einen Teilaspekt darstellen (Aguirre und D’Esposito 1999). Eine Korrelation zwischen den beobachteten Gedächtnisdefiziten und der Fähigkeit, sich in Alltagsumgebungen zu orientieren und zu navigieren, bleibt zukünftigen Studien überlassen.

Zusammenfassend zeigen die Befunde unserer Patienten mit MTL-Läsionen also, dass das von uns gesuchte Substrat der postulierten zeitstabileren Raumrepräsentation im PHC zu suchen ist, der offensichtlich von der Hippokampalen Formation unabhängige Raumgedächtnisfunktionen wahrnimmt. Ob die vermutete Unabhängigkeit von Visuospatialem Skizzenblock und dieser stabileren Raumrepräsentation auch auf neuronaler Ebene besteht, bleibt offen. Mögliche experimentelle Ansätze wären die Untersuchung von Aktivierungen des PHC bei Patienten mit Läsionen des DLPFC mit funktionell-bildgebenden Verfahren oder die Aufzeichnung räumlich selektiver neuronaler Aktivität im PHC nach Deaktivierung des DLPFC im Tiermodell.

5 Zusammenfassung und klinische Bedeutung der Studien

In der vorliegenden Habilitationsschrift wurde eine Serie von Studien zusammengefasst, die menschliches räumliches Arbeitsgedächtnis, den „Visuospatialen Skizzenblock“, untersucht haben. Dieses Kurzzeitgedächtnissystem ist häufig im Rahmen von Erkrankungen des frontalen Kortex und seiner mit ihm verbundenen Hirnareale, z.B. dem Morbus Parkinson, dem Morbus Alzheimer oder der Schizophrenie, beeinträchtigt und für einen relevanten Teil der kognitiven Defizite dieser Patienten verantwortlich.

Wir untersuchten sowohl Gesunde als auch Patienten mit fokalen Läsionen des Gehirns mit Varianten des „Gedächtnissakkaden“-Paradigmas, einem etablierten okulomotorischen Verfahren zur Untersuchung von Raumgedächtnis. Es wurden sowohl behaviorale Aspekte von Arbeitsgedächtnis als auch mögliche anatomische Substrate dieses Gedächtnissystems sowie zeitstabilerer „Langzeit“-Gedächtnissysteme untersucht. Ziel war es, klarere Korrelationen zwischen messbarem Verhalten einerseits und Anatomie/Physiologie von Raumgedächtnis andererseits zu etablieren.

Wir konnten erstmals zeigen, dass menschliches räumliches Arbeitsgedächtnis selektiv für aktuelles Verhalten relevante Wahrnehmungsinhalte repräsentiert. Der Zugang verhaltensirrelevanter Rauminformationen zu räumlichem Arbeitsgedächtnis wird offenbar durch effiziente (Aufmerksamkeits-) Filtermechanismen verhindert. Für die Existenz solcher Filtermechanismen gab es bislang nur elektrophysiologische Belege im Tiermodell. Da die Speicherkapazität von Arbeitsgedächtnis gering ist, erlauben diese Filtermechanismen möglicherweise einen effizienteren Umgang mit der Fülle und Komplexität unserer Umwelt. Umgekehrt lässt die in unserem Experiment sichtbar gewordene enge Verzahnung von Arbeitsgedächtnis und Aufmerksamkeit die Hypothese zu, dass eine gestörte Arbeitsgedächtniskapazität sowohl durch eine primäre Beeinträchtigung der Speichermechanismen selbst als auch durch Störungen der attentionalen Kontrolle derselben zustande kommen kann.

Des weiteren konnten wir erstmals zeigen, dass menschliches räumliches Arbeitsgedächtnis eine klare Zeitgrenze hat, die für einzelne räumliche items bei ungefähr 20 Sekunden liegt. Jenseits dieser Zeitgrenze scheint eine vom Arbeitsgedächtnis unabhängige Raumrepräsentation für menschliches Verhalten bedeutsam zu werden. Der Begriff „Arbeitsgedächtnis“ sollte also für Gedächtnisaufgaben reserviert bleiben, deren Gedächtnisphase 20 Sekunden nicht überschreitet. Unsere Befunde zeigen weiterhin, dass bei ansonsten konstantem Design einer Gedächtnisaufgabe, die Dauer der Gedächtnisphase bereits wesentlich darüber entscheidet, welches Gedächtnissystem untersucht wird.

Die von uns durchgeführten Läsionsstudien an Patienten und neurophysiologischen Studien an Gesunden bestätigen, dass räumliches Arbeitsgedächtnis durch ein Netzwerk kortikaler Areale kontrolliert wird, das unter anderem den Dorsolateralen Präfrontalen Kortex, den Posterioren Parietalen Kortex und das Frontale Augenfeld umfasst. Innerhalb dieses Netzwerks nehmen diese Areale jedoch klar verschiedene kognitive Partialfunktionen wahr. Der Dorsolaterale Präfrontale Kortex und der Posteriore Parietale Kortex scheinen in erster Linie der Repräsentation von Raum in perzeptuellen Koordinaten, d.h. einem räumlichen „Wahrnehmungsbild“ zu dienen, mit einer nur kurzfristigen Rolle des Posterioren Parietalen Kortex und einer dominierenden Rolle des Dorsolateralen Präfrontalen Kortex während der Gedächtnisphase einer Arbeitsgedächtnisaufgabe. Das Frontale Augenfeld scheint der Repräsentation von Raum in okulomotorischen Koordinaten zu dienen, d.h. der kurzzeitigen Speicherung einer geplanten okulomotorischen Antwort auf einen räumlichen Wahrnehmungsinhalt.

Schließlich sprechen unsere Ergebnisse dafür, dass es mit dem Wechsel von Arbeitsgedächtnis zu einer zeitstabileren Raumrepräsentation bei Gedächtnisphasen von mehr als 20 Sekunden Länge auch zu einem Wechsel der anatomischen Substrate von Raumgedächtnis kommt. Die von uns durchgeführten Läsionsstudien zeigen, dass jenseits der Zeitgrenzen von räumlichem Arbeitsgedächtnis neokortikale Areale des Medialen Temporallappens eine aktive Rolle für Raumgedächtnis spielen. Hier konnten wir erstmals zeigen, dass der menschliche Parahippokampale Kortex eigenständige und vom Hippokampus unabhängige Raumgedächtnisfunktionen wahrnimmt. Möglicherweise ist diese Region das Substrat eines intermediären Gedächtnissystems zwischen räumlichem Arbeitsgedächtnis und Hippokampus-abhängigem Langzeitgedächtnis. Es wird ferner deutlich, dass in einer Gedächtnisaufgabe allein durch die Wahl verschiedener Dauern der Gedächtnisphase verschiedene anatomische Substrate von Gedächtnis untersucht werden können.

Die in dieser Habilitationsschrift zusammengefassten Studien zeigen am Beispiel des räumlichen Arbeitsgedächtnisses, dass es möglich ist, mit einfachen physiologischen Paradigmen Gedächtnissysteme am Menschen zu untersuchen. Bestimmte mnestische Subfunktionen lassen sich mit den hier verwandten Paradigmen präzise quantifizieren und bestimmten Hirnregionen zuordnen. Wir glauben, dass dieser methodische Ansatz sowohl eine präzisere Diagnostik von kognitiven Defiziten bei Hirnerkrankungen erlaubt, als auch die Möglichkeit eröffnet, die Therapie von Gedächtnisstörungen effektiv zu kontrollieren.

6 Glossar

delay	Gedächtnisphase
DLPFC	Dorsolateraler Präfrontaler Kortex
FEF	Frontales Augenfeld
MTL	Medialer Temporallappen
PHC	Parahippokampaler Kortex
PPC	Posteriorer Parietaler Kortex
PRC	Perirhinaler Kortex
TMS	Transkranielle Magnetstimulation

7 Literatur

Abrahams S, Pickering A, Polkey CE, Morris RG (1997) Spatial memory deficits in patients with unilateral damage to the hippocampal formation. Neuropsychologia 35:11-24

Aguirre GK, D'Esposito M (1999) Topographical disorientation. A synthesis and taxonomy. Brain 122:1613-1628

Altman DG (1991) Practical statistics for medical research. Chapman und Hall, London

Alvarez A, Zola-Morgan S, Squire LR (1995) Damage limited to the hippocampal region produces long-lasting memory impairment in monkeys. J Neurosci 15:5637-3807

Amaral DG (1999) What is where in the temporal lobe? Hippocampus 9:1-6

Amaral DG, Insausti R (1990) The hippocampal formation. In: The human nervous system. (Paxinos G, Hrsg.) Academic Press, San Diego

Arnsten AF (1997) Catecholamine regulation of the prefrontal cortex. J Psychopharmacol 11:151-162

Atkinson RC, Shiffrin RM (1968) Human Memory: A proposed system and its control processes. In: The psychology of learning and motivation: Advances in research and theory. (Spence KW, Hrsg.) Academic Press, New York

Baddeley A (1986) Working memory. Oxford University Press, New York

Baddeley A (1996) The fractionation of working memory. Proc Natl Acad Sci USA 93:13468-13472

Baddeley AD, Hitch GJ (1974) Working memory. In: Recent advances in learning and motivation, Vol. VIII. (Dornic S, Hrsg.) Academic Press, New York

Baddeley AD, Bressi S, Della Sala S, Logie R, Spinnler H (1991) The decline of working memory in Alzheimer's disease. A longtitudinal study. Brain 114:2521-2542

Barash S, Bracewell RM, Fogassi L, Gnadt JW, Andersen RA (1991a) Saccade-related activity in the lateral intraparietal area. I. Temporal properties; comparison with area 7a. J Neurophysiol 66:1095-1108

Barash S, Bracewell RM, Fogassi L, Gnadt JW, Andersen RA (1991b) Saccade-related activity in the lateral intraparietal area. II. Spatial properties. J Neurophysiol:1109-1124

Barrash J, Damasio H, Adolphs R, Tranel D (2000) The neuroanatomical correlates of route learning impairment. Neuropsychologia 38:820-836

Beech JR (1984) The effects of visual and spatial interference on spatial working memory. J Gen Psychol 110:141-149

Boch RA, Goldberg ME (1989) Participation of prefrontal neurons in the preparation of visually guided eye movements in the rhesus monkey. J Neurophysiol 61:1064-1084

Bohbot V, Otáhal P, Liu Z, Nadel L, Bures J (1996) Electroconvulsive shock and lidocaine reveal rapid consolidation of spatial working memory in the water maze. Proc Natl Acad Sci USA 93:4016-4019

Bohbot VD, Kalina M, Stepankova K, Spackova N, Petrides M, Nadel L (1998) Spatial memory deficits in patients with lesions to the right hippocampus and the right parahippocampal cortex. Neuropsychologia 36:1217-1238

Broadbent D (1958) Perception and communication. Pergamon Press, London

Bruce CJ, Goldberg ME (1985) Primate frontal eye fields. I. Single neurons discharging before saccades. J Neurophysiol 53:603-635

Bruce CJ, Goldberg ME, Stanton GB (1985) Primate frontal eye fields. II. Physiological and antomical correlates of electrically evoked eye movements. J Neurophysiol 54:714-734

Buffalo EA, Reber PJ, Squire LR (1998) The human perirhinal cortex and recognition memory. Hippocampus 8:330-339

Cabeza R, Nyberg L (2000) Imaging cognition II: An empirical review of 275 PET and fMRI studies. J Cogn Neurosci 12:1-47

Cajal SRy (1916) Reglas y consejos sobre investigación biológica (Advice for a young investigator). Ins Englische übertragene Neuauflage 1999. MIT Press, Cambridge MA

Carlson S, Rämä P, Tanila H, Linnankoski I, Mansikka H (1997) Dissociation of mnemonic coding and other functional neuronal processing in the monkey prefrontal cortex. J Neurophysiol 77:761-774

Cavada C, Goldman-Rakic PS (1989a) Posterior parietal cortex in rhesus monkey. II. Evidence for segregated corticocortical networks linking sensory and limbic areas with the frontal lobe. J Comp Neurol 287:422-445

Cavada C, Goldman-Rakic PS (1989b) Posterior parietal cortex in rhesus monkey: I. Parcellation of areas based on distinctive limbic and sensory corticocortical connections. J Comp Neurol 287:393-421

Chafee MV, Goldman-Rakic PS (1998) Matching patterns of activity in primate prefrontal area 8a and parietal area 7ip neurons during a spatial working memory task. J Neurophysiol 79:2919-2940

Chafee MV, Goldman-Rakic PS (2000) Inactivation of parietal and prefrontal cortex reveals interdependence of neural activity during memory-guided saccades. J Neurophysiol 83:1550-1566

Colby C, Duhamel JR, Goldberg ME (1996) Visual, presaccadic and cognitive activation of single neurons in the lateral intraparietal area. J Neurophysiol 76:2841-2852

Compte A, Brunel N, Goldman-Rakic PS, Wang XJ (2000) Synaptic mechanisms and network dynamics underlying spatial working memory in a cortical network model. Cereb Cortex 10:910-923

Corbetta M, Akbudak E, Conturo TE, Snyder AZ, Ollinger JM, Drury HA, Linenweber MR, Petersen SE, Raichle ME, Van Essen DC, Shulman GL (1998) A common network of functional areas for attention and eye movements. Neuron 21:761-773

Corkin S, Amaral DG, González RG, Johnson KA, Hyman BT (1997) H.M.'s medial temporal lobe lesion: findings from magnetic resonance imaging. J Neurosci 17:3964-3979

Cowan N (1998) Visual and auditory working memory capacity. Trends Cogn Neurosci 2:77-78

Crow TJ (1992) Analysis of short- and long-term enhancement produced by one-trial conditioning in Hermissenda: Implications for mechanisms of short- and long-term memory. In: Neuropsychology of memory (Eds. Squire LR und Butters N). The Guilford Press, New York

Deng SY, Goldberg ME, Segraves ME, Ungerleider LG, Mishkin M (1986) The effcet of unilateral ablation of the frontal eye fields on saccadic performance in the monkey. In: Adaptive processes in visual oculomotor systems (Eds. Keller EL, Zee DS). Pergamon Press, Oxford

Desimone R (1996) Neural mechanisms for visual memory and their role in attention. Proc Natl Acad Sci USA 93:13494-13499

D'Esposito M, Ballard D, Zarahn E, Aguirre GK (2000) The role of the prefrontal cortex in sensory memory and motor preparation: An event-related fMRI study. Neuroimage 11:400-408

Deubel H, Schneider WX (1996) Saccade target selection and object recognition: Evidence for a common attentional mechanism. Vision Res 36:1827-1837

De Zazzo J, Tully T (1995) Dissection of memory formation: from behavioural pharmacology to molecular genetics. Trends Neurosci 18:212-218

Dias EC, Kiesau M, Segraves MA (1995) Acute activation and inactivation of macaque frontal eye fields with GABA-related drugs. J Neurophysiol 74:2744-2748

Dias EC, Segraves MA (1999) Muscimol-induced inactivation of monkey frontal eye field: Effects on visually and memory-guided saccades. J Neurophysiol 81:2191-2214

Di Pellegrino G, Wise SP (1991) A neurophysiological comparison of three distinct regions of the primate frontal lobe. Brain 114:951-978

Di Pellegrino G, Wise SP (1993) Visuospatial versus visuomotor activity in the premotor and prefrontal cortex of a primate. J Neurosci 13:1227-1243

Dudai Y (1996) Consolidation: Fragility on the road to the engram. Neuron 17:367-370

Duncan J, Owen AM (2000) Common regions of the human frontal lobe recruited by diverse cognitive demands. Trends Neurosci 23:475-483

Ebbinghaus H (1885) Über das Gedächtnis. Untersuchungen zur experimentellen Psychologie. Neuauflage, 1992. Wissenschaftliche Buchgesellschaft, Darmstadt

Emptage NJ, Carew TJ (1993) Long-term synaptic facilitation in the absence of short-term facilitation in aplysia neurons. Science 262:794-797

Epstein R, Kanwisher N (1998) A cortical representation of the local visual environment. Nature 392:598-601

Epstein R, Harris A, Stanley D, Kanwisher N (1999) The parahippocampal place area: recognition, navigation, or encoding? Neuron 23:115-125

Funahashi S, Bruce CJ, Goldman-Rakic PS (1989) Mnemonic coding of space in the monkey's dorsolateral prefrontal cortex. J Neurophysiol 61:331-349

Funahashi S, Bruce CJ, Goldman-Rakic PS (1990) Visuospatial coding in primate prefrontal cortex revealed by oculomotor paradigms. J Neurophysiol 63:814-831

Funahashi S, Bruce CJ, Goldman-Rakic PS (1993a) Dorsolateral prefrontal lesions and oculomotor delayed response performance: Evidence for mnemonic "scotomas". J Neurosci 13:1479-1497

Funahashi S, Chafee MV, Goldman-Rakic PS (1993b) Prefrontal neuronal activity in rhesus monkeys performing a delayed antisaccade task. Nature 365:753-756

Furey ML, Pietrini P, Haxby JV, Alexander GE, Lee HC, Van Meter J, Grady CL, Shetty U, Rapoport SI, Schapiro MB, Freo U (1997) Cholinergic stimulation alters performance and task-specific regional cerebral blood flow during working memory. Proc Natl Acad Sci USA 94:6512-6516

Furey ML, Pietrini P, Alexander GE, Schapiro MB, Horwitz B (2000a) Cholinergic enhancement improves performance on working memory by modulating the functional activity in dis-

tinct brain regions: a positron emission tomography regional cerebral blood flow study in humans. Brain Res Bull 51:213-218

Furey ML, Pietrini P, Haxby JV (2000b) Cholinergic enhancement and increased selectivity of perceptual processing during working memory. Science 290:2315-2319

Fuster JM (1973) Unit activity in prefrontal cortex during delayed response performance: Neuronal correlates of transient memory. J Neurophysiol 36:61-78

Fuster JM (1989) The prefrontal cortex: Anatomy, physiology and neuropsychology of the frontal lobe. 2. Aufl. Raven Press, New York

Fuster JM (1995) Memory in the cerebral cortex. An empirical approach to neural networks in the human and non-human primate. MIT Press, Cambridge MA

Fuster JM, Alexander GE (1971) Neuron activity related to short-term memory. Science 173:652-654

Gerber G, Menzel R (2000) Contextual modulation of memory consolidation. Learn Mem 7:151-158

Glassman RB, Leniek KM, Haegerich TM (1998) Human working memory capacity is 7 ± 2 in a radial maze with distracting interruption: Possible implication for neural mechanisms of declarative and implicit long-term memory. Brain Res Bull 47:249-256

Gnadt JW, Bracewell RM, Andersen RA (1991) Sensorimotor transformation during eye movements to remembered visual targets. Vision Res 31:693-715

Goldman-Rakic PS, Selemon LD, Schwartz ML (1984) Dual pathways connecting the dorsolateral prefrontal cortex with the hippocampal formation and parahippocampal cortex in the rhesus monkey. Neuroscience 12:719-743

Goldman-Rakic PS (1990) Neocortical memory circuits. Cold Spring Harbor Symp Quant Biol 55:13473-13480

Goldman-Rakic PS (1996) Regional and cellular fractionation of working memory. Proc Natl Acad Sci USA 93:13473-13480

Goldman-Rakic PS (1999) The physiological approach: Functional architecture of working memory and disordered cognition in schizophrenia. Biol Psychiatry 46:650-661

Habib M, Sirigu A (1987) Pure topographical disorientation: A definition and anatomical basis. Cortex 23:73-85

Hammer M, Menzel R (1995) Learning and memory in the honeybee. J Neurosci 15:1617-1630

Hampson RE, Deadwyler SA (1996) Ensemble codes involving hippocampal neurons are at risk during delayed performance tests. Proc Natl Acad Sci USA 93:13487-13493

Haxby JV, Petit L, Ungerleider LG, Courtney SM (2000) Distinguishing the functional roles of multiple regions in distributed neural systems for visual working memory. Neuroimage 11:145-156

Hebb DO (1949) Organization of behavior. Wiley, New York

Hikosaka O, Takikawa Y, Kawagoe R (2000) Role of the basal ganglia in the control of purposive saccadic eye movements. Physiol Rev 80:953-978

Hodgson TL Dittrich WH, Henderson L, Kennard C (1999) Eye movements and spatial working memory in Parkinson's disease. Neuropsychologia 37:927-938

Hole GJ (1996) Decay and interference effects in visuospatial short-term memory. Perception 25:53-64

Holdstock JS, Mayes AR, Cezayirli E, Isaac CL, Aggleton JP, Roberts N (2000) A comparison of egocentric and allocentric spatial memory in a patient with selective hippocampal damage. Neuropsychologia 38:410-425

Hornak J, Oxbury S, Oxbury J, Iversen SD, Gaffan D (1997) Hemifield-specific visual recognition memory impairments in patients with unilateral temporal lobe removals. Neuropsychologia 35:1311-1315

Hufnagel A, Claus D, Brunhoelzl C, Sudhop T (1993) Short-term memory: No evidence of effect of rapid-repetitive transcranial magnetic stimulation in healthy individuals. J Neurol 240:373-376

Insausti R, Tunon T, Sobrievela T, Insausti AM, Gonzalo LM (1995) The human entorhinal cortex: A cytoarchitectonic analysis. J Comp Neurol 355:171-198

Insausti R, Juottonen K, Soininen H, Insasuti AM, Partanen K, Vainio P, Laakso MP, Pitkänen A (1998) MR volumetric analysis of the human entorhinal, perirhinal, and tempopolar cortices. Am J Neuroradiol 19 :659-671

Izquierdo II, Barros DM, Mello e Souza T, De Souza MM, Izquierdo LA, Medina JH (1998) Mechanisms for memory types differ. Nature 393:635

Jacobsen CF (1936) Studies on cerebral function in primates. I. The functions of the frontal association areas in monkeys. Comp Psychol Monogr 13(3):61-65

James W (1890) The principles of psychology. Neuauflage, 1950. Dover Publications, New York

Jones-Gotman M, Zatorre RJ, Olivier A, Andermann F, Cendes F, Staunton H, McMackin D, Siegel AM, Wieser HG (1997) Learning and retention of words and abstract designs following excision from medial or lateral temporal lobe structures. Neuropsychologia 35:963-973

Kamin LJ (1957) The retention of an incompletely learned avoidance response. J Comp Physiol Psychol 50:457-460

Kamin LJ (1963) The retention of an incompletely learned avoidance response: Some further analyses. J Comp Physiol Psychol 56:719-722

Kennedy TE, Hawkins RD, Kandel ER (1992) Molecular interrelationships between short- and long-term memory. In: Neuropsychology of memory (Eds. Squire LR und Butters N). The Guilford Press, New York

Köhler S, Black SE, Sinden M, Szekely C, Kidron D, Parker JL, Foster JK, Moscovitch M, Winocur G, Szalai JP, Bronskill MJ (1999) Memory impairments associated with hippocam-

pal versus parahippocampal-gyrus atrophy: An MR volumetric study in Alzheimer's disease. Neuropsychologia 36:901-914

Kojima S, Goldman-Rakic PS (1982) Delay-related activity of prefrontal cortical neurons performing delayed response. Brain Res 248:43-49

Kowler E, Anderson E, Dosher B, Blaser E (1995) The role of attention in the programming of saccades. Vision Res 13:1897-1916

Krimer LS, Hyde TM, Herman MM, Saunders RC (1997) The entorhinal cortex: An examination of cyto- and myeloarchitectonic organization in humans. Cereb Cortex 7:722-731

Kustov AA, Robinson DL (1996) Shared neural control of attentional shifts and eye movements. Nature 384:74-77

La Bar KS, Gitelman DR, Parrish TB, Mesulam M (1999) Neuroanatomic overlap of working memory and spatial attention networks: a functional MRI comparison within subjects. Neuroimage 10:695-704

Lawrence AD, Watkins LHA, Sahakian BJ, Hodges JR, Robbins TW (2000) Visual object and visuospatial cognition in Huntington's disease: Implications for information processing in corticostriatal circuits. Brain 123:1349-1364

Lechner HA, Squire LR, Byrne JH (1999) 100 years of consolidation – remembering Müller and Pilzecker. Learn Mem 6:77-87

Leonard BW, Amaral DG, Squire LR, Zola-Morgan S (1995) Transient memory impairment in monkeys with bilateral lesions of the entorhinal cortex 15:5637-5659

Logie RH (1986) Visuo-spatial processing in working memory. Q J Exp Psychol 38:229-247

Logie RH, Zucco GM, Baddeley AD (1990) Interference with visual short-term memory. Acta Psychol 75:55-74

Luciana M, Collins PF, Depue RA (1998) Opposing roles for dopamine and serotonin in the modulation of human spatial working memory functions. Cereb Cortex 8:218-26

Lueck CJ, Ingram DA, Crawford TJ, Kennard C (1991) The effect of transcranial magnetic stimulation on saccades in man. J Physiol 434:15

Luck SJ, Vogel EK (1997) The capacity of visual working memory for features and conjunctions. Nature 390:279-281

Maguire EA, Frith CD, Burgess N, Donnett JG, O'Keefe J (1998) Knowing where things are: parahippocampal involvement in encoding object locations in virtual large-scale space. J Cogn Neurosci 10:61-76

Magnussen S, Greenlee MW, Asplund R, Dyrnes S (1991) Stimulus-specific mechanisms of visual short-term memory. Vision Res 31:1213-1219

Mahut H (1971) Spatial and object reversal learning in monkeys with partial temporal lobe ablations. Neuropsychologia 9:409-424

McClelland JL, McNaughton BL, O'Reilly RC (1995) Why there are complementary learning systems in the hippocampus and neocortex: Insights from the successes and failures of connectionist models of learning and memory. Psychol Rev 102:419-457

McGaugh JL (2000) Memory – a century of consolidation. Science 287:248-251

McPeek RM, Maljkovic V, Nakayama K (1999) Saccades require focal attention and are facilitated by a short-term memory system. Vision Res 39:1555-1566

Mehta MA, Owen AM, Sahakian BJ, Mavaddat N, Pickard JD, Robbins TW (2000) Methylphenidate enhances working memory by modulating discrete frontal and parietal lobe regions in the human brain. J Neurosci 20:RC65

Meunier M, Bachevalier J, Mishkin M, Murray EA (1993) Effects on visual recognition of combined and separate ablations of the entorhinal and perirhinal cortex in rhesus monkeys. J Neurosci 13:5418-5432

Mikami A, Ito S, Kubota K (1982) Visual response properties of dorsolateral prefrontal cortex during visual fixation task. J Neurophysiol 47:593-605

Miller EK (1999) The prefrontal cortex: Complex neural properties for complex behavior. Neuron 22:15-17

Miller EK, Erickson CA, Desimone R (1996) Neural mechanisms of working memory in prefrontal cortex of the macaque. J Neurosci 16:5154-5167

Milner B, Corkin S, Teuber H-L (1968) Further analysis of the hippocampal amnesic syndrome: 14-year follow-up study of patient H.M. Neuropsychologia 6:215-234

Motthagy FM, Krause BJ, Kemna LJ, Töpper R, Tellmann, Beu M, Pascual-Leone A, Müller-Gärtner H-W (2000) Modulation of the neuronal circuitry subserving working memory in healthy human subjects by repetitive transcranial magnetic stimulation Neurosci Lett 280:167-170

Müller GE, Pilzecker A (1900) Experimentelle Beiträge zur Lehre vom Gedächtnis. Z Psych Physiolog Sinnesorg Ergänzungsband 1:1-300

Müri RM, Vermersch A-I, Rivaud S, Gaymard B, Pierrot-Deseilligny C (1996) Effects of single-pulse transcranial magnetic stimulation over the prefrontal and posterior parietal cortices during memory-guided saccades in humans. J Neurophysiol 76:2102-2106

Müri RM, Gaymard B, Rivaud S, Vermersch A-I, Hess CW, Pierrot-Deseilligny C (2000) Hemispheric asymmetry in cortical control of memory-guided saccades. A transcranial magnetic stimulation study. Neuropsychologia 38:1105-1111

Murray EA, Mishkin M (1986) Visual recognition in monkeys following rhinal cortical ablations combined with either amygdalectomy or hippocampectomy. J Neurosci 6:1991-2003

Murray EA, Baxter MG, Gaffan D (1998) Monkeys with rhinal cortex damage or neurotoxic hippocampal lesions are impaired on spatial scene learning and object reversals. Behav Neurosci 112:1291-1303

Nunn JA, Graydon FJ, Polkey CE, Morris RG (1999) Differential spatial memory impairment after right temporal lobectomy demonstrated using temporal titration. Brain 122:47-59

Okada YC, Salenius S (1998) Roles of attention, memory and motor preparation in modulating human brain activity in a spatial working memory task. Cereb Cortex 8:80-96

O'Sullivan EP, Jenkins H, Henderson L, Kennard C, Brooks DJ (1995) The functional anatomy of remembered saccades: a PET study. Neuroreport 6:2141-2144

Owen AM, Sahakian BJ, Semple J, Polkey CE, Robbins TW (1995) Visuospatial short-term recognition memory and learning after temporal lobe excisions, frontal lobe excisions or amygdalo-hippocampectomy in man. Neuropsychologia 33:1-24

Owen AM, Morris RG, Sahakian BJ, Polkey CE, Robbins TW (1996) Double dissociations of memory and executive functions in working memory tasks following frontal lobe excisions, temporal lobe excisions or amygdalo-hippocampectomy in man. Brain 119:1597-1615

Owen AM, Iddon JL, Hodges JR, Summers BA, Robbins TW (1997) Spatial and non-spatial working memory at different stages of Parkinson's disease. Neuropsychologia 35:519-532

Owen AM, Stern CE, Look RB, Tracey I, Rosen BR, Petrides M (1998) Functional organization of spatial and nonspatial working memory processing within the human lateral frontal cortex. Proc Natl Acad Sci USA 95:7721-7726

Oyachi H, Ohtsuka K (1995) Transcranial magnetic stimulation of the posterior parietal cortex degrades accuracy of memory-guided saccades in humans. Invest Ophtalmol Vis Sci 36:1441-1449

Park S, Holzman PS (1992) Schizophrenics show spatial working memory deficits. Arch Gen Psychiatry 55:105-116

Park S, Holzman PS, Goldman-Rakic PS (1995) Spatial working memory deficits in the relatives of schizophrenic patients. Arch Gen Psychiatry 52:821-828

Pascual-Leone A, Hallett M (1994) Induction of errors in a delayed response task by repetitive transcranial magnetic stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex. Neuroreport 5:2517-2520

Paus T (1996) Location and function of the human frontal eye field: A selective review. Neuropsychologia 34:475-483

Peterson LR, Peterson MJ (1959) Short-term retention of individual verbal items. J Exp Psychol 70:473-478

Petrides M, Pandya ND (1984) Projections to the frontal cortex from the posterior parietal region in the rhesus monkey. J Comp Neurol 228:105-116

Pierrot-Deseilligny C, Rivaud S, Gaymard B, Agid Y (1991) Cortical control of memory-guided saccades in man. Exp Brain Res 83:607-617

Pierrot-Deseilligny C, Israël I, Berthoz A, Rivaud S, Pierrot-Deseilligny C (1993) Cortical control of memory-guided saccades in man. Exp Brain Res 95:166-171

Ploner CJ, Ostendorf F, Brandt SA, Gaymard BM, Rivaud-Péchoux S, Ploner M, Villringer A, Pierrot-Deseilligny C (2001) Behavioural relevance modulates acces to spatial working memory in humans. Eur J Neurosci 13:357-363

Priori A, Bertolasi L, Rothwell JC, Day BL, Marsden CD (1993) Some saccadic eye movements can be delayed by transcranial magnetic stimulation of the cerebral cortex in man Brain 116:355-367

Rivaud S, Müri RM, Gaymard B, Vermersch A-I, Pierrot-Deseilligny C (1994) Eye movement disorders after frontal eye field lesions in humans. Exp Brain Res 102:110-120

Quinn JG, McConnell J (1996) Irrelevant pictures in working memory. Q J Exp Psychol 49:200-215

Qunitana J, Fuster JM (1993) Spatial and temporal factors in the role of prefrontal and parietal cortex in visuomotor integration. Cereb Cortex 3:122-132

Quintana J, Fuster JM (1999) From perception to action: Temporal integrative functions of prefrontal and parietal neurons. Cereb Cortex 9:213-221

Rainer G, Asaad WF, Miller EK (1998) Selective representation of relevant information by neurons in the primate prefrontal cortex. Nature 393:577-579

Rains GD, Milner B (1994) Right-hippocampal contralateral-hand effect in the recall of spatial location in the tactual modality. Neuropsychologia 32:1233-1242

Rosenzweig MR, Bennett EL, Colombo PJ, Lee DW, Serrano PA (1993) Short-term, intermediate-term and long-term memories. Behav Brain Res 57:193-198

Rowe JB, Toni I, Josephs O, Frackowiak RSJ, Passingham RE (2000) The prefrontal cortex: Response selection or maintenance within working memory? Science 288:1656-1660

Ruchkin DS, Berndt RS, Johnson R, Ritter W, Grafman J, Canoune HL (1997) Modality-specific processing streams in verbal working memory: evidence from spatio-temporal patterns of brain activity. Cogn Brain Res 6:95-113

Sawaguchi T, Goldman-Rakic PS (1991) D1 dopamine receptors in prefrontal cortex: involvement in working memory. Science 251:947-950

Schilller PH, True SD, Conway JL (1980) Deficits in eye movements following frontal eye field and superior colliculus ablations. J Neurophysiol 44:1175-1189

Schiller PH, Sandell JH, Maunsell JHR (1987) The effect of frontal eye field and superior colliculus ablations on saccadic latencies in the rhesus monkey. J Neurophysiol 57:1033-1049

Schwartz ML, Goldman-Rakic PS (1984) Callosal and intrahemispheric connectivity of the prefrontal association cortex in rhesus monkey: Relation between intraparietal and principal sulcus cortex J Comp Neurol 226:403-420

Scoville WB (1954) The limbic lobe in man. J Neurol Neurosurg Psychiatry 11:64-66

Scoville WB, Milner B (1957) Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. J Neurol Neurosurg Psychiatry 20:11-21

Selemon LD, Goldman-Rakic PS (1988) Common cortical and subcortical targets of the dorsolateral prefrontal and posterior parietal cortices in the rhesus monkey: Evidence for a distributed neural network subserving spatially guided behavior. J Neurosci 8:4049:4068

Shadmehr R, Brashers-Krug T (1997) Functional stages in the formation of human long-term motor memory. J Neurosci 17:409-419

Sidman M, Stoddard LT, Mohr JP (1968) Some additional observations of immediate memory in a patient with bilateral hippocampal lesions. Neuropsychologia 6:245-254

Skavenski AA, Steinman RM (1970) Control of eye position in the dark. Vision Res 10:193-203

Smith ML, Milner B (1981) The role of the right hippocampus in the recall of spatial location. Neuropsychologia 19:781-793

Smith ML, Milner B (1989) Right hippocampal impairment in the recall of spatial location: Encoding deficit or rapid forgetting? Neuropsychologia 27:71-81

Sobotka S, Nowicka A, Ringo JL (1997) Activity linked to externally cued saccades in single units from hippocampal, parahippocampal and inferotemporal areas of macaques. J Neurophysiol 78:2156-2106

Sommer MA, Tehovnik EJ (1997) Reversible inactivation of macaque frontal eye field. Exp Brain Res 116:229-249

Squire LR (1987) Memory and Brain. Oxford University Press, New York

Squire LR, Kandel ER (1999) Memory. Freeman, New York

Stamm JS (1969) Electrical stimulation of monkey's prefrontal cortex during delayed-response performance. J Comp Physiol Psychol 4:535-546

Stamm JS, Rosen SC (1969) Electrical stimulation and steady potential shifts in prefrontal cortex during delayed response performance in monkeys. Acta Biol Exp 29:385-399

Sweeney JA, Mintun MA, Kwee S, Wiseman MB, Brown DL, Rosenberg DR, Carl JR (1996) Positron emission tomography of voluntary saccadic eye movements and spatial working memory. J Neurophysiol 75:454-468

Suzuki H, Azuma M (1983) Topographic studies on visual neurons in the dorsolateral prefrontal cortex of the monkey. Exp Brain Res 53:47-58

Suzuki WA, Zola-Morgan S, Squire LR, Amaral DG (1993) Lesions of the perirhinal and parahippocampal cortices produce long-lasting memory impairment in the visual and tactual modalities. J Neurosci 13:2430-2451

Suzuki WA, Amaral DG (1994) Perirhinal and parahippocampal cortices of the macaque monkey: Cortical afferents. J Comp Neurol 350:497-533

Suzuki WA, Miller EK, Desimone R (1997) Object and place memory in the macaque entorhinal cortex. J Neurophysiol 78:1062-1081

Tanila H, Carlson S, Linnankoski I, Lindroos F, Kahila H (1992) Functional properties of dorsolateral prefrontal cortical neurons in awake monkey. Behav Brain Res 47:169-180

Thickbroom GW, Stell R, Mastaglia FL (1996) Transcranial magnetic stimulation of the human frontal eye field. J Neurol Sci 144:114-118

Toms M, Morris N, Foley P (1994) Characteristics of visual interference with visuospatial working memory. Br J Psychol 85:131-144

Tully T, Preat T, Boynton SC, Del Vecchio M (1994) Genetic dissection of consolidated memory in drosophila. Cell 79:35-47

Van Hoesen GW (1995) Anatomy of the medial temporal lobe. Mag Res Imag 13:1047-1055

Wagner AD (1999) Working memory contributions to human learning and remembering. Neuron 22:19-22

White JM, Sparks DL, Stanford TR (1994) Saccades to remembered target locations: An analysis of systematic and variable errors. Vision Res 34:79-92

Wickelgren I (1997) Getting a grasp on working memory. Science 275:1580-1582

Wickelgren WA (1968) Sparing of short-term memory in an amnesic patient: implications for strength theory of memory. Neuropsychologia 6:235-244

Zola-Morgan S, Squire LR, Amaral DG, Suzuki WA (1989) Lesions of the perirhinal and parahippocampal cortex that spare the amygdala produce severe memory impairment. J Neurosci 9:4355-4370

Zola-Morgan S, Squire LR, Clower RP, Rempel NL (1993) Damage to the perirhinal cortex exacerbates memory impairment following lesions to the hippocampal formation. J Neurosci 13:251-265

8 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt allen an den hier zusammengefassten Studien beteiligten Wissenschaftlern. Insbesondere bei Herrn Dr. Bertrand M. Gaymard und Frau Dr. Sophie Rivaud-Péchoux möchte ich mich für die immer anregenden Diskussionen und die freundschaftlich-kritische Begleitung meiner Arbeit herzlich bedanken. Ohne ihre Begeisterungsfähigkeit, experimentelle Phantasie und wissenschaftliche Integrität wären die hier vorgestellten Experimente nicht möglich gewesen.

Mein besonderer Dank gilt weiterhin Herrn Dr. Markus Ploner und Herrn Prof. Dr. Tobias Back für die vielen inspirierenden und fruchtbaren Gespräche, die mein wissenschaftliches Denken nicht unwesentlich beeinflusst haben.

Mein großer Dank gilt weiterhin Herrn Prof. Dr. Karl M. Einhäupl und Herrn Prof. Dr. Charles Pierrot-Deseilligny für die wohlwollende Unterstützung meiner Arbeit.

Für die Durchsicht des Manuskriptes dieser Habilitationsschrift bedanke ich mich herzlich bei Frau Anke Dirks, Herrn Prof. Dr. Tobias Back und Herrn Dr. Markus Ploner.

Eidesstattliche Versicherung

Hiermit erkläre ich, dass

keine staatsanwaltlichen Ermittlungsverfahren anhängig sind,

weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde bzw. welchen Ausgang ein durchgeführtes Habilitationsverfahren hatte;

die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen wurden, sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlerinnen oder Wissenschaftlern und technischen Hilfskräften und die Literatur vollständig angegeben sind,

dem Bewerber die geltende Habilitationsordnung bekannt ist,

Berlin, den 9. Feb. 2001 Christoph Johannes Ploner