

Neuronale Korrelate motorischer und sensorischer Enkodierungsstrategien in N-Back- Aufgaben: eine fMRT-Studie

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
aus

Damm, Maria Cecilia
Aachen

Gießen 2013

Aus dem Medizinischen Zentrum für Psychiatrie
des Universitätsklinikums Gießen & Marburg GmbH, Standort: Gießen

Leiter: Prof. Dr. med. Bernd Gallhofer

Gutachter: Prof. Dr. Peter Kirsch

2. Gutachter: Prof. Dr. Wolfgang Skrandies

Tag der Disputation: 28.05.2014

Zusammenfassung

In vielen Studien konnte gezeigt werden, dass schizophren erkrankte Personen Arbeitsgedächtnisbeeinträchtigungen zeigen. Allerdings ist die genaue Art dieser Defizite weiterhin Gegenstand aktueller Forschung. Die Studien lieferten widersprüchliche Ergebnisse, d.h. ein Teil zeigte eine Hypo-, ein anderer Teil eine Hyperaktivierung des dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC). Ziel der vorliegenden Arbeit war, einen Beitrag zur Klärung dieser unterschiedlichen Ergebnisse zu leisten. Dafür wurde eine funktionelle MRT-Studie mit 28 gesunden Probanden durchgeführt. Es wurden zwei verschiedene N-Back-Aufgaben verwendet: die CDRT - eine Continuous-Delayed-Response-Task und die CMT – eine Continuous-Matching-Task. Die beiden Aufgaben unterscheiden sich anhand der Verwendung der Enkodierungsstrategie, mit der die für die Aufgabe relevante Information gespeichert wird. In der CMT muss eine retrospektive sensorische Strategie verwendet werden, wohingegen die CDRT auch mit einer prospektiven motorischen Strategie gelöst werden kann. In der vorliegenden Studie mit gesunden Probanden konnte gezeigt werden, dass die Verwendung einer motorischen Strategie in der CDRT wie vermutet mit Hirnaktivierungen in Arealen der motorischen Präparation und die Verwendung einer sensorischen Strategie in der CMT mit Hirnaktivierungen im Wesentlichen in Arealen des verbalen Arbeitsgedächtnisses, u.a. des DLPFC, einhergeht. Dies spricht für die Speicherung der Information in Form einer Repräsentation der motorischen Reaktion in der motorischen Strategie und der Speicherung des Stimulus selber als Wort in der sensorischen Strategie.

In Vorbefunden konnte gezeigt werden, dass sich schizophren erkrankte Personen und gesunde Probanden bei der Bearbeitung der N-Back-Aufgaben CDRT und CMT deutlich im Lösungsverhalten unterscheiden. Diese Unterschiede lassen sich durch die unterschiedliche Verwendung der Enkodierungsstrategien erklären. Das Verhalten der schizophren erkrankten Personen kann durch eine experimentelle Manipulation simuliert werden. Durch Verwendung dieser Manipulation zeigte sich in der vorliegenden Studie sowohl im Lösungsverhalten als auch in den Hirnaktivierungen die Verwendung einer sensorischen Strategie in beiden N-Back-Aufgaben. Diese Befunde sprechen dafür, dass die Beeinträchtigungen schizophoren erkrankter Personen nicht allein in einer Dysfunktion spezifischer Verarbeitungsprozesse, als auch in dem Einsatz einer anderen Enkodierungsstrategie anzusiedeln sind. Der Einsatz unterschiedlicher

Verarbeitungsstrategien führt zu unterschiedlichen Hirnaktivierungsmustern in den verschiedenen Aufgaben und könnte damit einen Teil der unterschiedlichen Forschungsergebnisse bei schizophren erkrankten Personen erklären, u.a. die Hypo- bzw. Hyperaktivierungen des DLPFC.

Abstract

Many studies have shown that schizophrenic patients show impairments in working memory. However, the precise nature of such impairments is still subject of ongoing research. Such studies partially showed inconsistent findings, such as a hypo- and a hyperactivation of the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC). The present study strives to provide more insights and clarifications into such apparently contradictory results. To this end we studied 28 healthy persons in a functional MRI-study. We employed two different N-Back-Tasks: CDRT - a Continuous-Delayed-Response-Task, and CMT – a Continuous-Matching-Task. These tasks differ in the encoding strategies employed to represent information pertinent to the executed tasks. For solving CMT, a retrospective sensory strategy is required, whereas CDRT can also be solved with prospective motor strategies. The findings reveal in healthy persons, as hypothesized, that a motor strategy in CDRT induces an activation of brain areas responsible for motor preparation, whereas employing a sensory strategy for CMT essentially induces activation patterns in brain areas responsible for the verbal working memory, amongst others the DLPFC. This suggests that information necessary for successful task solving is represented as motoric patterns when employing motor strategies, whereas a verbal representation is used of such information when employing sensory strategies.

In previous investigations it could be shown that schizophrenic patients and healthy persons differ significantly in the overt behavior during solving N-Back-Tasks such as CDRT and CMT. The findings of the present study suggest that these differences can be explained by the selection of different encoding strategies. To this end manipulating the experimental setting in healthy persons simulated the behavior of the schizophrenic patients observed in the past. In the present experiment overt behavior and brain activation pattern after experimental manipulation in both N-Back-Tasks agree with the use of a sensory strategy for both N-Back-Tasks.

Thus schizophrenic patients seem to employ depending on task characteristics to some extent a different strategy than healthy controls. This would cause diverging brain activation patterns in the different tasks and could partially explain the apparently inconsistent observations for schizophrenic patients reported in previous research, amongst others hypo- and hyperactivation of the DLPFC.

Inhaltsverzeichnis

1	THEORETISCHER TEIL.....	1
1.1	Das Arbeitsgedächtnis.....	1
1.1.1	Einführung in das Arbeitsgedächtnis	1
1.1.2	Modales Arbeitsgedächtnismodell von Baddeley.....	2
1.1.3	Modell des Arbeitsgedächtnisnetzwerkes von Fuster	5
1.1.4	Arbeitsgedächtnis und Kognitive Subprozesse.....	7
1.2	Neuronale Korrelate des Arbeitsgedächtnisses	8
1.2.1	Einführung in die neuronalen Korrelate des Arbeitsgedächtnisses	8
1.2.2	Materialspezifische neuronale Korrelate des Arbeitsgedächtnisses.....	11
1.2.3	Prozessspezifische neuronale Korrelate des Arbeitsgedächtnisses	13
1.3	N-Back-Paradigmen zur Untersuchung des Arbeitsgedächtnisses	16
1.3.1	Einführung in das N-Back-Paradigma	16
1.3.2	Neuronale Korrelate von N-Back-Aufgaben.....	18
1.3.3	Enkodierungsstrategien in N-Back-Aufgaben	24
1.4	Arbeitsgedächtnisstörungen bei schizophrenen Erkrankungen	29
1.4.1	Bedeutung und Art der Arbeitsgedächtnisstörungen bei schizophrenen Erkrankungen.....	30
1.4.2	Bildgebende Untersuchungen der Arbeitsgedächtnisstörungen schizophren erkrankter Personen.....	31
1.4.3	Beeinträchtigungen in N-Back-Aufgaben bei schizophren erkrankten Personen	35
2	Fragestellung und Hypothesen.....	41
3	Methode	51
3.1	Stichprobe	51
3.2	Versuchsplan.....	51

3.3	Unabhängige Variablen	52
3.3.1	Aufgabentyp (CRT/CDRT/CMT)	52
3.3.2	Vorhersagbarkeit der korrekten Reaktionsrichtung	54
3.4	Abhängige Variablen	55
3.4.1	Verarbeitungszeit und Qualität der Aufgabenlösung	55
3.4.2	Zerebrale Aktivierung	56
3.5	Untersuchungsanordnung	59
3.6	Durchführung des fMRT-Experimentes	60
3.6.1	Untersuchungsablauf	60
3.6.2	Versuchsapparatur	61
3.7	Auswertung	62
3.7.1	Statistische Auswertung der Verhaltensmaße	62
3.7.2	Auswertung der funktionellen MRT-Daten	62
4	Ergebnisse	69
4.1	Verhaltensdaten	69
4.1.1	Akkuratheit der Verarbeitung (Prozentanteil korrekter Reaktionen)	69
4.1.2	Geschwindigkeit der Verarbeitung (Verarbeitungszeiten)	70
4.2	Funktionelle MRT-Daten	72
4.2.1	Hirnaktivierungen bei konstanter Zielfeldanordnung unter Arbeitsgedächtnisbelastung	72
4.2.2	Unterschiede in den Hirnaktivierungen der Aufgaben mit Arbeitsgedächtnisbelastung bei konstanter Zielfeldanordnung	75
4.2.3	Auswirkungen der experimentellen Manipulation der Vorhersagbarkeit der Zielfeldanordnung auf die Hirnaktivierungen der Aufgaben	76
5	Diskussion	83
5.1	Der Einfluss der Anwendung sensorischer und motorischer Enkodierungsstrategien in den N-Back-Aufgaben auf das Verhalten	83

5.2 Einfluss der unterschiedlichen Enkodierungsstrategien der beiden N-Back-Aufgaben auf die Hirnaktivierung	87
5.3 Veränderung der Hirnaktivierungsmuster durch die Störung des Einsatzes einer motorischen Enkodierungsstrategie	92
5.4 Zusammenfassung, Schlussfolgerungen und Ausblick.....	95
Abkürzungsverzeichnis.....	103
Abbildungsverzeichnis.....	104
Tabellenverzeichnis.....	106
Literaturverzeichnis.....	108

1 THEORETISCHER TEIL

1.1 Das Arbeitsgedächtnis

1.1.1 Einführung in das Arbeitsgedächtnis

Unter Gedächtnis versteht man im Allgemeinen die geistige Fähigkeit des menschlichen Organismus, sich Informationen zu merken. *„Die meisten Kognitionspsychologen definieren Gedächtnis als ein aktiv wahrnehmendes System, das Informationen aufnimmt, enkodiert, modifiziert und wieder abruft“* (Zimbardo, 1995, S.313).

Zur Beschreibung der komplexen Vorgänge beim Erinnern wird die exakte Sprache des Programmierens verwendet und die Vorgänge mit dem Funktionieren eines Computers verglichen. Hierbei ist aber zu beachten, dass das menschliche Erinnern nicht exakt ist, sondern durch verschiedene Faktoren beeinflusst und verzerrt werden kann (Zimbardo, 1995, S. 313 - 314).

Das Gedächtnis kann anhand der Speicherdauer der Informationen in drei Bereiche eingeteilt werden: in das Langzeitgedächtnis, in das Arbeitsgedächtnis und in das sensorische Gedächtnis (Gazzaniga et al., 2002, S. 313 - 316). Das Langzeitgedächtnis speichert, wie der Name schon sagt, Informationen dauerhaft bzw. über Tage bis Jahre. Das sensorische Gedächtnis speichert flüchtige Impressionen sensorischer Reize, wie Bilder, Geräusche, Gerüche oder Strukturen, für Millisekunden bis maximal zwei Sekunden (Zimbardo, 1995, S. 315). Dazwischen steht das Arbeitsgedächtnis, das die Speicherung von Informationen für Sekunden bis zu Minuten ermöglicht (Gazzaniga et al., 2002, S. 309).

Der früher benutzte Begriff des Kurzzeitgedächtnisses für diesen Gedächtnisanteil wurde inzwischen weitestgehend vom Begriff Arbeitsgedächtnis abgelöst. Dieser wurde 1974 von Baddeley eingeführt und unterstreicht die aktive Komponente dieses Gedächtnisanteiles wie z.B. die Manipulation von Informationen (Baddeley, 1996). Hauptaufgaben sind die Speicherung von Informationen für Sekunden bis Minuten und die Bearbeitung selbiger. Dies beinhaltet wahrgenommene Reize zu manipulieren und abzuspeichern oder gespeicherte Informationen zu verändern und für Reaktionen zu nutzen.

Parallel zum Begriff des Arbeitsgedächtnisses existiert der Begriff der Exekutiven Funktionen. Hierunter werden alle Funktionen gefasst, die für das Verhalten, Planen und Handeln benötigt werden. Sie organisieren das Verhalten über die Zeit und manipulieren den Inhalt des Arbeitsgedächtnisses (Carpenter et al., 2000). Anders ausgedrückt sind es die Funktionen, die das Individuum befähigen, Konzepte zu bilden, diese aufrechtzuerhalten, und ihm ermöglichen, diese Konzepte veränderten Bedingungen anzupassen. Kircher und Kollegen definieren exekutive Funktionen als heterogene Gruppe von „Operationen und kognitiven Prozessen, die es einer Person erlauben, selbständig und zielstrebig zu handeln“ (Kircher, 2008, S.304). Da auch zum Arbeitsgedächtnis die Manipulation gespeicherter Informationen gehört, bestehen Überlappungen zur Definition des Arbeitsgedächtnisses und eine klare Abgrenzung der Begriffe gestaltet sich schwierig.

Im Laufe der Zeit wurden verschiedene Modelle des Arbeitsgedächtnisses entwickelt, wie z.B. das Modell von Baddeley (Baddeley, 2000) und das von Fuster (Fuster, 2002b). Sie legen den Schwerpunkt auf unterschiedliche Aspekte des Arbeitsgedächtnisses. Baddeley beschreibt das Arbeitsgedächtnis als ein modales System mit verschiedenen Komponenten, wohingegen Fuster es als aktivierten Teil des Langzeitgedächtnisses betrachten. Beide Modelle werden im Folgenden vorgestellt.

1.1.2 Modales Arbeitsgedächtnismodell von Baddeley

Das gegenwärtig populärste Modell wurde 1974 von Alan D. Baddeley und Graham J. Hitch eingeführt. Es sieht das Arbeitsgedächtnis als modales System mit verschiedenen Komponenten an, in dem Informationen kurzfristig gespeichert und manipuliert werden können (Baddeley, 2000, Baddeley, 2001). Das Modell entstand aus dem des Kurzzeitgedächtnisses, welches verschiedene Phänomene nicht erklären konnte. So beobachtete Baddeley z.B. in verschiedenen Untersuchungen, dass mehrere Aufgaben verschiedenen Typs gleichzeitig bearbeitet werden konnten, wie z.B. Rechnen und Merken von Wortreihen. Bei Aufgaben gleichen Typs kam es aber verstärkt zu Interferenzen. Er schloss daraus, dass das Arbeitsgedächtnis aus verschiedenen Komponenten bestehen muss. Dies führte zu seinem Mehrkomponentenmodell mit der zentralen Exekutive (*central executive*) und drei verschiedenen Speicher-Subsysteme, die spezifische Arten von Informationen speichern. Als Speichersysteme unterschied er die phonologische Schleife (*phonological loop*) für verbale Informationen, den räumlich-visuellen Notizblock

(*visuospatial sketchpad*) für räumlich-visuelle Informationen und den episodischen Puffer (*episodic buffer*) (siehe Abb. 1-1).

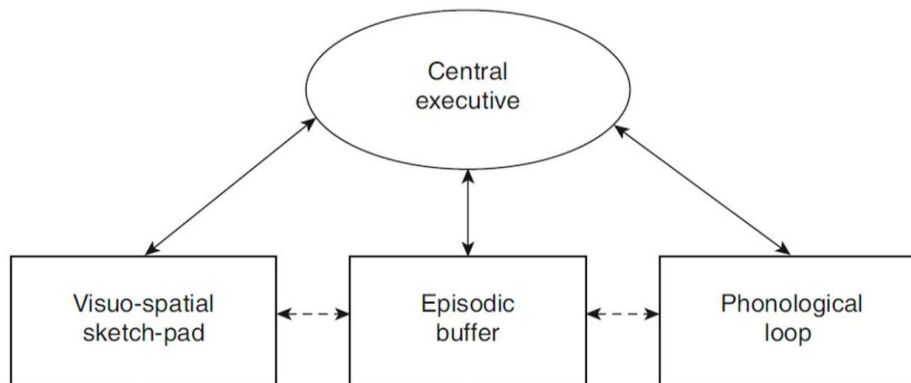


Abbildung 1-1: Das Mehrkomponenten-Modell des Arbeitsgedächtnisses von Baddeley (modifiziert nach Baddeley, 2010)

Die phonologische Schleife ist die Komponente des Modells, die am besten untersucht ist. Baddeley geht davon aus, dass sie akustisch-sprachliche Informationen in einer phonetischen Form (Lautform) speichert. Sie lässt sich durch zwei Haupteigenschaften beschreiben: einen passiven Speicher und eine aktive Aufrechterhaltung, die als „Rehearsal“ bezeichnet wird und eine Art inneres Sprechen ist. Die zeitliche Kapazität des passiven Speichers beträgt zwei bis drei Sekunden, danach zerfällt seine Gedächtnisspur. Eine längere Speicherung ist durch ein verbales oder subvokales „Rehearsal“ der Informationen möglich. Auch schriftliche Informationen, wie z.B. geschriebene Worte, werden mit Hilfe dieses Systems verarbeitet und können durch 'inneres Aussprechen' (Verbalisieren) in den Speicher aufgenommen werden. Mit diesem Modell lassen sich verschiedene psychologische Phänomene des verbalen Arbeitsgedächtnisses erklären, wie z.B. den Effekt phonologischer Ähnlichkeit. Es wurde beobachtet, dass Sequenzen mit Buchstaben, die unterschiedlich klingen (wie z.B. W, K, R, Y und Q), leichter zu merken sind als Sequenzen mit Buchstaben, die ähnlich klingen (wie B, G, T und C) (Repovs & Baddeley, 2006). Dies stützt die Annahme, dass die Informationen im verbalen Arbeitsgedächtnis phonologisch repräsentiert werden.

Ein weiteres Speichersystem ist der räumlich-visuelle Notizblock, der für räumliche und visuelle Informationen zuständig ist. Hier werden u.a. Positionen im Raum gespeichert. Dies spielt für viele kognitive Prozesse u.a. für die Orientierung und Bewegung im Raum eine wichtige Rolle. Dieses System scheint weiter unterteilbar zu sein in einen Bereich für visuelle und einen für räumliche Informationen. So konnten z.B. Della Sala und Kollegen zeigen, dass eine räumliche Interferenz-Aufgabe die Leistung in einem spatialen Arbeitsgedächtnistest signifikant stört, wohingegen ein Arbeitsgedächtnistest mit visuellen Stimuli nicht gestört wurde (Della Sala et al., 1999).

Umgekehrt wurde durch einen visuellen Interferenz-Test, in dem farbige Bilder als Stimuli verwendet wurden, die Leistung in einem visuellen Arbeitsgedächtnistest gemindert, jedoch blieb sie in einem spatialen unbeeinflusst (Della Sala et al., 1999). Die Ergebnisse unterstützen die These einer material-spezifischen Unterteilung des visuell-räumlichen Speichers in einen Anteil für visuelle und einen für spatiale Informationen. Zudem scheinen sich beide Anteile weiter in separate Bereiche für die passive Speicherung, die Aufrechterhaltung und die Manipulation der Information untergliedern zu lassen (Repovs et al., 2006). Die exakte Form der Repräsentation der visuellen Informationen ist bisher unklar. Es wird vermutet, dass sie aus einer kleinen Anzahl verschiedener Merkmale (wie Farbe und Form) aufgebaut wird, die in einer Art parallelem Speicher aufbewahrt werden (Repovs et al., 2006).

Der episodische Puffer speichert Informationen in Form von Episoden. Diese Episoden werden aus einem multidimensionalen Code zusammengesetzt, wie z.B. die Kombination aus visuellen und auditorischen Informationen, aber auch Geruch und Geschmack können mit verarbeitet werden. Er wurde später zum Modell hinzugefügt, da sich verschiedene Phänomene nicht mit den bisherigen Komponenten erklären ließen, und wird als rein passiver Speicher mit begrenzter Kapazität angesehen (Baddeley, 2010).

Im Gegensatz zu den anderen Komponenten ist die zentrale Exekutive nicht für die Speicherung von Daten, sondern für die aktive Manipulation der Informationen und die Verwaltung von Vorgängen zuständig. Sie regelt u.a. die Prioritätenverteilung der Arbeitsvorgänge und stellt die Verbindung zwischen den Speichersubsystemen her (Baddeley, 1996). Die genauen Funktionen der zentralen Exekutive sind noch Gegenstand aktueller Forschung (Repovs et al., 2006). Bisher konnten einige potentiell trennbare Teilprozesse differenziert werden, wie z.B. die Fähigkeit die Aufmerksamkeit zu fokussieren oder ein angemessenes Verhaltensmuster zu aktivieren. Die zentrale Exekutive spielt sowohl beim Funktionieren der Speicher-Subsysteme als auch bei allgemeineren kognitiven Prozessen eine Rolle, bei letzteren hauptsächlich als Kontrolle der Aufmerksamkeit. Die reine Repräsentation und Aufrechterhaltung von Informationen scheinen die Subsysteme ohne Hilfe zu bewältigen, wohingegen die zentrale Exekutive in alle Manipulationen der Informationen involviert ist. Dabei scheint die zentrale Exekutive in vielen Funktionen auch von den Speichersystemen unterstützt zu werden (Repovs et al., 2006). Die Prozesse der zentralen Exekutive werden häufig mit Hilfe von sogenannten „Dual-Task-Aufgaben“ untersucht. Die Probanden müssen hierbei gleichzeitig zwei konkurrierende Aufgaben, die oft unterschiedliche kognitive Prozesse beinhalten, lösen. In hirnbildgebenden Studien kann dann z.B. durch den Vergleich der Aktivierungsmuster der einzelnen Aufgaben

und der „Dual-Task-Aufgabe“ auf die neuronalen Korrelate der Kontrollinstanz geschlossen werden, die die Ressourcen auf die beiden Aufgaben verteilt. Diese Kontrollinstanz ist Teil der zentralen Exekutive.

1.1.3 Modell des Arbeitsgedächtnisnetzwerkes von Fuster

Während das Modell von Baddeley aus der Kognitionspsychologie stammt und auf einer eher abstrakten Ebene definiert ist, stellt Fuster (2002a, 2002b) ein anatomisch und physiologisch orientiertes Modell vor. Das Arbeitsgedächtnis ist für Fuster kein eigenes System, sondern eine vorübergehende Aktivierung eines Teils des Netzwerkes des Langzeitgedächtnisses. Er schließt dieses aus Ergebnissen aus Experimenten mit Mikroelektroden in Gehirnen von Affen. Über die Mikroelektroden, die in Bereichen des frontalen und parietalen Kortex positioniert waren, konnte er die direkte Aktivierung von Neuronen bzw. neuronalen Gruppen messen. Hierdurch konnte er Zellen des Langzeitgedächtnisses finden, die auch bei Prozessen des Arbeitsgedächtnisses aktiviert waren.

Entscheidend für das Modell von Fuster ist die Einteilung des Langzeitgedächtnisses in ein exekutives (*'executive memory'*) und ein Wahrnehmungsgedächtnis (*'perceptual memory'*). Beide sind nach Fuster hierarchisch geordnet und werden deswegen als *'Motor Hierarchy'* bzw. *'Sensory Hierarchy'* bezeichnet (siehe Abb. 1-2). Zwischen den jeweils nächstgelegenen Ebenen bestehen neuronale Verbindungen in beide Richtungen. Zudem sind die höheren Ebenen der Hierarchien des exekutiven Gedächtnisses und des Wahrnehmungsgedächtnisses miteinander verbunden.

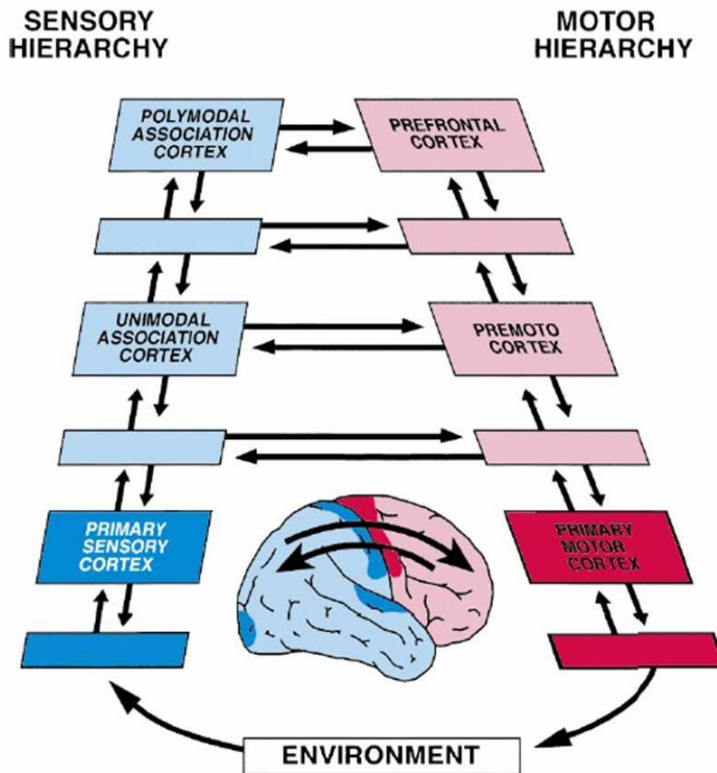


Abb. 1-2 Der ‚Perception-Action-Cycle‘ von Fuster (Fuster, 2000a). Rot kennzeichnet in der Abbildung das exekutive Gedächtnis und blau das Wahrnehmungsgedächtnis.

Das Wahrnehmungsgedächtnis beinhaltet alle Wahrnehmungsqualitäten wie Sehen, Hören, Tasten, Riechen und Schmecken sowie die Verarbeitung dieser. Es ist verteilt über die kortikalen Areale dorsal der zentralen Fissur, also über den parietalen, den temporalen und den okzipitalen Kortex. Die unterste Ebene sind die primären sensorischen Rinden, die der elementaren Sinneswahrnehmung dienen, dann folgen Assoziationsgebiete, die die sensorischen Informationen in einem multimodalen Code integrieren, und höher geordnete Areale, die als konzeptuelles oder abstraktes Gedächtnis arbeiten (siehe Abb. 1-2).

Dem exekutiven Gedächtnis wird jegliche Aktion und Verhalten, angefangen von dem Entwurf und der Planung einer Aktion bis zu ihrer Ausführung, zugeordnet. Seine Netzwerke liegen im frontalen Kortex. Ganz unten in der exekutiven Hierarchie steht die aktive Bewegung des Individuums, die durch den primären motorischen Kortex repräsentiert wird. Darauf aufbauend folgen weitere Stufen u.a. der prämotorische Kortex, der die Bewegung abstrahiert und in Form von motorischen Programmen speichert. Auf oberster Stufe steht der laterale präfrontale Kortex (PFC). In ihm entstehen Pläne für ein zielgerichtetes Handeln. Neben komplexen Entwürfen für neue Aktionen scheint er auch für bekannte Reaktionen zuständig zu sein, die Wahlmöglichkeiten beinhalten und nur durch die Integration aktueller Signale aus der Umwelt entschieden werden können. Somit scheint eine entscheidende Funktion des

lateralen präfrontalen Kortex die zeitliche Integration von Signalen in ein Verhaltensschema zu sein. Nach Fuster ist der laterale PFC die Kontrollinstanz für mindestens vier entscheidende kognitive Operationen (Fuster, 2002b):

- **Selektive Aufmerksamkeit:** Unter selektiver Aufmerksamkeit versteht Fuster ein kortikales Netzwerk, das spezifisch auf Informationen aus der Umwelt und auf eigene Reaktionen reagiert. Durch die Fokussierung der Aufmerksamkeit und die Filterung der Informationen dient dieses Netzwerk der Strukturierung von Verhalten.
- **Das Vorbereitungs-Set („*Preparatory Set*“):** Das Vorbereitungs-Set ist zuständig für die Planung und Vorbereitung einer zukünftigen Reaktion, die von aktuellen oder zukünftigen Informationen aus der Umwelt abhängt.
- **Das Monitoring:** Unter Monitoring versteht Fuster das aktive Beobachten des Flusses von Informationen, die einen Organismus mit der Umwelt verknüpfen. Dies ist entscheidend für zielgerichtetes Verhalten.
- **Das Arbeitsgedächtnis.**

Da Fuster das Arbeitsgedächtnis als aktivierten Teil des Langzeitgedächtnisses ansieht, teilt er es wie das Langzeitgedächtnis in einen Bereich für Wahrnehmungsprozesse und einen für exekutive Prozesse ein, die jeweils weiter hierarchisch in verschiedene Subprozesse untergliedert werden (Fuster, 2002a). Entsprechend reicht das zerebrale Arbeitsgedächtnisnetzwerk von posterior bis frontal und beinhaltet Elemente des exekutiven und des Wahrnehmungsgedächtnisses. Dabei scheint der laterale präfrontale Kortex das entscheidende Areal zu sein.

1.1.4 Arbeitsgedächtnis und Kognitive Subprozesse

Eine Möglichkeit das Arbeitsgedächtnis zu untersuchen, ist die Zerlegung der Arbeitsgedächtnisprozesse in einzelne Subprozesse, wie dies auch schon von Fuster vorgeschlagen wurde (siehe vorheriger Abschnitt 1.1.3). Hiermit beschäftigte sich u.a. Donders schon 1868. Er sah die Prozesse der Informationsverarbeitung zwischen der Präsentation eines Reizes und der Initiierung einer motorischen Reaktion als eine Folge unterscheidbarer Teilprozesse („*stages*“) (Donders, 1969). Darauf aufbauend schlug Sanders (1980) folgende Subprozesse vor, die mindestens für die Bearbeitung einer einfachen Wahlreaktionsaufgabe benötigt werden (Sanders, 1980):

1. Sensorische Übertragung/Weiterleitung,
2. Merkmalsregistrierung und -integration/-extraktion,
3. Musteridentifikation oder Klassifikation,

4. Antwortselektion (Response-Choice),
5. Vorbereitung der Reaktion,
6. Ausführung der motorischen Reaktion.

Um die einzelnen Prozesse diskriminieren zu können, wurde die Methode der Subtraktion, auch Reaktionszeiterlegungsmethode genannt, entwickelt. Hierbei werden die mittleren Reaktionszeiten kognitiver Aufgaben, die sich nur in einzelnen Subprozessen unterscheiden, voneinander abgezogen und daraus auf die Dauer der Subprozesse geschlossen. Voraussetzung hierfür ist, dass die Subprozesse voneinander unabhängig sind und seriell ablaufen. Dieses trifft allerdings für viele kognitive Prozesse nicht zu. Um auch Aussagen über potentiell parallel ablaufende Subprozesse treffen zu können, kann die Methode der additiven Faktoren verwendet werden (Sternberg, 1969), in der offen bleibt, ob ein Prozess durch eine parallele oder serielle Anordnung von Teilprozessen abläuft. Die Methode baut auf einem 2x2-ANOVA Design zweier Subprozesse auf. Zwischen zwei Subprozessen zeigen sich in der Analyse des Designs Haupteffekte. Wenn eine Interaktion zwischen zwei Prozessen besteht, kann daraus geschlossen werden, dass ein weiterer bisher unbekannter Subprozess an beiden Prozessen beteiligt ist.

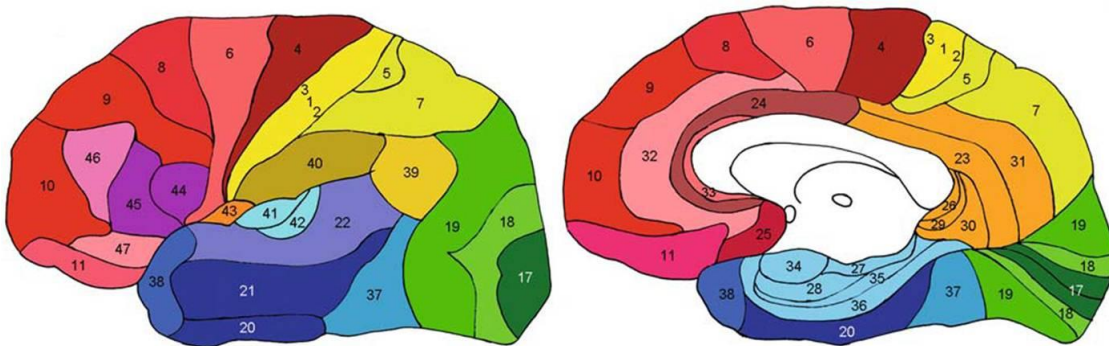
Auch die Verarbeitungsprozesse im Arbeitsgedächtnis können in Teilschritte oder Subprozesse zerlegt werden. So könnte z.B. eine einfache Arbeitsgedächtnisaufgabe aus folgenden Teilschritten bestehen: Aufnahme der sensorischen Information, Stimulusdiskrimination, Abspeicherung der Information, Aufrechterhaltung im Arbeitsgedächtnis, Abrufen sowie Manipulation der Information, Auswahl einer Antwort, Vorbereitung und Ausführung der motorische Reaktion. Jeder dieser Subprozesse übt hierbei eine spezifische Funktion aus, die für den Gesamtprozess wichtig ist.

1.2 Neuronale Korrelate des Arbeitsgedächtnisses

1.2.1 Einführung in die neuronalen Korrelate des Arbeitsgedächtnisses

Mit der Frage nach der zerebralen Lokalisation des Arbeitsgedächtnisses bzw. von Teilaspekten dieses haben sich zahlreiche Forschungsgruppen beschäftigt (u.a. Awh, 1996; Barch et al., 1997; Bor, Cumming et al., 2004; Carpenter et al., 2000; Chen & Desmond, 2005; Cohen et al., 1997; Collette & van der Linden, 2002; Cornette et al.,

2001a; Courtney et al., 1998a; Curtis et al., 2004; D'Esposito et al., 2000; Druzgal & D'Esposito, 2001; Funahashi, 2006; Glabus et al., 2003; Goldman-Rakic, 1996; Gruber & von Cramon, 2003; Jarrold & Towse, 2006; Müller & Knight, 2006; Owen et al., 2005; Paulesu et al., 1993; Pochon et al., 2001; Ricciardi et al., 2006; Rypma & D'Esposito, 1999; Smith & Jonides, 1998; Zurowski et al., 2002). Die in den Studien gefundenen Hirnaktivierungen werden oft zur Orientierung den entsprechenden Brodman-Arealen zugeordnet und mit der Nummer des Areals angegeben. Abbildung 1-3 zeigt einen Überblick über die Brodman-Areale, die 1909 von Korbinian Brodman veröffentlicht wurden und auf Unterschieden in der Zytoarchitektur der Hirnrinde beruhen (Strotzer, 2009).



1-3 Überblick über die Brodman-Areale, links laterale Oberfläche, rechts mediale (Strotzer, 2009)

Die häufigsten Areale, die in bildgebenden Untersuchungen des Arbeitsgedächtnisses gefunden wurden, wurden von Dan Lloyd zusammengestellt (Lloyd, 13.01.2007). Hierfür wertete er 156 Arbeitsgedächtnisstudien aus. In Tabelle 1 sind die acht am häufigsten vorkommenden Areale aufgelistet.

Tabelle 1: Die acht häufigsten Areale mit Angabe der relativen Häufigkeit des Vorkommens, getrennt nach linker und rechter Hemisphäre (R- rechte Hemisphäre, L- linke Hemisphäre) (modifiziert nach Lloyd, 13.01.2007)

Areal	BA	Relative Häufigkeit (in %)	
		R	L
Dorsolateraler präfrontaler Kortex	46	32,05	34,62
	9	8,33	12,82
Prämotorischer und supplementär-motorischer Kortex	6	39,10	41,03
Visueller und sekundärer visueller Kortex	18	12,82	11,53
	19	17,31	17,95
Superiorer parietaler Kortex/ Somatosensorischer Assoziationskortex	7	28,85	26,28
Supramarginaler Gyrus	40	21,15	28,20
Anteriorer präfrontaler Kortex/ frontaler Pol	10	23,07	16,67
Inselrinde	13	13,46	12,82
Dorsales anteriores Cingulum	32	9,62	14,74

Hier zeigt sich schon, dass das Arbeitsgedächtnis nicht einem einzelnen Bereich im Gehirn zugeordnet werden kann, sondern auf ein Netzwerk verschiedener Regionen des Gehirns verteilt ist. Dieses Netzwerk liegt schwerpunktmäßig in fronto-parietalen Regionen des Gehirns (u.a. bei Cornette et al., 2001b; Gruber, 2001; Gruber & von Cramon, 2001; Honey et al., 2002; Owen et al., 2005; Ricciardi et al., 2006). Dies gilt auch für die meisten in der Tabelle aufgeführten Areale (außer BA 18/19, BA 13 und BA 32). Der präfrontale Kortex wird von Curtis und D'Esposito sowie von Fuster als wichtigstes Areal des Arbeitsgedächtnisses betrachtet (Curtis & D'Esposito, 2003, Fuster, 2000a, Absatz 1.1.3). Auch weitere Arbeitsgruppen unterstützen diese These und weisen ihm eine entscheidende Rolle für das Speichern von Informationen im Arbeitsgedächtnis zu (Goldman-Rakic, 1996; Cohen et al., 1997; Rypma et al., 1999; Carlson et al., 1998; Owen et al., 1999).

Die Literatur liefert allerdings kein einheitliches Bild des Arbeitsgedächtnisnetzwerkes. So wird z.B. Aktivierung im dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) in einigen Studien nur Arbeitsgedächtnisaufgaben mit spatialen Stimuli zugeordnet (u.a. Curtis et

al., 2003), wohingegen andere Studien auch eine Beteiligung an Aufgaben mit verbalen Stimuli zeigen konnten (u.a. Cohen J.D., 1994). Dies kann auf verschiedene Ursachen zurückgeführt werden. Neben individueller Verschiedenheit der Gehirne, sowohl funktionell als auch anatomisch, spielen vermutlich methodische Unterschiede eine Rolle. So basieren die Ergebnisse zur Lokalisation von Arbeitsgedächtnis-Funktionen auf sehr unterschiedlichen Messmethoden, die von invasiven Maßnahmen bei Affen über Untersuchung von Menschen mit lokalen zerebralen Läsionen bis zur Untersuchung mit modernen bildgebenden Verfahren wie PET oder funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT), welche heute von vielen aktuellen Studien genutzt werden, reichen. Aber auch innerhalb einer Messmethode wie z.B. den modernen bildgebenden Verfahren differieren die experimentalpsychologischen Paradigmen, mit denen die Funktionen des Arbeitsgedächtnisses beansprucht werden sollen. So werden zum Beispiel sehr unterschiedliche Aufgaben für das Ansprechen des Arbeitsgedächtnisses benutzt wie z.B. Wisconsin-Card-Sorting-Test, Labyrinthaufgaben, Dual-Task-Tests oder N-Back-Aufgaben. Auch das eingesetzte Stimulusmaterial (Wörter, Buchstaben, Zeichen, Gesichter usw.) und die geforderten Reaktionen auf die Aufgaben, wie z.B. den Arm bewegen oder auf einen bestimmten Punkt gucken, unterscheiden sich. Trotz dieser methodischen Unterschiede kristallisieren sich zerebrale Netzwerke heraus, die abhängig von spezifischen Arbeitsgedächtnisteilfunktionen oder der Art des verwendeten Stimulusmaterial aktiviert werden. Diese material- bzw. prozessspezifischen Aktivierungen zerebraler Strukturen werden im Folgenden dargestellt.

1.2.2 Materialspezifische neuronale Korrelate des Arbeitsgedächtnisses

Nach Baddeley (siehe Abschnitt 1.1.2) ist das Arbeitsgedächtnis aufgeteilt in einen Speicher für verbale und einen für visuo-spatiale Informationen. Die Vermutung, dass sich diese Aufteilung auch in sich unterscheidenden neuronalen Korrelaten widerspiegelt, konnte von vielen Studien bestätigt werden (u.a. Courtney 1996, Smith & Jonides, 1997, D'Esposito et al., 1998, Gruber et al., 2001; Gruber et al., 2003; Gruber & Goschke, 2004, Zurowski et al., 2002, Nystrom et al., 2000). Zu den sich unterscheidenden Arealen zählen bei Arbeitsgedächtnisaufgaben mit verbalen Stimuli der rechte inferiore frontale Kortex (BA 45), das Broca-Areal (BA 44 links) und das Cerebellum bilateral (Jonides et al., 1998; Braver et al., 1997; Smith et al., 1997; Woodward et al., 2006). Diese Regionen zeigen auch eine erhöhte Aktivierung bei erhöhter Beanspruchung des verbalen Arbeitsgedächtnisses. Auch für das visuo-

spatiale Arbeitsgedächtnis lassen sich spezifische Areale finden, wie den fusiforme Gyrus (BA 19) und den anterioren sowie posterioren parietalen Kortex (BA 39/49/7) (Carlson et al., 1998; Zago & Tzourio-Mazoyer, 2002, Zurowski et al., 2002, Nystrom et al., 2000; Courtney et al., 1998a). Das visuospatiale Arbeitsgedächtnis lässt sich nach Baddeley in ein Subsystem für spatiale Stimuli und einen für Objekte unterteilen. Die Frage, ob sich diese Unterteilung in unterschiedlichen neuronalen Korrelaten widerspiegelt, wurde in einer Metaanalyse über 60 Studien von Wager und Smith untersucht (Wager & Smith, 2003). Sie fanden eine Dissoziation zwischen der Speicherung spatialer Stimuli und der von Objekten im parietalen und temporalen Kortex. Die Aufrechterhaltung von spatialen Informationen führte zu Aktivierungen im superioren parietalen Kortex, wohingegen die Aufrechterhaltung von Objekten Aktivierungen im inferioren temporalen Kortex lieferte (Wager et al., 2003). Diese Aktivierungen waren dabei relativ spezifisch für Objekte.

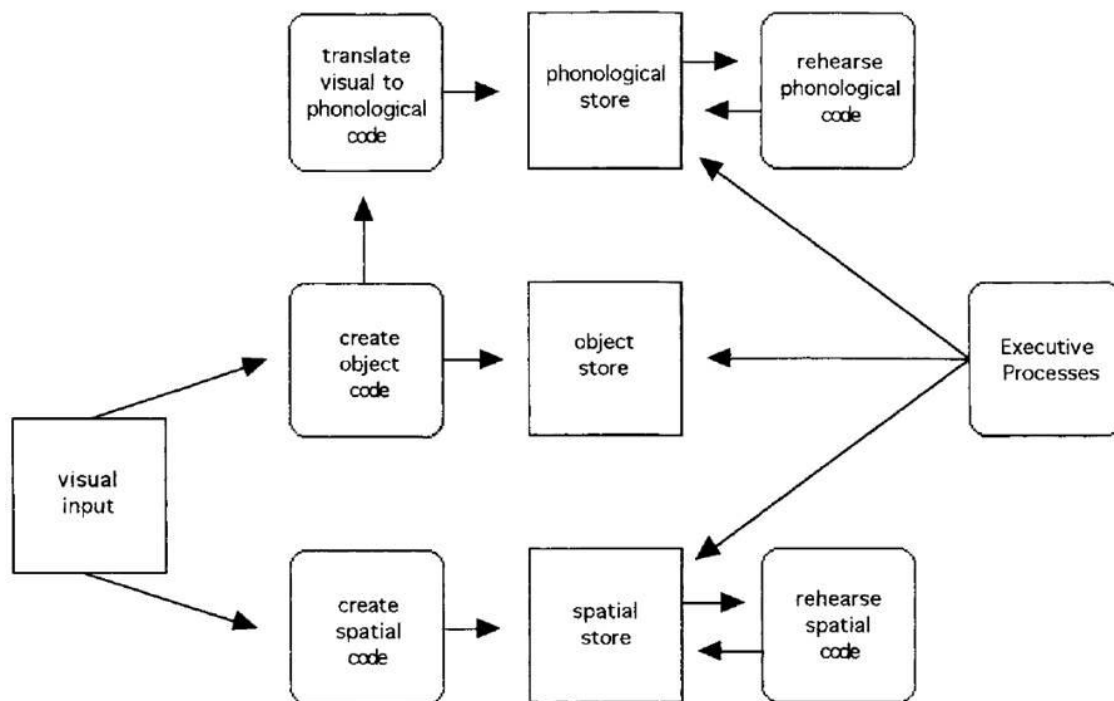
Weitere Unterschiede in den Netzwerken der Speichersubsysteme lassen sich in der Zuordnung zu den Hemisphären des Großhirns finden. Dabei wird das verbale Arbeitsgedächtnis eher der linken Hemisphäre zugeordnet, wohingegen das visuospatiale bilateral mit einem Schwerpunkt in der rechten Hemisphäre lokalisiert zu sein scheint (Smith et al., 1998). Diese Lateralisierung konnte aber in verschiedenen Studien nicht bestätigt werden (z.B. Courtney et al., 1998a; Courtney et al., 1997; Silk et al., 2010).

Für Curtis und D'Esposito zeigen sich die Unterschiede der Speichersubsysteme im präfrontalen Kortex (Curtis et al., 2003). Hierzu stellten sie ein material-spezifisches Modell zur Untergliederung dieser Region auf. Es unterscheidet den dorsolateralen und den ventrolateralen Anteile des präfrontalen Kortex anhand ihrer unterschiedlichen Materialverarbeitung. Hierbei unterschieden sie, im Gegensatz zu dem Modell von Baddeley, zwischen spatialen und nicht-spatialen Stimuli. Demnach stellt der DLPFC gespeicherte räumliche Informationen bereit und der ventrolaterale PFC nicht-räumliche (z.B. Gesichter) (auch unterstützt von Courtney und Kollegen (Courtney et al., 1998b)). Dem Modell widersprechen allerdings verschiedene Studien, die den DLPFC als neuronales Korrelat des Arbeitsgedächtnisses auch für nicht-spatiale Stimuli (wie z.B. für Wörtern (Fiez et al., 1996), für Buchstaben (Cohen J.D., 1994), für Figuren (Petrides et al., 1993) und für Gesichter (Haxby et al., 2000; Courtney et al., 1997)) nachweisen konnten. Insgesamt ist eher davon auszugehen, dass der DLPFC bei Arbeitsgedächtnisaufgaben unabhängig vom Stimulusmaterial aktiviert wird. Weitere Überschneidungen der Netzwerke der Speichersubsysteme finden sich im prämotorischen und supplementär-motorischen Kortex (BA 6/8) sowie im superioren

und inferioren parietalen Kortex (BA 40/7) (D'Esposito et al., 1998, Zurowski et al., 2002).

1.2.3 Prozessspezifische neuronale Korrelate des Arbeitsgedächtnisses

Schon 1997 suchten Smith und Jonides nach neuronalen Korrelaten für einzelne Subprozesse des Arbeitsgedächtnisses (Smith et al., 1997). Aufbauend auf dem Konzept von Baddeley (siehe Abschnitt 1.1.2) entwickelten sie ein Modell für den Ablauf von Arbeitsgedächtnisprozessen und schlugen für die meisten Subprozesse ein einzelnes zerebrales Areal als neuronales Korrelat vor (siehe Abb. 1-4).



Phonological Store: Predominantly Posterior Parietal (left lateralized)
 Phonological Rehearsal: Broca's area, premotor and supplementary motor area (left lateralized)

Spatial Store: Predominantly Posterior parietal (right lateralized)
 Spatial Rehearsal: Premotor area (right lateralized)

Executive Process: Dorsolateral prefrontal cortex

1-4 Modell zum Ablauf von Arbeitsgedächtnisprozessen, zum Teil mit neuronalen Korrelaten (Smith et al., 1997).

Inzwischen konnten viele Studien zeigen, dass die Zuordnung von Subprozessen bzw. Subfunktionen des Arbeitsgedächtnisses zu einem einzelnen neuronalen Areal zu

einfach ist und auch die Subprozesse Netzwerke von neuronalen Arealen aktivieren. Hierzu wird im Folgenden ein Literaturüberblick gegeben.

Prozesse der zentralen Exekutive

Der präfrontale Kortex, insbesondere der dorsolaterale Anteil (DLPFC), wird als neuronales Korrelat für die zentrale Exekutive angegeben (Petrides et al., 1993; Cohen J.D., 1994; Collette et al., 2002; D'Esposito et al., 1995; D'Esposito et al., 1999; Funahashi, 2001; Rossi et al., 2009). Jedoch werden auch andere Areale, wie der superiore parietale Kortex (Collette et al., 2002; Smith et al., 1997; Petrides et al., 1993) und das anteriore Cingulum (Petrides et al., 1993), in ihrer Bedeutung für die zentrale Exekutive diskutiert. Ein parieto-frontales Netzwerk wird auch von Fuster und Weinberger als Lokalisation vorgeschlagen (Fuster, 1993, Weinberger, 1993, Rossi et al., 2009). Auch eine Beteiligung des Kleinhirns konnte gezeigt werden (Marvel & Desmond, 2009, Hautzel et al., 2009, Gruber et al., 2001, Gruber et al., 2003).

Prozesse des verbalen Arbeitsgedächtnisses

Die Prozesse des verbalen Arbeitsgedächtnisses können eingeteilt werden in Encoding (Abspeicherung), Maintenance („online“-Halten der Informationen) und Retrieval (Abfrage) (Jonides et al., 1998). Für den Prozess des Encoding konnte Aktivierung bilateral occipital (BA 17,18), bilateral superior parietal (BA 7), bilateral im DLPFC (BA 46) und dorsal im anterioren Cingulum (BA 24, 32) gefunden werden (Woodward et al., 2006). Auch beim Abrufen der Informationen (Retrieval) ist ein ähnliches Netzwerk aktiviert. Es besteht aus Arealen beidseits im anterioren frontalen Kortex (BA 9/10), im rechten DLPFC (BA 46), im anterioren Cingulum (BA 32), im rechten posterioren parietalen Kortex (BA 40) und beidseits im okzipitalen Kortex (BA 18) (Jonides et al., 1998). Beim Maintenance sind der linke posteriore parietale Kortex (BA 40), der linke inferiore präfrontale Kortex (BA 44), der linke prämotorische und supplementär-motorische Kortex (BA 6) und das dorsale Cingulum (BA 24/32) beteiligt (Woodward et al., 2006). Der Prozess des Maintenance kann, wie von Baddeley vorgeschlagen (siehe Abschnitt 1.1.2), in einen aktiven Speicher mit Rehearsal und einen passiven Speicher, der phonologischen Schleife, eingeteilt werden. Diese Aufteilung konnte auch durch Unterschiede in den entsprechenden neuronalen Netzwerken bestätigt werden (Smith et al., 1997, Gruber et al., 2003). So konnten folgende Areale dem „aktiven“ Rehearsal zugeordnet werden:

- Das Broca-Areal (BA 44/6 links) und das linke frontale Operculum (BA 44/45) (Baddeley, 2003; Gruber et al., 2003; Paulesu et al., 1993; Chen et al., 2005; Posner, 1997; Fiez et al., 1996),
- prämotorische und supplementär-motorische Areale (BA 6/8) (Baddeley, 2003; Gruber et al., 2003; Paulesu et al., 1993),
- die Inselrinde (Bamiou et al., 2003; Paulesu et al., 1993) und
- das Cerebellum (Chen et al., 2005; Ravizza et al., 2004; Gruber et al., 2003).

Fast alle diese Areale können Arealen, die für die Sprachproduktion zuständig sind, zugeordnet werden (Schneider & Fink, 2007 S.313 f).

Um die „passiven“ Speichersysteme untersuchen zu können, sollte die Anwendung des „aktiven“ Rehearsals verhindert werden. Dies kann mit Hilfe von artikulatorischer Suppression umgesetzt werden. Hierbei sollen die Probanden parallel zur Bearbeitung der Aufgabe kontinuierliche Worte sprechen, die in keinem Zusammenhang zur Aufgabe stehen. Bei Beanspruchung des „passiven“ verbalen Speichers zeigten sich neuronale Aktivierungen überlappend zum „aktiven“ Speicher im rechten Cerebellum und im supplementär-motorischen Kortex (BA 6) (Awh, 1996) sowie zusätzlich im parietalen Kortex (im intraparietalen Sulkus, im inferioren, posterioren und superioren parietalen Kortex (BA 40/7) (Ravizza et al., 2004, Gruber et al., 2003; Awh, 1996; Paulesu et al., 1993; Gruber et al., 2005)). Die Befunde sind aber nicht einheitlich. Auch die Lokalisation der phonologischen Schleife im parietalen Kortex ist zum Teil immer noch umstritten (Buchsbaum & D'Esposito, 2008, Hickok et al., 2003).

Prozesse des visuospatialen Arbeitsgedächtnisses

Im Gegensatz zum verbalen Arbeitsgedächtnis finden sich für das visuospatiale Arbeitsgedächtnis keine eindeutigen Erkenntnisse zu einer Einteilung in ein „aktives“ Rehearsals und einen „passiven“ Speicher mit jeweils eigenem neuronalen Netzwerk (Gruber et al., 2003; Smith et al., 1997). Smith und Jonides vermuteten zwei verschiedene Netzwerke und ordnete dem spatialen, „passiven“ Speicher ein Areal rechts posterior parietal und dem spatialen, „aktiven“ Rehearsal das rechte prämotorische Areal zu (Smith et al., 1997). Auch Awh und Jonides sprachen sich für ein spatiales „aktives“ Rehearsal aus (Awh & Jonides, 2001). Allerdings fanden die meisten Studien keinen eindeutigen Hinweis für ein „aktives“ Rehearsal beim spatialen Arbeitsgedächtnis (Washburn & Astur, 1998).

1.3 N-Back-Paradigmen zur Untersuchung des Arbeitsgedächtnisses

Um das Arbeitsgedächtnis zu untersuchen, werden Aufgaben benötigt, die die kurzfristige Speicherung von Informationen und evtl. die Manipulation von Gedächtnisinhalten erfordern. Auf der Verhaltensebene können hierbei z.B. die Anzahl korrekter Antworten und benötigter Bearbeitungszeiten analysiert und verglichen werden. Eine besondere Herausforderung stellt die Untersuchung des Arbeitsgedächtnisses in bildgebenden Untersuchungen mit PET oder funktioneller MRT dar, da die Aufgaben mit den Anforderungen der Methode vereinbar sein müssen. Zudem ist es für die Auswertung und Interpretation der Ergebnisse entscheidend, dass die Aufgaben die Prozesse des Arbeitsgedächtnisses möglichst spezifisch ansprechen.

In der Literatur finden sich verschiedenste Paradigmen wie z.B. Labyrinthaufgaben, Dual-Task-Tests, Wisconsin-Card-Sorting-Tasks, Sternberg-Tasks und N-Back-Aufgaben, die für bildgebenden Studien angepasst wurden. Das N-Back-Paradigma, das Thema dieser Arbeit ist, ist eines der häufigsten Paradigmen, die bei Studien mit funktioneller MRT zur Arbeitsgedächtnisuntersuchung benutzt werden (Owen et al., 2005). Es erfordert das stetige Monitoring, Abspeichern, Aktualisieren und Manipulieren von Informationen im Arbeitsgedächtnis und beansprucht damit die wichtigsten Arbeitsgedächtnisprozesse (Owen et al., 2005; Glahn et al., 2005). Neben der guten technischen Umsetzbarkeit eignet es sich besonders gut, da es die stufenweise Steigerung der Arbeitsgedächtnisbeanspruchung ermöglicht und eine Kontrollaufgabe ohne Arbeitsgedächtnisbeanspruchung bereitstellt. Zudem haben N-Back-Aufgaben den experimentellen Vorteil, dass sie relativ einfache Manipulationsanforderung, eine hohe Stimulusvariabilität (verbal, visuell, räumlich etc.) und gleichbleibende Testanforderungen verbinden (Kircher, 2008, S. 237).

1.3.1 Einführung in das N-Back-Paradigma

N-Back-Aufgaben sind kontinuierliche Arbeitsgedächtnisaufgaben, die für die jeweilige Lösung die Information von bis zu ‚N‘ in der Vergangenheit durchlaufenen Untersuchungsdurchgängen erfordern. ‚N‘ bezeichnet dabei die Anzahl der durchlaufenen Durchgänge. Dies führte zum Namen ‚N-Back‘.

1990 führten Gevins und Mitarbeiter das N-Back-Paradigma in die Literatur ein (Gevins et al., 1990). Sie zeigten Probanden eine Abfolge einzelner Zahlen. Die geforderte

Reaktion in einem einzelnen Durchgang war dabei abhängig von der aktuell präsentierten Zahl sowie von der zwei Durchgänge vorher gezeigten Zahl. Wenn beide Zahlen identisch waren, sollte keine Reaktion erfolgen. Bei unterschiedlichen Zahlen aber sollte die zwei Durchgänge vorher gezeigte Zahl möglichst präzise wiedergegeben werden. Seitdem entwickelten sich N-Back-Aufgaben zu einem Standard-Paradigma für die Untersuchung des Arbeitsgedächtnisses mit bildgebenden Verfahren.

Eine N-Back-Aufgabe ist aus einer Reihe gleichartiger Untersuchungsdurchgänge aufgebaut, die hintereinander ausgeführt werden: Nach einem Stimulus, der für eine kurze Zeitspanne (z.B. einige msec) gezeigt wird, erfolgt eine Reaktion des Probanden. Die richtige Reaktion ist dabei abhängig von der Stufe der Aufgabe. So muss bei einer N-Back-Aufgabe auf den Stimulus reagiert werden, der n Schritte zurückliegt, z.B. einen Schritt zurück bei einer 1-back-Aufgabe oder zwei Schritte bei einer 2-back-Aufgabe. Nach der Reaktion folgt nach jeder Aufgabe eine Verzögerungsphase bis zum Anzeigen des nächsten Stimulus, auf den die nächste Reaktion erfolgen muss. Dadurch, dass der jeweils aktuelle Stimulus für spätere Reaktionen benötigt wird und somit die entsprechende Information über die Verzögerungsphasen hinweg gespeichert werden muss, führt das Paradigma zu einer kontinuierlichen Arbeitsgedächtnisbeanspruchung. Damit grenzt sich das N-Back-Paradigma von Aufgaben ab, die nach jeder Aufgabe eine „Pause“ der Gedächtnisbeanspruchung machen (wie z.B. der Wisconsin-Card-Sorting-Test) (Carlson et al., 1998). Auch ermöglichen sie das Ansprechen des Arbeitsgedächtnisses in verschiedenen Schwierigkeitsgraden und stellen eine Kontrollaufgabe ohne Beanspruchung des Arbeitsgedächtnisses bereit. Dies ist vor allem für den Vergleich von Effekten durch die unterschiedlich starke Beanspruchung des Arbeitsgedächtnisses und die Differenzierung einzelner Subprozesse von Bedeutung (Braver et al., 1997).

Die Kontrollaufgabe bildet als 0-back-Aufgabe eine Ausnahme unter den N-back-Aufgaben, da für die Reaktion auf den aktuell präsentierten Stimulus keine Informationen über ältere Stimuli benötigt wird, sondern nur der aktuelle Stimulus relevant ist. Dadurch beinhaltet sie alle Bearbeitungsschritte bis auf die zum Arbeitsgedächtnis gehörenden, also u.a. das Aufnehmen und Reagieren auf den Stimulus, nicht aber das Abspeichern und Abrufen aus dem Arbeitsgedächtnis. Somit ermöglicht die Aufgabe, die Reaktionszeiten und die neuronalen Korrelate der reinen Arbeitsgedächtnisprozesse von anderen Prozessen, wie z.B. der Sinneswahrnehmung, zu trennen. Es gibt verschiedene Varianten von 0-back-Aufgaben, die sich in der geforderten Reaktion unterscheiden. So muss der Proband z.B. auf jeden gezeigten Stimulus reagieren oder nur auf eine bestimmte Auswahl von Stimuli.

Als Stimuli von N-Back-Aufgaben können Reize gewählt werden, die verschiedene Aspekte der Stimulusaufnahme (visuell, auditorisch, taktil oder olfaktorisch) ansprechen. Meist werden visuelle oder auditorische (z.B. gesprochene Worte) eingesetzt, da sie sich einfacher als andere Stimuli in einer fMRT-Untersuchung umsetzen lassen. Als visuelle Stimuli kommen z.B. Gesichter (z.B. neutrale Gesichter), Worte (geschrieben), geometrische Figuren (z.B. Quadrate, Dreiecke) oder Positionen im Raum (visuospatial) in Frage. Sie können eingeteilt werden anhand der Speichersubsysteme, in denen sie verarbeitet werden. Dadurch werden unterschiedliche Anteile des Arbeitsgedächtnisses angesprochen. Nach dem Modell von Baddley würden z.B. Worte in der phonologische Schleife und Positionen im Raum im räumlich-visuellen Notizblock gespeichert (siehe Abschnitt 1.1.2).

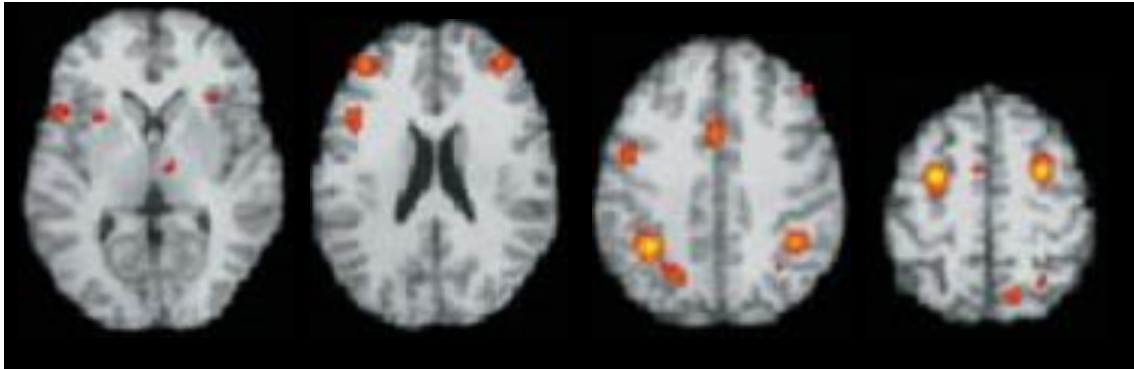
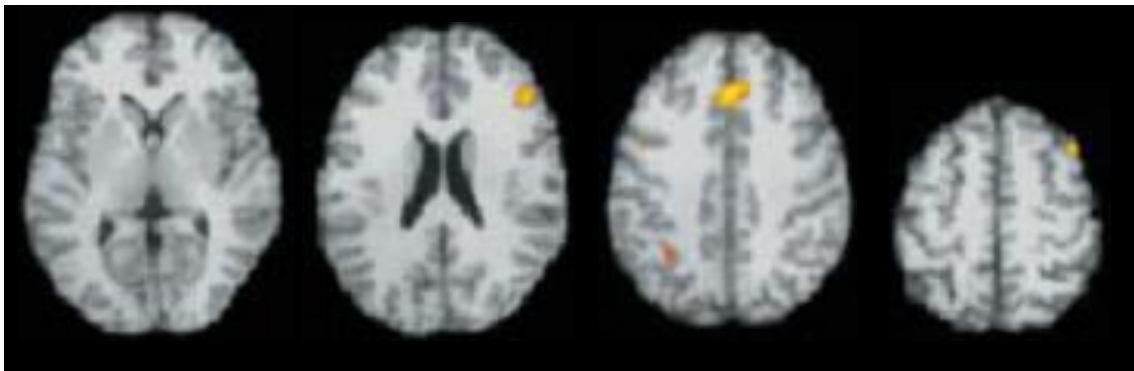
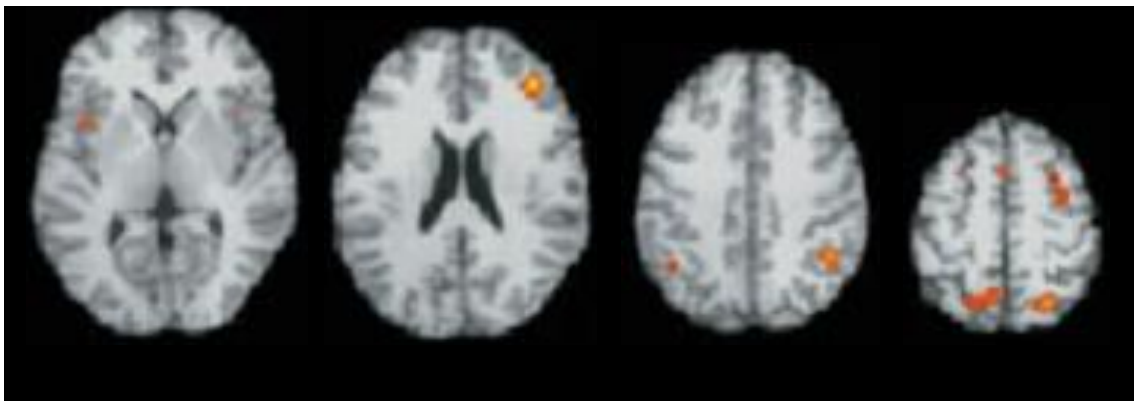
1.3.2 Neuronale Korrelate von N-Back-Aufgaben

Es wurden bereits eine Vielzahl bildgebender Studien mit N-Back-Aufgaben durchgeführt. 2005 analysierten Owen und Mitarbeiter 24 dieser Studien in einer Metaanalyse (Owen et al., 2005). Inkludiert wurden Studien, in denen mindestens 2-Back-Aufgaben durchgeführt wurden. Dabei war die Streuung der angewendeten Stimuli groß: Buchstaben, neutrale sowie emotionale Wörter, Gesichter, Formen, Bilder, Gerüche und Töne. Sie fanden gemeinsame neuronale Aktivierung in frontalen und parietalen Gebieten sowie im anterioren Cingulum und im Kleinhirn (für genauere Informationen siehe Tab. 2). Eine Lateralisierung wurde hierbei nicht gefunden. In allen signifikant aktivierten Arealen der Großhirn-Hemisphären fand sich bilateral Aktivierung, allerdings unterschieden sie sich in der Größe bzw. im Volumen.

Tabelle 2: Ergebnisse der Metanalyse über 24 N-Back-Studien (Owen 2005)

Areal	BA
Dorsolateraler präfrontaler Kortex	46/9
Mid-ventrolateraler präfrontaler Kortex/ Frontaler Operculum	45/47
Rostraler präfrontaler Kortex/ Frontaler Pol	10
Prämotorischer Kortex	6/8
Medialer posteriorer parietaler Kortex (inklusive Präcuneus)/ Inferiorer parietaler Lobus	40/7
Dorsaler Teil des anterioren Cingulum/ Medialer prämotorischer Kortex (inklusive SMA)	32/6
Mediales Kleinhirn	-

Auch wenn einzelne Studien keine Unterschiede in den Arbeitsgedächtnisnetzwerken von N-Back-Aufgaben für unterschiedliche Stimuli fanden (Buchstaben, abstrakte Formen und Positionen) (wie z.B. Nystrom et al., 2000), zeigen die meisten Untersuchungen Veränderungen in den neuronalen Korrelaten abhängig von den verwendeten Stimuli. So wurden auch in der weiter oben bereits erwähnten Meta-Analyse von Owen und Kollegen sowohl unterschiedliche als auch gemeinsame Areale für verschiedene Stimuli gefunden (Owen et al., 2005). Owen und Mitarbeiter unterschieden verbale und non-verbale Stimuli, wobei die non-verbale weiter in Objekte und spatiale Stimuli aufgeteilt wurden. Dies entspricht der Aufteilung des Arbeitsgedächtnisses von Baddeley in ein verbales und ein visuo-spatiales Gedächtnissystem, das er auch weiter unterteilte in einen Anteil für die Verarbeitung visueller (nicht-verbaler, nicht-spatialer) Stimuli und einen für die Verarbeitung spatialer Stimuli (siehe Absatz 1.1.2). In die Metaanalyse der verbalen Stimuli wurden zwölf Studien analysiert, der Objekte sechs Studien und der spatialen Stimuli fünf Studien. Die Ergebnisse dieser Analysen sind in Tabelle 3 aufgelistet. Beispielhaft werden in Abb. 1-5 einige Gehirnschnitte dargestellt, in denen die signifikant aktivierten Areale markiert sind.

a) Verbale Stimuli**b) Objekte****c) Positionen**

1-5 Ausgewählte Gehirnschnitte mit Hirnaktivierungen der Metaanalyse von N-Back-Aufgaben mit a) verbalen Stimuli und non-verbalen (b) Objekte und c) Positionen) (modifiziert nach Owen 2005)

Tabelle 3: Auflistung der in der Metaanalyse gefundenen N-Back-Areale aufgeteilt nach verbalen Stimuli, Objekten und Positionen (Owen 2005)

Areal	BA	Verbale Stimuli	Non-verbale Stimuli	
			Objekte	Positionen
DLPFC	46/9	rechts	bilateral	rechts
Prämotorischer Kortex	6/8	bilateral	rechts	rechts
Dorsaler Teil des anterioren Cingulum (inklusive SMA)	32/6	bilateral	bilateral	bilateral
Medialer posteriorer parietaler Kortex (inklusive Präcuneus)	40/7	bilateral	bilateral	bilateral
Rostraler präfrontaler Kortex/ Frontaler Pol	10	bilateral	links	-
Ventrolateraler PFC	44	links	-	-
Thalamus		rechts	-	-
Mediales und laterales Kleinhirn		bilateral	-	-

Im Folgenden werden die in der Tab. 3 aufgelisteten Areale einzeln vorgestellt.

Der dorsolaterale PFC

Der DLPFC (BA 46/9), in dem Aktivierung für alle drei Stimulusarten gefunden wurde (siehe Tab. 3), spielt eine entscheidende Rolle bei vielen Arbeitsgedächtnisprozessen (Smith & Jonides, 1999; Ungerleider et al., 1998; Pochon et al., 2001; Owen, 1997). Bereits 1976 wurde von Bauer und Fuster in Versuchen mit Rhesus-Affen gezeigt, dass der DLPFC für die Bearbeitung des Arbeitsgedächtnisses benötigt wird (Bauer & Fuster, 1976). Auch Petrides untersuchte die Rolle des DLPFC (Petrides et al., 1993; Petrides, 1995). Er zeigte, dass Läsionen im mid-dorsolateralen frontalen Kortex bei Affen zu Beeinträchtigungen nonspatialer Arbeitsgedächtnisaufgaben abhängig von der Beanspruchung des Arbeitsgedächtnisses führen, wobei sie keine anderen kognitiven Funktionen beeinflussen (Petrides, 1995). Die Ergebnisse lassen sich auch auf Menschen übertragen (Petrides et al., 1993). Zusätzlich werden dem DLPFC u.a. folgende Aufgaben zugeordnet: die Reaktionsauswahl (*response selection*) (Rowe et al., 2000; Rowe & Passingham, 2001), unterstützende Gedächtnisstrategien (Bor et al., 2003; Bor et al., 2004), die Organisation der Informationen vor der Enkodierung

(Fletcher et al., 1998), eine bedeutende Rolle in exekutiven Aufmerksamkeitsprozessen (Kane & Engle, 2002), „aktives“ Maintenance von Informationen (Kane et al., 2002) und das Bereitstellen von Informationen aus dem Langzeitgedächtnis (Dobbins et al., 2002; Rugg et al., 1998). Auch konnte gezeigt werden, dass er in Arbeitsgedächtnisprozesse, unabhängig vom Stimulumaterial, involviert ist (siehe Abschnitt 1.2.2).

Der prämotorische und supplementär-motorische Kortex

Auch im prämotorischen und supplementär-motorischen Kortex (BA 6/8) wurde in der Metaanalyse in Arbeitsgedächtnisaufgaben mit verbalen und spatialen Stimuli sowie mit Objekten als Stimuli Hirnaktivierungen gefunden (siehe Tab. 3). Zusätzlich sind die Areale wichtig für die Selektion, die Planung und die Ausführung von motorischen Reaktionen (Toni et al., 2001; Lee, Chang & Roh, 1999; Strotzer, 2009). Simon und Kollegen konnten zeigen, dass der dorsale Anteil an motorischer Präparation beteiligt ist, wobei der mehr rostrale Anteil hauptsächlich bei Arbeitsgedächtnisprozessen aktiviert wird (Simon et al., 2002).

Das dorsale Cingulum und SMA

Aktivierungen im dorsalen Teil des anterioren Cingulum (BA 32/6) und im supplementär-motorischen Areal (SMA) konnten in der Metaanalyse für alle Stimulusarten gefunden werden (siehe Tab. 3). Das dorsale Cingulum ist involviert in die Planung motorischer Handlungen und in Gedächtnisprozesse (Strotzer, 2009). Seine Bedeutung für kognitive Prozesse wird auch durch starke anatomische Verbindungen zum DLPFC verdeutlicht. Das SMA spielt eine Rolle in der Vorbereitung von motorischen Reaktionen. Innerhalb des SMA können zwei Subregionen unterschieden werden. Hierbei scheint der anteriore Anteil für die Präparation von Bewegungen zuständig zu sein, wobei der posteriore Anteil der Ausführung von Bewegungen zugeordnet wird (Lee et al., 1999).

Der posteriore parietale Kortex

Aktivierungen im posterioren parietalen Kortex (BA 40/7) zeigten sich in der Metaanalyse für alle Stimulusarten (siehe Tab. 3). Wie in Abschnitt 1.2.1 und 1.2.3 bereits gezeigt, spielt diese Region eine wichtige Rolle für Prozesse, die der zentralen Exekutiven zugeordnet werden können, aber auch für die Aufrechterhaltung verbaler Stimuli. Nach Ravizza und Kollegen kann der Bereich in zwei funktionell unabhängige

Bereiche eingeteilt werden, einen dorsalen, der mit erhöhter Arbeitsgedächtnisanforderung assoziiert wird und einem ventralen, der für die Speicherung oder Verarbeitung (Kodierung) verbaler Stimuli zuständig ist (Ravizza et al., 2004).

Der frontale Pol

Aktivierungen im frontalen Pol (BA 10) wurden in der Metaanalyse in Aufgaben mit verbalen Stimuli oder mit Objekten als Stimuli gefunden (siehe Tab. 3). Er liegt im präfrontalen Kortex und wird aktiviert, wenn mehr als ein diskreter Prozess für die Lösung einer Aufgabe notwendig ist, wenn also die Problemlösung erfordert, dass mehrere kognitive Subprozesse durchgeführt werden müssen (Ramnani & Owen, 2004). Somit könnte es der zentralen Exekutiven nach Baddeley, die u.a. für die Verwaltung von Subprozessen zuständig ist, zugeordnet werden (Strotzer, 2009). Auch N-Back-Aufgaben erfordern zur Lösung eine Reihe von Subprozessen, die z.T. parallel ablaufen müssen, wie das gleichzeitige Monitoring von Stimuli, die Aufrechterhaltung „älterer“ Stimuli im Arbeitsgedächtnis und die Planung einer Reaktion mit Hilfe beider Informationen.

Der ventrolaterale PFC

Der linke ventrolaterale PFC (BA 44), der Anteil am Broca-Areal hat, war in der Metaanalyse spezifisch bei Aufgaben mit verbalen Stimuli aktiviert (siehe Tab. 3). Auch andere Studien lassen vermuten, dass diese Region an der Kontrolle des verbalen Speichersubsystems beteiligt ist (Fiez et al., 1996; Paulesu et al., 1993; Smith et al., 1999). Zudem ist das Broca-Areal ein entscheidendes Areal für die motorische Koordination des Sprechens sowie für die Verarbeitung von Sprache (siehe u.a. Schneider et al., 2007 S.43).

Der Thalamus

Auch im Thalamus fand sich Aktivierung, die spezifisch für Aufgaben mit verbalen Stimuli war (siehe Tab. 3). Der Thalamus hat enge Verbindungen zum präfrontalen und posterioren parietalen Kortex (Piras et al., 2010), die beide eine wichtige Rolle im Arbeitsgedächtnis spielen. Piras und Kollegen vermuten eine spezifische Rolle des Thalamus in der Modulation des Arbeitsgedächtnisses (Piras et al., 2010).

Das Kleinhirn

Im Kleinhirn fanden sich in der Metaanalyse bilaterale Aktivierungen in Aufgaben mit verbalen Stimuli (siehe Tab. 3). Das Kleinhirn wurde lange in der Arbeitsgedächtnisforschung vernachlässigt. Inzwischen konnte aber seine Beteiligung am Arbeitsgedächtnis in vielen Studien gezeigt werden (u.a. Hautzel et al., 2002; Hautzel et al., 2009; Gruber et al., 2003; Krause et al., 2006). Es scheint zum einen an der Abspeicherung verbaler Informationen beteiligt zu sein (u.a. Woodward et al., 2006; Desmond et al., 1997), aber auch Prozesse der zentralen Exekutive zu unterstützen (Hautzel et al., 2009).

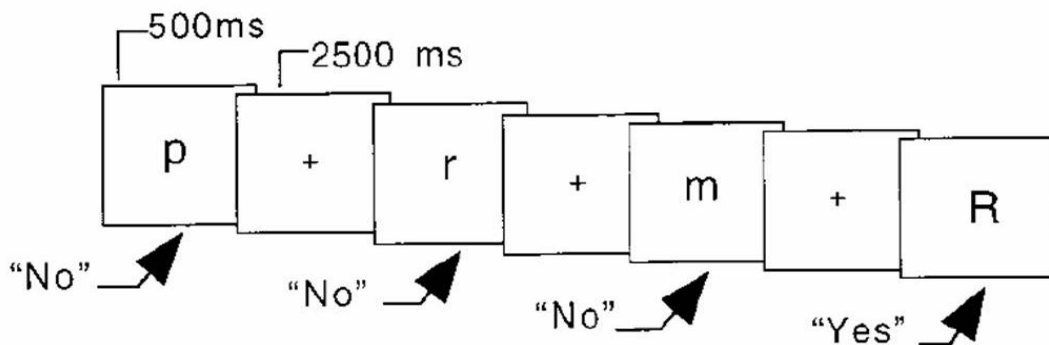
1.3.3 Enkodierungsstrategien in N-Back-Aufgaben

Eine weitere Möglichkeit N-Back-Aufgaben einzuteilen, der in der Literatur selten Beachtung geschenkt wird, ist nach der Instruktion. Hier kann zwischen zwei verschiedenen Aufgabentypen unterschieden werden: der *Continuous-Matching-Task* (CMT) und der *Continuous-Delayed-Response-Task* (CDRT). Die unterschiedlichen Aufgabenstellungen führen zu unterschiedlichem Verhalten (siehe u.a. Krieger et al., 2005). Beide Aufgabentypen werden in vielen Studien benutzt und trotz der Unterschiede in Metastudien als N-Back-Aufgabe zusammengefasst.

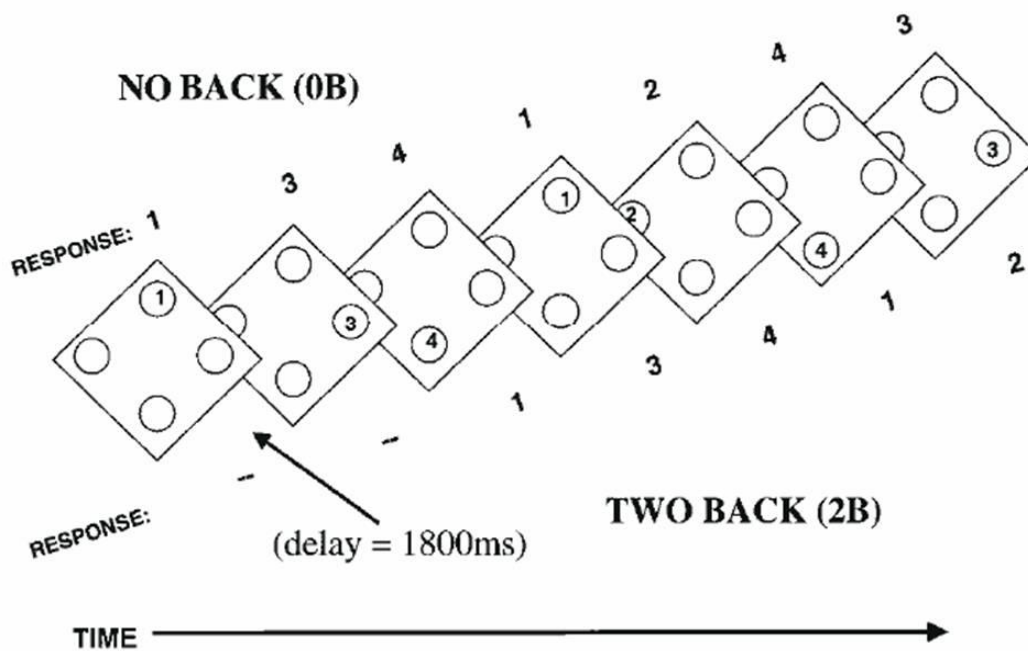
In der CMT muss jeder aktuelle Stimulus mit dem Stimulus n Schritte zurück verglichen und beurteilt werden, ob die Stimuli gleich oder verschieden sind (siehe Abb.1-6a). Dadurch erfordert das Paradigma die kontinuierliche Aufnahme neuer Stimulusinformationen und die Aufrechterhaltung älterer noch benötigter Stimulusmerkmale als Grundlage für den Vergleich der Eigenschaften der beiden Stimuli. Ein Beispiel dieser Aufgabe zeigt Abb.1-6a.

Die CDRT wird unter anderem häufig in der Schizophrenie-Forschung verwendet (z.B. Callicott et al., 1998; Callicott et al., 2003; Callicott et al., 2000; Egan et al., 2001; Jansma et al., 2004). Hier haben die Probanden die Aufgabe, in einer Sequenz von Stimuli nicht auf den aktuellen, sondern auf den Stimulus n Schritte zurück zu reagieren. Durch eine Reaktion soll der Stimulus signalisiert werden, der n Durchgänge zurück gezeigt wurde. Ein Beispiel dieser Aufgabe zeigt die Abb. 1-6b.

a) 2-Back-CMT



b) 0- und 2-Back-CDRT



1-6 Beispiele a) einer 2-Back-CMT (Smith et al., 1999) und b) einer 0- und 2-Back-CDRT (Callicott et al., 1999). Dabei werden in den quadratischen Rahmen die Stimuli angezeigt und unter bzw. über dem Rahmen die geforderten Antworten. Dies sind in der CMT „No“ und „Yes“ (je nachdem ob der aktuelle Stimulus gleich dem Stimulus n Schritte zurück ist oder nicht). In der CDRT sind die Antworten die Zahlen, die in der 2-Back-Variante 2 Schritte zurück gezeigt wurden (siehe Antworten unter den Rahmen) und in der 0-Back (No Back)-Variante die aktuell gezeigten Stimuli (siehe Antworten über den Rahmen). In der CMT wurden die Stimuli für 500 ms gezeigt, danach folgte für 2500 ms eine Verzögerungsphase, in der ein Kreuz gezeigt wurde. In der CDRT war das Verzögerungsintervall 1800 ms lang.

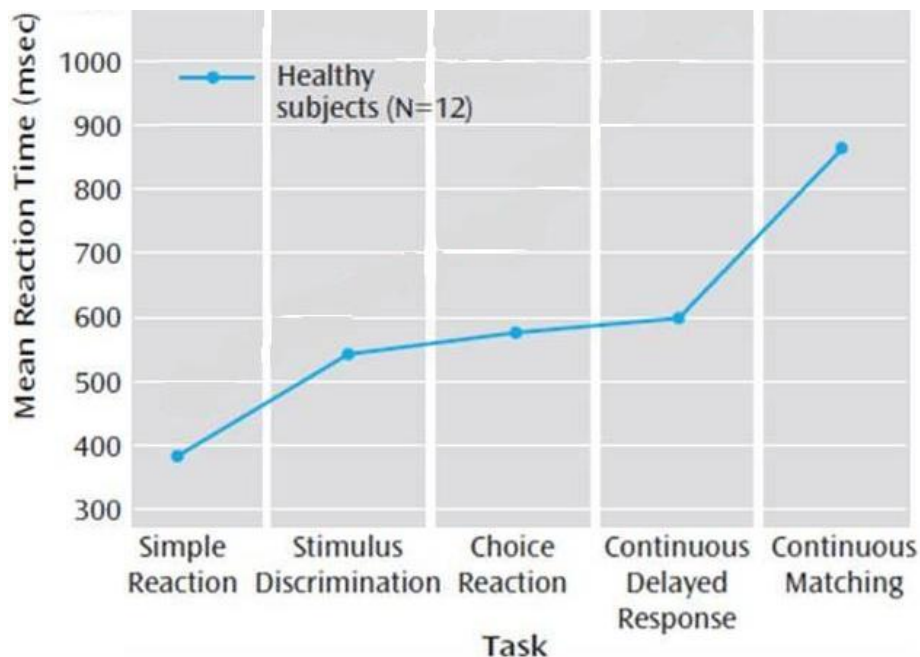
Der entscheidende Unterschied zwischen den beiden Aufgabentypen (CMT und CDRT) ist der Zeitpunkt, an dem die Lösung entschieden werden kann. Dies ist in der CDRT schon vor dem Verzögerungsintervall möglich, da für die Lösung einzig der Stimulus, der n Schritte zurück gezeigt wurde, benötigt wird. Dadurch kann neben der Lösungsfindung auch der Entwurf für die Richtung der motorischen Reaktion schon vor dem Verzögerungsintervall vorbereitet werden. Im Gegensatz dazu kann in der CMT

die richtige Lösung erst zum Zeitpunkt der Reaktion gefunden werden, da die Lösung zusätzlich vom aktuellen Stimulus abhängt. Dieser muss mit dem zurückliegenden Stimulus verglichen werden. Für den Vergleich wird der zurückliegende Stimulus als solches benötigt. Es muss also während der Verzögerung eine Repräsentation des Stimulus im Arbeitsgedächtnis aufrecht gehalten werden. Durch diese Unterschiede zwischen den Aufgabentypen dürften zur Lösung der Aufgaben verschiedene Strategien möglich sein. Diese können als sensorische bzw. motorische Enkodierungsstrategie bezeichnet werden.

Unter einer sensorischen Enkodierungsstrategie wird die Aufrechterhaltung aufgabenrelevanter Information als eine mentale Repräsentation von Stimulusmerkmalen im Arbeitsgedächtnis über ein Zeitintervall hinweg verstanden. Diese Information kann z.B. ein kurzzeitig gezeigter Stimulus (ein Wort, ein Gegenstand oder etwas anderes) in einer Gedächtnisaufgabe sein. In der motorischen Strategie wird dagegen nicht eine Repräsentation des Stimulus als solches sondern eine Repräsentation der geforderten Reaktion aufrechterhalten. Hierfür wird mit Hilfe des gezeigten Stimulus die geforderte Lösung gefunden und daraus ein Entwurf für die motorische Reaktion bzw. für die Richtung der Reaktion gespeichert. Dieser Entwurf stellt somit die motorische Kodierung der Information dar und wird über das entsprechende Zeitintervall im Arbeitsgedächtnis aufrechterhalten. Der Vorteil einer derartigen Enkodierung liegt darin, dass sie eine schnelle Reaktion ermöglicht, sobald die Lösung abgefragt wird. Vor allem ist die Reaktion schneller als die, wenn eine sensorische Strategie angewandt wird, da hierbei erst zum aktuellen Zeitpunkt die Lösung entwickelt und die motorische Reaktion ausgewählt und vorbereitet werden kann. Die sensorische Strategie wird auch als retrospektiv bezeichnet, da sie den vergangenen Stimulus aufrechterhält, und die motorische als prospektiv, da sie die zukünftige Antwort speichert (Curtis et al., 2003; Fuster, 2000a).

Krieger und Kollegen (2005) untersuchten die beiden verschiedenen N-Back-Aufgaben in einer Studie im direkten Vergleich gegeneinander, d.h. unter Konstanthaltung von Stimulusmaterial bei vergleichbaren motorischen Reaktionen (Krieger et al., 2005). Die Probanden bearbeiteten hier eine 1-Back-CDRT (*Continuous-Delayed-Response-Task*) und eine 1-Back-CMT (*Continuous-Matching-Task*) zusammen mit einer 0-Back-Kontrollaufgabe (*Choice-Reaktion-Task* (CRT)). In den mittleren Reaktionszeiten zeigten sich deutliche Unterschiede zwischen der CDRT und der CMT (siehe Abb. 1-9). Während die CDRT fast so schnell gelöst wurde wie die Kontrollaufgabe CRT (ca. 600 msec), brauchten die Probanden deutlich länger für die Lösung der CMT (ca. 870 msec). Diese Unterschiede lassen sich vermutlich durch die Verwendung

unterschiedlicher Kodierungsstrategien bei der Bearbeitung der CDRT und CMT erklären.

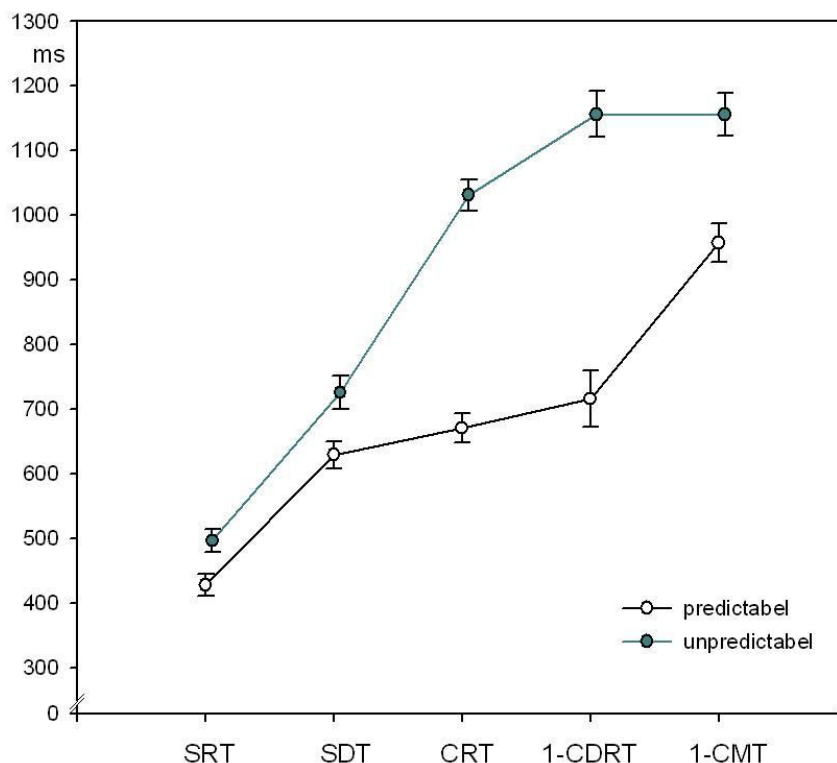


1-7 Mittlere Reaktionszeiten gesunder Probanden in einer *Simple-Reaction-Task*, in einer *Stimulus-Discrimination-Task*, in einer *Choice-Reaktion-Task* und in den 1-back-Aufgaben CDRT und CMT (Krieger et al., 2005)

In der CDRT ist durch die mögliche Vorbereitung der Reaktion vor der Verzögerung eine schnellere Bearbeitungszeit möglich als in Aufgaben, in denen die Lösung erst nach dem Erscheinen des aktuellen Stimulus gefunden werden kann. Letzteres ist z.B. der Fall in Aufgaben, die nur mit einer sensorischen Kodierungsstrategie gelöst werden können. In der CMT muss nach Erscheinen des aktuellen Stimulus der gespeicherte Stimulus abgerufen und mit dem aktuellen verglichen werden, um zu einer korrekten Lösung zu gelangen. Erst dann kann die geforderte motorische Reaktion entworfen und eingeleitet werden. Durch diese zusätzlichen Subprozesse, die erst nach Anzeige des aktuellen Stimulus beginnen können, verlängert sich die Bearbeitungszeit im Vergleich zu einer CDRT.

Nun stellt sich die Frage, wie sich die Hypothese der motorischen und sensorischen Kodierungsstrategien weiter untersuchen lässt. Eine Möglichkeit ist, zu testen, ob sich die Reaktionszeiten von Gesunden in der CMT und CDRT angleichen, wenn sie in beiden Aufgaben die gleiche Kodierungsstrategie verwenden. Dafür müssten die Probanden in beiden Aufgaben eine sensorische Strategie anwenden, da die motorische in der CMT nicht möglich ist, aber in der CDRT beide Strategien möglich sind. Hierfür muss verhindert werden, dass eine motorische Kodierungsstrategie

angewendet werden kann. Eine Voraussetzung für die motorische Strategie ist das Wissen um die korrekte Reaktionsrichtung vor dem Verzögerungsintervall. Die Erfüllung dieser Voraussetzung und damit das Nutzen der motorischen Enkodierungsstrategie kann verhindert werden, indem sich die Anordnung der Zeltasten nach jedem Verzögerungsintervall zufällig ändert. Dadurch ist die Reaktionsrichtung nicht mehr vorhersagbar, d.h. die korrekte Antwort ist vor dem Verzögerungsintervall bekannt, aber nicht die korrekte Reaktion. Deswegen muss die Antwort als Repräsentation des Stimulus aufrechterhalten werden, also eine sensorische Enkodierungsstrategie angewendet werden. Wie sich diese veränderte Versuchsanordnung auf die Reaktionszeiten in CDRT und CMT auswirkt, untersuchten Lis und Kollegen (Lis et al., 2011), indem sie die Reaktionszeiten in der CDRT und in der CMT unter den zwei experimentellen Bedingungen miteinander verglichen. Bei einer variablen Anordnung der Reaktionstasten zeigte sich, dass sich die Reaktionszeiten der CDRT und CMT nahezu angleichen und die Verlängerung der CMT-Reaktionszeit gegenüber der CDRT, die bei konstanter Anordnung der Reaktionstasten bestand, verschwand (siehe Abb. 1-8).



1-8 Mittelwerte der Reaktionszeiten in den Aufgaben *Simple-Reaction-Task (SRT)*, *Stimulus-Discrimination-Task (SDT)*, *Choice-Reaktion-Task (CRT)* und in den 1-back-Aufgaben CDRT und CMT (Lis et al., 2011). Feste Tastenanordnung und somit vorhersagbare Reaktionsrichtung sind mit weißen Punkten dargestellt, die variable Tastenanordnung und somit unvorhersagbare Reaktionsrichtung mit blauen Punkten.

Zudem zeigte sich bei Verhinderung einer motorischen Enkodierungsstrategie eine Zunahme der Fehlerrate in der CDRT, wogegen sich in der CMT, in der trotz veränderter Tastenanordnung die gleiche Strategie benutzt werden konnte, keine Auswirkung auf die Fehlerrate erkennbar wurde.

Insgesamt legt diese Studie nahe, dass sich die beiden Typen von N-Back-Aufgaben bezüglich der zu ihrer Lösung eingesetzten Enkodierungsstrategien unterscheiden. Die Verwendung der motorischen Strategie in der CDRT ist darüber hinaus durch eine einfache experimentelle Manipulation stöbar. Diese Störung führt in der CDRT zu einem Wechsel der Kodierungsstrategie und dadurch zu einer verlängerten Bearbeitungszeit der Aufgabe und einer höheren Fehlerrate. Die motorische Strategie kann im Vergleich zur sensorischen Strategie durch die niedrigere Fehlerrate und schnellere Bearbeitungszeiten als effizienter bezeichnet werden. Die gemessenen Verhaltensdaten sprechen dafür, dass gesunde Probanden in der CDRT zu einer motorischen Strategie wechseln, sobald es möglich ist. Allerdings ist das Anwenden der effizienteren Theorie nicht selbstverständlich. Die Auswirkungen von Arbeitsgedächtnisstörungen auf das Anwenden der Kodierungsstrategien werden im nächsten Abschnitt am Beispiel schizophrener Erkrankter untersucht.

1.4 Arbeitsgedächtnisstörungen bei schizophrenen Erkrankungen

Kognitive Störungen, v.a. Arbeitsgedächtnisstörungen, bilden einen Schwerpunkt in der aktuellen Schizophrenie-Forschung. Das Vorliegen kognitiver Störungen bei schizophrenen Patienten konnte in den meisten Studien gezeigt werden (u.a. Bilder et al., 2000, Green, 1996). Allerdings bestehen noch viele Unklarheiten in Bezug auf die genaue Natur der Störungen. Der Schwerpunkt kognitiver Dysfunktion schizophrener erkrankter Personen scheint in der Störung des Gedächtnisses, der Aufmerksamkeit und exekutiver Funktionen, wie z.B. Inhibition, Planen und Entscheiden, zu liegen (Aleman et al., 1999). Hierbei könnte die Störung des Arbeitsgedächtnisses die entscheidende Komponente darstellen (Silver et al., 2003; Wolf et al., 2006). Defizite im Arbeitsgedächtnis konnten sowohl bei neuroleptikanaiven, als auch bei unmedizierten und medizierten Patienten gezeigt werden (Park & Holzman, 1992; Carter et al., 1996; Barch et al., 2001; Lencz et al., 2003).

Eine exakte Erforschung kognitiver Dysfunktionen schizophrener erkrankter Personen ist unter anderem für die Entwicklung spezifischer therapeutischer Interventionen erstrebenswert, die selektiv auf gestörte Subprozesse wirken sollten.

1.4.1 Bedeutung und Art der Arbeitsgedächtnisstörungen bei schizophrenen Erkrankungen

Die Wichtigkeit der Arbeitsgedächtnisstörungen zeigt sich in der Bedeutung für die Erkrankten. Zum Teil treten sie schon vor Ausbruch der Erkrankung auf, wie z.B. Wood und Kollegen (Wood et al., 2003) in einer Studie mit Hochrisiko-Probanden zeigen konnten. Zudem scheinen die Arbeitsgedächtnisdefizite auch eine genetische Komponente zu haben (Bruder et al., 2005; Callicott et al., 2003), die sich auch in einer Dysfunktion des frontalen Kortex zeigen (Callicott et al., 2003).

Oft bleiben kognitive Beeinträchtigungen, zu denen auch Arbeitsgedächtnisstörungen zählen, auch nach Besserung der Positivsymptomatik als Residualsymptome auf Dauer bestehen (Kircher, 2008; Wolf et al., 2006; Aleman et al., 1999) und beeinflussen dadurch die Lebensqualität der Betroffenen. Auch prognostisch spielen sie eine Rolle bei schizophrenen Erkrankungen. So ist die chronische Beeinträchtigung von Arbeitsgedächtnisfunktionen ein zuverlässiger Prädiktor für die psychosoziale Rehabilitationsfähigkeit (Liddle, 2000; Park et al., 2006), für die Therapieergebnisse (Green et al., 2000; Wolf et al., 2006) und für die Dauer eines Angestelltenverhältnisses (Gold et al., 2002). Umgekehrt gilt auch, dass eine verbesserte soziale Interaktion die Leistungen bei spatialen Arbeitsgedächtnisaufgaben steigert (Park et al., 2006).

Spitzer konnte eine Assoziation zwischen formalen Denkstörungen und Defiziten in räumlichen Arbeitsgedächtnisaufgaben zeigen (Spitzer, 1993). Wie aber das genaue Verhältnis von Arbeitsgedächtnisstörungen und der Psychopathologie der Schizophrenie ist, bleibt bisher unklar. Es gibt verschiedene Ideen zur Rolle der kognitiven Störungen bei der Entstehung der Positivsymptome. So könnten einige psychotische Symptome wie z.B. Gedankeneingebung und –ausbreitung durch Defizite im visuell-räumlichen und verbalen Arbeitsgedächtnis erklärt werden (Wolf et al., 2006, S. 456). Die Ursache hierfür würde in einer fehlerhaften Repräsentation und Speicherung wahrgenommener Informationen aus der Umwelt und aus der eigenen Person liegen. Eindeutiger sind die Befunde in Bezug auf die Negativsymptome der Schizophrenie. Hier haben mehrere Studien eine Assoziation mit Arbeitsgedächtnis-Dysfunktionen zeigen können. So zeigten z.B. Carter und Kollegen eine Assoziation zwischen der Schwere spatialer Arbeitsgedächtnisstörungen und dem Ausmaß der Negativsymptome (Carter et al., 1996), was auch von Pantelis und Kollegen in einer Studie bestätigt werden konnte (Pantelis et al., 2001).

Nachdem die Wichtigkeit der Arbeitsgedächtnisstörungen für schizophren erkrankte Personen dargestellt wurde, wird im Weiteren auf die Art der Störung eingegangen.

Hierbei ist es bisher unklar, ob sich die Störungen auf Defizite des Arbeitsgedächtnisses im Allgemeinen, einzelner Arbeitsgedächtnisprozesse oder auf Beeinträchtigungen anderer kognitiver Funktionen zurückführen lassen (Barch, 2006; Perry et al., 2001; Lee & Park, 2005).

Nach Conklin betrifft die Störung sowohl alle Speichersubsysteme als auch die exekutiven Kontrollfunktionen (Conklin et al., 2005). Allerdings könnten auch Defizite in elementaren Prozessen Arbeitsgedächtnis-Dysfunktionen vortäuschen (Brébion et al., 1998). Hierfür spricht auch, dass sich bereits Defizite bei der Bearbeitung einer 0-Back-Aufgabe (ohne Arbeitsgedächtnis-Beanspruchung) zeigten, die durch die Beteiligung des Arbeitsgedächtnisses weiter verstärkt wurden (Mendrek et al., 2005; Perlstein et al., 2003). Auch Yoon konnte zeigen, dass bereits bei Aufgaben ohne Beteiligung des Arbeitsgedächtnisses ein signifikantes Defizit in der Konnektivität zwischen dem DLPFC und weiteren für die Aufgabe wichtigen neuronalen Netzwerken bestand (Yoon et al., 2008). So könnten die Störungen z.B. im Bereich des Aufnehmens, Enkodierens, Abspeicherns, Abrufens und/ oder Manipulierens der Informationen und/ oder der Reaktion liegen. Auch Hartman und Kollegen schlagen vor, die Unterschiede im Lösungsverhalten von Gedächtnisaufgaben, die sie in einer Studie mit schizophren Erkrankten und gesunden Kontrollen beobachteten, mit Beeinträchtigungen in einem Subprozess, dem Prozess der Abspeicherung, zu erklären (Hartman et al., 2003). Für Brébion scheint die langsamere Geschwindigkeit der Prozesse ausschlaggebend für die Dysfunktion der Gedächtnisleistung schizophrener Erkrankter zu sein (Brébion et al., 2000).

In der Summe der Ergebnisse scheinen Arbeitsgedächtnisstörungen nicht durch eine globale Störung des gesamten Arbeitsgedächtnisses zustande zu kommen, sondern eher durch Störungen einzelner Subprozesse. Dabei herrscht bisher keine Einigkeit darüber, welche im Einzelnen betroffen sind.

1.4.2 Bildgebende Untersuchungen der Arbeitsgedächtnisstörungen schizophrener erkrankter Personen

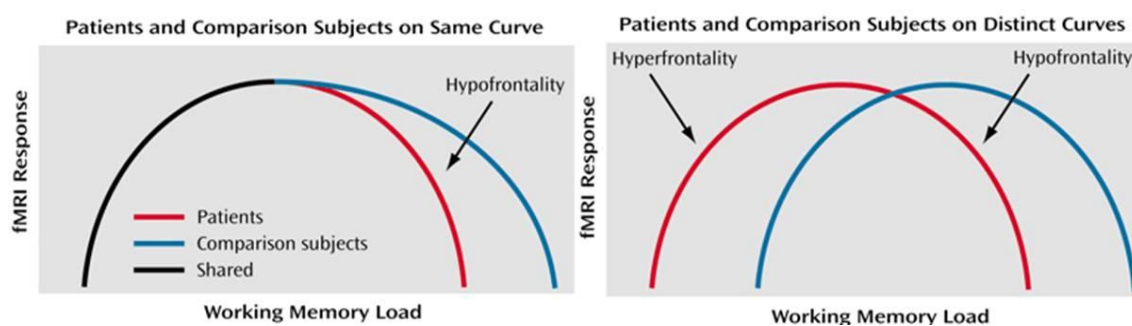
Für die Untersuchung der Arbeitsgedächtnisstörungen schizophrener erkrankter Personen liegen bereits eine Vielzahl von Studien mit bildgebenden Verfahren vor. Fast alle Studien zeigen eine Dysfunktion des präfrontalen Kortex. Allerdings zeigen die genauen Ergebnisse eine breite Variabilität. So finden viele Studien z.B. eine Hypo- (u.a. Perlstein et al., 2003; Menon et al. 2001) und viele eine Hyperaktivierung (u.a. Callicott et al., 2000; Egan et al., 2001) des dorsolateralen präfrontalen Kortex im

Vergleich zu gesunden Kontrollen. Die Gründe für die uneinheitlichen Resultate können u.a. an schwer vergleichbaren Patientengruppen liegen. So haben z.B. das Krankheitsstadium und die Medikation Auswirkungen auf die kognitiven Leistungen und ihre neuronalen Korrelate (Gruber et al., 2005). Aber auch die Methodik ist durch die unterschiedlichen Arbeitsgedächtnisaufgaben heterogen (z.B. *Continuous-Performance-Matching-Task*, *Wisconsin-Card-Sorting-Test*) und die verwendeten Aufgaben entsprechen sich vermutlich nicht in den beanspruchten Prozessen.

Vor allem zu Beginn der Bildgebungsforschung bei schizophrenen Erkrankungen wurde regelhaft eine Hypofrontalität gezeigt. Mit der Zeit und der häufigeren Verwendung funktioneller MRT kamen auch Befunde einer Hyperfrontalität hinzu. Bis 2002 konnten 60% der fMRT-Studien eine Hypofrontalität messen (Walter & Wolf, 2002). In den übrigen Studien findet sich ein breites Spektrum von Befunden von „keine signifikanten Unterschiede“ über „gemischte Hypo- und Hyperaktivierung“ bis zu „Hyperfrontalität“ im Bereich des frontalen Kortex. Tan und Kollegen sehen die Aktivierungen im ventralen präfrontalen Kortex als Kompensation des Verlustes der funktionalen Spezialisierung und Integration des DLPFC (Tan et al., 2006). Da sich die präfrontale Dysfunktion zusätzlich in weiteren Aspekten wie in veränderten funktionellen Verbindungen zu anderen Hirnregionen und Störungen der Spezialisierung der Hemisphären widerzuspiegeln scheint, schlagen Walter und Kollegen vor, die frontalen Funktionsstörungen als dynamische frontale Dysfunktion zu bezeichnen (Walter et al., 2002). Aber nicht nur im frontalen Kortex finden sich Unterschiede zu gesunden Probanden. Ein weiteres relevantes Areal ist der parietale Kortex, vor allem die posteriore-parietale Region. Hier zeigen sich Veränderungen in präfrontoparietalen (z.B. Kim et al., 2003) und cinguloparietalen Arbeitsgedächtnis-Netzwerken (z.B. Artiges et al., 2000). Etwas seltener ist zudem eine Störung im anterioren Gyrus Cingulus nachweisbar (Meyer-Lindenberg et al., 2001; Haznedar et al., 2004). Einige Studien beschäftigen sich auch mit der veränderten Konnektivität zwischen den Arealen. Bei schizophren erkrankten Patienten findet sich z.B. eine verminderte Konnektivität zwischen ventro- und dorsolateralen präfrontalen Regionen (Schlösser et al., 2003) und zwischen dem DLPFC und dem Kleinhirn (Kumari et al., 2009).

Zur Erklärung der Heterogenität der frontalen Dysfunktion wurden mehrere Modelle entwickelt. Die anfängliche Hypothese, dass die Hypofrontalität mit der schlechteren Leistung in den kognitiven Tests begründet ist, konnte durch verschiedene Studien weitgehend widerlegt werden (Weinberger & Berman, 1996). Ein anderer Erklärungsansatz für die Heterogenität der Ergebnisse wurde von Callicott und Kollegen vorgestellt (Callicott et al., 2003). Er bezieht die unterschiedlichen Ergebnisse

der präfrontalen Dysfunktion auf die Veränderungen bei erhöhter Beanspruchung des Arbeitsgedächtnisses. Hieraus entstand das theoretische Modell der invertierten U-Funktion (siehe Abb. 1-9). Hierbei wird die Aktivierung des DLPFC in umgedrehten U-förmigen Kurven abhängig von der Arbeitsgedächtnisbeanspruchung dargestellt. Hierbei ist die Aktivierungs-Kurve der schizophren Erkrankten entweder im Ganzen nach links verschoben oder ab der Mitte, so dass die erste Hälfte der Kurve identisch mit der der gesunden Kontrollen ist. Betrachtet man nun die Kurven bei unterschiedlicher Arbeitsgedächtnisbelastung, besteht zum Teil ein niedrigeres Aktivierungsniveau des DLPFC (also eine Hypofrontalität) der schizophren Erkrankten und zum Teil ein höheres Aktivierungsniveau (also eine Hyperfrontalität).



1-9 Zwei Modelle zur Reaktion des DLPFC auf Arbeitsgedächtnisbeanspruchung. Es wird die Höhe der Aktivierung des DLPFC (,fMRI Response‘) abhängig von der Arbeitsgedächtnisbeanspruchung (,Working Memory Load‘) bei schizophren Erkrankten (rot) und gesunden Vergleichspersonen (blau) dargestellt (Callicott et al., 2003)¹

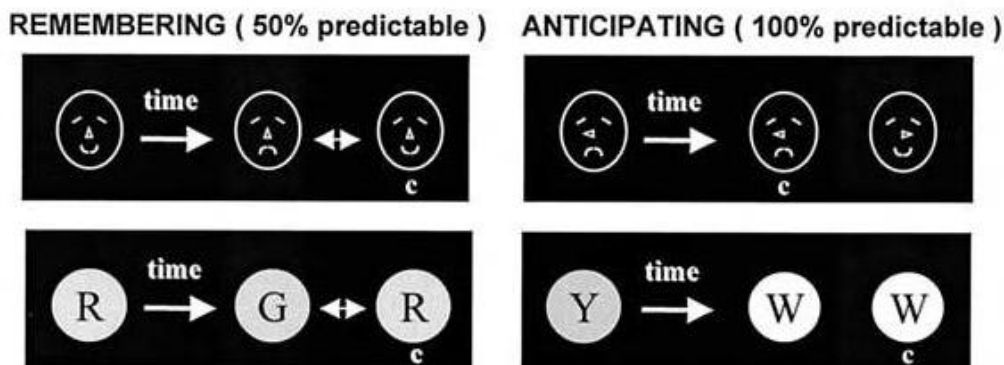
Das Modell konnte von Jansma und Kollegen 2004 in einer Studie bestätigt werden (Jansma et al., 2004). Johnson und Kollegen entwickelten es weiter und schlugen vor, die Kurve der schizophrenen Patienten zusätzlich flacher verlaufen zu lassen (Johnson et al., 2006). Dies würde die beobachtete reduzierte Fähigkeit schizophrener Erkrankter, adäquat auf erhöhte Arbeitsgedächtnisanforderungen zu reagieren, widerspiegeln.

Im Gegensatz dazu sieht Cannon die gegensätzlichen Befunde im Zusammenhang mit den unterschiedlichen Arbeitsgedächtnisaufgaben (Cannon et al., 2005). Seine Studie

¹ "Increasing working memory load is represented on the x axis with the theoretical fMRI response on the y axis. In the first graph, patients and comparison subjects operate on the same working memory curve until patients become relatively hypofrontal as they reach their limited working memory capacity sooner. This model is insufficient to explain hyperfrontality. In the second graph, patients and comparison subjects operate on distinct curves. Patients reach the peak of the inverted U sooner and thus appear hyperfrontal at lower working memory load. However, their working memory capacity is eventually breached and hypofrontality results. The peak height of the curves may or may not be similar, but, as drawn, this model would predict that patients and comparison subjects reach similar magnitudes of prefrontal activation but at different levels of working memory load, which has been reported" (Callicott et al. (2003), S. 2210).

zeigt nur eine Hypoaktivierung des DLPFC bei Aufgaben, die sowohl die Manipulation als auch die Aufrechterhaltung der Stimuli erfordert, im Gegensatz zu Aufgaben, die sich auf reine Aufrechterhaltung beschränken.

Auch denkbar ist, dass die Befunde durch die Rekrutierung anderer, im Normalfall nicht benötigter, kompensatorischer Netzwerke begründet sind (Tan et al., 2007), wenn die optimale Strategie nicht genutzt werden kann. Auch Quintana und Kollegen sehen die Unterschiede im Zusammenhang mit dem Anwenden verschiedener Strategien (Quintana et al., 2003). Als wichtigste Komponenten des Arbeitsgedächtnisses sieht er ein Netzwerk aus Arealen des präfrontalen und des posterior-parietalen Kortex. Deshalb untersuchte er die Gehirnaktivierung in diesen Bereichen mit Hilfe zweier verschiedener Arbeitsgedächtnis-Paradigmen. Der Unterschied in beiden Aufgaben lag in der Vorhersagbarkeit der Lösungsseite. Bei einer Aufgabe konnte zu 100% vor der Verzögerung die geforderte Seite vorhergesagt werden, bei der anderen erst bei Erscheinen der Antwortmöglichkeiten. Letztere erforderte somit eine Speicherung des Stimulus über die Verzögerung, um eine korrekte Antwort liefern zu können. Dies entspricht einer sensorischen Kodierungsstrategie (siehe Abschnitt 1.3.3). Im Gegensatz dazu war bei 100%iger Vorhersagbarkeit der korrekten Lösungsrichtung eine motorische Kodierungsstrategie möglich.



1-10 Paradigma von Quintana und Kollegen (Quintana et al., 2003)

Die Patienten zeigten in den vorhersagbaren Aufgaben eine verminderte Aktivität im präfrontalen Kortex und eine erhöhte Aktivierung im posterior-parietalen Kortex. In der Aufgabe ohne vorhersagbare Lösungsrichtung konnte eine erhöhte präfrontale Aktivierung gemessen werden. So könnte eine Hypofrontalität messbar sein, wenn die Subprozesse der Aufgabe als Reaktion auf funktionelle Defizite von anderen kortikalen Arealen übernommen werden können (Quintana et al., 2003). Andererseits wäre eine, wahrscheinlich kompensatorische, Hyperfrontalität messbar in Aufgaben, die die spezifischen Prozesse des DLPFC benötigen.

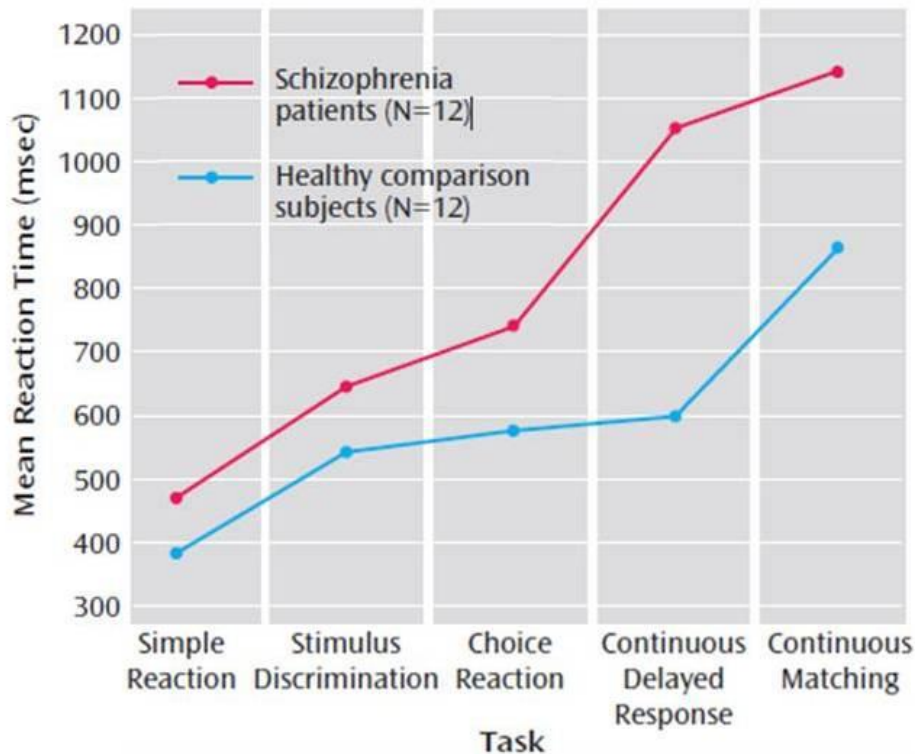
Zusammenfassend zeigen schizophran erkrankte Personen in Arbeitsgedächtnisstudien eine frontale Dysfunktion und Störungen in weiteren Bereichen, wie z.B. im parietalen Kortex. Hierbei ist vor allem die frontale Dysfunktion sehr heterogen. Erklärungsansätze hierfür beziehen sich auf die Auswirkungen unterschiedlich starker Arbeitsgedächtnisbelastung, auf methodische Unterschiede (dem Anwenden verschiedener Aufgaben), auf kompensatorische Aktivierung oder auf dem Anwenden unterschiedlicher Lösungsstrategien von schizophran erkrankten Personen im Vergleich zu gesunden Kontrollen.

1.4.3 Beeinträchtigungen in N-Back-Aufgaben bei schizophran erkrankten Personen

N-Back-Aufgaben sind oft benutzte Paradigmen bei der Untersuchung von Arbeitsgedächtnis-Defiziten in der Schizophrenie-Forschung. Schizophran erkrankte Personen zeigen hierbei meist langsamere Reaktionszeiten und in höheren Stufen auch höhere Fehlerraten als gesunde Probanden (u.a. in Studien von Honey et al., 2002; Menon et al., 2001; Jansma et al., 2004; Callicott et al., 2000).

Auch die Arbeitsgruppe „Kognitive Neurowissenschaften“ am Zentrum für Psychiatrie in Gießen führte eine N-Back-Studie mit ersterkrankten unbehandelten paranoid-schizophrenen Personen und gesunden Kontrollen durch (Krieger et al., 2005). Ziel der Studie war es herauszufinden, ob sich die Defizite schizophrener Personen in N-Back-Aufgaben auf eine Art von N-Back-Aufgaben eingrenzen lassen und ob die beobachteten Beeinträchtigungen auf Störungen in eher basalen kognitiven Funktionen zurückgeführt werden können. Die auffälligsten Ergebnisse waren die Unterschiede in den Reaktionszeiten zwischen den Arbeitsgedächtnisaufgaben CDRT und CMT. Die gesunden Kontrollprobanden brauchten für die Lösung der CMT signifikant längere Bearbeitungszeiten als für die Lösung der CDRT, während die schizophran Erkrankten beide fast gleich langsam lösten (siehe Abb. 1-11). Betrachtet man den Unterschied zwischen den beiden Gruppen in den verschiedenen Aufgaben, zeigte sich, dass im Fall der CMT der Reaktionszeit-Unterschied zwischen gesunden und erkrankten Personen dem bereits in der 0-Back-Kontrollaufgabe zu beobachtenden Unterschied entsprach, d.h. hier keine Arbeitsgedächtnisdefizite zur Erklärung der verlängerten Bearbeitungszeiten bei den schizophran Patienten herangezogen werden müssen. Dagegen überstieg die in der CDRT bei den erkrankten Personen zu beobachtende Reaktionszeit-Verlängerung deutlich die aufgrund der 0-Back-Kontrollaufgabe zu erwartende Verlangsamung im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe. Während

die schizophren erkrankten Personen für die Lösung der CDRT signifikant länger brauchten als für die Bearbeitung der 0-Back-Kontrollaufgabe, lösten die gesunden Personen beide Aufgaben fast gleich schnell. Die CMT wurde hingegen von beiden Gruppen signifikant langsamer gelöst als die 0-Back-Kontrollaufgabe.



1-11 Mittelwerte der Reaktionszeiten der schizophren erkrankten Patienten (in rot) und der gesunden Vergleichsprobanden (in blau) abhängig vom Aufgabentyp in der Studie von Krieger und Kollegen (Krieger et al., 2005)

Die beschriebenen Unterschiede in den Reaktionszeiten lassen sich durch die unterschiedliche Benutzung sensorischer und motorischer Enkodierungsstrategien in der CMT und der CDRT in den beiden Personengruppen erklären (siehe Absatz 1.3.3). Während beide Gruppen die CMT mit der einzig möglichen sensorischen Kodierungsstrategie lösen, unterscheiden sich vermutlich die Lösungsstrategien in der CDRT. Hier benutzen die Gesunden vermutlich eine motorische Kodierungsstrategie, die sich durch schnellere Reaktionszeiten auszeichnet. Schizophren Erkrankte hingegen benutzen vermutlich in der CDRT wie in der CMT eine sensorische Kodierungsstrategie, die eine längere Reaktionszeit bewirkt. Schizophren Erkrankte scheinen also, im Gegensatz zu Gesunden, nicht die schnellere und fehlerfreie motorischen Kodierungsstrategie einzusetzen.

Die unterschiedliche Benutzung der Kodierungsstrategien könnte zu Unterschieden in der Hirnaktivierung führen und somit einen Teil der sich widersprechenden Befunde der präfrontalen Dysfunktion erklären. In Studien mit schizophren erkrankten Patienten konnten im DLPFC (siehe Abschnitt 1.4.2) sowohl ‚Hypoaktivierungen‘ als auch ‚keine

Unterschiede' bis zu ‚Hyperaktivierungen‘ im Vergleich zu gesunden Kontrollen gefunden werden oder sogar ein gemischtes Bild (Callicott et al., 2003). Teilt man die Studien nach der Art des N-Back-Tasks ein, zeigen sich konsistentere Ergebnisse (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Aktivierung im DLPFC bei schizophrenen erkrankten Patienten in N-Back-Studien, sortiert nach Art der N-Back-Aufgabe (a) CDRT, b) CMT) (Modifizierte Tabelle nach Wolf et al., 2006)²

a) Continuous-Delayed-Response-Task (CDRT)		
Studie	Paradigma	Präfrontale Funktion
Callicott u. Mitarb. 1998	2-Back; verbale Stimuli	9 von 10 Pat. mit Minderaktivierung im DLPFC ; 5 von 6 Pat. hypofrontal (DLPFC) nach matching gemäß Aktivierungsvarianz
Callicott u. Mitarb. 2000	2-Back + MRS; verbale Stimuli	„ Hyperfrontalität “; DLPFC-Aktivierung positiv korreliert mit Testleistung und erniedrigter NAA-Konzentration
Callicott u. Mitarb. 2003	2-Back; verbale Stimuli	gemischtes Muster von präfrontaler Hypo- und Hyperaktivierung ; Pat. mit schlechter Testleistung durchweg hypofrontal Pat. mit guter Testleistung hypo- und hyper-frontal in mehreren präfrontalen Regionen
Egan u. Mitarb. 2001	2-Back	Val-Allel im COMT-Genlokus (Val/Met-Mutation) assoziiert mit erhöhter Aktivität im DLPFC bilateral und ACC
Jansma u. Mitarb. 2004	3-Back; spatiale Stimuli	Minderaktivierung im bilateralen DLPFC in der 3-Back-Bedingung

² Studien:

Continuous-Delayed-Response-Task: Callicott et al. (1998); Callicott et al. (2000); Callicott et al. (2003); Egan et al. (2001); Jansma, Ramsey, van der Wee und Kahn (2004)

Continuous-Matching-Task: Barch, Sheline, Csernansky und Snyder (2003); Honey, Bullmore und Sharma (2002); Menon, Anagnoson, Mathalon, Glover und Pfefferbaum (2001); Mendrek et al. (2004); Perlstein, Carter, Noll und Cohen (2001); Perlstein, Dixit, Carter, Noll und Cohen (2003); Schlösser et al. (2003); Schlösser, Gesierich, Kaufmann, Vucurevic und Stoeter (2003); Walter et al. (2003)

b) Continuous-Matching-Task (CMT)		
Studie	Paradigma	Präfrontale Funktion
Barch u. Mitarb. 2003	2-Back; verbale + non-verbal Stimuli	Minderaktivierung im rechten DLPFC im Vergleich zu einer Gruppe von Patienten mit einer Depression
Honey u. Mitarb. 2002	2-Back; verbale Stimuli	keine signifikanten Unterschiede in der frontalen Aktivierungspower
Mendrek u. Mitarb. 2004 (LS)	2-Back; verbale Stimuli	fMRT-Messung zu Beginn: 0-Back: Hyperaktivierung im DLPFC bilateral; 2-Back: Minderaktivierung im DLPFC bilateral ; im Verlauf Minderaktivierung nur im linken DLPFC (2-Back)
Menon u. Mitarb. 2001	2-Back; auditorische Stimuli	Minderaktivierung im re./li. DLPFC und re./li. frontalem Operculum; Positiv- und Negativsymptomatik (BPRS-Subskalen) negativ korreliert mit Aktivität im DLPFC bzw. frontalem Operculum
Perlstein u. Mitarb. 2001	2-Back; verbale Stimuli	Minderaktivierung im rechten DLPFC im Kontext beeinträchtigter Performance positiv korreliert mit Desorganisationssymptomatik
Perlstein u. Mitarb. 2003	2-Back + CPT; verbale Stimuli	Minderaktivierung im rechten DLPFC in der 2-Back-Bedingung und während höherer Inhibitionsanforderung
Schlösser u. Mitarb. 2003	2-Back; verbale Stimuli	in beiden Patientengruppen verminderte präfronto-thalamo-cerebelläre Konnektivität ; in der mit Atypika behandelten Patientengruppe verstärkte interhemispherische Konnektivität in präfrontalen Arealen und verminderte fronto-parietale Konnektivität
Schlösser u. Mitarb. 2003	2-Back; verbale Stimuli	in der Patientengruppe verminderte interhemisphärische Konnektivität in ventro- und dorsolateralen präfrontalen Regionen, erhöhte Konnektivität parieto- und thalamofrontal
Walter u. Mitarb. 2003	2-Back; verbale und spatiale Stimuli	verbales AG: keine Aktivierungsunterschiede im DLPFC räumliches AG: keine Aktivierungsunterschiede im DLPFC

Zusammenfassend zeigt sich in den Studien mit CDRT-Aufgaben ein gemischtes Aktivierungsbild im DLPFC. Es findet sich Hyper- und Hypoaktivierungen, zum Teil sogar Hypo- und Hyperaktivierungen des Areals innerhalb einer Studie. Im Gegensatz

dazu sind die Ergebnisse der Studien mit CMT-Aufgaben einheitlicher. Es zeigt sich vorwiegend eine Minderaktivierung des DLPFC, zum Teil bilateral, zum Teil nur in der rechten Hemisphäre, oder keine signifikanten Unterschiede in der Aktivierung.

Der entscheidende Unterschied zwischen den Aufgabentypen sind die verschiedenen Kodierungsstrategien, die zur Lösungsfindung angewandt werden können (siehe Abschnitt 1.3.3). Dies liefert eine mögliche Erklärung für das gemischte Aktivierungsbild in der einen Aufgabe und das einheitliche Bild in der anderen. In der CMT, in der nur eine sensorische Kodierungsstrategie möglich ist, zeigt sich beim Vergleich der neuronalen Korrelate der Aufgaben bei schizophren Erkrankten und bei gesunden Kontrollen ein einheitliches Aktivierungsbild des DLPFC. Wohingegen in der CDRT sowohl eine sensorische als auch eine motorische Kodierungsstrategie möglich sind. Wie zu Beginn dieses Abschnitts gezeigt, scheinen schizophrene Erkrankte im Gegensatz zu Gesunden zumindest zum Teil nicht die effizientere motorische Strategie zu verwenden. Dies führt zu einem gemischten Bild in Bezug auf die Verwendung der Enkodierungsstrategien. Hierbei könnte es auch sein, dass der Einsatz der Strategie bei den Patienten variiert. Es ist also sowohl möglich, dass in einer Studie beide Gruppen (gesunde und schizophrene erkrankte Probanden) die gleiche Strategie anwenden, dass die Gruppen unterschiedliche Strategien benutzen oder dass innerhalb der Gruppen der schizophrene Erkrankten unterschiedliche Strategien zum Einsatz kommen. Wenn sich nun die Enkodierungsstrategien in unterschiedlichen neuronalen Korrelaten widerspiegeln, sind die Ergebnisse der bildgebenden Untersuchungen vom Verwenden der Enkodierungsstrategie abhängig. Somit könnte die uneinheitliche Verwendung der Strategien u.a. zu dem uneinheitlichen Aktivierungsbild im DLPFC führen.

2 Fragestellung und Hypothesen

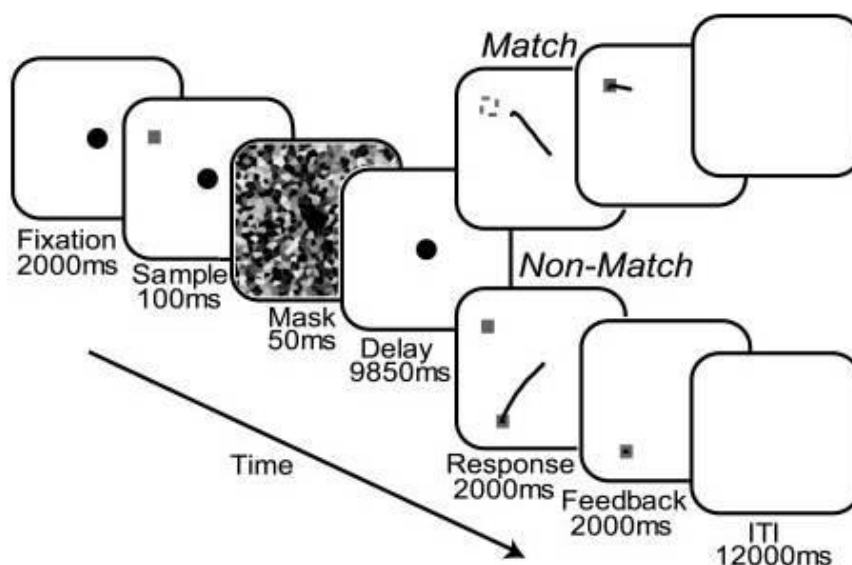
N-Back-Aufgaben gehören zu den etablierten Paradigmen zur Untersuchung von Arbeitsgedächtnis-Funktionen mit Hilfe von bildgebenden Verfahren. Die verwendeten Aufgaben variieren dabei nicht nur in Bezug auf das verwendete Stimulusmaterial, sondern auch in Bezug auf die Aufgabenstruktur, die, in unterschiedlicher Art, den Einsatz sensorischer und motorischer Enkodierungsstrategien ermöglicht (vgl. 1.3.3). In Aufgaben vom Typ der CDRT lässt sich die korrekte Reaktionsrichtung schon vor dem Verzögerungsintervall vorhersagen, was eine Speicherung der Information in einem motorischen Code möglich macht, während in Aufgaben vom Typ der CMT die korrekte Reaktionsrichtung erst nach dem Intervall entschieden werden kann, was dazu führt, dass die Information in einem sensorischen Code gespeichert werden muss. Verschiedene Studien legen nahe, dass sich bei diesen beiden Aufgabentypen nicht nur das Verhalten deutlich unterscheidet, sondern sich Defizite bei bestimmten psychiatrischen Erkrankungen in Abhängigkeit vom verwendeten Aufgabentyp unterschiedlich zeigen (siehe 1.4.4). Jedoch ist zurzeit unbeantwortet, inwieweit eine motorische und sensorische Kodierungsstrategie mit einer unterschiedlichen Aktivierung zerebraler Strukturen einhergehen.

Erste Hinweise für neuronale Zellen im präfrontalen Kortex, die auf die Enkodierungsstrategien spezialisiert sind, finden sich bei Fuster (siehe auch Abschnitt 1.1.3). In einem Mikroelektroden-Experiment mit Affen fand er Zellen im lateralen präfrontalen Kortex, die abhängig von der Vorhersagbarkeit der Aufgabe aktiviert waren (Fuster, 2002b). Die Affen mussten nach einer Verzögerung (*,delay'*) eine Richtung (links oder rechts) abhängig von einem Stimulus (verschiedene Farben) vor und einem (verschiedene Töne) nach dem *,delay'* wählen. Bei einigen Farben war die Reaktion unabhängig vom zweiten Stimulus. So konnte schon vor der Verzögerung die Reaktionsrichtung zu 100% vorhergesagt werden. Dies ermöglicht eine motorische Kodierungsstrategie. Bei anderen Farben war die Reaktionsrichtung nur zu 75% vorhersagbar. Die Lösung hing also zusätzlich vom zweiten Stimulus (dem Ton) nach der Verzögerung ab. Die Zellen, die hierbei proportional zur Vorhersagbarkeit aktiviert waren, ordnete Fuster dem Vorbereitungs-Set (*,preparatory set'*) zu. Dieses Set bezeichnet er auch als motorische oder prospektive Aufmerksamkeit und sieht die Aufgabe in der Repräsentation zukünftiger Aktion, die von Signalen abhängt. Im Gegensatz dazu sieht er die Rolle des Arbeitsgedächtnisses in der Aufrechterhaltung der Aufmerksamkeit auf die Repräsentationen älterer Signale. Dies bezeichnet er als retrospektive Aufmerksamkeit. Auch hierfür fand er spezialisierte Zellen im präfrontalen

und parietalen Kortex. Die retrospektive und die prospektive Aufmerksamkeit arbeiten als Tandem für die zeitliche Integration und die Organisation von Verhalten (Fuster, 2002b). Übertragen auf die Nomenklatur der Kodierungsstrategien lässt sich die prospektive Aufmerksamkeit bzw. das Vorbereitungs-Set der motorischen Strategie und die retrospektive Aufmerksamkeit bzw. das Arbeitsgedächtnis der sensorischen Strategie zuordnen.

Auch Pochon und Mitarbeiter verglichen die neuronalen Netzwerke zweier verschiedener Aufgaben, einer *Delayed-Matching*- und einer *Delayed-Response-Task*, die mit jeweils unterschiedlichen Enkodierungsstrategien gelöst werden konnten, und fanden Unterschiede in den neuronalen Netzwerken (Pochon et al., 2001). In der *Delayed-Matching-Task* fanden sie Hirnaktivierungen in parietalen und prämotorischen Arealen, in der *Delayed-Response-Aufgabe* im rechten dorsolateralen präfrontalen Kortex und in zur Motorik gehörenden Arealen.

Eine weitere entscheidende Studie, die sich mit motorischen und sensorischen Kodierungsstrategien beschäftigt, ist eine von Curtis und Kollegen (Curtis et al., 2004). Sie haben zwei Arten von Aufgaben verglichen, eine *Matching-Task* (Match) und eine *Non-Matching-Task* (NonMatch). In der Match-Aufgabe mussten die Probanden den vor der Verzögerung (,delay') angezeigten Reiz wiedergeben, wohingegen bei der NonMatch-Aufgabe den Probanden nach dem ,delay' zwei Stimuli gezeigt werden, wovon derjenige ausgewählt werden musste, der nicht dem Stimulus vor dem ,delay' entsprach (siehe Abb. 2-1). Als Reiz fungierte ein spatialer Stimulus (die Position eines Quadrates) und die Antwort erfolgte in Form von Augenbewegungen (Blick auf die entsprechende Stelle).



2-1 Ablauf einer Match- und einer NonMatch-Aufgabe in einer Studie von Curtis und Kollegen (Curtis et al., 2004).

Bei der *Match*-Aufgabe wussten die Probanden schon vor der ‚*delay*‘-Phase, in welche Richtung sie für die korrekte Antwort gucken müssen. Sie konnten die Reaktion also schon vorbereiten und eine motorische Kodierungsstrategie benutzen. Im Gegensatz dazu war es bei der *NonMatch*-Aufgabe erforderlich, die neuen Stimuli mit dem Reiz vor der Verzögerung zu vergleichen, um zu entscheiden, welcher nicht dem vorhergehenden Stimulus entsprach, und dorthin zu blicken. Dadurch, dass vor dem ‚*delay*‘ die korrekte Reaktionsrichtung noch unbekannt ist, muss die Position des ersten Reizes über die ‚*delay*‘-Phase gespeichert werden, also ist hier eine sensorische Enkodierungsstrategie gefordert. Das Anwenden verschiedener Strategien zeigte sich auch in der Länge der Reaktionszeiten der Probanden. Sie lösten die *Match*-Aufgabe signifikant schneller als die *NonMatch*-Aufgabe.

Beim Vergleich der neuronalen Korrelate der beiden Aufgaben in der Verzögerungsphase zeigte sich für den *Match* > *NonMatch*-Vergleich, also motorische > sensorische Kodierungsstrategie, Aktivität im frontalen Augenfeld und im prämotorischen Kortex (BA 6/32). Diese Areale lassen sich der Steuerung von Augenbewegungen zuordnen. Um zu testen, ob die Aktivierung einer unspezifischen Vorbereitung und Erwartung einer motorischen Handlung oder dem Gedächtnis zuzuordnen ist, wurde eine Korrelation mit der Genauigkeit der Lösung und der Hirnaktivierung durchgeführt. Diese lässt vermuten, dass die aktivierten Areale eine Rolle in Gedächtnisprozessen spielen und eine prospektive Intention, den Blick zu einer erinnerten Position zu bewegen, repräsentieren könnten (Curtis et al., 2004), in anderen Worten, also einer motorischen Kodierungsstrategie zugeordnet werden können.

Im Gegensatz dazu zeigte sich beim *NonMatch* > *Match*-Vergleich, also sensorische > motorische Kodierungsstrategie, ein neuronales Netzwerk aus dem dorsolateralen präfrontalen Kortex (BA 46/9), dem superioren und mittleren Gyrus, dem prämotorischen Kortex (BA 8) sowie dem inferioren und medialen parietalen Kortex (BA 40/7). Diese Areale lassen sich zum großen Teil dem spatialen Arbeitsgedächtnis zuordnen.

Die vorgestellten Ergebnisse liefern klare Hinweise dafür, dass sich die beiden Enkodierungsstrategien in ihren neuronalen Korrelaten unterscheiden. Die motorische Strategie wird in motorischen Präparationsareale repräsentiert, aber es gibt auch Hinweise für Areale im präfrontalen-posterior-parietalen Arbeitsgedächtnisnetzwerk. Dagegen scheint die sensorische Enkodierungsstrategie Aktivierungen im DLPFC, in weiteren präfrontalen Arealen und im parietalen Kortex hervorzurufen. Es ist wahrscheinlich, dass die Art der Informationen (hier spatiale Stimuli) und die Art der geforderten Reaktion (hier Augenbewegungen) Einfluss auf die gefundenen Netzwerke

hat, da in der sensorischen Strategie Areale des spatialen Arbeitsgedächtnisses aktiviert wurden und in der motorischen Strategie Areale der Steuerung der Augenbewegung.

Inwieweit sich diese Ergebnisse in anderen Studien bestätigen lassen und auf kontinuierliche Arbeitsgedächtnisbeanspruchung, wie z.B. in N-Back-Aufgaben, sowie auf andere Stimuli übertragen werden können, bleibt zu zeigen. Jedoch scheinen diese Befunde nahezuzeigen, dass sich ähnliche Aktivierungsunterschiede auch zwischen N-Back-Aufgaben nachweisen lassen sollten, die in unterschiedlicher Weise den Einsatz motorischer und sensorischer Enkodierungsstrategien zulassen.

Bis jetzt liegen keine Studien vor, die die neuronalen Korrelate der CDRT- und CMT-N-Back-Aufgaben direkt vergleichen. Jedoch lassen sich weitere Hinweise für die Unterschiede zwischen einer sensorischen und einer motorischen Kodierungsstrategie durch den indirekten Vergleich von Studien finden, die die neuronalen Korrelate der beiden verschiedenen N-Back-Aufgaben-Typen (CMT und CDRT) untersucht haben. Tabelle 5 zeigt das Ergebnis eines Vergleiches von 21 N-Back-Studien mit gesunden Probanden. Es wurden elf Studien inkludiert, die eine Version des CMT benutzten, und sieben Studien, die ihre Probanden eine Version des CDRT durchführen ließen. Zusätzlich wurden drei Meta-Analysen von N-Back-Aufgaben mit aufgenommen. Zu den Studien werden die gefundenen neuronalen Korrelaten in Brodman-Arealen (BA) angegeben, sortiert nach der Lokalisation der Areale.

Tabelle 5: Übersicht über 21 N-Back-Studien (R - Aktivierung in der rechten Hemisphäre, L - in der linken Hemisphäre, B - bilaterale Aktivierung, X - Aktivierung)

	Frontale Areale (in BA)				Parietale Areale (in BA)				In-sula	BA 32/24	Weitere Areale
	6/8	10	9/46	44/45	47	40/7	39	19			
a) Continuous-Matching-Task (CMT)³											
Awh 1996	B	-	-	L	-	B	-	-	-	X	Kleinhirn
Braver 1997	B	-	B	B	-	B	-	-	X	-	BA 4 L
Carlsson 1998	B	-	B	-	-	B	-	-	-	-	-
Cohen 1997	B	L	R	B	-	B	-	L	-	X	BA 17/18B BA 22 R
Derrfuss 2004	B	-	L	-	-	-	-	-	-	-	-
Paskavitz 2010	B	-	B	-	-	B	-	-	X	-	-
Ragland 2002a	-	R	R	L	-	B	-	L	X	-	BA 21/37
Ragland 2002b	L	L	B	L	-	B	-	-	X	X	-
Ravizza 2004	B	L	B	L	-	B	-	-	X	X	Kleinhirn
Veltman 2003	(L)	L	B	B	L	L	-	-	-	-	Kleinhirn BA 37 L
Zurowski 2002	B	-	B	-	-	B	-	-	-	-	-

³ Verwendete Literatur, aufgelistet mit verwendetem n, Art des Stimulus und der N-Back-Variante:

Awh (1996): 0-,2-back, verbal, continous-matching-task;

Braver et al. (1997): 0-,1-,2-,3-back, verbal, continous-matching-task;

Carlson et al. (1998): 0-,1-,2-back, visuospatial, continous-matching-task;

Cohen et al. (1997): 0-,1-,2-,3-back, verbal, continous-matching-task;

Derrfuss, Brass und von Cramon (2004): 0-,2-back, verbal, continous-matching-task;

Paskavitz et al. (2010): 0-,2-back, verbal, continous-matching-task;

Ragland et al. (2002)a: 0-,2-back, Buchstaben, continous-matching-task;

Ragland et al. (2002)b: 0-,2-back, Muster, continous-matching-task;

Ravizza, Delgado, Chein, Becker und Fiez (2004): 0-,3-back, verbal, continous-matching-task;

Veltman, Rombouts und Dolan (2003): 0-,1-,2-,3-back, verbale, continous-matching-task;

Zurowski et al. (2002): 0-, 2-back, spatial + phonologisch, continous-matching-task;

	Frontale Areale (in BA)				Parietale Areale (in BA)				In-sula	BA 32/24	Weitere Areale
	6/8	10	9/46	44/45	47	40/7	39	19			
b) Continous-Delayed-Response-Task (CDRT)⁴											
Callicott 1994	B	-	B	B	-	B	L	-	-	-	-
Casey 1998	-	B	B	-	-	B	-	-	L	-	BA 31
Jansma 2000	-	-	B	-	-	L	L	-	-	X	-
Malisza 2005	B	L	B	-	-	L	-	-	-	-	BA 31 R BA 22 R
Matsuo 2007	L	R	B	-	-	-	-	-	-	-	-
Owen 1999	R	-	R	-	R	R	-	-	-	-	-
Van der Wee 2003	B	-	R	-	-	B	-	-	-	-	-
c) Meta-Analysen⁵											
D'Esposito 1998	-	-	L	-	L	B	-	B	-	-	-
Glahn 2005	B	B	-	L	-	L	L	B	-	-	-
Owen 2005	B	L	B	R	L	L	-	-	-	-	Kleinhirn

⁴ Verwendete Literatur, aufgelistet mit verwendetem n, Art des Stimulus und der N-Back-Variante:

Callicott et al. (1999): 0-,1-,2-back, spatial/object, continous-delayed-response-task;

Casey et al. (1998): 0-,2-back, spatial, continous-delayed-response-task;

Jansma, Ramsey, Coppola und Kahn (2000): 0,1,2,3-back; spatial; continous-delayed-response-task;

Malisza et al. (2005): 0-,1-back, spatial, continous-delayed-response-task;

Matsuo et al. (2007): 0-,1-,2-back, spatial, continous-delayed-response-task;

Owen et al. (1999): 2-back; spatial; continous-delayed-response-task;

van der Wee et al. (2003): 0-,1-,2-,3-back, spatial, continous-delayed-response-task;

⁵ Verwendete Literatur, aufgelistet mit verwendetem n, Art des Stimulus und der N-Back-Variante:

D'Esposito et al. (1998): 0,2-back; spatial + verbal; Metaanalyse;

Glahn et al. (2005): 0-4-back; Metaanalyse;

Owen, McMillan, Laird und Bullmore (2005): 0-3-back; Metaanalyse;

Für beide Aufgabentypen und in den Metaanalysen zeigen sich fast immer Aktivierungen bilateral im prämotorischen Kortex (BA 6/8), im bilateralen DLPFC (BA 46/9) und im bilateralen posterioren parietalen Kortex (BA 40/7). Ein deutlicher Unterschied findet sich in der Aktivierung des inferioren präfrontalen Kortex (BA 44/45). Dort zeigt sich häufiger eine Aktivierung in der CMT (in 7 von 11 Studien (63,64 %) versus in 1 von 7 Studien (14,29 %) in der CDRT). Auch das Kleinhirn (in 3 von 11 Studien (27,27 %) versus 0 von 7) und die Insula (in 5 von 11 Studien (71,43 %) versus 1 von 7 (14,29 %)) tauchen häufiger in der CMT auf. Insgesamt zeigen sich aber mehr Gemeinsamkeiten als Unterschiede zwischen den beiden N-Back-Varianten. Ein Grund könnte sein, dass eigentlich vorhandene Unterschiede so kleine Areale betreffen, dass sie durch die Zuordnung der Ergebnisse zu Brodman-Arealen untergehen. Ein weiterer wichtiger Aspekt ist die schlechte Vergleichbarkeit der N-Back-Aufgaben durch die Verwendung unterschiedlicher Stimuli und Versuchsaufbauten. So haben alle Studien mit CDRT spatiale Stimuli verwendet und fast alle Studien mit CMT nur verbale Stimuli (8 von 11 Studien (72,73 %)). Deswegen können die gefundenen Unterschiede in den neuronalen Korrelaten auch auf Unterschiede zwischen verbalem und spatialen Arbeitsgedächtnis zurückgeführt werden. Insbesondere ist das Areal BA 44/45, das häufiger in der CMT auftaucht, mit verbalem Arbeitsgedächtnis assoziiert (siehe Abschnitt 1.2.2 und 1.3.2).

Für einen besseren Vergleich der neuronalen Korrelate der motorischen und sensorischen Kodierungsstrategien von N-Back-Aufgaben müssten möglichst viele Bedingungen identisch sein, wie vor allem die Stimuli, aber auch der Versuchsaufbau und die Probanden. Auf diese Weise können viele Störgrößen beseitigt werden. Hier setzt die vorliegende Studie an. Ziel ist es, zu untersuchen, ob die beiden Enkodierungsstrategien in N-Back-Aufgaben mit Unterschieden in den zerebralen Aktivierungen einhergehen. Es interessiert, wo bzw. in welcher Form die Information bei verschiedenen Strategien über die Verzögerungsphase hinweg aufrechterhalten bzw. gespeichert wird. Dafür werden die Hirnaktivierungen der beiden 1-Back-Aufgaben CMT und CDRT sowie einer 0-Back-Kontrollaufgabe mittels funktioneller MRT untersucht. Zusätzlich wird entsprechend des Versuchsaufbaus von Lis und Kollegen mit Hilfe eines veränderten Versuchsaufbaus die Benutzung der motorischen Kodierungsstrategie gestört und auf die Auswirkungen auf die neuronalen Korrelate untersucht (siehe Lis et al., 2011 und 1.3.3).

Zusammenfassend ergeben sich für die vorliegende Studie folgende Fragestellungen:

- 1) Lassen sich die Befunde vorhergehender Studien replizieren, die bei gesunden Personen von der Verhaltensebene, d.h. in der Akkuratheit der Bearbeitung und dem für die Aufgabenbearbeitung benötigten Zeitbedarf, auf den Einsatz sensorischer und motorischer Kodierungsstrategien in Abhängigkeit von der Art der N-Back-Aufgabe schließen lassen?

Es wird entsprechend der Befunde in der Studie von Krieger und Kollegen (Krieger et al., 2005) vermutet, dass die CDRT aufgrund einer motorischen Kodierungsstrategie mit kürzeren Bearbeitungszeiten einhergeht als die Bearbeitung einer CMT, die nur mit Hilfe einer sensorischen Enkodierungsstrategie gelöst werden kann. Ich vermute, dass sich die Benutzung von unterschiedlichen Enkodierungsstrategien auch in der Akkuratheit der Aufgabenlösung mit weniger Fehlern in der CDRT als in der CMT widerspiegelt.

Im Vergleich zu den Bearbeitungszeiten in der 0-Back-Kontrollaufgabe ohne Beanspruchung von Arbeitsgedächtnisfunktionen sollte der Einsatz einer motorischen Kodierungsstrategie mit einer vergleichbaren Bearbeitungszeit in der CDRT einhergehen, wohingegen das Benutzen der sensorischen Strategie in der CMT zu einer deutlichen Verlängerung der Bearbeitungszeit führen sollte.

- 2) Lässt sich das Ergebnis vorhergehender Studien replizieren, dass sich durch eine Störung der motorischen Enkodierungsstrategie mit Hilfe einer experimentellen Manipulation der Vorhersagbarkeit der korrekten Reaktionsrichtung das Verhalten der Probanden in CDRT und CMT angleichen?

Es wird vermutet, dass entsprechend der Befunde von Lis und Kollegen (Lis et al., 2011) eine Störung der motorischen Enkodierungsstrategie zu einer Zunahme der Bearbeitungszeiten und einem Anstieg der Fehlerraten in der CDRT führt und sich beide Arten von N-Back-Aufgaben durch einen nun einheitlichen Einsatz einer sensorischen Kodierungsstrategie im Verhalten angleichen.

- 3) Lassen sich für die beiden N-Back-Aufgaben unterschiedliche zerebrale Aktivierungsmuster mittels funktioneller Bildgebungsverfahren abbilden?

Auf der Basis der Studien von Curtis und Kollegen (Curtis et al., 2004), die zu Beginn dieses Kapitels genauer erläutert wurden, wird vermutet, dass sich Aktivierungsunterschiede zwischen den beiden Typen von N-Back-Aufgaben nachweisen lassen. Für die Bearbeitung der CDRT mit Hilfe einer motorischen Kodierungsstrategie wird entsprechend der Befunde von Curtis und Kollegen

(Curtis et al., 2004) eine Aktivierung von Arealen vermutet, die auch für motorische Präparation und Handlungsentwürfe zuständig sind. Übertragen auf den Versuchsaufbau der vorliegenden Studie sind dies im Einzelnen der prämotorische Kortex (BA 6/8) und das dorsale Cingulum (BA 32/6). Hier sollten sich höhere Aktivierungen in der CDRT im Vergleich zur CRT nachweisen lassen.

Eine sensorische Kodierungsstrategie führte in der Studie von Curtis und Kollegen entsprechend der spatialen Stimuli zu einer Aktivierung in spatialen Arbeitsgedächtnisnetzwerken (Curtis 2004). Für die Bearbeitung der CMT sind in der vorliegenden Studie für die Speicherung der Stimuli sowohl die Aktivierung eines visuellen (Speicherung als Objekt) als auch eines verbalen Arbeitsgedächtnisnetzwerkes (Speicherung als Worte) denkbar. Unabhängig von der Art der Speicherung werden bilaterale Aktivierungen im dorsolateralen präfrontalen Kortex (BA 46/9), im prämotorischen Kortex (BA 6/8), im dorsalen anterioren Cingulum/ SMA (BA 32/6), im frontalen Pol (BA 10) und im posterioren parietalen Kortex (BA 40/7) erwartet. Wenn die Speicherung im verbalen Arbeitsgedächtnis erfolgt, sollte zusätzlich eine Aktivierung in den folgenden Areale zu finden sein: Im linken ventrolateralen präfrontalen Kortex, inklusive Broca-Areal, (BA 44), im bilateralen Kleinhirn und im bilateralen Thalamus. Es wird erwartet, dass die Beanspruchung der jeweiligen Areale in der CMT zu stärkerer Aktivierung führt als in der CRT.

Da sich die vermuteten Netzwerke der CDRT mit motorischer Enkodierungsstrategie und der CMT mit sensorischer Enkodierungsstrategie in den Arealen des bilateralen prämotorischen Kortexes (BA 6/8) und des bilateralen dorsalem Cingulum/ SMA (BA 32/6) überlappen, sollte sich in der CDRT in keinen Arealen eine höhere Aktivierung als in der CMT zeigen. Allerdings sollten sich Unterschiede in den Aktivierungsmustern beim Vergleich der CMT mit der CDRT (mit motorischer Enkodierungsstrategie) finden lassen. Hier sollte sich eine stärkere Aktivierung im DLPFC (BA 46/9), im posterioren parietalen Kortex (BA 40/7) und im frontalen Pol (BA 10), jeweils bilateral, finden lassen. Bei einer Speicherung der Stimuli als verbale Informationen in der CMT sollte sich zusätzlich stärkere Aktivierung im linken ventrolateralen PFC (BA 44), bilateral im Kleinhirn und bilateral im Thalamus zeigen.

- 4) Lassen sich bei einer experimentellen Störung des Einsatzes einer motorischen Enkodierungsstrategie in der CDRT Veränderungen in der Beanspruchung zerebraler Strukturen nachweisen?

Es wird vermutet, dass der Unterschied in den zerebralen Aktivierungsmustern zwischen den beiden N-Back-Aufgaben von einer Angleichung der Kodierungsstrategien beeinflusst wird. Es wird vermutet, dass der Wechsel von einer motorischen zu einer sensorischen Kodierungsstrategie in der CDRT zu einem Anstieg der Aktivierung in den folgenden Arealen führt: Jeweils bilateral im DLPFC (BA 46/9), im posterioren parietalen Kortex (BA 40/7) und im frontalen Pol (BA 10). Bei einer Speicherung der Stimuli als verbale Information sollte sich zusätzlich stärkere Aktivierung im linken ventrolateralen PFC (BA 44), bilateral im Kleinhirn und bilateral im Thalamus zeigen.

Es wird vermutet, dass der Unterschied in den zerebralen Aktivierungsmustern zwischen den beiden N-Back-Aufgaben von einer Angleichung der Kodierungsstrategien beeinflusst wird. So sollte der Unterschied in der Aktivierung des DLPFC, im posterioren parietalen Kortex und im frontalen Pol (sowie evtl. im linken ventrolateralen PFC (BA 44), bilateral im Kleinhirn und bilateral im Thalamus) durch den Einsatz von sensorischen Enkodierungsstrategien in beiden N-Back-Aufgaben beeinflusst werden.

3 Methode

In der vorliegenden Studie wurde das Lösungsverhalten von gesunden Probanden in zwei verschiedenen Arten von N-Back-Aufgaben und die dabei aktivierten zerebralen Areale untersucht. Dafür lösten die Probanden sechs unterschiedliche N-Back-Aufgaben (zwei 0-Back- und vier verschiedene 1-Back-Aufgaben), während ihre Gehirnaktivierung mittels funktioneller MRT gemessen wurde.

3.1 Stichprobe

An der Studie nahmen 28 Probanden teil, darunter 14 Frauen und 14 Männer. Die Probanden waren im Alter von 20 bis 31 Jahre (Mittelwert von $24,43 \pm 2,61$ Jahre).

Alle Probanden waren Rechtshänder. Dies wurde durch einen Händigkeitfragebogen (Annett, 1967) getestet. Es gab keine Hinweise auf neurologische oder psychiatrische Erkrankungen in der Eigen- und Familienanamnese.

Die Personen, für die eines der folgenden Kriterien zutraf, wurden von der Studie ausgeschlossen. Zu diesen Kriterien zählten Metall im oder am Körper, vorhergegangene Operationen an dem Herzen oder dem Gehirn, große Tätowierungen, Tinnitus und Platzangst. Mit allen Probanden wurde ein Sehtest durchgeführt und eine evtl. vorhandene Sehschwäche mit einer MRT-tauglichen Brille oder mit Kontaktlinsen ausgeglichen.

Die Studienteilnehmer wurden über die Untersuchung aufgeklärt und unterschrieben eine Einverständniserklärung für die MRT-Untersuchung. Die Probanden hatten die Gelegenheit, die in der Untersuchung zu bearbeitenden Aufgaben vor der MRT-Untersuchung an einem PC erst über eine normale PC-Tastatur und dann mit der in der Untersuchung benutzen Tastatur zu üben.

3.2 Versuchsplan

Die durchgeführte Studie beinhaltete zwei experimentelle Faktoren: den Typ der Aufgaben (CRT, CDRT sowie CMT) und die Variation der Vorhersagbarkeit der korrekten Reaktionsrichtungen (var, fix). Es wurde der Einfluss dieser zwei unabhängigen Variablen auf das Lösungsverhalten (Akkuratheit und Verarbeitungszeit) und auf zerebrale Aktivierungsmuster untersucht. Daraus ergibt sich ein 2x3-

faktorielles ANOVA-Untersuchungsdesign mit den unabhängigen Variablen 'Vorhersagbarkeit der korrekten Reaktionsrichtung' und 'Aufgabentyp'.

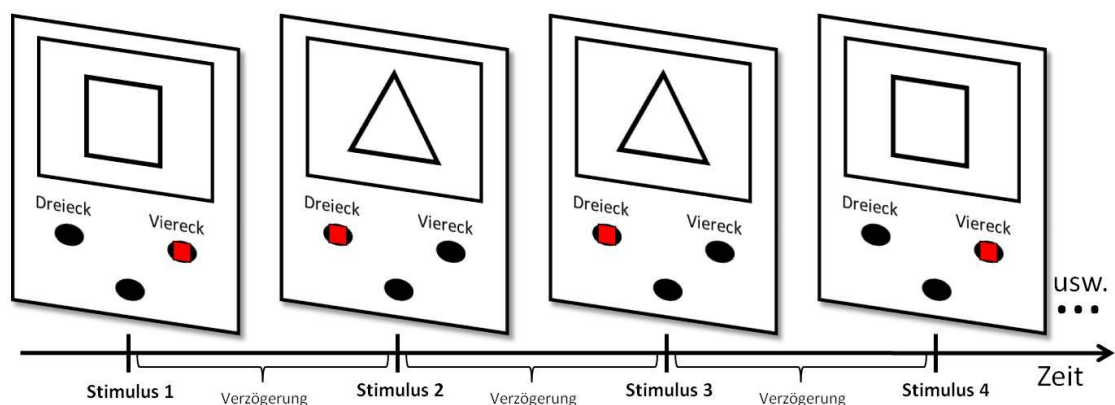
3.3 Unabhängige Variablen

3.3.1 Aufgabentyp (CRT/CDRT/CMT)

Als Untersuchungs-Paradigmen wurden drei verschiedene Aufgabentypen verwendet: die 0-Back-Aufgabe CRT - 'Choice-Reaction-Task' und die beiden 1-Back-Aufgaben CDRT - 'Continuous-Delayed-Resonse-Task' sowie CMT - 'Continous-Matching-Task'. Die Aufgaben werden im Folgenden genauer erläutert.

Choice-Reaction-Task (CRT)

Die CRT (siehe Abb. 3-1) ist eine Wahlreaktionsaufgabe, d.h. in ihr soll auf die verschiedenen geometrischen Reize (Dreieck und Quadrat) mit einer entsprechenden motorischen Bewegung reagiert werden. Dies geschieht, indem die Zieltaste des entsprechend beschrifteten Zielfeldes gedrückt wird. Hierbei hängt die Reaktion nur vom aktuellen Stimulus ab. Die CRT, die eine 0-Back-Aufgabe ist, fungierte als Kontrollaufgabe zu den Aufgaben CDRT und CMT, da sie gleiche Teilprozesse, wie die Stimulusaufnahme, die Reaktionsauswahl und die motorische Reaktion, enthält, aber im Gegensatz zu den 1-Back-Aufgaben ohne Speicherung auskommt.

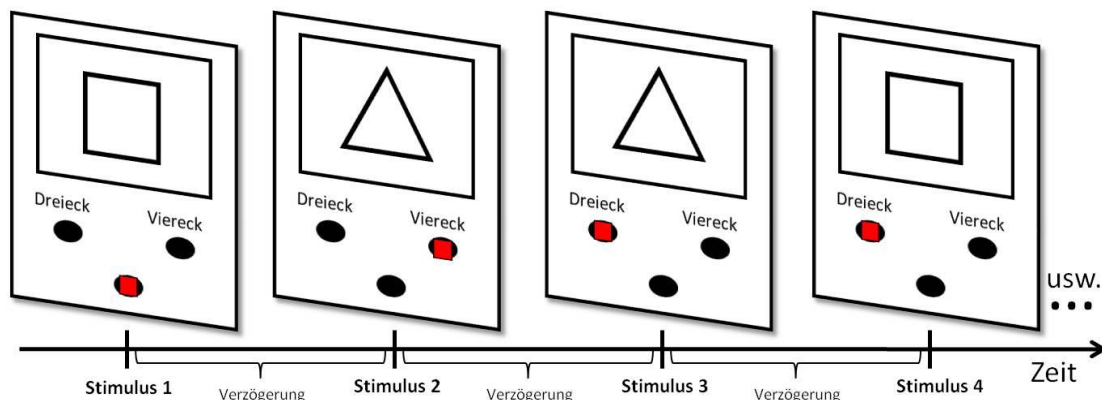


3-1 Beispielverlauf der CRT-Aufgabe (mit konstanter Zielfeldanordnung). Die roten Quadrate markieren die korrekten Antworten.

Anweisung zu der Aufgabe: „Bitte reagieren Sie mit Dreieck auf Dreieck und Viereck auf Viereck!“

Continuous-Delayed-Response-Task (CDRT)

Die CDRT (siehe Abb. 3-2) ist eine 1-Back-Aufgabe, in der der vorhergehende Stimulus nach einer ‚delay‘-Phase abgefragt wird. Bei der CDRT waren die Probanden aufgefordert immer auf den vorhergehenden Reiz mit dem Drücken der entsprechenden Zieltaste zu reagieren. D.h. wenn als vorhergehender Stimulus z.B. ein Dreieck gezeigt wurde, musste unabhängig vom aktuellen Stimulus die mit ‚Dreieck‘ beschriftete Zieltaste ausgewählt werden. Der aktuelle Stimulus oder die Richtung der korrekten Lösung wurde für die Reaktion beim nächsten Reiz benötigt. Die CDRT gleicht der CRT, wobei das Abspeichern und Abrufen eines Reizes als Arbeitsgedächtnisfunktion hinzukommt. Somit ist sie die 1-Back-Variante der CRT. Durch die Subtraktion der Hirnaktivierung der CRT von der der CDRT können die Bereiche dargestellt werden, die speziell für das Aktivieren des Arbeitsgedächtnisses und die angewendete Lösungsstrategie benutzt werden. Es sind prinzipiell zwei Lösungsstrategien möglich, eine sensorische und eine motorische Enkodierungsstrategie (siehe Absatz 1.3.3).



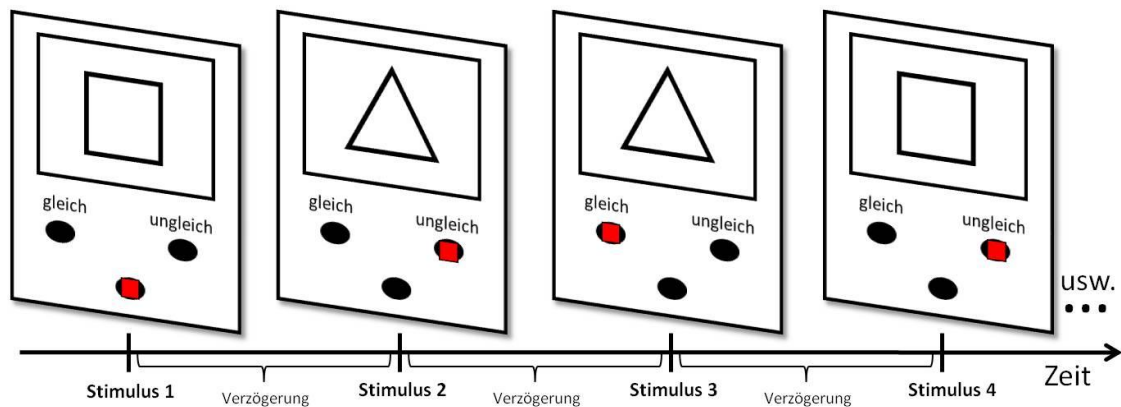
3-2 Beispielverlauf der CDRT-Aufgabe (mit konstanter Zielfeldanordnung). Die roten Quadrate markieren die korrekten Antworten.

Anweisung zu der Aufgabe: „Bitte reagieren Sie immer auf den Reiz vorher!“

Continuous-Matching-Task (CMT)

Die CMT (siehe Abb. 3-3) ist, wie die CDRT, eine 1-Back-Aufgabe, da für das korrekte Antworten das Wissen des vorhergehenden Reizes benötigt wird. In ihr hatten die Probanden die Aufgabe, den aktuellen Stimuli mit dem vorhergehenden zu vergleichen. Es musste entschieden werden, ob die Stimuli gleich (Zieltaste „gleich“) oder nicht gleich (Zieltaste „ungleich“) waren. Dafür wurden gleichzeitig Informationen über den aktuellen und den vorangegangenen Reiz benötigt. Die Aufgabe enthält im Vergleich zur CRT zusätzlich das Abspeichern und Abrufen eines Reizes und der Vergleich von zwei Reizen. Die CMT ist nur mit einer sensorischen

Enkodierungsstrategie lösbar (siehe Absatz 1.3.3). Durch die Subtraktion der Gehirnaktivierungen der CRT von denen der CMT können Bereiche dargestellt werden, die dem Abspeichern und Abrufen des Stimulus sowie dem Vergleichen der zwei Stimuli bzw. der verwendeten Lösungsstrategie zugeordnet werden können. Bei einer Subtraktion der Reaktionszeiten der beiden Aufgabentypen ergibt sich die Zeit, die für die Prozesse des Abspeicherns, des Abrufens und des Vergleichens zusätzlich benötigt wird.



3-3 Beispielverlauf der CMT-Aufgabe (mit konstanter Zielfeldanordnung). Die roten Quadrate markieren die korrekten Antworten.

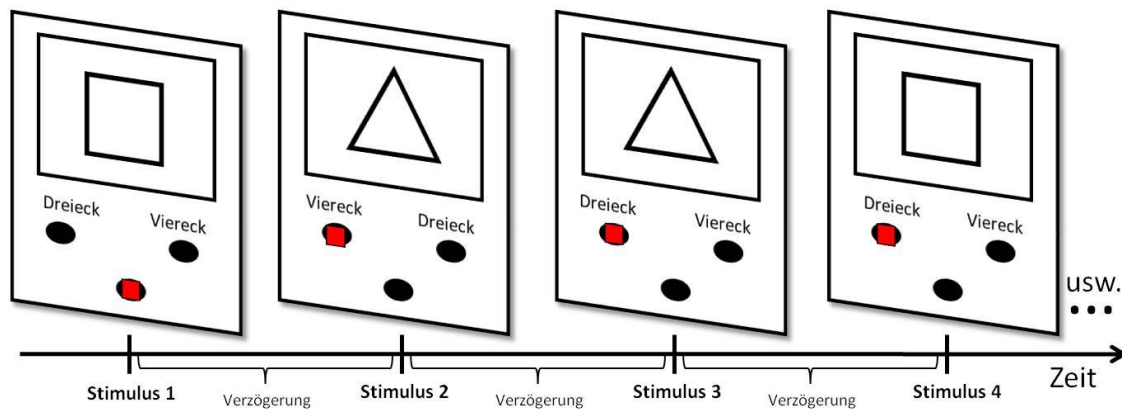
Anweisung zu der Aufgabe: „Bitte vergleichen Sie den aktuellen Reiz mit dem Reiz vorher!“

3.3.2 Vorhersagbarkeit der korrekten Reaktionsrichtung

Als zweiter experimenteller Faktor wurde die Vorhersagbarkeit der korrekten Reaktionsrichtung variiert. Dies wurde umgesetzt, indem die Positionen der Zielfelder wechselten (entsprechend der Anordnung bei Lis et al., 2011). Bei der Hälfte der zu bearbeitenden Aufgaben waren die Zielfelder an gleich bleibenden Positionen, z.B. das Zielfeld 'Dreieck' immer links und das Zielfeld 'Viereck' rechts. Dadurch ergab sich eine 100%ige Vorhersagbarkeit der korrekten Reaktionsrichtung. Bei der CDRT lässt sich hierdurch die korrekte Reaktionsrichtung bereits direkt nach dem Anzeigen des vorherigen zu merkenden Stimulus vorhersagen. Hierdurch war eine Kodierung der Reaktionsrichtung (also eine motorische Enkodierungsstrategie) möglich. Die Aufgaben, in denen die Anordnung der Zielfeldpositionen immer gleich waren, werden mit dem Präfix ‚fix‘ bezeichnet (*fixCRT*, *fixCDRT* und *fixCMT*).

In den restlichen Aufgaben variierten die Positionen der Zielfelder pseudorandomisiert von Stimulus zu Stimulus (keine Vorhersagbarkeit) (siehe Abb. 3-4). Der Wechsel erfolgte immer gleichzeitig mit dem Anzeigen eines neuen Reizes. So war z.B. das

Zielfeld 'Dreieck' zu 50% an der linken und zu 50% an der rechten Position. Diese Aufgaben erforderten vor jeder Antwort eine Neuorientierung über die Position des korrekten Zielfeldes. Somit konnte die Reaktionsrichtung vor der Verzögerung nicht vorhergesagt werden und das Anwenden einer motorischen Kodierungsstrategie war auch in der CDRT nicht möglich. Die Aufgaben, in denen die Zielfeldpositionen pseudorandomisiert wechselten, werden im Folgenden mit dem Präfix ‚var‘ versehen (*varCRT*, *varCDRT* und *varCMT*).



3-4 Beispielverlauf der CDRT mit variabler Zielfeldanordnung (*varCDRT*)

3.4 Abhängige Variablen

3.4.1 Verarbeitungszeit und Qualität der Aufgabenlösung

Das Lösungsverhalten beinhaltete die Leistung und Geschwindigkeit der Probanden in der Aufgabenbearbeitung. Es wurde über zwei abhängige Variablen beschrieben: der prozentuale Anteil korrekt gelöster Aufgaben und die Verarbeitungszeit.

Als korrekt gelöst zählten Aufgaben, in denen innerhalb der Zeit bis zur nächsten Stimulusdarbietung (im Mittel 4 s) das korrekte Zielfeld ausgewählt wurde. Hierbei wurde immer die als erstes gedrückte Zieltaste als Antwort gewertet. Der Anteil der korrekt gelösten Aufgaben in Prozent war das erste Verhaltensmaß.

Die Verarbeitungszeit war die Zeit, die vom Beginn der Stimulusdarbietung bis zum Drücken der Zieltaste verging. Sie entsprach maximal der Dauer bis zum Anzeigen des nächsten Stimulus. In die Auswertung flossen nur die Aufgaben ein, die als korrekt beantwortet galten. Für jede Aufgabe wurde der Median der Verarbeitungszeiten der korrekten Antworten der Probanden errechnet.

3.4.2 Zerebrale Aktivierung

Durch das Design dieser funktionellen MRT-Studie konnten Aussagen über die während der Bearbeitung der Aufgaben aktivierten Hirnareale getroffen werden.

Die Aktivierungsmuster spiegelten entweder die Aktivierungen verschiedener Subprozesse durch Subtraktion der Aktivierungsmuster verschiedener Aufgaben wider. Die zerebralen Aktivierungen konnten nur ausgewertet werden, wenn der Proband die Aufgaben überwiegend richtig gelöst hatte (>80%), da sonst nicht die Anwendung einer korrekten Lösungsstrategie und somit auch nicht die Aktivierung der gesuchten Hirnareale angenommen werden konnte. Die Aktivierungsmuster der verschiedenen Aufgaben und Subprozesse wurden dann für die Gesamtgruppe statistisch bestimmt.

Die Daten für die Auswertung der Aktivierungsmuster wurden mithilfe der funktionellen MRT erhoben. Im Folgenden wird eine kurze Einführung in die Technik der MRT und die Grundlagen der funktionellen MRT gegeben. Im Rahmen dieser Arbeit kann allerdings nicht auf die Details der physikalischen Wirkmechanismen eingegangen werden (einen umfassenden Überblick findet sich z.B. bei Jäncke, 2005).

3.4.2.1 Technik der Magnetresonanztomographie (MRT)

Die Messmethode der Magnetresonanztomographie (auch Kernspintomographie genannt) basiert auf dem Effekt der kernmagnetischen Resonanz. Nach der Weiterentwicklung der Technik, durch die die räumliche Lokalisation der kernmagnetischen Resonanz möglich wurde, war die Generierung von Bildern möglich. Die Methode der Magnetresonanztomographie wurde unabhängig voneinander von Lauterbur und Mansfield 1973 entdeckt (Schneider et al., 2007, S. 62).

Die MRT nutzt aus, dass Atome mit einer ungeraden Anzahl an Nukleonen in einem äußeren Magnetfeld ein eigenes, allerdings sehr kleines Magnetfeld besitzen. Hierbei ist im Menschen das Wasserstoffproton (H^+) entscheidend, da der menschliche Körper aus 70% Wasser (H_2O) besteht und zusätzlich Wasserstoff in vielen weiteren Verbindungen vorkommt, wodurch eine für diese Technik ausreichende Signalintensität erreicht werden kann (Schneider et al., 2007, S. 62ff). Zum Messen dieser schwachen magnetischen Signale wird ein sehr starkes äußeres homogenes Magnetfeld (0,5 bis 4,0 Tesla, Standard: 1,5 Tesla) angelegt. Die Protonen eines Atoms besitzen eine Eigenrotation (Spin). Diese Bewegung hat innerhalb des äußeren Magnetfeldes ein kleines Magnetfeld zur Folge, welches wiederum zu einem magnetischen Moment der Protonen führt. Die magnetischen Momente können sich nur parallel oder antiparallel

zum äußeren Magnetfeld anordnen, wobei die parallele Ausrichtung überwiegt. Daher entsteht in der Summe eine Magnetisierung, die das ursprüngliche Feld verstärkt. Nun wird dieser Zustand durch einen Anregungsimpuls gestört, wodurch die Kernspins aus ihrem Gleichgewicht geworfen werden. Der Anregungsimpuls besteht aus einem von außen eingestrahlten elektromagnetischen Wechselfeld von hoher Frequenz. Nach diesem Impuls kehren die Spins der Protonen wieder in ihren Gleichgewichtszustand zurück. Dieser Prozess nennt sich Relaxation. Die Relaxationszeit setzt sich aus zwei Zeitkonstanten, der T1-Zeit und der T2-Zeit, zusammen. Innerhalb der T1-Zeit findet die Longitudinalrelaxation, auch Spin-Gitter-Relaxation, statt. In der T2-Zeit, auch Spin-Spin-Relaxation, findet die Transversal- bzw. Querrelaxation statt. Eine Empfängerspule misst die Energie, die durch die Relaxationsprozesse abgegeben wird. Beide Relaxationszeiten sind von der Gewebeart abhängig, wodurch gute Kontraste zwischen unterschiedlichen Weichteilgeweben entstehen. Welche Kontraste besonders gut zu erkennen sind, hängt vom Zeitpunkt der Messung ab und kann abhängig vom Ziel der Messung möglichst optimal gewählt werden (Schneider et al., 2007, S. 65ff). MRT-Bilder, die vor allem die T2-Relaxation messen, werden als T2-gewichtete bezeichnet und die, die hauptsächlich die T1-Relaxation messen, als T1-gewichtet. Für die funktionelle MRT werden T2*-gewichtete Bilder aufgenommen. Die Zeitkonstante T2* ist der T2-Zeitkonstante sehr ähnlich, allerdings liegt aufgrund von Feldinhomogenitäten, u.a. durch die untersuchte Person, eine schnellere Signalschwächung vor ($T2^* < T2$). T2*-gewichtete MRT-Bilder sind sensitiv gegenüber Änderungen der magnetischen Eigenschaften des untersuchten Gewebes. Dies wird ausgenutzt, um die physiologischen Veränderungen durch die Aktivierung von Hirnregionen besser messen zu können (Schneider et al., 2007, S. 65).

Die räumliche Lokalisation der empfangenen Signale, wird durch das Einschalten von zusätzlichen linearen Gradientenfeldern in alle drei Raumrichtungen möglich. Die durch diese Technik gemessenen Signale enthalten nun räumliche Informationen, die durch mathematische Operationen (Fourier-Transformation) zu einem Graustufenbild zusammengesetzt werden.

Für funktionelle MRT-Messungen wird meist die echoplanare Bildgebung (EPI, ‚*echo planar imaging*‘) benutzt. Hierbei werden alle Schichten mittels sehr schnell geschalteter Gradienten nach einem einzigen Anregungsimpuls gemessen (‚*Single-shot*‘-Sequenzen). Diese Technik ermöglicht das Aufnehmen eines ganzen Gehirns in einer Auflösung von etwa $3 \times 3 \times 3 \text{ mm}^3$ in 2-3 sec. Dadurch kann die Hirnaktivität mit hoher zeitlicher Auflösung gemessen werden. Allerdings erkaufte man sich die hohe Geschwindigkeit der Bildakquisition mit einer unvermeidbaren Verminderung der

Bildqualität, insbesondere einer starken Zunahme von Bildartefakten (Kircher, 2008, S.24).

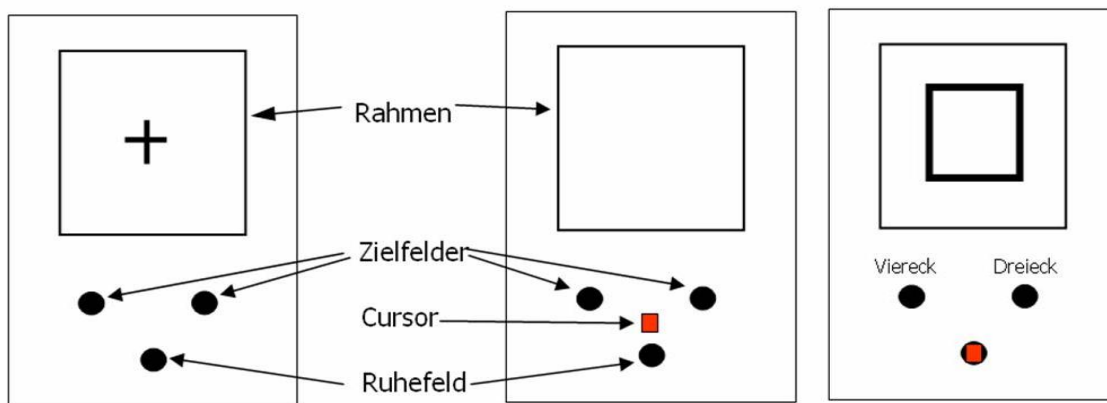
3.4.2.2 Grundlagen der funktionellen MRT

Die Methode, die am meisten verwendet wird und auch in der vorliegenden Studie Gebrauch findet, ist das BOLD-fMRT (*blood oxygen level dependency*). Sie stellt einen Kontrast zwischen aktiven und inaktiven Hirnarealen mittels fMRT dar und nutzt die Reaktionen des umgebenden Gewebes (vor allem des Blutflusses) auf die erhöhte neuronale Aktivität einer Region (Schneider et al., 2007, S.76 - 77). Damit misst sie auf indirektem Wege die neuronalen Mechanismen (Jäncke, 2005, S. 80ff). Entscheidend für diese Technik ist das unterschiedliche magnetische Verhalten von oxygeniertem (Oxyhämoglobin) und nicht oxygeniertem (Desoxyhämoglobin) Hämoglobin. Desoxyhämoglobin ist paramagnetisch und bewirkt dadurch eine Verkürzung der Relaxationszeit $T2^*$, wohingegen Oxyhämoglobin die Zeit verlängert. Bei erhöhtem Sauerstoffverbrauch der neuronalen Zellen durch elektrische Aktivität kommt es durch vermehrten regionalen Blutfluss und -volumen zu einer Überkompensation des Sauerstoffverbrauchs und damit zu einer regional erhöhten Konzentration des Oxyhämoglobins. Die dadurch bedingte Erhöhung des MR-Signals ist daraufhin messbar. Allerdings scheinen noch weitere Mechanismen für den BOLD-Effekt eine Rolle zu spielen, wie z.B. eine passive Blutflussänderung durch lokale biochemische Prozesse, die aber noch nicht genau erforscht sind (Jäncke, 2005, S. 80ff).

Ein wichtiger Aspekt für fMRT-Messungen ist der zeitliche Verlauf des BOLD-Effektes. Die zeitlichen Veränderung des MR-Signals nach neuronaler Aktivität wird als hämodynamische Antwortfunktion (= HRF; *hemodynamic response function*) bezeichnet. Sie erreicht nach ca. 5 sec ihren Höhepunkt und fällt dann relativ steil ab. Die Höhe der Veränderungen des Signals liegt bei etwa 0,5-5% des MR-Signals und damit unterhalb des Rauschpegels (Kircher, 2008, S.26ff). Um trotzdem das Signal durch statistische Operationen herausfiltern zu können, sind spezielle Designs für fMRT-Experimente notwendig. Entscheidend ist hierbei, dass die auslösende Bedingung für die interessierende Gehirnaktivierung oft wiederholt wird, um genügend Messwerte zur Verfügung zu haben, um aus den geringen Signaländerungen signifikante Ergebnisse zu erhalten. Zudem wird eine Kontrollbedingung oder Ruhebedingung benötigt, gegen die sich die untersuchte Aktivierung abhebt, da Signalveränderungen durch die HRF nicht absolut sondern nur im Vergleich zu anderer Gehirnaktivierung beurteilt werden können.

3.5 Untersuchungsanordnung

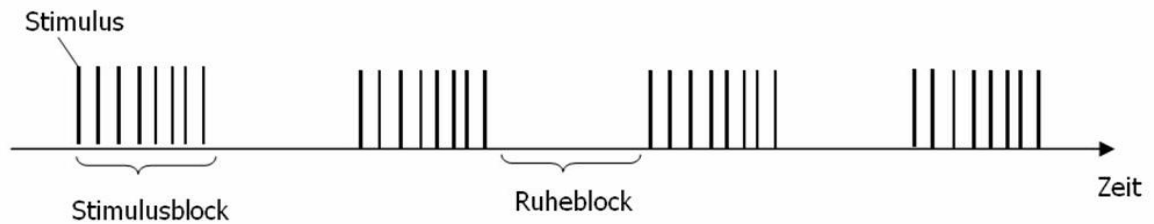
Das verwendete Stimulusmaterial war in allen Aufgaben gleich. Als Stimuli dienten zwei verschiedene geometrische Figuren (ein Dreieck und ein Quadrat), die beide gleich groß waren und in einem immer vorhandenen quadratischen Rahmen erschienen (siehe Abb. 3-5). Unter dem Rahmen wurden die Positionen der Zielfelder und des Ruhefeldes angezeigt. Die Zielfelder waren entsprechend der Aufgaben entweder mit 'Dreieck' und 'Viereck' oder mit 'gleich' und 'ungleich' beschriftet. Zusätzlich wurde den Probanden über ein kleines rotes Quadrat (dem 'Cursor') zurückgemeldet, welche Taste sie gerade drückten. Wurde keine Taste gedrückt, erschien der 'Cursor' zwischen den Feldern. Das Stimulusmaterial und die Untersuchungsanordnung entsprachen denen der Studie von Lis und Kollegen (Lis et al., 2011).



3-5 Der Ruhe-, Start- und ein Beispiel eines Stimulusbildschirms (von links nach rechts)

Die Reize wurden für jeweils 50 ms angezeigt. Die Abstände zwischen den Stimuli waren im Schnitt 4 sec lang und variierten pseudorandomisiert zwischen 2,6 und 5,4 sec, damit die Probanden den Zeitpunkt der Stimulusdarbietung nicht vorhersagen konnten.

Eine Aufgabe bestand immer aus vier Stimulusblöcken mit je acht Stimulusdarbietungen und zwischen diesen Blöcken waren Ruheblöcke. Insgesamt waren die Blöcke mit den Stimulusdarbietungen genauso lang wie die Ruheblöcke (siehe Abb. 3-6).



3-6 Ablauf einer Aufgabe.

Die Probanden wurden instruiert während der Stimulusblöcke dauerhaft die Ruhetaste zu drücken und nur für die Antworten kurz auf das entsprechende Zielfeld zu wechseln. Jeder gezeigte Stimulus (außer des ersten in den Aufgaben CDRT und CMT) erforderte eine Reaktion der Probanden.

Während der Ruhezeiten erschien im Bildschirmrahmen ein kleines Kreuz und die Zielfelder waren nicht beschriftet (siehe Abb. 3-5: Ruhebildschirm). Das Erscheinen des 'Cursors' zwischen den Zielfeldern und dem Ruhefeld markierte das Ende eines Ruheblockes (siehe Abb. 3-5: Startbildschirm). Die Probanden waren instruiert, daraufhin die Ruhetaste zu drücken.

Die Probanden sollten sich auf das korrekte Lösen der Aufgaben konzentrieren und zusätzlich zügig antworten.

3.6 Durchführung des fMRT-Experimentes

3.6.1 Untersuchungsablauf

Zuerst wurden die Probanden über die Untersuchung und die zu bearbeitenden Aufgaben aufgeklärt und unterschrieben eine Einverständniserklärung. Nachdem sie dann die Aufgaben am Rechner geübt hatten, startete die fMRT-Untersuchung. Sie wurden im MRT möglichst bequem positioniert. Der Kopf wurde zusätzlich durch mehrere Kissen fixiert, um Bewegungsartefakte zu vermeiden. Für eine bessere Qualität der MRT-Bilder wurde eine Kopfspule eingesetzt, die notwendig ist, um das fMRT-Signal mit ausreichender Empfindlichkeit zu detektieren. Zur Kommunikation und als Schutz vor lauten Scannergeräuschen erhielten die Probanden einen Kopfhörer. Die Antworten bei der Bearbeitung der Aufgaben wurden über eine Tastatur mit drei Tasten registriert. Diese wurde so befestigt, dass sie bequem mit dem Zeigefinger der rechten Hand zu bedienen war. In die linke Hand bekamen die Probanden einen „Notknopf“, damit auf ihren Wunsch hin die Untersuchung abgebrochen werden

konnte. Die zu bearbeitenden Aufgaben wurden von einem Beamer über Spiegel auf eine Leinwand projiziert, die der Proband über einen Spiegel auf der Kopfspule sehen konnte.

Nach einer kurzen Vormessung erfolgte eine sechs-minütige anatomische Messung. Danach folgten sechs Abschnitte mit je einer anderen Aufgabe (*fixCRT*, *fixCDRT*, *fixCMT*, *varCRT*, *varCDRT*, *varCMT*). Hierbei gab es immer einen Dreier-Block mit Aufgaben mit konstanten Zielfeldpositionen und einen mit variierenden. Jeder dieser Blöcke enthielt je eine CRT-, CDRT- und CMT-Aufgabe. Die Reihenfolge der Aufgaben in den Blöcken und die Reihenfolge der beiden Blöcke variierten zwischen den Versuchspersonen. Zwischen den Abschnitten wurde den Probanden die neue Aufgabe kurz erklärt und erst fortgefahren, wenn die Probanden ihre Zustimmung gaben. Zusätzlich wurde vor Beginn eines Abschnittes die entsprechende Instruktion der Aufgabe angezeigt. Die einzelnen Abschnitte dauerten 4:45 min, wodurch sich eine Gesamtdauer von ca. 40 min ergab.

3.6.2 Versuchsausrüstung

Die Untersuchung wurde mit einem 1,5 Tesla GE Signa Kernspintomograph am Universitätsklinikum Gießen-Marburg, Standort Gießen, durchgeführt. Es wurde eine Standardkopfspule für funktionelle Messungen verwendet. Die funktionelle Messung erfolgte mit T 2* gewichteten 2D-Echo-Planar-Single-Shot-Sequenzen mit einer Echozeit (TE) von 50 msec. Pro Volumen wurden 28 axiale Schichten in 2,8 s (= TR = Repetition Time) gemessen. Der Kippwinkel betrug 90° und die Schichtdicke 5 mm. Innerhalb einer Schicht war die Größe des *Field of View* (FOV) 24 x 24 cm² und die Bildmatrix 64 x 64 Pixel. Daraus ergab sich eine Auflösung von 3,75 x 3,75 x 5 mm³ pro Voxel. Pro Aufgabe wurden bei jedem Probanden 99 Volumen aufgenommen.

Das Anzeigen der Aufgaben erfolgte mit einer Software auf einem Stimuluspräsentationsrechner, dessen Bild über einen Videobeamer mit Hilfe von zwei Spiegeln auf eine Leinwand projiziert wurde. Diese ca. 46 x 35 cm² große Projektion konnte von Probanden über einen Spiegel in der Kopfspule vollständig gesehen werden.

Die Reaktionen der Probanden wurden über eine Tastatur mit drei Tasten über Lichtleiter an den Stimuluspräsentationsrechner weitergeleitet und dort gespeichert.

3.7 Auswertung

3.7.1 Statistische Auswertung der Verhaltensmaße

Die Auswertung erfolgte getrennt für jede Person und jede experimentelle Bedingung. Es wurden die Mediane der Reaktionszeiten und die Fehlerraten bestimmt.

Der Vergleich der Werte erfolgte durch eine Varianzanalyse des 2x3-faktoriellen Designs. Die Faktoren waren 50% / 100%ige - Vorhersagbarkeit der korrekten Reaktionsrichtung und der Aufgabentyp (CRT/ CDRT/ CMT). Die Unterschiede zwischen den verschiedenen Aufgabenbedingungen wurden im Paarvergleich mit Hilfe von abhängigen t-Tests weiter präzisiert und auf statistische Signifikanz getestet.

Die statistischen Analysen wurden mit Hilfe des 'Statistical Package for the Social Sciences' (SPSS Version 15.0) durchgeführt.

3.7.2 Auswertung der funktionellen MRT-Daten

Die magnetresonanztomographischen Daten wurden mit der Software SPM2 (*The Wellcome Institute of Cognitive Neurology, London*) ausgewertet. Es erfolgte nach der Datenakquisition zunächst eine Vorverarbeitung der Daten und dann eine modellbasierte Auswertung, bei der das Design als Blockdesign ausgewertet wurde.

3.7.2.1 Vorverarbeitung der fMRT-Daten

Zur Vorverarbeitung der funktionellen MRT-Daten zählen die Bewegungskorrektur, die zeitliche Korrektur, die räumliche Normalisierung, die Glättung und die zeitliche Filterung. Die Bewegungskorrektur und die zeitliche Korrektur dienen der Auswertbarkeit eines einzelnen untersuchten Gehirns. Die räumliche Normalisierung wird benötigt, um die gemessenen Aktivierungsmuster verschiedener Probanden trotz Variationen anatomischer Strukturen in Größe und Form vergleichbar zu machen. Die letzten Schritte, räumliche Glättung und zeitliche Filterung, dienen der Verbesserung der statistischen Ergebnisse, indem Zusatzinformationen, die durch Annahmen über die hämodynamische Antwort (HRF) hergeleitet wurden, in die Daten eingearbeitet werden.

Bewegungskorrektur

Für die Auswertung der fMRT-Daten ist es wesentlich, dass die zu jedem Voxel gemessenen Zeitreihen der Grauwerte immer den gleichen anatomischen Bereich messen, da sonst vorhandene Aktivierung untergehen kann oder Aktivierung in anderen Bereichen angezeigt wird als sie tatsächlich vorhanden ist. Leider sind Bewegungsartefakte selbst bei Probanden, die sehr still liegen, nicht zu vermeiden, da schon die Atmung und die Pulsationen der Gefäße zu Artefakten führen. Deswegen ist es wichtig, dass eine Bewegungskorrektur erfolgt. Die Bewegungskorrektur erfolgt mit Hilfe von mathematisch-statistischen Korrekturalgorithmen, die die gemessenen Volumen mit dem ersten als Referenzvolumen vergleichen und korrigieren. Für die Korrektur werden pro Volumen sechs Bewegungsparameter bestimmt: Translationsbewegungen (x-, y- und z-Achse) und Rotationsbewegungen (Neigung, Scherung und Drehung).

Zeitliche Korrektur der Schichtakquisition

Durch die Dauer (TR = 2,8 s), die eine Messung aller Schichten benötigt, werden die späteren Schichten im Verhältnis zur ersten verzögert aufgenommen. Dadurch sind für jeden Voxel nur Grauwerte zu diskreten Zeitpunkten im Abstand von 2,8 s vorhanden. Für die Auswertung ist es wichtig, dass die Grauwerte eines Volumens die hämodynamische Antwort (HRF) zum gleichen Zeitpunkt repräsentieren. Um Messwerte zu jedem Zeitpunkt zu erhalten, werden die Voxelzeitreihen mit Hilfe von Fourier-Analyse und einer Phasenkorrektur interpoliert. Dadurch lassen sich Volumen erstellen, die das Signal des gleichen Messzeitpunktes für das ganze Gehirn widerspiegeln.

Räumliche Normalisierung

Um verschiedene Gehirne, trotz teils großen anatomischer Unterschiede miteinander vergleichen zu können, wird das gemessene Gehirn in ein Standardgehirn transformiert. Dadurch ist es möglich einen voxelweisen Vergleich zwischen den Probanden durchzuführen (Schneider et al., 2007, S. 134). Durch sechs Transformationsparameter werden die Gehirne zunächst in eine definierte Standardausrichtung gebracht. Der nächste Schritt beinhaltet Scherungen und Größenveränderungen in alle drei Raumrichtungen, zum Teil auch nur für Teilbereiche des Gehirns. Es wird versucht eine möglichst genaue Anpassung an ein Referenzgehirn zu erreichen. Als Referenzgehirn dient in dieser Untersuchung das

Talairach-Gehirn, das von Talairach und Tournoux eingeführt wurde (Schneider et al., 2007, S.138; Talairach et al., 1988).

Räumliche Glättung (Smoothing)

Da die hämodynamischen Reaktion eine gewisse räumliche Ausdehnung hat und fast nie nur einen Voxel betrifft, sind die Grauwerte benachbarter Voxel nicht unabhängig. Dies kann genutzt werden, um das Signal-Rauschverhältnis zu erhöhen und dadurch die statistische Auswertung zu unterstützen. Deswegen wurden die Grauwerte aller Voxel in Abhängigkeit ihrer Nachbarvoxel neu berechnet. Als Parameter für die räumliche Glättung wurde eine Abstand von 14 mm FWHM (*Full Width at Half Maximum*) gewählt. Dieser Wert beschreibt die Distanz zu den umgebenden Voxeln, ab denen die Grauwerte der Voxel mit halbem Gewicht in die Glättung eingehen.

Zeitliche Filterung

Das BOLD-Signal besitzt eine gewisse zeitliche Trägheit und einen experimentell bekannten Verlauf (siehe Verlauf der HRF im Abschnitt 3.4.2.2). Da nur die Signalveränderungen interessieren, die dem Design entsprechen, d.h. einem BOLD-Signal entsprechen könnten, wurden alle langsamer schwingenden Grauwertveränderungen herausgefiltert. Hierfür wurde ein Hochpassfilter mit einem *Cut-Off*-Wert von 192 sec gewählt. Dies führt zu einer Verbesserung der statistischen Ergebnisse.

3.7.2.2 Die modellbasierte Auswertung

Die statistische Auswertung der fMRT-Daten erfolgt modellbasiert. In dieser Studie wurde als Modell das Blockdesign gewählt. Hierfür wird ein spezieller Regressor benötigt. Im Regressor wird der erwartete Signalverlauf modelliert, also eine stärkere Aktivierung bei Stimulation als bei der Ruhebedingungen. Die gemessenen Daten werden dann auf den vorhergesagten Signalverlauf getestet. Im Blockdesign wird angenommen, dass die für die Aufgaben spezifische Aktivierung während der gesamten Stimuliblöcke hoch bleibt und während der Ruhephasen gegen Null geht. Dies führt zu einer sog. Boxcar-Funktion als Regressor. Diese wird zusätzlich mit der HRF gefaltet, um dem physiologischen Verlauf des BOLD-Signals gerecht zu werden.

In der Auswertung, die in zwei Schritten erfolgte, wurde zunächst eine *First-Level*-Analyse durchgeführt, in der jede Person einzeln ausgewertet wird. Aus der

Modellierung des Versuchsablaufes wurde anhand verschiedener Parameter des Experimentes für jede Aufgabe eine Designmatrix erstellt. Als Regressoren gingen die verschiedenen Bedingungen des Experimentes (die Ruhe-Phase und die Stimulus-Phasen (*fixCRT*, *fixCDRT*, *fixCMT*, *varCRT*, *varCDRT* sowie *varCMT*)) ein. Zudem wurde die Designmatrix mit den berechneten Bewegungsparametern verrechnet. Diesem Design wurden anschließend separat für jede Person die vorverarbeiteten funktionellen Bilder zugewiesen. Das Ergebnis der *First-Level*-Analyse ist für jeden Voxel, die Wahrscheinlichkeit, dass die Aktivierung des Voxels durch die experimentelle Bedingung ausgelöst wurde. Dies wird durch den beta-Koeffizienten ausgedrückt. Insgesamt ergibt sich ein T-Wert mit zugehörigem p-Wert für jeden Voxel. Daraus entsteht für jeden Probanden eine *T-Map* des gesamten Gehirns. Zusätzlich werden Kontrastbilder für jede Bedingung erstellt, die nur die Aktivierung der jeweiligen Bedingung enthalten. Mit den Kontrastbildern wird in der *Second-Level*-Analyse weitergerechnet.

Der zweite Schritt der Auswertung war die *Second-Level*-Analyse, in der eine Gruppenanalyse über die Gesamtgruppe erfolgte. Die gemessenen Daten wurden wie folgt ausgewertet:

- 1) Um die Aktivierungen des Arbeitsgedächtnisses in den Aufgaben CDRT und CMT zu erhalten, wurden folgende Kontraste untersucht:
 - *fixCDRT*>*fixCRT*: Unterschiede in der Hirnaktivierung der 1-Back-Arbeitsgedächtnisaufgabe CDRT im Vergleich zu der 0-Back-Kontrollaufgabe CRT, beide mit konstanter Zieltastenanordnung,
 - *fixCMT*>*fixCRT*: Unterschiede in der Hirnaktivierung der 1-Back-Arbeitsgedächtnisaufgabe CMT im Vergleich zu der 0-Back-Kontrollaufgabe CRT, beide mit konstanter Zieltastenanordnung.

- 2) Um die Unterschiede in den Hirnaktivierungen der beiden N-Back-Aufgaben CDRT und CMT zu erhalten, wurden folgende Kontraste ausgewertet:
 - *fixCMT*>*fixCDRT*: Stärkere Aktivierung in der 1-Back-Arbeitsgedächtnisaufgabe CMT im Vergleich zur 1-Back-Arbeitsgedächtnisaufgabe CDRT, beide mit konstanter Zieltastenanordnung,
 - *fixCDRT*>*fixCMT*: Stärkere Aktivierung in der 1-Back-Arbeitsgedächtnisaufgabe CDRT im Vergleich zur 1-Back-Arbeitsgedächtnisaufgabe CMT, beide mit konstanter Zieltastenanordnung.

- 3) Um die Auswirkungen der experimentellen Manipulation auf die Hirnaktivierungen der Aufgaben CRT, CDRT und CMT zu erhalten, wurden die folgenden Kontraste betrachtet. Hierbei wurden für jeden Kontrast sowohl die Aktivierungen gezeigt, die mit variablen Zieltastenanordnung höher waren als mit der konstanten ($var > fix$), als auch die, die in der konstanten höher waren als in der variablen ($var < fix$).
- $varCRT > fixCRT$ bzw. $varCRT < fixCRT$: Unterschiede in der Hirnaktivierung zwischen der Kontrollaufgabe CRT mit variabler und der mit konstanter Zieltastenanordnung,
 - $varCDRT > fixCDRT$ bzw. $varCDRT < fixCDRT$: Unterschiede in der Hirnaktivierung zwischen der 1-Back-Aufgabe CDRT mit variabler und der mit konstanter Zieltastenanordnung,
 - $varCMT > fixCMT$ bzw. $varCMT < fixCMT$: Unterschiede in der Hirnaktivierung zwischen der 1-Back-Aufgabe CMT mit variabler und der mit konstanter Zieltastenanordnung.
- 4) Um die Hirnaktivierungen zu erhalten, die mit dem N-Back-Aufgabentyp (CDRT und CMT) und der Zielfeldanordnung (var und fix) interagierten, wurde der folgende Kontrast betrachtet:
- Interaktion *Aufgabentyp (CDRT, CMT) * Zielfeldanordnung (fix, var)*: Interaktion zwischen der stärkeren Aktivierung im Kontrast $varCDRT > fixCDRT$ und der stärkeren Aktivierung im Kontrast $varCMT > fixCMT$.

Die Auswertung der Kontraste erfolgte auf zwei verschiedene Arten. Zum einen wurde mit einem *T*-Test die Hirnaktivierung in den einzelnen Bedingungen und für die Kontraste zwischen den Bedingungen bestimmt. Hierfür wurde eine Signifikanzschwelle von $p < 0,001$ (unkorrigiert) gewählt. Als signifikante Cluster wurden alle Cluster mit mehr als 8 Voxeln betrachtet. Zum anderen wurden die Daten mit einer *Region-of-Interest-Analyse* (ROI-Analyse) ausgewertet. Als *Regions-of-Interest* wurden die Areale gewählt, die laut Literatur für die Fragestellung relevant sind (vgl. Abschnitt 2). Dies sind der DLPFC bilateral, der laterale prämotorische Kortex bilateral, der posteriore sowie inferiore parietale Kortex bilateral, der ventrolaterale Kortex links, der frontale Pol bilateral, das dorsale Cingulum/ SMA bilateral, das Kleinhirn bilateral und der Thalamus rechts. Für die Definition der ROI-Areale wurden Masken aus den Brodman-Arealen (BA) und dem Atlas *Anatomic Automatic Labeling* (AAL) gewählt. In der folgenden Tabelle 6 sind die untersuchten *Regions of Interest* mit dem verwendeten Atlas, der gewählten Maske und der Voxelanzahl der Maske aufgelistet.

Die ROI-Analyse wurde mit einer Signifikanzschwelle von $p < 0,05$ (*small volume corrected*) berechnet.

Tabelle 6: Untersuchte *Regions of Interest*

Areal	Atlas	Maskenname	Voxelanzahl
DLPFC links	BA	BA 46 links	76
DLPFC rechts	BA	BA 46 rechts	132
Prämotorischer Kortex links	BA	BA 6 und BA 8 links	1499
Prämotorischer Kortex rechts	BA	BA 6 und BA 8 rechts	1466
Posteriorer parietaler Kortex links	BA	BA 40 und BA 7 links	1241
Posteriorer parietaler Kortex rechts	BA	BA 40 und BA 7 rechts	1237
Ventrolateraler PFC (inklusive Broca-Areal) links	BA	BA 44 und BA 45 links	145
Frontaler Pol links	BA	BA 10 links	431
Frontaler Pol rechts	BA	BA 10 rechts	351
Dorsales Cingulum/ SMA links	AAL	Cing_ant_L und Supp_Motor_Area_L	1148
Dorsales Cingulum/ SMA rechts	AAL	Cing_ant_R und Supp_Motor_Area_R	1149
Kleinhirn links	AAL	Cerebellum1_L bis Cerebellum10_L	2457
Kleinhirn rechts	AAL	Cerebellum1_R bis Cerebellum10_R	2289
Thalamus rechts	BA	Thalamus_R	353

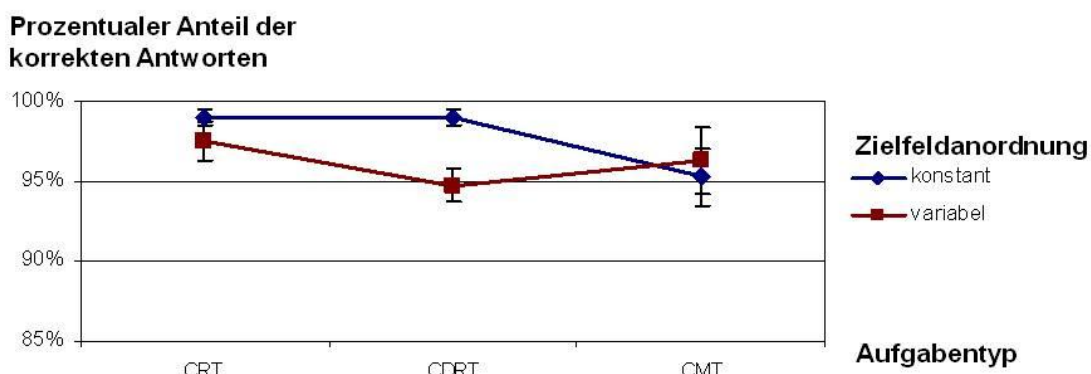
4 Ergebnisse

Im Ergebnisteil werden entsprechend der Hypothesen zunächst die Auswertung der Verhaltensdaten und anschließend die Hirnaktivierungen aus der Analyse der funktionellen MRT-Untersuchung vorgestellt.

4.1 Verhaltensdaten

4.1.1 Akkuratheit der Verarbeitung (Prozentanteil korrekter Reaktionen)

Die Akkuratheit der Verarbeitung wurde über den prozentualen Anteil der korrekt gelösten Aufgaben in den einzelnen Bedingungen gemessen. Das Diagramm 4-1 zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen abhängig vom Aufgabentyp (CRT, CDRT und CMT) und davon, ob die Zielfeldpositionen konstant waren (im Folgenden mit „fix“ bezeichnet) oder von Stimulusdarbietung zu Stimulusdarbietung zufällig variierte (im Folgenden mit „var“ bezeichnet).



4-1 Mittelwerte und Standardfehler des prozentualen Anteils korrekter Reaktionen in Abhängigkeit vom Aufgabentyp (CRT, CDRT, CMT) und der Zielfeldanordnung (fix, var)

Die statistische Analyse zeigte signifikante Haupteffekte sowohl für den Aufgabentyp als auch für die Vorhersagbarkeit der Zielfeldpositionen sowie eine signifikante Interaktion der beiden Faktoren (siehe Tab. 7).

In den Aufgaben mit konstanter Zielfeldanordnung zeigte die statistische Analyse eine signifikant höhere Akkuratheit in der CRT im Vergleich zu der CMT ($T=3,103$; $p=0,004$) sowie in der CDRT im Vergleich zu der CMT ($T=3,257$; $p=0,003$). Zwischen CRT und

CDRT bestand kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Akkuratheit ($T=0,036$; $p=0,972$).

Beim Vergleich der Aufgaben mit variabler Zielfeldanordnung zeigte sich eine signifikant höhere Akkuratheit in der CRT im Vergleich zur CDRT ($T=2,747$; $p=0,010$). Allerdings zeigte die CMT keine signifikanten Unterschiede in der Akkuratheit im Vergleich zu der CRT und der CDRT (CRT: $T=0,767$; $p=0,449$; CDRT: $T=-1,606$; $p=0,119$).

In der CDRT sank die Akkuratheit signifikant durch die Veränderung der Zielfeldanordnung von einer konstanten Anordnung zu einer variablen (CDRT: $T=4,326$; $p<0,001$). In der CMT zeigt sich hierfür kein signifikanter Unterschied und in der CRT eine Tendenz (CRT: $T=1,948$; $p=0,062$; CMT: $T=-0,787$; $p=0,438$).

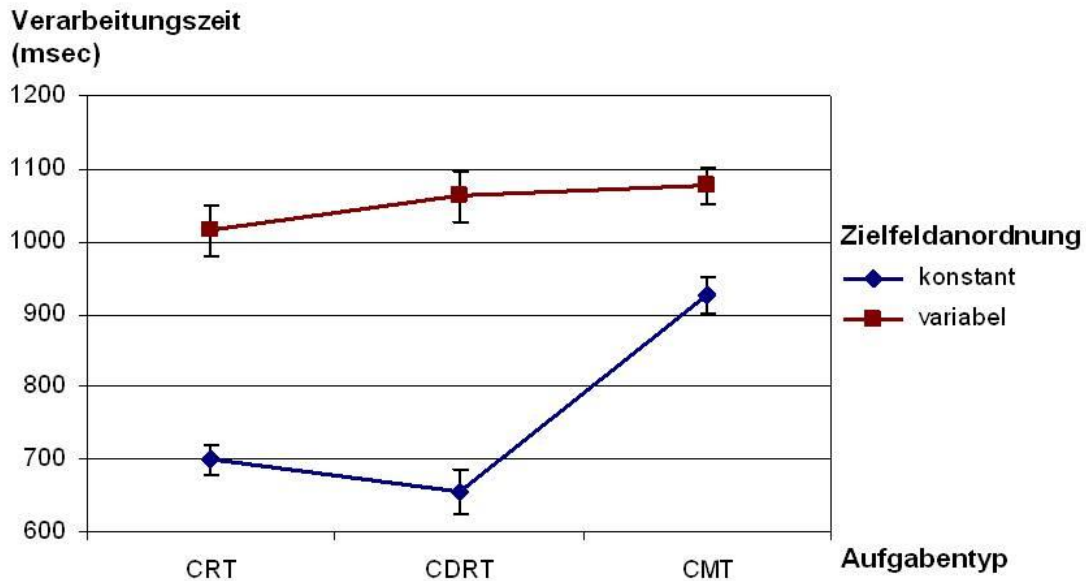
Tabelle 7: 2x3-ANOVA-Tabelle für die Akkuratheit des Lösungsverhaltens und die Verarbeitungszeit.

	Akkuratheit			Verarbeitungszeit		
	df	F	p	df	F	p
Vorhersagbarkeit	1/27	8,843	0,006	1/27	174,321	<0,001
Aufgabentyp	1/27	6,334	0,008	1/27	48,571	<0,001
Vorhersagbarkeit * Aufgabentyp	1/27	5,771	0,011	1/27	37,144	<0,001

4.1.2 Geschwindigkeit der Verarbeitung (Verarbeitungszeiten)

Als zweiter Aspekt des Lösungsverhaltens der Probanden wurde die Geschwindigkeit der Aufgabenlösung betrachtet und über die Verarbeitungszeiten gemessen.

Die Mittelwerte und Standardabweichungen sind in dem Diagramm 4-2 abhängig vom Aufgabentyp (CRT, CDRT und CMT) und der Zielfeldanordnung (fix und var) dargestellt. Die Mittelwerte der Verarbeitungszeiten der Aufgaben variierten zwischen 656,09 msec und 1076,80 msec abhängig vom Aufgabentyp und der Zielfeldanordnung.



4-2 Mittelwerte und Standardfehler der Verarbeitungszeiten in Abhängigkeit vom Aufgabentyp (CRT, CDRT, CMT) und der Zielfeldanordnung (fix, var)

Die statistische Analyse zeigte hoch signifikante Haupteffekte sowohl für den Aufgabentyp als auch für die Vorhersagbarkeit der Zielfeldpositionen sowie eine hoch signifikante Interaktion der beiden Faktoren (siehe Tab. 7). Die Verarbeitungszeiten in den Aufgaben mit konstanter Zielfeldanordnung waren hoch signifikant schneller als die in den Aufgaben mit variabler. Dies zeigte sich für alle Aufgabentypen (CRT: $T=-12,192$; $p<0,001$; CDRT: $T=-12,256$; $p<0,001$; CMT: $T=-6,254$; $p<0,001$).

Zwischen den Aufgaben mit konstanter Zielfeldanordnung zeigten sich folgende Unterschiede. Die CDRT wurde signifikant schneller gelöst als die CRT ($T=2,152$; $p=0,040$). Zudem wurden sowohl die CRT als auch die CDRT hoch signifikant schneller gelöst als die CMT (CRT: $T=-10,202$; $p<0,001$; CDRT: $T=-12,940$; $p<0,001$). Insgesamt ergab sich bezüglich der Verarbeitungszeit der Aufgaben mit konstanter Zielfeldanordnung eine Reihenfolge von $CDRT < CRT \ll CMT$.

Für die Aufgaben mit variabler Zielfeldanordnung zeigte sich, dass die CRT signifikant schneller gelöst wurde als die CMT ($T=-3,492$; $p=0,002$). Zwischen der CDRT und der CRT sowie zwischen der CDRT und der CMT bestand hierfür kein signifikanter Unterschied (CRT: $T=-1,923$; $p=0,064$; CMT: $T=-0,706$; $p=0,486$).

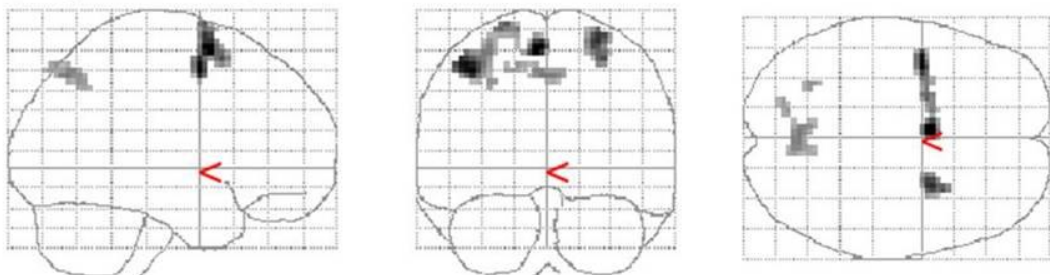
4.2 Funktionelle MRT-Daten

Für die explorativen Ganz-Kopf-Analysen (*whole-brain-analyses*) wurde das Signifikanzniveau auf $p < 0,001$ (unkorrigiert) und für die ROI-Analyse auf $p < 0,05$ (*small volume corrected*) festgesetzt. Für die ROI-Analyse werden zudem Aktivierungen mit $p \leq 0,10$ als Trends aufgeführt und in den Tabellen kursiv gekennzeichnet. Die Mindestgröße für signifikante Cluster (Clustergröße k) betrug für die explorativen Ganz-Kopf-Analysen 8 Voxel. Es werden für jeden Kontrast zunächst die Ergebnisse aus der explorativen Ganz-Kopf-Analyse und anschließend die aus der ROI-Analyse berichtet.

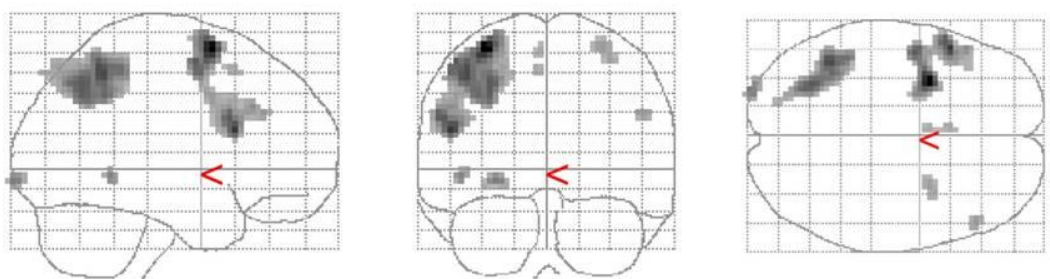
4.2.1 Hirnaktivierungen bei konstanter Zielfeldanordnung unter Arbeitsgedächtnisbelastung

Um ausschließlich Hirnaktivierungen zu erhalten, die mit der Arbeitsgedächtnisbelastung in den Aufgaben CDRT und CMT einhergehen, wurden die Kontraste $fixCDRT > fixCRT$ und $fixCMT > fixCRT$ betrachtet.

a) $fixCDRT > fixCRT$



b) $fixCMT > fixCRT$



4-3 Hirnaktivierungen der explorativen Ganzkopfanalyse der Kontraste a) $fixCDRT > fixCRT$ und b) $fixCMT > fixCRT$, $p(\text{uncorr}) < 0,001$.

fixCDRT > fixCRT

In der explorativen Ganz-Kopf-Analyse zeigt sich für die Arbeitsgedächtnisaufgabe CDRT mit konstanter Anordnung der Zieltasten in den folgenden Arealen eine

signifikant stärkere Aktivierung als in der Kontrollaufgabe CRT: bilateral im prämotorischen und supplementär-motorischen Kortex (BA 6) und links im somatosensorischen Assoziationskortex (BA 7) (siehe Abb. 4-3 a und Tab. 9).

Mit Hilfe der ROI-Analyse konnten signifikante Aktivierungen bilateral im prämotorischen Kortex sowie bilateral im dorsalem Cingulum/ SMA gezeigt werden (siehe Tabelle 8 a). Zudem fanden sich Aktivierungstrends bilateral im posterioren parietalen Kortex.

fixCMT>fixCRT

In der Ganz-Kopf-Analyse ergaben sich für die Arbeitsgedächtnisaufgabe CMT mit konstanter Zielfeldanordnung signifikant stärkere Aktivierung als in der entsprechenden Kontrollaufgabe CRT in den folgenden Arealen: rechts im DLPFC (BA 46), bilateral im prämotorischen und supplementär-motorischen Kortex (BA 6), links im Areal (BA 8), welches das frontale Augenfeld enthält, links im supramarginalen Gyrus (BA 40), links im somatosensorischen Assoziationskortex (BA 7), links im Pars Opercularis des Broca-Areals (BA 45), links im fusiformen Gyrus (BA 37) und links im visuellen Assoziationskortex (BA 18) (siehe Abbildung 4-3 b und Tab. 10).

Mithilfe der ROI-Analyse zeigte sich signifikante Aktivierung bilateral im DLPFC, links im prämotorischen Kortex sowie links im posterioren parietalen Kortex (siehe Tab. 8 b). Zudem zeigten sich Aktivierungstrends im rechten prämotorischen Kortex sowie bilateral im dorsalen Cingulum/ SMA.

Tabelle 8: Ergebnisse der ROI-Analyse für die Kontraste a) *fixCDRT>fixCRT* und b) *fixCMT>fixCRT*

Areal	Hemi-sphäre	MNI-Koordinaten			Cluster-größe k	T _{max}	p-Wert
		X	y	z			
a) Kontrast <i>fixCDRT>fixCRT</i>							
Prämotorischer Kortex	links	-6	3	63	59	5,45	0,003
		-42	0	54	36	5,27	0,005
		-36	3	54	11	4,27	0,048
	rechts	27	6	66	46	4,93	0,010
Posteriorer parietaler Kortex	links	-3	-69	48	72	4,13	0,050
	rechts	3	-69	48	43	4,09	0,054
Dorsales Cingulum/ SMA	links	-3	3	63	113	5,51	0,002
	rechts	0	6	63	21	4,54	0,017

b) Kontrast fixCMT>fixCRT							
DLPFC	links	-48	18	27	5	4,69	0,003
	rechts	51	33	30	7	4,15	0,009
Prämotorischer Kortex	links	-30	6	63	136	7,48	<0,001
	rechts	30	6	63	29	4,12	0,066
Posteriorer parietaler Kortex	links	-42	-51	51	289	5,83	0,001
Ventrolateraler PFC	links	-51	18	18	44	5,23	0,001
		-57	12	24		4,40	0,005
Dorsales Cingulum/ SMA	links	-6	15	54	63	3,77	0,088

Tabelle 9: Signifikante Hirnaktivierungen in der Ganzkopfanalyse für den Kontrast *fixCDRT* > *fixCRT*, $p(\text{uncorr}) < 0,001$

Areal	Hemi-sphäre	BA	MNI-Koordinaten			Cluster-größe k	T _{max}	p-Wert (uncorr)
			X	y	z			
Prämotorischer und supplementär-motorischer Kortex	L	BA 6	-3	3	63	155,0	5,51	<0,001
		BA 6	-39	0	51		5,36	<0,001
		BA 6	-21	3	75		4,38	<0,001
	R	BA 6	27	6	66	76,0	4,93	<0,001
		BA 6	30	12	57		4,56	<0,001
Somatosensorischer Assoziationskortex	L	BA 7	-3	-69	48	66,0	4,13	<0,001
		BA 7	-15	-75	54		3,78	<0,001
		BA 7	-30	-63	45	9,0	3,83	<0,001

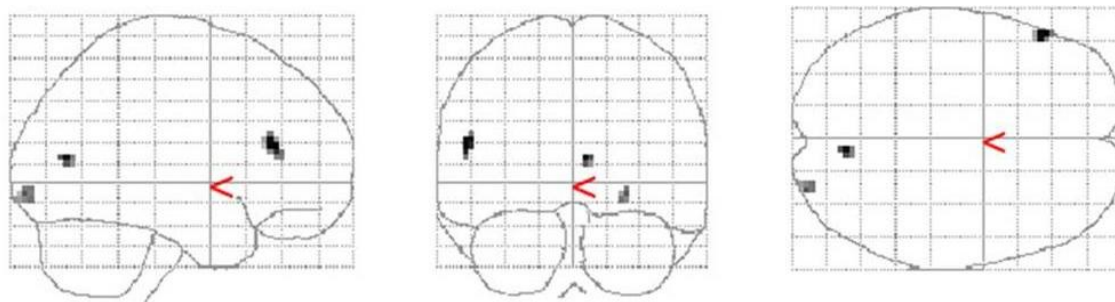
Tabelle 10: Signifikante Hirnaktivierungen in der Ganzkopfanalyse für den Kontrast *fixCMT* > *fixCRT*, $p(\text{uncorr}) < 0,001$

Areal	Hemi-sphäre	BA	MNI-Koordinaten			Cluster-größe k	T _{max}	p-Wert (uncorr)
			X	y	z			
Dorsolateraler präfrontaler Kortex	R	BA 46	51	33	30	14,0	4,15	<0,001
Areal enthält das frontale Augenfeld	L	BA 8	-6	15	54	10,0	3,77	<0,001
Prämotorischer und supplementär-motorischer Kortex	L	BA 6	-33	6	63	380,0	7,58	<0,001
		BA 6	-48	-3	57		5,43	<0,001
		BA 6	-3	6	63		9,0	3,77
	R	BA 6	30	6	63	29,0	4,12	<0,001
Somatosensorischer Assoziationskortex	L	BA 7	-30	-63	45		5,46	<0,001
Supramarginaler Gyrus, Teil des Wernicke Areals	L	BA 40	-42	-51	51	414,0	5,83	<0,001
		BA 40	-36	-51	39		5,19	<0,001
Pars Opercularis des Broca-Areals	L	BA 45	-51	18	21		6,26	<0,001
Fusiformer Gyrus	L	BA 37	-45	-48	-3	11,0	4,61	<0,001
Visueller Assoziationskortex	L	BA 18	-27	-99	-6	25,0	4,75	<0,001

4.2.2 Unterschiede in den Hirnaktivierungen der Aufgaben mit Arbeitsgedächtnisbelastung bei konstanter Zielfeldanordnung

Um ausschließlich die Unterschiede in den Hirnaktivierungen zwischen der CDRT und der CMT mit konstanter Zielfeldanordnung zu erhalten, wurden der Kontrast *fixCMT>fixCDRT* sowie der umgedrehte Kontrast *fixCMT<fixCDRT* betrachtet.

Da sich für den Kontrast *fixCMT<fixCDRT* weder in der explorativen Ganz-Kopf-Analyse noch in den ROI-Analysen signifikante Aktivierung fand, wird im Folgenden nur über den Kontrast *fixCMT>fixCDRT* berichtet.



4-4 Signifikante Ergebnisse der explorativen Ganz-Kopf-Analyse des Kontrastes *fixCMT>fixCDRT* mit $p(\text{uncorr}) < 0,001$

fixCMT>fixCDRT

In der explorativen Ganz-Kopf-Analyse zeigte sich bei konstanter Zielfeldanordnung signifikant stärkere Aktivierung in der CMT im Vergleich zur CDRT in folgenden Arealen: linker DLPFC (BA 46) und im rechten visuellen Assoziationskortex (BA 18) (siehe Abbildung 4-4 und Tab. 12).

In der ROI-Analyse zeigte sich für diesen Kontrast signifikante Aktivierung im linken DLPFC sowie ein Aktivierungstrend im linken ventrolateralen PFC (siehe Tab. 11).

Tabelle 11: Signifikante Ergebnisse der ROI-Analyse des Kontrastes *fixCMT>fixCDRT* mit $p < 0,05$. Zudem werden Trends mit $p < 0,10$ mit aufgeführt und durch eine kursive Schrift gekennzeichnet.

Areal	Hemi-sphäre	MNI-Koordinaten			Cluster-größe k	T _{max}	p-Wert
		X	y	z			
DLPFC	links	-54	33	18	10	3,91	0,014
<i>Ventrolateraler PFC</i>	<i>links</i>	-57	27	12	23	3,28	<i>0,052</i>

Tabelle 12: Signifikante Hirnaktivierungen in der Ganzkopfanalyse für den Kontrast $fixCMT > fixCDRT$, $p(uncorr) < 0,001$.

Areal	Hemi- späre	BA	MNI-Koordinaten			Cluster- größe k	T_{max}	p-Wert (uncorr)
			X	y	z			
Dorsolateraler präfrontaler Kortex	L	BA 46	-54	33	18	16,0	3,91	<0,001
Visueller Assoziationskortex	R	BA 18	6	-72	12	8,0	3,86	<0,001
		BA 18	27	-93	-6	11,0	3,67	<0,001

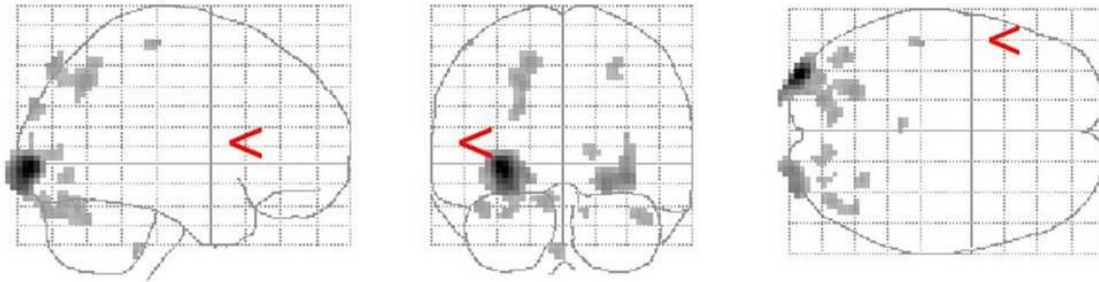
4.2.3 Auswirkungen der experimentellen Manipulation der Vorhersagbarkeit der Zielfeldanordnung auf die Hirnaktivierungen der Aufgaben

Um ausschließlich die Hirnaktivierung zu erhalten, die auf die experimentelle Manipulation der Vorhersagbarkeit der Zielfeldpositionen in den Aufgaben CRT, CDRT und CMT zurückzuführen ist, wurden die Kontraste $varCRT > fixCRT$, $varCDRT > fixCDRT$ und $varCMT > fixCMT$ (und vice versa) betrachtet.

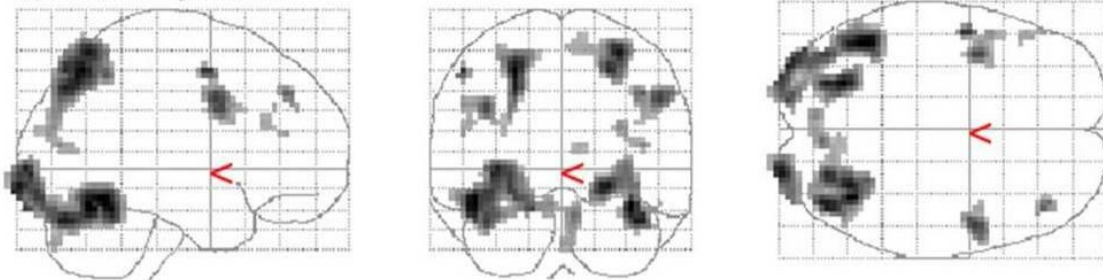
In den umgedrehten Kontrasten $varCRT < fixCRT$ und $varCMT < fixCMT$ fanden sich weder in der explorativen Ganzkopfanalyse noch in der ROI-Analyse signifikant aktivierte Areale. Sie werden deswegen im Folgenden nicht weiter erwähnt. Im Gegensatz dazu fanden sich im umgedrehten Kontrast $varCDRT < fixCDRT$ signifikante Aktivierungen sowohl in der Ganzkopfanalyse als auch in der ROI-Analyse. Diese werden im Zusammenhang mit dem Kontrast $varCDRT > fixCDRT$ berichtet.

Zudem wurde die Interaktion zwischen der Zielfeldanordnung (fix und var) und den beiden Aufgaben mit Arbeitsgedächtnisbelastung ($CDRT$ und CMT) betrachtet. Um hierfür ausschließlich die Hirnaktivierungen zu erhalten, die mit den Aufgabentypen und der Zielfeldanordnungen interagierten, wurde der Interaktionskontrast *Zielfeldanordnung (fix, var) * Aufgabentyp (CDRT, CMT)* betrachtet.

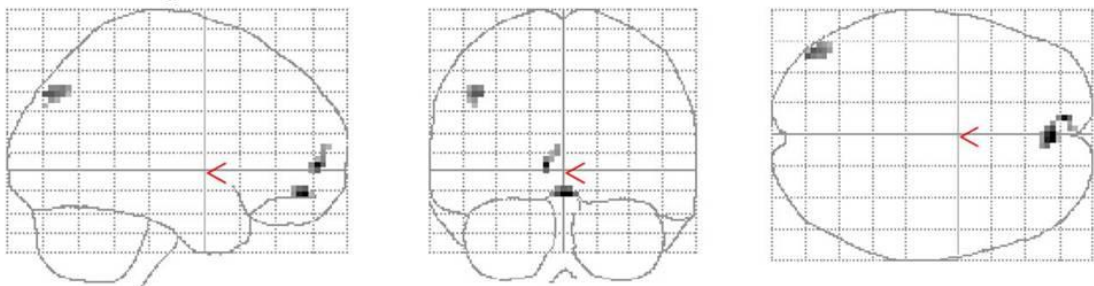
a) *varCRT>fixCRT*



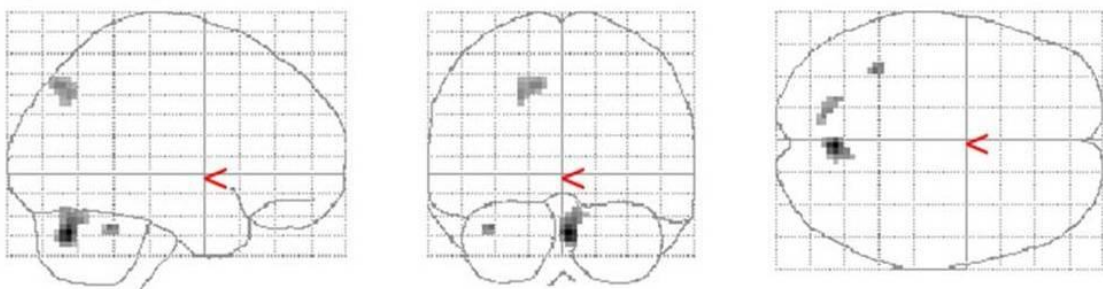
b) *varCDRT>fixCDRT*



varCDRT<fixCDRT



c) *varCMT>fixCMT*



4-5 Signifikante Ergebnisse der explorativen Ganz-Kopf-Analyse der Kontraste a) *varCRT>fixCRT*, b) *varCDRT>fixCDRT* sowie *varCDRT<fixCDRT* und c) *varCMT>fixCMT* mit $p(\text{uncorr}) < 0,001$.

varCRT>fixCRT

Die explorative Ganzkopfanalyse zeigte signifikant aktivierte Areale bilateral im visuellen Assoziationskortex (BA 18/19), bilateral im somatosensorischen

Assoziationskortex (BA 7) und rechts im primären visuellen Kortex (BA 17) (siehe Abb. 4-5 a und Tabelle 14).

Die ROI-Analyse zeigte für diesen Kontrast signifikante Aktivierung im linken posterioren parietalen Kortex sowie einen Aktivierungstrend im rechten posterioren parietalen Kortex (siehe Tab. 13 a). Zudem zeigten sich bilateral Aktivierungstrends im DLPFC.

varCDRT>fixCDRT und varCDRT<fixCDRT

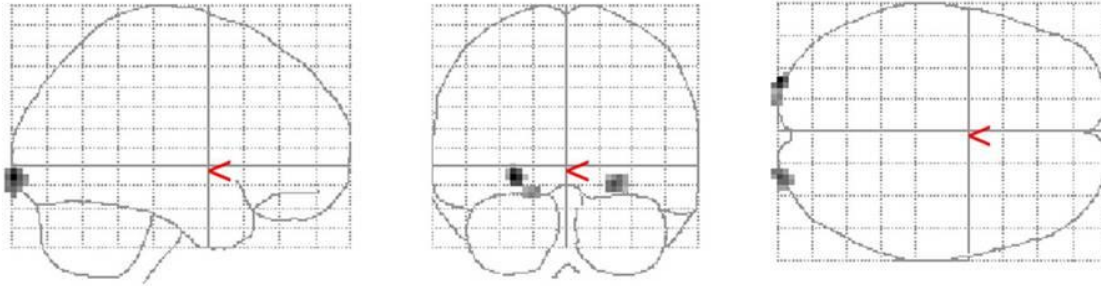
Die explorativen Ganzkopfanalysen zeigten eine signifikant stärkere Aktivierung in den folgenden Arealen in der Arbeitsgedächtnisaufgabe CDRT mit variabler Zielfeldanordnung als in der gleichen Aufgabe mit konstanter Zielfeldanordnung: bilateral im DLPFC (BA 46/9), im linken prämotorisch und supplementär-motorischen Kortex (BA 6), bilateral im somatosensorischen Assoziationskortex (BA 7), im rechten und linken Kleinhirn, im linken fusiformen Gyrus (BA 37), im rechten angulären Gyrus (Teil des Wernicke-Areals) (BA 39) und bilateral im visuellen Assoziationskortex (BA 18+19) (siehe Abbildung 4-5 b und Tabelle 15). Zudem zeigen sich eine signifikant schwächere Aktivierung in den folgenden Arealen: im rechten orbitofrontalen Areal (BA 11), im linken frontalen Pol (BA 10) und im linken angulären Gyrus (BA 39) (siehe Abb. 4-5 b und Tab. 16).

In der ROI-Analyse zeigten sich im Kontrast *varCDRT>fixCDRT* signifikante Aktivierungen im DLPFC, bilateral prämotorische Areale, bilateral posteriorer sowie inferiorer parietaler Kortex und bilateral im Kleinhirn (siehe Tab. 13 b). Zudem zeigte sich ein Aktivierungstrend bilateral im dorsalen Cingulum. Für den umgekehrten Kontrast (*varCDRT<fixCDRT*) zeigen sich signifikante Aktivierungen bilateral im frontalen Pol und Aktivierungstrends bilateral im dorsalem Cingulum/ SMA (siehe Tab. 13 c).

varCMT>fixCMT

In der explorativen Ganz-Kopf-Analyse ergaben sich in der Arbeitsgedächtnisaufgabe CMT mit variabler Reaktionsrichtung in folgenden Arealen eine signifikant stärkere Aktivierung als in der gleichen Arbeitsgedächtnisaufgabe mit vorhersagbarer Reaktionsrichtung: bilateral im Kleinhirn und links im somatosensorischen Assoziationskortex (BA 7) (siehe Abb. 4-5 c und Tab. 17).

In der ROI-Analyse zeigten sich signifikante Aktivierung rechts im Kleinhirn und ein Aktivierungstrend im linken prämotorischen Kortex (siehe Tab. 13 d).



4-6 Signifikante Ergebnisse der explorativen Ganz-Kopf-Analyse des Interaktionskontrastes: Zielfeldanordnung (fix, var) * Aufgabentyp (CDRT, CMT) mit $p(\text{uncorr}) < 0,001$.

*Interaktion: Zielfeldanordnung (fix, var) * Aufgabentyp (CDRT, CMT)*

Die Ganz-Kopf-Analyse zeigte eine signifikant stärkere Aktivierung in folgenden Arealen bei der Interaktion zwischen fixer und variabler Zielfeldanordnung und den Aufgaben CDRT sowie CMT: bilateral im visuellen Assoziationskortex (BA 18) und links im primär visuellen Kortex (BA 17) (siehe Abb. 4-6 und im Anhang Tab. 18).

In der ROI-Analyse zeigte sich ein Aktivierungstrend im linken DLPFC (siehe Tab. 13 e).

Tabelle 13: Signifikante Ergebnisse der ROI-Analyse die Kontraste a) *varCRT>fixCRT*, b) *varCDRT>fixCDRT*, c) *varCDRT<fixCDRT*, d) *varCMT>fixCMT* und e) Interaktion *Zielfeldanordnung (fix, var) * Aufgabentyp (CDRT, CMT)* mit $p < 0,05$. Zudem werden Trends mit $p < 0,10$ mit aufgeführt und durch eine kursive Schrift gekennzeichnet.

Areal	Hemi- sphäre	MNI- Koordinaten X y z	Cluster- größe k	T_{\max}	p-Wert
a) Kontrast <i>varCRT>fixCRT</i>					
DLPFC	links	-48 42 21	11	3,36	0,060
	rechts	54 27 30	12	3,13	0,090
Posteriorer parietaler Kortex	links	-24 -66 45	87	4,33	0,037
	rechts	27 -60 51	57	4,04	0,067
b) Kontrast <i>varCDRT>fixCDRT</i>					
DLPFC	links	-51 39 18	4	3,73	0,020
		-48 27 24	6	3,66	0,024
	rechts	42 45 30	2	3,74	0,019
Prämotorischer Kortex	links	-51 -3 51	54	4,93	0,008
	rechts	51 0 36	58	4,53	0,020
Posteriorer parietaler Kortex	links	-24 -69 48	211	5,39	0,002
	rechts	24 -75 51	187	5,04	0,005
Ventrolateraler PFC	links	-51 27 24	5	3,33	0,046
<i>Dorsales Cingulum/SMA</i>	rechts	9 12 51	82	3,61	0,091
Kleinhirn	links	-39 -75 -27	241	4,82	0,020
	rechts	36 -63 -21	216	5,50	0,004
c) Kontrast <i>varCDRT<fixCDRT</i>					
<i>Dorsales Cingulum/SMA</i>	links	-6 45 0	72	3,54	0,099
	rechts	6 36 -3	66	3,69	0,078
Frontaler Pol	links	-9 57 3	50	4,41	0,013
	rechts	3 48 -9	13	3,82	0,044
d) Kontrast <i>varCMT>fixCMT</i>					
Prämotorischer Kortex	links	-57 -3 45	13	4,00	0,086
Kleinhirn	rechts	3 -69 -30	60	5,21	0,012
e) Interaktionskontrast <i>Zielfeldanordnung (fix, var) * Aufgabentyp (CDRT, CMT)</i>					
DLPFC	links	-48 45 15	40	3,18	0,069

Tabelle 14: Signifikante Ergebnisse der explorativen Ganzkopfanalyse des Kontrastes *varCRT>fixCRT*, $p(\text{uncorr}) < 0,001$.

Areal	Hemi-Sphäre	BA	MNI-Koordinaten			Clustergröße k	T _{max}	p-Wert (uncorr)
			X	y	z			
Somatosensorischer Assoziationskortex	L	BA 7	-18	-81	54	86,0	4,38	<0,001
		BA 7	-21	-66	42		4,36	<0,001
		BA 7	-24	-78	42		3,70	<0,001
	R	BA 7	27	-60	51	15,0	4,04	<0,001
		*	39	-78	-27	29,0	4,02	<0,001
		*	45	-63	-30		3,94	<0,001
Visueller Assoziationskortex	L	BA 18	-33	-93	0	193,0	8,96	<0,001
		BA 18	-18	-105	-6		5,10	<0,001
		*	-30	-84	-27		4,06	<0,001
		BA 19	-21	-90	30	17,0	4,23	<0,001
		*	-42	-69	-24	19,0	4,22	<0,001
		*	-9	-75	-21	23,0	4,16	<0,001
		*	-3	-39	-45	11,0	4,05	<0,001
	R	BA 19	-39	-75	-6	13,0	3,92	<0,001
		BA 18	33	-96	-6	109,0	5,30	<0,001
		BA 18	21	-99	-9		5,15	<0,001
		BA 19	33	-93	3		4,61	<0,001
		Primärer visueller Kortex	R	BA 17	15	-84	6	13,0

Tabelle 15: Signifikante Hirnaktivierungen der Ganzkopfanalyse für den Kontrast *varCDRT > fixCDRT* mit $p(\text{uncorr}) < 0,001$.

Areal	Hemi-Sphäre	BA	MNI-Koordinaten			Clustergröße k	T _{max}	p-Wert (uncorr)
			X	y	z			
Dorsolateraler präfrontaler Kortex	L	BA 46	-51	39	18	15,0	3,73	<0,001
		BA 9	-48	33	33		3,70	<0,001
		BA 46	-48	27	24		3,66	<0,001
		BA 9	-39	3	30	78,0	4,71	<0,001
		BA 9	-51	12	33		3,90	<0,001
	R	BA 9	51	3	36	79,0	4,81	<0,001
		BA 9	42	6	27		3,65	<0,001
BA 9		42	39	39	19,0	4,43	<0,001	
Prämotorischer und supplementär-motorischer Kortex	L	BA 6	-51	-3	51	17,0	4,93	<0,001
Somatosensorischer Assoziationskortex	L	BA 7	-24	-66	51	233,0	5,53	<0,001
		BA 7	-24	-75	42		5,21	<0,001
	R	BA 7	30	-63	60	251,0	5,27	<0,001
		BA 7	24	-75	51		5,04	<0,001
		BA 7	27	-54	48		4,51	<0,001
Kleinhirn	L	*	-6	-81	-18		3,98	<0,001
Kleinhirn	R	*	36	-63	-18	167,0	5,63	<0,001
			39	-75	-27		5,26	<0,001
			6	-78	-24	75,0	4,30	<0,001

			3	-81	-39		3,78	<0,001
Fusiformer Gyrus	L	BA 37	-45	-57	-15	488,0	5,59	<0,001
Angulärer Gyrus, Teil des Wernicke-Areals	R	BA 39	42	-78	12	30,0	3,98	<0,001
Visueller Assoziationskortex	L	BA 18	-33	-96	0		5,13	<0,001
		BA 18	-39	-90	-12		4,84	<0,001
		BA 19	-30	-90	21		3,58	<0,001
	R	BA 18	24	-99	-9	145,0	5,27	<0,001
		BA 18	36	-96	-6		4,34	<0,001
		BA 19	30	-81	21	3,94	<0,001	
		BA 18	9	-75	12	12,0	3,64	<0,001

Tabelle 16: Signifikante Hirnaktivierungen der Ganzkopfanalyse für den Kontrast $varCDRT < fixCDRT$, $p(uncorr) < 0,001$.

Areal	Hemi-Sphäre	BA	MNI-Koordinaten			Clustergröße k	T_{max}	p-Wert (uncorr)
			X	y	z			
Orbitofrontales Areal	R	BA 11	3	51	-12	19	4,55	<0,001
Frontaler Pol	L	BA 10	-9	57	3	12	4,41	<0,001
Angulärer Gyrus, Teil des Wernicke Areals	L	BA 39	-45	-78	39	22	3,99	<0,001

Tabelle 17: Signifikante Hirnaktivierungen der Ganzkopfanalyse für den Kontrast $varCMT > fixCMT$, $p(uncorr) < 0,001$.

Areal	Hemi-Sphäre	BA	MNI-Koordinaten			Clustergröße k	T_{max}	p-Wert (uncorr)
			X	y	z			
Somatosensorischer Assoziationskortex	L	BA 7	-12	-75	45	34,0	3,92	<0,001
		BA 7	-21	-69	39		3,87	<0,001
Kleinhirn	R	*	3	-69	-30	60,0	5,21	<0,001
Kleinhirn	L	*	-36	-48	-27	10,0	4,15	<0,001

Tabelle 18: Signifikante Hirnaktivierungen der Ganzkopfanalyse für den Interaktionskontrast $Zielfeldanordnung (fix, var) * Aufgabentyp (CDRT, CMT)$, $p(uncorr) < 0,001$.

Areal	Hemi-Sphäre	BA	MNI-Koordinaten			Clustergröße k	T_{max}	p-Wert (uncorr)
			X	y	z			
Visueller Assoziationskortex	R	BA 18	24	-99	-9	28,0	4,58	<0,001
	L	BA 18	-27	-99	-6	27,0	5,36	<0,001
Primärer Visueller Kortex	L	BA 17	-18	-99	-15		4,00	<0,001

5 Diskussion

Das zentrale Ziel der Studie war es herauszufinden, wie sich die Verwendung verschiedener Enkodierungsstrategien zur Lösung von N-Back-Arbeitsgedächtnisaufgaben auf die Hirnaktivierungen auswirkt. Die verschiedenen Strategien unterscheiden sich darin, in welcher Form die, für die Lösung der Aufgaben benötigte, Information im Arbeitsgedächtnis gespeichert wird. Hierbei interessierte zum einen eine sensorische Enkodierungsstrategie, in der die benötigte Information als Repräsentation eines sensorischen Reizes gespeichert wird. Zum anderen wurde eine motorische Enkodierungsstrategie untersucht, in der eine Repräsentation der geforderten Reaktion gespeichert wird. Für beide Strategien sollten die neuronalen Korrelate gezeigt werden. Dazu wurden mit Hilfe von 28 gesunden Probanden die neuronalen Korrelate zweier verschiedener N-Back-Aufgaben mittels fMRT untersucht und miteinander verglichen. Hierbei konnte eine der Aufgaben mittels einer motorischen Enkodierungsstrategie gelöst werden, wobei für die Andere nur eine sensorische Strategie in Frage kam. Desweiteren wurde durch einen veränderten Versuchsaufbau die Verwendung der motorischen Enkodierungsstrategie verhindert und die Auswirkungen auf die Hirnaktivierung untersucht.

Im Folgenden werden die gefundenen Ergebnisse in Bezug auf die aufgestellten Hypothesen diskutiert und mit der bereits vorgestellten Literatur in Beziehung gesetzt. Abschließend folgen eine Zusammenfassung der Studie und ein Ausblick auf weitere Forschungsansätze.

5.1 Der Einfluss der Anwendung sensorischer und motorischer Enkodierungsstrategien in den N-Back-Aufgaben auf das Verhalten

Entscheidend für die Studie war, ob das Lösungsverhalten in den N-Back-Aufgaben auf den Einsatz sensorischer und motorischer Kodierungsstrategien in Abhängigkeit von der Art der N-Back-Aufgabe schließen lässt (Fragestellung 1). Wie erwartet unterschieden sich die Verhaltensdaten der Probanden in der CDRT deutlich von denen in der CMT (Hypothese 1). Es zeigten sich Unterschiede sowohl in der Akkuratheit als auch in den Bearbeitungszeiten. Entsprechend der Hypothesen wurde die CDRT deutlich schneller und mit einer niedrigeren Fehlerrate gelöst als die CMT. Im Vergleich zur Kontrollaufgabe CRT wurde die CMT mit einer höheren Fehlerrate

gelöst, wohingegen sich für die CDRT im Vergleich zur CRT kein Unterschied in der Akkuratheit zeigte. Die Bearbeitungszeiten in der CDRT waren kürzer als die in der CRT, wohingegen die CMT deutlich langsamer gelöst wurde als die CRT. Im Wesentlichen konnten die Befunde von Krieger und Kollegen sowie Lis und Kollegen bei gesunden Probanden repliziert werden (Krieger et al., 2005; Lis et. al., 2011). In beiden Studien sowie in der vorliegenden Studie zeigten sich ein deutlicher Anstieg der Bearbeitungszeit und ein Abfall der Akkuratheit bei der CMT im Vergleich zu der der CDRT. Dies könnte, wie in den Hypothesen vermutet und wie von Lis und Mitarbeitern postuliert, durch die Verwendung von unterschiedlichen Kodierungsstrategien in den beiden Aufgaben erklärt werden (Lis et. al., 2011). Die CMT, die den Vergleich des aktuellen Stimulus mit dem vorherigen verlangt, erfordert das Benutzen einer sensorischen Enkodierungsstrategie, in der eine Repräsentation des vorherigen Stimulus gespeichert wird, da hier nach dem Verzögerungsintervall ein Abgleich der Stimuluseigenschaften für die Auswahl der Reaktion durchgeführt werden muss. Im Gegensatz dazu ist es in der CDRT schon vor dem Verzögerungsintervall möglich die Reaktion auszuwählen und vorzubereiten. Hierdurch wird es möglich eine Repräsentation der geplanten Aktion zu speichern. In diesem Fall wird eine motorische Enkodierungsstrategie angewendet. Dies geht mit einer schnelleren Bearbeitungszeit und höheren Akkuratheit einher, was in früheren Studien gezeigt werden konnte (Krieger et al., 2005; Lis et. al., 2011) und auch in der vorliegenden Studie beobachtet werden konnte. Insgesamt sind die gemessenen Verhaltensdaten mit den Erwartungen aufgrund der Anwendung unterschiedlicher Enkodierungsstrategien vereinbar, genauer gesagt mit der Verwendung einer sensorischen Enkodierungsstrategie in der CMT und einer motorischen in der CDRT.

Beim Vergleich der Bearbeitungszeiten der CRT und der CDRT zeigten sich Unterschiede zwischen den Studien. In der Studie von Krieger und Kollegen zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Bearbeitungszeiten der CRT und der CDRT, wohingegen in der vorliegenden Studie die Bearbeitungszeiten der CRT länger waren als die der CDRT. Theoretisch ist zu erwarten, dass die Bearbeitungszeiten in der CDRT kürzer sind als in der CRT, da in der CDRT die motorische Reaktion schon vor Erscheinen des aktuellen Stimulus vorbereitet werden konnte, während sich die korrekte Lösungsrichtung in der CRT erst beim Anzeigen des aktuellen Stimulus finden lässt, d.h. die Responseelektion kann erst nach Präsentation des Stimulus erfolgen. Eine Erklärungsmöglichkeit für die Unterschiede in den Bearbeitungszeiten ist, dass ein gewisser Prozentsatz der Probanden in der CDRT nicht die motorische Enkodierungsstrategie verwendete, sondern die langsamere, aber auch mögliche sensorische Strategie. Dieser Prozentsatz kann in jeder Studie variieren. Für eine

höhere Homogenität der Verarbeitungsstrategien in der vorliegenden Studie im Vergleich zu den früheren Arbeiten spricht, dass die Streuungen in der CDRT in den früheren Arbeiten höher waren als in der CMT, während sie in der vorliegenden Arbeit vergleichbar waren.

Desweiteren wurde untersucht, ob sich das Verhalten in den beiden N-Back-Aufgaben durch eine Störung der motorischen Enkodierungsstrategie, wie in vorhergehenden Studien gezeigt, angleichen lässt (Fragestellung 2). Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen entsprechend der Hypothesen eine Annäherung der Verhaltensdaten in den beiden Aufgaben CDRT und CMT, wenn durch eine experimentelle Manipulation der Einsatz einer motorischen Kodierungsstrategie in der CDRT verhindert wird (Hypothese 2). Die experimentelle Manipulation wurde durch die Veränderung der Vorhersagbarkeit der Zieltastenanordnung und damit der korrekten Reaktionsrichtung umgesetzt. Bei unvorhersagbarer Tastenanordnung gab es keine signifikanten Unterschiede in der Akkuratheit und in der Geschwindigkeit der Aufgabenlösungen zwischen der CDRT und der CMT, während sich die Verhaltensdaten der beiden Aufgaben bei einer konstanten Anordnung sowohl in den Bearbeitungszeiten als auch in der Fehlerrate signifikant unterschieden (siehe Abschnitt 5.1). Unterschiede zeigten sich auch in der unterschiedlich starken Erhöhung der Fehlerrate und Verlängerung der Bearbeitungszeiten durch die experimentelle Manipulation in den Aufgaben CDRT und CMT. In der CDRT nahm die Fehlerrate durch die experimentelle Manipulation deutlich zu, während sie in der CMT nahezu unbeeinflusst blieb. Die Bearbeitungszeiten stiegen in beiden Aufgaben durch die experimentelle Manipulation deutlich an, allerdings war der Anstieg der mittleren Verarbeitungszeiten in der CDRT mehr als doppelt so groß wie der in der CMT (405,92 msec in der CDRT versus 151,44 msec in der CMT). Die beschriebenen Veränderungen der Verhaltensdaten durch die experimentelle Manipulation entsprechen den Ergebnissen der Studie von Lis und Kollegen (Lis et. al., 2011). Auch dort entstand durch eine vergleichbare Manipulation der Vorhersagbarkeit der Zieltastenanordnung eine Erhöhung der Fehlerrate in der CDRT, aber keine signifikante Veränderung in der CMT, sowie eine deutlichere Steigerung der Bearbeitungszeiten in der CDRT im Vergleich zur CMT. Die beschriebenen Auswirkungen der veränderten Versuchsanordnung können durch einen Wechsel der Kodierungsstrategie in der CDRT und einem Beibehalten der Strategie in der CMT erklärt werden. Die in der CDRT mögliche motorische Kodierungsstrategie ist durch die experimentelle Manipulation, die mit einer variablen Zieltastenanordnung einhergeht, nicht mehr möglich. Der veränderte Versuchsaufbau führte dazu, dass die korrekte Reaktionsrichtung erst nach dem Verzögerungsintervall

bestimmt werden kann. Dies verhinderte das Verwenden einer motorischen Enkodierungsstrategie. Somit mussten die Probanden zu einer sensorischen Strategie wechseln, die mit den beobachteten Veränderungen wie einer längeren Bearbeitungszeit und einer höheren Fehlerrate einhergeht. Im Gegensatz dazu ist in der CMT auch bei konstanter Zieltastenanordnung nur eine sensorische Kodierungsstrategie möglich, die somit auch nicht durch die experimentelle Manipulation gestört werden kann. Die sensorische Strategie wird also beibehalten, welches sich in der unveränderten Fehlerrate und einem geringerem Anstieg der Bearbeitungszeiten zeigt. Dass die experimentelle Manipulation trotzdem eine Steigerung der Bearbeitungszeit in der CMT bewirkt, könnte durch die vor jeder Antwort erforderliche Neuorientierung bezüglich der aktuellen Positionierung der Zielfelder begründet sein. Der mögliche Wechsel der Zieltasten nach jedem Erscheinen eines Stimulus erfordert vor jeder Reaktion eine Analyse des Displays. Somit muss innerhalb der erfassten Reaktionszeit zusätzlich Zeit für die Inspektion der Zielfeldanordnung aufgewendet werden. Die Dauer dieses zusätzlichen Prozesses kann zu einer Verlängerung der Bearbeitungszeiten in allen Aufgaben führen, wie sie auch in der aktuellen Studie beobachtet wurde. Über diese aufgaben-unspezifische Verlängerung der Verarbeitungszeiten akzentuiert sich die Verlangsamung jedoch in der CDRT, was auf die zusätzlich induzierte Veränderung in der Enkodierungsstrategie zurückgeführt wird.

Der Wechsel der Enkodierungsstrategie durch die experimentelle Manipulation kann zudem die, einzig in der CDRT beobachtete, signifikante Erhöhung der Fehlerrate erklären, da der Strategiewechsel zu einer fehleranfälligeren Strategie erfolgt. Dies zeigte sich auch im Vergleich des prozentualen Anteils korrekter Lösungen in den Aufgaben CDRT und CMT. Bei Verwendung einer motorischen Enkodierungsstrategie in der CDRT und einer sensorischen in der CMT zeigte sich eine höhere Fehlerrate in der CMT. Hingegen fand sich bei Angleichung der Enkodierungsstrategien durch die experimentelle Manipulation kein Unterschied in der Fehlerrate der CDRT und der CMT.

In der CRT zeigte sich durch die variable Zielfeldanordnung eine trendweise Erhöhung der Fehlerrate. Diese Tendenz könnte dadurch zustande kommen, dass das Ergebnis der Stimulus-Analyse im Arbeitsgedächtnis aufrechterhalten werden muss bis das Display analysiert wurde und eine korrekte Reaktion möglich ist. Dies könnte auch erklären, warum die experimentelle Manipulation in der CRT im Vergleich zur CMT einen relativ starken Anstieg der Bearbeitungszeit bewirkt.

5.2 Einfluss der unterschiedlichen Enkodierungsstrategien der beiden N-Back-Aufgaben auf die Hirnaktivierung

Im Mittelpunkt der aktuellen Studie stand die Frage, ob sich mittels funktioneller Bildgebung unterschiedliche zerebrale Aktivierungsmuster für die beiden N-Back-Aufgaben (CDRT und CMT) abbilden lassen (Fragestellung 3). Es wurde vermutet, dass sich die beiden verschiedenen Aufgaben in den Hirnaktivierungsmustern durch Unterschiede in der Aktivierung verschiedener Areale unterscheiden (Hypothese 3). Dies konnte in der statistischen Analyse durch Unterschiede in der Aktivierung des dorsolateralen und des ventrolateralen PFC sowie des visuellen Assoziationskortex (BA 18) bestätigt werden (siehe Tab. 19). Als Begründung für die Unterschiede in den Hirnaktivierungsmustern der ähnlichen N-Back-Aufgaben wurde der Einsatz unterschiedlicher Lösungsstrategien in Abhängigkeit vom Typ der N-Back-Aufgabe angenommen.

Für die beiden Enkodierungsstrategien wurden *Regions-of-Interest* für die Hirnregionen, die theoretisch für die Enkodierungsstrategien in Frage kommen, definiert. Dies sind der prämotorische Kortex und das dorsale Cingulum (inklusive SMA) sowohl für die motorische als auch für die sensorische Enkodierungsstrategie. Zusätzlich kommen der DLPFC, der posteriore parietale Kortex, der frontale Pol, der ventrolaterale PFC, das Kleinhirn und der Thalamus für die sensorische Strategie in Frage. In Tab. 19 sind die Ergebnisse der ROI- und Ganzkopfanalyse des Vergleiches zwischen der CDRT und der CMT den Hypothesen gegenübergestellt.

Tabelle 19: Gegenüberstellung der Hypothesen und der Ergebnisse aus der ROI-Analyse und in der letzten Zeile die aus der explorativen Ganz-Kopf-Analyse des Vergleiches zwischen CDRT und CMT. Es wurden die Kontraste *fixCDRT>fixCMT* („CDRT>CMT“) und *fixCMT>fixCDRT* („CMT>CDRT“) betrachtet. Aktivierungstrends werden in Klammern dargestellt. Die Areale, für die die Hypothesen komplett erfüllt wurden, sind mit einem Häkchen versehen.

Areal	CDRT > CMT: Motorische > sensorische Enkodierungsstrategie		CMT > CDRT: Sensorische > motorische Enkodierungsstrategie	
	Hypothesen	Ergebnisse	Hypothesen	Ergebnisse
Prämotorischer Kortex	Keine Aktivierung	✓	Keine Aktivierung	✓
Dorsales Cingulum/ SMA	Keine Aktivierung	✓	Keine Aktivierung	✓
DLPFC	Keine Aktivierung	✓	Bilaterale Aktivierung	links
Posteriorer parietaler Kortex	Keine Aktivierung	✓	Bilaterale Aktivierung	✗
Frontaler Pol	Keine Aktivierung	✓	Bilaterale Aktivierung	✗
Ventrolateraler PFC	Keine Aktivierung	✓	Aktivierung: links/ keine	(links)
Kleinhirn	Keine Aktivierung	✓	Aktivierung: bilateral/ keine	-
Thalamus	Keine Aktivierung	✓	Aktivierung: bilateral/ keine	-
Weitere Areale aus der Ganz-Kopf-Analyse	-	-	-	BA 18 rechts

Wie in den Hypothesen vermutet konnte für die CDRT im Vergleich zur CMT keine zusätzliche Aktivierung gefunden werden (siehe Tab. 19). Für die CMT im Vergleich zur CDRT zeigten sich entsprechend der Hypothesen eine höhere Aktivierung im linken DLPFC und ein trendweise höhere Aktivierung im linken ventrolateralen PFC. Entgegen der Erwartungen wurde keine höhere Aktivierung im rechten DLPFC, im bilateralen frontalen Pol, bilateral im posterioren parietalen Kortex und evtl. im Kleinhirn sowie im Thalamus gefunden. Eine Ursache hierfür könnte die im Vergleich zur Metaanalyse von Owen relativ geringe Arbeitsgedächtnisbeanspruchung sein, da in der aktuellen Studie 1-Back-Aufgaben verwendet wurden und in der Metaanalyse von Owen nur Studien mit mindestens 2-Back-Aufgaben inkludiert wurden (Owen et al., 2005). In der explorativen Ganzkopfanalyse zeigte sich für die CMT entgegen der Hypothesen Aktivierung im visuellen Assoziationskortex (BA 18). Der visuelle Assoziationskortex gehört zum visuellen System und bildet zusammen mit dem Brodmann-Areal 19 die klassische sekundäre Sehrinde (Trepel, 2005 S. 227). Arbeitsgedächtnisstudien zeigen im Allgemeinen keine Aktivierung in diesem Bereich.

Es wurde vermutet, dass sich die Anwendung einer motorischen Enkodierungsstrategie in der CDRT in den neuronalen Korrelaten durch Aktivierung in Arealen der motorischen Präparation widerspiegelt. Diese Vermutung beruht auf einer Studie von Curtis und Kollegen, die als neuronale Korrelate für eine motorische Kodierungsstrategie Hirnaktivierung in Arealen für die Vorbereitung von Augenbewegungen fand (Curtis et al., 2004). In der aktuellen Studie war als Reaktion das Drücken einer Taste mit der rechten Hand gefordert, dementsprechend wurde Aktivierung in Arealen der Präparation von Extremitätenbewegungen vermutet. Entsprechend der Hypothesen zeigte sich in der CDRT im Vergleich zur Kontrollaufgabe höhere Aktivität im prämotorischen Kortex und im dorsalen Cingulum/SMA (siehe Tab. 20). Es zeigten sich jeweils, wie vermutet, bilaterale Aktivierungen in diesen Arealen. Die Areale des prämotorischen Kortex sind zum einen typische Areale der Arbeitsgedächtnisbeanspruchung in N-Back-Aufgaben (Owen et al., 2005), aber haben zum anderen auch eine Beteiligung an der Selektion und Planung motorischer Reaktionen (Toni et al., 2001). Zudem wird dem prämotorischen Kortex von Simon und Kollegen eine Beteiligung in Prozessen der motorischen Präparation zugeordnet (Simon et al., 2002).

Tabelle 20: Gegenüberstellung der Hypothesen und der Ergebnisse aus der ROI-Analyse und in der letzten Zeile die aus der explorativen Ganz-Kopf-Analyse der Kontraste *fixCDRT>fixCRT* („CDRT“) und *fixCMT>fixCRT* („CMT“). Die Areale, für die die Hypothesen komplett erfüllt wurden, sind mit einem Häkchen versehen.

Areal	CDRT: Motorische Enkodierungsstrategie		CMT: Sensorische Enkodierungsstrategie	
	Hypothesen	Ergebnisse	Hypothesen	Ergebnisse
Prämotorischer Kortex	Bilaterale Aktivierung	✓	Bilaterale Aktivierung	links (und rechts)
Dorsales Cingulum/ SMA	Bilaterale Aktivierung	✓	Bilaterale Aktivierung	(links)
DLPFC	Keine Aktivierung	✓	Bilaterale Aktivierung	✓
Posteriorer parietaler Kortex	Keine Aktivierung	(bilateral)	Bilaterale Aktivierung	links
Frontaler Pol	Keine Aktivierung	✓	Bilaterale Aktivierung	✗
Ventrolateraler PFC	Keine Aktivierung	✓	Aktivierung: links / keine	links
Kleinhirn	Keine Aktivierung	✓	Aktivierung: bilateral / keine	-
Thalamus	Keine Aktivierung	✓	Aktivierung: bilateral / keine	-
Weitere Areale aus der Ganz-Kopf-Analyse	Keine weitere Aktivierung	✓	Keine weitere Aktivierung	BA 37 links BA 18 links

Der dorsale Anteil des anterioren Cingulums und die supplementär-motorischen Areale (SMA) spielen ebenfalls neben ihrer Beteiligung am Arbeitsgedächtnis eine Rolle für die Präparation motorischer Reaktionen (Owen et al., 2005, Schneider et al., 2007 S. 42-43). In der CDRT zeigten sich zusätzlich zu den, in den Hypothesen vermuteten, Arealen Aktivierungstrends bilateral im posterioren parietalen Kortex. Dies widerspricht den Ergebnissen von Curtis und Kollegen, die für eine Aufgabe, die mit einer motorische Enkodierungsstrategie gelöst werden konnte, keine Beteiligung des parietalen Kortex fanden (Curtis et al., 2004). Allerdings konnten auch andere N-Back-Studien, die eine CDRT-Aufgabe verwendeten, bilaterale Aktivierung im posterioren parietalen Kortex nachweisen (u.a. Casey et al., 1998; van der Wee et al., 2003). Entsprechend der Hypothesen und der Ergebnisse von Curtis und Kollegen sowie von Toni und Kollegen konnte keine Beteiligung des DLPFC an einer motorischen Enkodierungsstrategie bzw. an der Präparation motorischer Reaktionen gefunden werden (Curtis et al., 2004; Toni et al., 2001). Dies steht im Widerspruch zum Modell von Fuster, der die Beteiligung von Bereichen des DLPFC am prospektiven „motorischen“ Arbeitsgedächtnis zeigen konnte (siehe 1.1.3 und Fuster, 2000b). Zusammenfassend sind die vermuteten und gefundenen neuronalen Korrelate der CDRT an motorischer Präparation beteiligt und können neben den Verhaltensdaten als weiteren Hinweis für die Verwendung einer motorischen Enkodierungsstrategie in der CDRT gesehen werden.

Auch für die CMT im Vergleich zur Kontrollaufgabe konnten die Hypothesen weitestgehend bestätigt werden. Es zeigte sich, wie vermutet, Aktivierung im DLPFC, im prämotorischen Kortex, im posterioren parietalen Kortex und im dorsalen Cingulum/SMA (siehe Tab. 20). Obwohl Owen in einer Metaanalyse von N-Back-Studien Aktivierung im frontalen Pol gefunden hat, konnte in der vorliegenden Studie keine Aktivierung in diesem Bereich gezeigt werden (Owen et al., 2005). Eine Ursache könnte die im Vergleich zur Metaanalyse von Owen bereits beschriebene geringere Arbeitsgedächtnisbelastung sein (Owen et al., 2005). Auch Pochon und Kollegen konnten eine Beteiligung des frontalen Poles nur in N-Back-Aufgaben mit einer höheren Arbeitsgedächtnisbelastung (2- oder 3-Back) zeigen (Pochon et al., 2001).

In den Hypothesen blieb offen, ob die Stimuli bei Verwenden einer sensorischen Enkodierungsstrategie im Arbeitsgedächtnis als verbale Stimuli oder als Bildobjekte im Sinne des Arbeitsgedächtnismodells von Baddeley verarbeitet werden (siehe Abschnitt 1.1.2). Beides erscheint möglich, da die verwendeten Stimuli zum einen Bildobjekte waren, die sich aber zum anderen intuitiv benennen ließen. Somit wäre sowohl eine Speicherung als Bildobjekt (Δ , \square) im visuellen Speichersubsystem (nach Baddeley Teil des visuospatialen Speichersystems (siehe Absatz 1.1.2)) als auch eine als Wort

(„Dreieck“, „Viereck“) im verbalen Speichersubsystem möglich. In der vorliegenden Studie konnte signifikante Aktivierung im linken ventrolateralen PFC, der Teil des Broca-Areals ist, gezeigt werden. Aktivierungen in diesem Areal werden typischerweise in N-Back-Studien mit verbalen Stimuli gefunden (u.a. Awh, 1996; Braver et al., 1997; Ragland et al., 2002; Ravizza et al., 2004; Veltman et al., 2003). Aktivierung in diesem Areal hat sich als charakteristisch für verbale Stimuli erwiesen, da in Studien mit anderen Stimuli (u.a. spatiale Stimuli) überwiegend keine Aktivierung dieses Areals gezeigt wurde (u.a. Carlson et al., 1998; Jansma et al., 2000; Malisza et al., 2005; Matsuo et al., 2007; Owen et al., 2005; van der Wee et al., 2003; Zurowski et al., 2002). Insgesamt scheinen die Stimuli in der aktuellen Studie als verbale Stimuli gespeichert zu werden. Allerdings wären bei der Speicherung als verbale Stimuli nach der Metaanalyse von Owen auch Aktivierungen im Thalamus und im Kleinhirn zu erwarten gewesen, die hier nicht gefunden wurden (Owen et al., 2005). Gleichwohl konnten auch andere N-Back-Studien mit verbalen Stimuli, die auch eine CMT-Aufgabe verwendeten, keine Aktivierung im Kleinhirn oder im Thalamus nachweisen (u.a. Braver et al., 1997; Cohen et al., 1997; Ragland et al., 2002).

Insgesamt fällt auf, dass sich die nachgewiesene Aktivierung in der CMT bis auf die bilaterale Aktivierung des DLPFC nur in der linken Hemisphäre befindet. Dies wurde auch von Smith und Kollegen für verbale Stimuli gezeigt und unterstützt damit die Vermutung der Speicherung der Information als verbale Stimuli (Smith et al., 1998).

Desweiteren zeigten sich in der explorativen Ganzkopfanalyse der CMT im Vergleich zur Kontrollaufgabe CRT Aktivierung links im fusiformen Gyrus (BA 37) und links im visuellen Assoziationskortex (BA 18). BA 37 liegt im temporalen Kortex und wird dem fusiformen Gyrus zugeordnet. Das Areal spielt eine Rolle für visuelle und Sprachfunktionen, insbesondere für die Wiedererkennung von Worten und Objekten (Strotzer, 2009). Dies sind Prozesse, die für die Lösung der CMT benötigt werden. Allerdings zeigen Arbeitsgedächtnisstudien im Allgemeinen keine Aktivierung in diesem Bereich. Der visuelle Assoziationskortex wurde bereits zu Beginn des Abschnitts 5.2 diskutiert.

Entsprechend der Hypothesen konnte für einige Areale, wie dem prämotorischen Kortex, dem posterioren parietalen Kortex und dem dorsalen Cingulum/ SMA, eine Beteiligung sowohl für die CMT als auch für die CDRT gezeigt werden. Somit scheinen beide Regionen eine Rolle sowohl für eine sensorische Enkodierungsstrategie als auch für eine motorische zu spielen. Interessant ist hierbei, ob innerhalb der untersuchten Areale in den beiden Aufgaben die gleichen oder unterschiedliche Regionen beteiligt sind. Dafür, dass die gleichen Bereiche beteiligt sind, spricht, dass in dem Vergleich

CMT>CDRT und vice versa keine Aktivierung in diesen Arealen gefunden wurde. Dies widerspricht den Ergebnissen einer Studie von Simon und Kollegen (Simon et al., 2002). Sie zeigten für die motorische Präparation eine Beteiligung der dorsalen Anteile des prämotorischen Kortex, hingegen eine Beteiligung der rostralen Anteile am Arbeitsgedächtnis.

Zusammenfassend bestätigen die gefundenen zerebralen Aktivierungsmuster die, durch die Verhaltensdaten vermutete, Verwendung unterschiedlicher Enkodierungsstrategien in den beiden N-Back-Aufgaben. Besonders hervorzuheben ist hier die spezifische Aktivierung des DLPFC. Hier konnte, sowohl im direkten Vergleich der CDRT und der CMT als auch im jeweiligen Vergleich mit der Kontrollaufgabe, eine spezifische Zuordnung zu der sensorischen Enkodierungsstrategie in der CMT gezeigt werden. Zudem wurden im Vergleich der CDRT, in der die Verwendung einer motorischen Strategie postuliert wird, mit der Kontrollaufgabe CRT Aktivierungen in Arealen der motorischen Präparation gefunden. In der CMT, in der eine sensorische Enkodierungsstrategie vermutet wird, zeigte sich im Vergleich zur Kontrollaufgabe Aktivierung in typischen Arealen des verbalen Arbeitsgedächtnisses.

5.3 Veränderung der Hirnaktivierungsmuster durch die Störung des Einsatzes einer motorischen Enkodierungsstrategie

Als nächstes wurde untersucht, ob sich durch eine experimentelle Störung des Einsatzes einer motorischen Enkodierungsstrategie in der CDRT Veränderungen in der Beanspruchung zerebraler Strukturen zeigen lassen (Fragestellung 4). Wie erwartet führte die experimentelle Manipulation in der CDRT zu Veränderungen der zerebralen Hirnaktivierungsmuster (Hypothese 4) (siehe Tab. 21). Die experimentelle Manipulation in Form einer variablen Zielfeldanordnung an Stelle einer konstanten Anordnung führte dazu, dass die korrekte Reaktionsrichtung nicht mehr vorhersagbar war, wie es bei einer konstanten Zielfeldanordnung in der CDRT der Fall war. Dadurch war eine Verwendung einer motorischen Enkodierungsstrategie in der CDRT nicht mehr möglich, wodurch ein Wechsel zu einer sensorischen Strategie notwendig wurde. Die experimentelle Manipulation führte in der CDRT zu einer deutlichen Veränderung des Hirnaktivierungsmusters, wohingegen das Aktivierungsmuster der CMT weitestgehend gleich blieb. In Tabelle 21 werden die in der aktuellen Studie gefundenen Auswirkungen der experimentellen Manipulation auf die Hirnaktivierungsmuster der CDRT und der CMT aufgelistet und den Hypothesen gegenübergestellt.

Tabelle 21: Auswirkungen der experimentellen Manipulation auf die Hirnaktivierungen der Aufgabe CDRT und CMT. Aufgelistet sind die Hypothesen sowie die Ergebnisse der ROI- und der Ganzkopfanalyse der Kontraste *varCDRT>fixCDRT* und *varCMT>fixCMT*. In Klammern sind Aktivierungstrends der ROI-Analyse dargestellt. Die Areale, für die die Hypothesen komplett erfüllt wurden, sind mit einem Häkchen versehen.

Areale	keine Vorhersagbarkeit > Vorhersagbarkeit der Zieltastenbeschriftung			
	CDRT: Wechsel der Enkodierungsstrategie von motorischer zu sensorischer		CMT: Beibehalten der sensorischen Enkodierungsstrategie	
	Hypothesen	Ergebnisse	Hypothesen	Ergebnisse
DLPFC	Bilaterale Aktivierung	✓	Keine Aktivierung	✓
Posteriorer parietaler Kortex	Bilaterale Aktivierung	✓	Keine Aktivierung	(links ⁶)
Frontaler Pol	Bilaterale Aktivierung	x	Keine Aktivierung	✓
Ventrolateraler PFC	Aktivierung: links/ -	links	Keine Aktivierung	✓
Kleinhirn	Aktivierung: bilateral/ -	bilateral	Keine Aktivierung	rechts (bilateral ⁷)
Thalamus	Aktivierung: bilateral/ -	-	Keine Aktivierung	✓
Prämotorischer Kortex	Keine Aktivierung	bilateral	Keine Aktivierung	(links)
Dorsales Cingulum/ SMA	Keine Aktivierung	(rechts)	Keine Aktivierung	✓
Weitere signifikante Aktivierung der explorativen Ganzkopfanalyse	-	BA 18/19 bilateral BA 37 links BA 39 rechts	-	-

In der CDRT führte die experimentelle Manipulation, wie erwartet, zu Aktivierungen bilateral im DLPFC, bilateral im posterioren parietalen Kortex, links im ventrolateralen PFC und bilateral im Kleinhirn (siehe Tab. 21). Das gefundene Hirnaktivierungsmuster entspricht Arealen des verbalen Arbeitsgedächtnisses (Owen et al., 2005). Zudem entsprechen die gefundenen Areale, bis auf die im Kleinhirn, den gleichen Arealen wie in der CMT ohne experimentelle Manipulation (siehe 5.3). Dies spricht für eine Angleichung der Enkodierungsstrategien der CDRT und der CMT durch die

⁶ In der explorativen Ganzkopfanalyse gefundene signifikante Aktivierung

⁷ In der explorativen Ganzkopfanalyse gefundene signifikante Aktivierung

experimentelle Manipulation, die in der CDRT die Verwendung einer motorischen Enkodierungsstrategie verhindert. Insgesamt stützen die gefundenen Auswirkungen auf die zerebralen Aktivierungsmuster den Einsatz einer sensorischen Enkodierungsstrategie sowohl in der CDRT als auch in der CMT.

Entgegen der Erwartungen zeigten sich keine signifikanten Aktivierungen im bilateralen frontalen Pol trotz vermuteter sensorischer Enkodierungsstrategie. Allerdings war auch in der CMT im frontalen Pol keine Aktivierung nachweisbar (siehe 5.3). Diese Befunde sprechen dafür, dass diese zerebrale Struktur in dieser Operationalisierung von N-Back-Aufgaben weniger von Bedeutung für die Verarbeitung ist.

In der CMT zeigte sich durch die experimentelle Manipulation nur wenige Veränderungen des Hirnaktivierungsmusters, in der ROI-Analyse als einzige Aktivierung im rechten Kleinhirn. Dies unterstützt die These, dass es in der CMT durch die Manipulation zu keinem Wechsel der Strategie kommt, sondern weiterhin eine sensorische Strategie angewandt wird.

Wie die Verhaltensdaten zeigten, führte die Veränderung der Vorhersagbarkeit der korrekten Reaktionsrichtung, unabhängig von der Störung einer motorischen Enkodierungsstrategie, zu langsameren Verarbeitungszeiten (siehe Abschnitt 5.2). Dies könnte durch verstärkte Analyseprozesse des visuellen Displays erklärt werden, da durch die experimentelle Manipulation die Zielfelder genauer inspiziert werden müssen. Insbesondere ermöglicht die Kontrollaufgabe CRT die Analyseprozesse abzuschätzen. Hier konnten durch die experimentelle Manipulation verursachte Veränderungen in der Hirnaktivierung u.a. im posterioren parietalen Kortex gefunden werden. Auch in der CMT, in der es durch die experimentelle Manipulation zu keiner Veränderung der angewendeten Enkodierungsstrategie kommt, zeigten sich im Kleinhirn Bereiche, die zusätzlich aktiviert wurden. In Tabelle 22 sind die Areale aufgelistet, die wahrscheinlich den zusätzlichen Prozessen durch die experimentelle Manipulation zugeordnet werden können. Dies sind die Ergebnisse der Kontraste der CRT und der CMT, in denen die Hirnaktivierungsmuster der variablen mit der konstanten Zieltastenanordnung verglichen werden. Die CDRT wird hier nicht aufgeführt, da die veränderte Zieltastenanordnung in der CDRT zu einem Wechsel der Enkodierungsstrategie führt, die sich auf die Hirnaktivierung auswirkt. Es zeigte sich für die zusätzlichen Prozesse durch die experimentelle Manipulation Aktivierung im posterioren parietalen Kortex, im Kleinhirn und in Arealen des visuellen Assoziationskortex (BA 18/19) bzw. im primären visuellen Kortex (BA 17) (siehe Tabelle 22).

Tabelle 22: Zusammenfassung der Ergebnisse der ROI-Analyse und der explorativen Analyse für die experimentelle Manipulation in der CRT und der CMT. Die CDRT wird hier nicht mit aufgelistet, da die experimentelle Manipulation hier im Gegensatz zu den anderen Aufgaben zu einem Wechsel der Enkodierungsstrategie führt, die sich wie bereits gezeigt auch auf die Hirnaktivierung auswirkt. Aktivierungstrends werden in Klammern dargestellt.

Kontraste: variable konstante Zielfeld- anordnung	>	DLPFC	Prä- motor- ischer Kortex	PPC	Kleinhirn	BA 18/19 BA 17
CRT		(bilateral)	-	links + (rechts)	-	bilateral
CMT		-	(links)	(links)	bilateral	-

Auch in der Interaktion zwischen der N-Back-Aufgabe (CMT und CDRT) und der Vorhersagbarkeit der Zielfeldpositionen (50% und 100%) zeigte sich in der exploratorischen Ganzkopfanalyse Aktivierungen im linken primären visuellen Kortex und bilateral im visuellen Assoziationskortex. Dies weist darauf hin, dass sich eine zusätzliche Aktivierung des visuellen Systems abhängig von der Art der 1-Back-Aufgabe beobachten lässt. Interessant ist, dass für die Interaktion ein Aktivierungstrend im linken DLPFC gezeigt werden konnte. Der DLPFC ist beteiligt an Aufgaben, die mit einer sensorischen Enkodierungsstrategie gelöst werden, jedoch nicht an Aufgaben, die mit einer motorischen Strategie gelöst werden (siehe Abschnitt 5.2). Eine Interaktion in diesem Areal verdeutlicht, dass die experimentelle Manipulation in einer der N-Back-Aufgabe zu einem Wechsel der Enkodierungsstrategie führt, wohingegen in der anderen keine Veränderung der Strategie erfolgt.

5.4 Zusammenfassung, Schlussfolgerungen und Ausblick

In der vorliegenden Studie wurden die Auswirkungen der Verwendung unterschiedlicher Enkodierungsstrategien in den N-Back-Aufgaben CDRT und CMT auf ihre neuronalen Korrelate untersucht. Hierbei wurden aufgrund von Vorbefunden die Verwendung einer motorischen Enkodierungsstrategie in der CDRT mit entsprechenden Hirnaktivierungen in Arealen der motorischen Präparation und die Verwendung einer sensorischen Strategie in der CMT mit entsprechenden Hirnaktivierungen in Arealen des verbalen oder des spatialen Arbeitsgedächtnisses vermutet. Die vorliegende Studie konnte sowohl in den Verhaltensdaten als auch in

den Hirnaktivierungsmustern die aufgestellten Hypothesen im Wesentlichen bestätigen und bekräftigt somit die These, dass in den beiden N-Back-Aufgaben unterschiedliche Enkodierungsstrategien verwendet werden. In der CDRT kann und wurde, soweit möglich, eine motorische Strategie angewendet, wohingegen in der CMT eine sensorische Strategie angewendet wurde. In einem weiteren Schritt wurden die Veränderungen der neuronalen Korrelate der N-Back-Aufgaben durch eine experimentelle Manipulation untersucht. Die experimentelle Manipulation verhinderte die Verwendung einer motorischen Strategie, indem die Zieltastenpositionen zufällig variierten und somit nicht mehr vorhersagbar waren. Es konnte gezeigt werden, dass die Manipulation in der CMT zu keiner Veränderung der Strategie führte, wohingegen in der CDRT die Strategie zu einer sensorischen gewechselt werden musste.

Für die Aufgabe mit vermuteter motorischer Enkodierungsstrategie fanden sich im Vergleich zur Kontrollaufgabe schwerpunktmäßig Aktivierungen in Arealen der motorischen Präparation wie dem prämotorischen Kortex und dem dorsalen Cingulum inklusive SMA. In Tabelle 23 sind die Ergebnisse der Kontraste dargestellt, die für die motorische Enkodierungsstrategie relevant sind. Beim Vergleich zwischen sensorischer und motorischer Strategie fand sich in keinen Arealen eine höhere Aktivierung in der motorischen Strategie. Dies war auch so zu erwarten, da sich die Areale der motorischen Strategie komplett mit den Arealen der sensorischen Strategie überlappen. Die gefundenen Hirnaktivierungsmuster sprechen für die Speicherung der für die Antwort benötigten Information in Form einer Repräsentation der motorischen Reaktion.

Tabelle 23: Zusammenfassung der Ergebnisse der ROI-Analyse und der explorativen Analyse für die motorische Enkodierungsstrategie. In Klammern sind Aktivierungstrends angegeben.

Kontraste:	Prä-motorischer Kortex	Posteriorer parietaler Kortex (PPC)	Cingulum/SMA	Frontaler Pol	Sonstige
Motorische Strategie in der CDRT > Kontroll-aufgabe CRT	bilateral	(bilateral)	bilateral	-	-
Motorische Strategie in der CDRT > Sensorische Strategie in der CMT	-	-	-	-	-
Motorische Strategie in der CDRT > Sensorische Strategie in der CDRT mit variabler Anordnung	-	-	(bilateral)	bilateral	BA 39 links BA 11 rechts
<p><u>Zusammenfassung der Areale der motorische Enkodierungsstrategie:</u> Bilateral im prämotorischen Kortex und bilateral im dorsalen Cingulum/SMA</p>					

In Tabelle 24 sind die Ergebnisse der für die sensorische Strategie relevanten Kontraste aufgelistet. Zusammenfassend zeigten sich Aktivierungen im Netzwerk des verbalen Arbeitsgedächtnisses wie u.a. im DLPFC, im prämotorischen Kortex, im posterioren parietalen Kortex, im dorsalen Cingulum und im linken ventrolateralen PFC. Folglich scheint die Information in der sensorischen Enkodierungsstrategie als Repräsentation des Stimulus selber, in diesem Fall als Wort, gespeichert zu werden.

Tabelle 24: Zusammenfassung der Ergebnisse der ROI-Analyse und der explorativen Analyse für die sensorische Enkodierungsstrategie. In Klammern sind Aktivierungstrends angegeben.

Kontraste:	DL PFC	Prä-motor. Kortex	PPC	Cingulum/SMA	VL PFC	Kleinhirnen	BA 18/19 BA 17	BA 37 BA 39
Sensorische Strategie in der CMT > Kontrollaufgabe CRT	bilateral	links + (rechts)	links	(links)	links	-	links	links
Sensorische Strategie in der CMT > Motorische Strategie in der CDRT	links	-	-	-	(links)	-	rechts	-
Sensorische Strategie in der CDRT mit variabler Anordnung > Motorische Strategie in der CDRT	bilateral	bilateral	bilateral	(rechts)	links	bilateral	bilateral	bilateral

Zusammenfassung der Areale der sensorische Enkodierungsstrategie:
Bilateral im DLPFC, bilateral im prämotorischen Kortex, bilateral im posterioren parietalen Kortex (PPC), links im ventrolateralen PFC und bilateral im visuellen Assoziationskortex (BA 17/18/19)

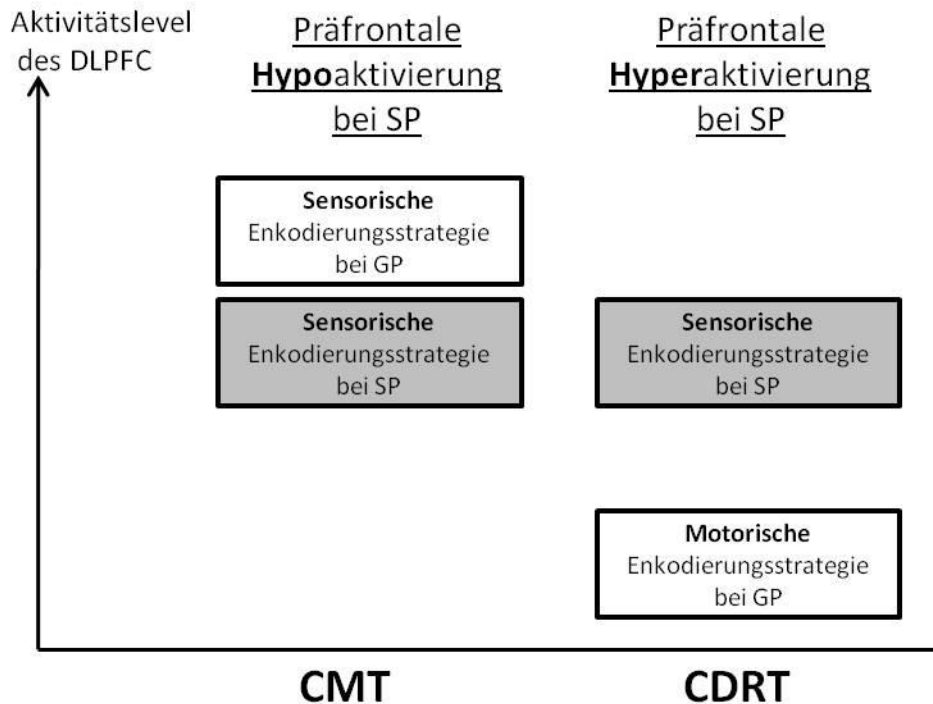
Es wäre aufschlussreich zu untersuchen, ob sich die gefundenen Unterschiede zwischen den Enkodierungsstrategien in den neuronalen Korrelaten der CMT und der CDRT auch bei höherer Arbeitsgedächtnisbelastung zeigen lassen, wenn sich anhand des Lösungsverhaltens die Verwendung unterschiedlicher Enkodierungsstrategien vermuten lassen. Hierfür wären Studien interessant, die die 2- oder 3-Back-Varianten der Aufgaben CMT und CDRT miteinander vergleichen.

Die Idee der vorliegenden Studie entstand aus einer Studie, in der beobachtet wurde, dass sich schizophrene erkrankte Personen und gesunden Probanden bei der Bearbeitung der N-Back-Aufgaben CDRT und CMT deutlich im Lösungsverhalten unterscheiden. Beide Aufgaben wurden von den schizophrene erkrankten Personen im Vergleich zu den gesunden Probanden langsamer und mit einer höheren Fehlerrate gelöst. Interessanterweise waren die Unterschiede im Lösungsverhalten zwischen den

beiden Aufgabentypen CDRT und CMT in der Gruppe der schizophren erkrankten Personen kaum vorhanden, wohingegen sie in der Gruppe der gesunden Probanden deutlich bestanden (Krieger et al., 2005). Ein wichtiger Unterschied zwischen den Aufgaben, der auch zur Aufklärung dieser Befunde beitragen könnte, sind die möglichen Lösungsstrategien. Das in der Studie von Krieger beobachtete Lösungsverhalten der schizophren erkrankten Personen in den N-Back-Aufgaben CDRT und CMT konnte in der vorliegenden Studie durch eine experimentelle Manipulation simuliert werden. Die experimentelle Manipulation führte dazu, dass die Probanden für die Lösung der CDRT nicht die schnellere und akkuratere motorische Enkodierungsstrategie verwenden konnten. Sie wechselten stattdessen zu einer sensorischen Strategie wie die Verhaltensdaten und die neuronalen Korrelate zeigten. Somit könnten die Verhaltensdaten der schizophren erkrankten Personen durch die Verwendung einer sensorischen Enkodierungsstrategie in einer Aufgabe (CDRT), in der eine motorische Strategie möglich wäre, erklärt werden. Es lässt sich vermuten, dass schizophrene erkrankte Personen zum Teil nicht in der Lage sind, in der CDRT die schnellere und akkuratere motorische Lösungsstrategie anzuwenden. Dies wiederum könnte widersprüchliche Befunde in den neuronalen Korrelaten von N-Back-Aufgaben bei schizophren erkrankten Personen erklären. Wie in Abschnitt 1.4.2 gezeigt wurde, zeigen Arbeitsgedächtnisstudien sowohl frontale Hyper- als auch Hypoaktivierungen bei schizophren erkrankten Personen, u.a. im DLPFC. In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass sich die neuronalen Korrelate der beiden Enkodierungsstrategien u.a. im DLPFC unterscheiden. Im DLPFC konnte Aktivierung in Bedingungen, die mit einer sensorischen Enkodierungsstrategie gelöst werden mussten, gefunden werden. Im Gegensatz dazu konnte keine Beteiligung des DLPFC nachgewiesen werden, wenn eine motorische Enkodierungsstrategie möglich war und laut der Verhaltensdaten auch angewendet wurde. Auch konnte für den linken DLPFC ein Interaktionstrend zwischen dem Aufgabentyp und der Art der Vorhersagbarkeit der korrekten Reaktionsrichtung gezeigt werden. Wenn man nun davon ausgeht, dass schizophrene erkrankte Personen nicht in der Lage sind die schnellere und akkuratere motorische Enkodierungsstrategie zu verwenden, führt dieses in den gleichen Aufgaben zu unterschiedlichen Hirnaktivierungen beim Vergleich zwischen den Gruppen.

In Abb. 5-1 ist dargestellt, wie beim Vergleich zwischen gesunden und schizophren erkrankten Probanden durch die Verwendung unterschiedlicher Enkodierungsstrategien in der CDRT und gleicher Strategien in der CMT eine präfrontale Hypo- bzw. Hyperaktivierung zustande kommen könnte. In der CMT, in der beide Gruppen eine sensorische Enkodierungsstrategie anwenden, die u.a. den

DLPFC als neuronales Korrelat hat, zeigen schizophren erkrankte Personen eine präfrontale Hypoaktivierung durch eine Dysfunktion des präfrontalen Kortex, die sich u.a. in einer höheren Fehlerrate widerspiegelt. Dies ist im Einklang mit den Ergebnissen der Studien von Mendrek und Mitarbeiter, von Perlstein und Mitarbeitern sowie von Menon und Mitarbeitern, die auch in der CMT eine höhere Fehlerrate und eine Hypoaktivierung des DLPFC bei schizophren erkrankten Personen im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe fanden (Mendrek et al., 2004; Perlstein et al., 2001; Menon et al., 2001). Im Gegensatz zur CMT sind in der CDRT verschiedene Enkodierungsstrategien möglich. Gesunde Probanden verwenden vermutlich eine motorische Enkodierungsstrategie, die eine geringere Aktivierung im DLPFC bewirkt, wohingegen es Hinweise gibt, dass schizophren erkrankte Personen die sensorische Strategie anwenden, die u.a. den DLPFC aktiviert. Im Vergleich der Gruppen könnte sich somit in der CDRT eine präfrontale Hyperaktivierung der schizophren erkrankten Personen beobachten lassen (wie z.B. in der Studie von Callicott et al., 2000 und in der von Jansma et al., 2004). Die Hyperaktivierung wäre jedoch nicht durch eine Dysfunktion in dorsolateralen präfrontalen Arealen sondern vielmehr durch den Einsatz einer sensorischen Enkodierungsstrategie im Kontrast zu einer motorischen Enkodierungsstrategie der gesunden Kontrollpersonen erklärbar.



5-1 Erklärungsmodell für die präfrontale Hypo- und Hyperaktivierung von schizophren erkrankten Personen (SP) im Vergleich zu gesunden Probanden (GP) in zwei verschiedenen N-Back-Aufgaben (CMT und CDRT). In dem Modell wird deutlich, dass die präfrontale Hyper- bzw. Hypoaktivierung davon abhängt, ob gesunde und schizophren erkrankte Probanden die gleiche Strategie anwenden (wie z.B. in der CMT) oder unterschiedliche Strategien (wie z.B. in der CDRT).

Die beobachteten Unterschiede im Lösungsverhalten der beiden N-Back-Aufgaben konnten in einer Studie mit ersterkrankten, neuroleptika-naiven Patienten gezeigt werden. Fraglich ist, ob sich das beobachtete Verhalten auch auf Vorbehandelte oder schizophren erkrankte Personen in Remission oder mit Residuum übertragen lässt. Diese Subgruppen könnten durchaus die adäquatere motorische Strategie wählen. Schizophren erkrankte Personen könnten somit in der gleichen Aufgabe abhängig vom Stadium der Erkrankung unterschiedliche Lösungsstrategien wählen. Dies könnte zu einer Heterogenität von Studienergebnissen führen, da sich die angewendete Strategie, wie in der aktuellen Studie gezeigt, auf die Hirnaktivierungsmuster auswirkt.

Zukünftige Studien sollten zeigen, ob sich die vermutete Verwendung unterschiedlicher Enkodierungsstrategien in Studien mit anderen Subgruppen schizophren erkrankten Personen bestätigen lassen und ob die Heterogenität der Forschungsergebnisse mit bildgebenden Verfahren in der schizophrenen Kognitionsforschung zumindest zum Teil durch die Verwendung unterschiedlicher Enkodierungsstrategien und damit verbundener Unterschiede in den zerebralen Aktivierungsmustern auflösen lassen.

Abkürzungsverzeichnis

AAL – Anatomic Automatic Labeling

BA – Brodman-Areal

BOLD – Blood Oxygen Level Dependency

CDRT – Continous-Delayed-Response-Task

CMT - Continous-Matching-Task

CRT – Choice-Reaction-Task

DLPFC – dorsolateraler präfrontaler Kortex

Fix – Die Zielfeldpositionen blieben kostant.

fMRT – funktionelle Magnetresonanztomographie

HRF – Hemodynamic Response Function

Var – Die Zielfeldpositionen variierten zufällig.

VLPFC – ventrolateraler präfrontaler Kortex

PFC- präfrontaler Kortex

PPC- posteriorer parietaler Kortex

ROI – Region Of Interest

SMA – supplementär-motorisches Areal

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1-1: Das Mehrkomponenten-Modell des Arbeitsgedächtnisses von Baddeley (modifiziert nach Baddeley, 2010)	3
Abb. 1-2 Der ‚ <i>Perception-Action-Cycle</i> ‘ von Fuster (Fuster, 2000a). Rot kennzeichnet in der Abbildung das exekutive Gedächtnis und blau das Wahrnehmungsgedächtnis.....	6
1-3 Überblick über die Brodman-Areale, links laterale Oberfläche, rechts mediale (Strotzer, 2009)	9
1-4 Modell zum Ablauf von Arbeitsgedächtnisprozessen, zum Teil mit neuronalen Korrelaten (Smith et al., 1997).....	13
1-5 Ausgewählte Gehirnschnitte mit Hirnaktivierungen der Metaanalyse von N-Back-Aufgaben mit a) verbalen Stimuli und non-verbalen (b) Objekte und c) Positionen) (modifiziert nach Owen 2005).....	20
1-6 Beispiele a) einer 2-Back-CMT (Smith et al., 1999) und b) einer 0- und 2-Back-CDRT (Callicott et al., 1999).....	25
1-7 Mittlere Reaktionszeiten gesunder Probanden in einer <i>Simple-Reaction-Task</i> , in einer <i>Stimulus-Discrimination-Task</i> , in einer <i>Choice-Reaktion-Task</i> und in den 1-back-Aufgaben CDRT und CMT (Krieger et al., 2005)	27
1-8 Mittelwerte der Reaktionszeiten in den Aufgaben <i>Simple-Reaction-Task (SRT)</i> , <i>Stimulus-Discrimination-Task (SDT)</i> , <i>Choice-Reaktion-Task (CRT)</i> und in den 1-back-Aufgaben CDRT und CMT (Lis et al., 2011)..	28
1-9 Zwei Modelle zur Reaktion des DLPFC auf Arbeitsgedächtnisbeanspruchung (Callicott et al., 2003)	33
1-10 Paradigma von Quintana und Kollegen (Quintana et al., 2003)	34
1-11 Mittelwerte der Reaktionszeiten der schizophren erkrankten Patienten (in rot) und der gesunden Vergleichsprobanden (in blau) abhängig vom Aufgabentyp in der Studie von Krieger und Kollegen (Krieger et al., 2005)	36
2-1 Ablauf einer Match- und einer NonMatch-Aufgabe in einer Studie von Curtis und Kollegen (Curtis et al., 2004).	42
3-1 Beispielverlauf der CRT-Aufgabe (mit konstanter Zielfeldanordnung). Die roten Quadrate markieren die korrekten Antworten.	52
3-2 Beispielverlauf der CDRT-Aufgabe (mit konstanter Zielfeldanordnung). Die roten Quadrate markieren die korrekten Antworten.	53
3-3 Beispielverlauf der CMT-Aufgabe (mit konstanter Zielfeldanordnung). Die roten Quadrate markieren die korrekten Antworten.	54
3-4 Beispielverlauf der CDRT mit variabler Zielfeldanordnung (<i>varCDRT</i>)	55
3-5 Der Ruhe-, Start- und ein Beispiel eines Stimulusbildschirms (von links nach rechts).....	59

3-6 Ablauf einer Aufgabe.....	60
4-1 Mittelwerte und Standardfehler des prozentualen Anteils korrekter Reaktionen in Abhängigkeit vom Aufgabentyp (CRT, CDRT, CMT) und der Zielfeldanordnung (fix, var).....	69
4-2 Mittelwerte und Standardfehler der Verarbeitungszeiten in Abhängigkeit vom Aufgabentyp (CRT, CDRT, CMT) und der Zielfeldanordnung (fix, var)	71
4-3 Hirnaktivierungen der explorativen Ganzkopfanalyse der Kontraste a) $fixCDRT > fixCRT$ und b) $fixCMT > fixCRT$, $p(uncorr) < 0,001$	72
4-4 Signifikante Ergebnisse der explorativen Ganz-Kopf-Analyse des Kontrastes $fixCMT > fixCDRT$ mit $p(uncorr) < 0,001$	75
4-5 Signifikante Ergebnisse der explorativen Ganz-Kopf-Analyse der Kontraste a) $varCRT > fixCRT$, b) $varCDRT > fixCRT$ sowie $varCDRT < fixCDRT$ und c) $varCMT > fixCMT$ mit $p(uncorr) < 0,001$	77
4-6 Signifikante Ergebnisse der explorativen Ganz-Kopf-Analyse des Interaktionskontrastes: Zielfeldanordnung (fix, var) * Aufgabentyp (CDRT, CMT) mit $p(uncorr) < 0,001$	79
5-1 Erklärungsmodell für die präfrontale Hypo- und Hyperaktivierung von schizophren erkrankten Personen (SP) im Vergleich zu gesunden Probanden (GP) in zwei verschiedenen N-Back-Aufgaben (CMT und CDRT).....	101

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Die acht häufigsten Areale mit Angabe der relativen Häufigkeit des Vorkommens, getrennt nach linker und rechter Hemisphäre (R- rechte Hemisphäre, L- linke Hemisphäre) (modifiziert nach Lloyd, 13.01.2007)	10
Tabelle 2: Ergebnisse der Metanalyse über 24 N-Back-Studien (Owen 2005).....	19
Tabelle 3: Auflistung der in der Metaanalyse gefundenen N-Back-Areale aufgeteilt nach verbalen Stimuli, Objekten und Positionen (Owen 2005).....	21
Tabelle 4: Aktivierung im DLPFC bei schizophren erkrankten Patienten in N-Back-Studien, sortiert nach Art der N-Back-Aufgabe (a) CDRT, b) CMT) (Modifizierte Tabelle nach Wolf et al., 2006).....	37
Tabelle 5: Übersicht über 21 N-Back-Studien (R - Aktivierung in der rechten Hemisphäre, L - in der linken Hemisphäre, B - bilaterale Aktivierung, X - Aktivierung) 45	
Tabelle 6: Untersuchte <i>Regions of Interest</i>	67
Tabelle 7: 2x3-ANOVA-Tabelle für die Akkuratheit des Lösungsverhaltens und die Verarbeitungszeit.	70
Tabelle 8: Ergebnisse der ROI-Analyse für die Kontraste a) <i>fixCDRT</i> > <i>fixCRT</i> und b) <i>fixCMT</i> > <i>fixCRT</i>	73
Tabelle 9: Signifikante Hirnaktivierungen in der Ganzkopfanalyse für den Kontrast <i>fixCDRT</i> > <i>fixCRT</i> , $p(\text{uncorr}) < 0,001$	74
Tabelle 10: Signifikante Hirnaktivierungen in der Ganzkopfanalyse für den Kontrast <i>fixCMT</i> > <i>fixCRT</i> , $p(\text{uncorr}) < 0,001$	74
Tabelle 11: Signifikante Ergebnisse der ROI-Analyse des Kontrastes <i>fixCMT</i> > <i>fixCDRT</i> mit $p < 0,05$. Zudem werden Trends mit $p < 0,10$ mit aufgeführt und durch eine kursive Schrift gekennzeichnet.	75
Tabelle 12: Signifikante Hirnaktivierungen in der Ganzkopfanalyse für den Kontrast <i>fixCMT</i> > <i>fixCDRT</i> , $p(\text{uncorr}) < 0,001$	76
Tabelle 13: Signifikante Ergebnisse der ROI-Analyse die Kontraste a) <i>varCRT</i> > <i>fixCRT</i> , b) <i>varCDRT</i> > <i>fixCDRT</i> , c) <i>varCDRT</i> < <i>fixCDRT</i> , d) <i>varCMT</i> > <i>fixCMT</i> und e) Interaktion <i>Zielfeldanordnung (fix, var) * Aufgabentyp (CDRT, CMT)</i> mit $p < 0,05$. Zudem werden Trends mit $p < 0,10$ mit aufgeführt und durch eine kursive Schrift gekennzeichnet.....	80
Tabelle 14: Signifikante Ergebnisse der explorativen Ganzkopfanalyse des Kontrastes <i>varCRT</i> > <i>fixCRT</i> , $p(\text{uncorr}) < 0,001$	81
Tabelle 15: Signifikante Hirnaktivierungen der Ganzkopfanalyse für den Kontrast <i>varCDRT</i> > <i>fixCDRT</i> mit $p(\text{uncorr}) < 0,001$	81
Tabelle 16: Signifikante Hirnaktivierungen der Ganzkopfanalyse für den Kontrast <i>varCDRT</i> < <i>fixCDRT</i> , $p(\text{uncorr}) < 0,001$	82

Tabelle 17: Signifikante Hirnaktivierungen der Ganzkopfanalyse für den Kontrast <i>varCMT > fixCMT</i> , $p(\text{uncorr}) < 0,001$	82
Tabelle 18: Signifikante Hirnaktivierungen der Ganzkopfanalyse für den Interaktionskontrast <i>Zielfeldanordnung (fix, var) * Aufgabentyp (CDRT, CMT)</i> , $p(\text{uncorr}) < 0,001$	82
Tabelle 19: Gegenüberstellung der Hypothesen und der Ergebnisse aus der ROI-Analyse und in der letzten Zeile die aus der explorativen Ganz-Kopf-Analyse des Vergleiches zwischen CDRT und CMT. Es wurden die Kontraste <i>fixCDRT > fixCMT</i> („CDRT > CMT“) und <i>fixCMT > fixCDRT</i> („CMT > CDRT“) betrachtet.	88
Tabelle 20: Gegenüberstellung der Hypothesen und der Ergebnisse aus der ROI-Analyse und in der letzten Zeile die aus der explorativen Ganz-Kopf-Analyse der Kontraste <i>fixCDRT > fixCRT</i> („CDRT“) und <i>fixCMT > fixCRT</i> („CMT“).	89
Tabelle 21: Auswirkungen der experimentellen Manipulation auf die Hirnaktivierungen der Aufgabe CDRT und CMT. Aufgelistet sind die Hypothesen sowie die Ergebnisse der ROI- und der Ganzkopfanalyse der Kontraste <i>varCDRT > fixCDRT</i> und <i>varCMT > fixCMT</i>	93
Tabelle 22: Zusammenfassung der Ergebnisse der ROI-Analyse und der explorativen Analyse für die experimentelle Manipulation in der CRT und der CMT.	95
Tabelle 23: Zusammenfassung der Ergebnisse der ROI-Analyse und der explorativen Analyse für die motorische Enkodierungsstrategie. In Klammern sind Aktivierungstrends angegeben.	97
Tabelle 24: Zusammenfassung der Ergebnisse der ROI-Analyse und der explorativen Analyse für die sensorische Enkodierungsstrategie. In Klammern sind Aktivierungstrends angegeben.	98

Literaturverzeichnis

- Aleman, A., Hijman, R., Haan, E. H. de & Kahn, R. S. (1999). Memory impairment in schizophrenia: a meta-analysis. *Am J Psychiatry*, 156 (9), 1358-1366.
- Annett, M. (1967). The binomial distribution of right, mixed and left handedness. *Q J Exp Psychol*, 19 (4), 327-333.
- Artiges, E., Salamé, P., Recasens, C., Poline, J. B., Attar-Levy, D., La Raillère, A. de et al. (2000). Working memory control in patients with schizophrenia: a PET study during a random number generation task. *Am J Psychiatry*, 157 (9), 1517-1519.
- Awh, E. & Jonides, J. (2001). Overlapping mechanisms of attention and spatial working memory. *Trends Cogn. Sci. (Regul. Ed.)*, 5 (3), 119-126.
- Awh, E. Jonides J. Smith E. E. Schumacher E. H. Koeppel R. A. Katz S. (1996). Dissociation of storage and rehearsal in verbal working memory: evidence from PET. *Psychological Science* (7(1)), 25-31.
- Baddeley. (2000). The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends Cogn. Sci. (Regul. Ed.)*, 4 (11), 417-423.
- Baddeley, A. (1996). The fractionation of working memory. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 93 (24), 13468-13472.
- Baddeley, A. D. (2001). Is working memory still working? *Am Psychol*, 56 (11), 851-864.
- Baddeley, A. (2003). Working memory and language: an overview. *J Commun Disord*, 36 (3), 189-208.
- Baddeley, A. (2010). Working memory. *Curr. Biol.*, 20 (4), R136-40. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.cub.2009.12.014.
- Bamiou, D.-E., Musiek, F. E. & Luxon, L. M. (2003). The insula (Island of Reil) and its role in auditory processing. Literature review. *Brain Res. Brain Res. Rev.*, 42 (2), 143-154.
- Barch, D. M. (2006). What can research on schizophrenia tell us about the cognitive neuroscience of working memory? *Neuroscience*, 139 (1), 73-84. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.neuroscience.2005.09.013.
- Barch, D. M., Braver, T. S., Nystrom, L. E., Forman, S. D., Noll, D. C. & Cohen, J. D. (1997). Dissociating working memory from task difficulty in human prefrontal cortex. *Neuropsychologia*, 35 (10), 1373-1380.

Barch, D. M., Carter, C. S., Braver, T. S., Sabb, F. W., MacDonald, A., Noll, D. C. et al. (2001). Selective deficits in prefrontal cortex function in medication-naive patients with schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*, 58 (3), 280-288.

Barch, D. M., Sheline, Y. I., Csernansky, J. G. & Snyder, A. Z. (2003). Working memory and prefrontal cortex dysfunction: specificity to schizophrenia compared with major depression. *Biol. Psychiatry*, 53 (5), 376-384.

Bauer, R. H. & Fuster, J. M. (1976). Delayed-matching and delayed-response deficit from cooling dorsolateral prefrontal cortex in monkeys. *J Comp Physiol Psychol*, 90 (3), 293-302.

Bilder, R. M., Goldman, R. S., Robinson, D., Reiter, G., Bell, L., Bates, J. A. et al. (2000). Neuropsychology of first-episode schizophrenia: initial characterization and clinical correlates. *Am J Psychiatry*, 157 (4), 549-559.

Bor, D., Cumming, N., Scott, C. E. L. & Owen, A. M. (2004). Prefrontal cortical involvement in verbal encoding strategies. *Eur. J. Neurosci.*, 19 (12), 3365-3370. Verfügbar unter: doi:10.1111/j.1460-9568.2004.03438.x.

Bor, D., Duncan, J., Wiseman, R. J. & Owen, A. M. (2003). Encoding strategies dissociate prefrontal activity from working memory demand. *Neuron*, 37 (2), 361-367.

Braver, T. S., Cohen, J. D., Nystrom, L. E., Jonides, J., Smith, E. E. & Noll, D. C. (1997). A parametric study of prefrontal cortex involvement in human working memory. *Neuroimage*, 5 (1), 49-62. Verfügbar unter: doi:10.1006/nimg.1996.0247.

Brébion, G., Amador, X., Smith, M. J. & Gorman, J. M. (1998). Memory impairment and schizophrenia: the role of processing speed. *Schizophr. Res.*, 30 (1), 31-39.

Brébion, G., Smith, M. J., Gorman, J. M., Malaspina, D., Sharif, Z. & Amador, X. (2000). Memory and schizophrenia: differential link of processing speed and selective attention with two levels of encoding. *J Psychiatr Res*, 34 (2), 121-127.

Bruder, G. E., Keilp, J. G., Xu, H., Shikhman, M., Schori, E., Gorman, J. M. et al. (2005). Catechol-O-methyltransferase (COMT) genotypes and working memory: associations with differing cognitive operations. *Biol. Psychiatry*, 58 (11), 901-907. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.biopsych.2005.05.010.

Buchsbaum, B. R. & D'Esposito, M. (2008). The search for the phonological store: from loop to convolution. *J Cogn Neurosci*, 20 (5), 762-778. Verfügbar unter: doi:10.1162/jocn.2008.20501.

- Callicott, J. H., Bertolino, A., Mattay, V. S., Langheim, F. J., Duyn, J., Coppola, R. et al. (2000). Physiological dysfunction of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia revisited. *Cereb. Cortex*, 10 (11), 1078-1092.
- Callicott, J. H., Mattay, V. S., Bertolino, A., Finn, K., Coppola, R., Frank, J. A. et al. (1999). Physiological characteristics of capacity constraints in working memory as revealed by functional MRI. *Cereb. Cortex*, 9 (1), 20-26.
- Callicott, J. H., Ramsey, N. F., Tallent, K., Bertolino, A., Knable, M. B., Coppola, R. et al. (1998). Functional magnetic resonance imaging brain mapping in psychiatry: methodological issues illustrated in a study of working memory in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 18 (3), 186-196. Verfügbar unter: doi:10.1016/S0893-133X(97)00096-1.
- Callicott, J. H., Egan, M. F., Mattay, V. S., Bertolino, A., Bone, A. D., Verchinski, B. et al. (2003). Abnormal fMRI response of the dorsolateral prefrontal cortex in cognitively intact siblings of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 160 (4), 709-719.
- Callicott, J. H., Mattay, V. S., Verchinski, B. A., Marenco, S., Egan, M. F. & Weinberger, D. R. (2003). Complexity of prefrontal cortical dysfunction in schizophrenia: more than up or down. *Am J Psychiatry*, 160 (12), 2209-2215.
- Cannon, T. D., Glahn, D. C., Kim, J., van Erp, T. G. M., Karlsgodt, K., Cohen, M. S. et al. (2005). Dorsolateral prefrontal cortex activity during maintenance and manipulation of information in working memory in patients with schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*, 62 (10), 1071-1080. Verfügbar unter: doi:10.1001/archpsyc.62.10.1071.
- Carlson, S., Martinkauppi, S., Rämä, P., Salli, E., Korvenoja, A. & Aronen, H. J. (1998). Distribution of cortical activation during visuospatial n-back tasks as revealed by functional magnetic resonance imaging. *Cereb. Cortex*, 8 (8), 743-752.
- Carpenter, P. A., Just, M. A. & Reichle, E. D. (2000). Working memory and executive function: evidence from neuroimaging. *Curr. Opin. Neurobiol.*, 10 (2), 195-199.
- Carter, C., Robertson, L., Nordahl, T., Chaderjian, M., Kraft, L. & O'Shara-Celaya, L. (1996). Spatial working memory deficits and their relationship to negative symptoms in unmedicated schizophrenia patients. *Biol. Psychiatry*, 40 (9), 930-932. Verfügbar unter: doi:10.1016/S0006-3223(96)00350-2.
- Casey, B. J., Cohen, J. D., O'Craven, K., Davidson, R. J., Irwin, W., Nelson, C. A. et al. (1998). Reproducibility of fMRI results across four institutions using a spatial working memory task. *Neuroimage*, 8 (3), 249-261. Verfügbar unter: doi:10.1006/nimg.1998.0360.

Chen, S. H. Annabel & Desmond, J. E. (2005). Cerebrocerebellar networks during articulatory rehearsal and verbal working memory tasks. *Neuroimage*, 24 (2), 332-338. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.neuroimage.2004.08.032.

Cohen, J. D., Perlstein, W. M., Braver, T. S., Nystrom, L. E., Noll, D. C., Jonides, J. et al. (1997). Temporal dynamics of brain activation during a working memory task. *Nature*, 386 (6625), 604-608. Verfügbar unter: doi:10.1038/386604a0.

Cohen J.D., F. S. F. Braver T. Casey B. J. Servan-Schreiber D. & Noll D. (1994). Activation of prefrontal cortex in a non-spatial working memory task with functional MRI. *Human Brain Mapping* (1), 293-304.

Collette, F. & van der Linden, M. (2002). Brain imaging of the central executive component of working memory. *Neurosci Biobehav Rev*, 26 (2), 105-125.

Conklin, H. M., Curtis, C. E., Calkins, M. E. & Iacono, W. G. (2005). Working memory functioning in schizophrenia patients and their first-degree relatives: cognitive functioning shedding light on etiology. *Neuropsychologia*, 43 (6), 930-942. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.neuropsychologia.2004.09.013.

Cornette, L., Dupont, P., Bormans, G., Mortelmans, L. & Orban, G. A. (2001a). Separate neural correlates for the mnemonic components of successive discrimination and working memory tasks. *Cereb. Cortex*, 11 (1), 59-72.

Cornette, L., Dupont, P., Salmon, E. & Orban, G. A. (2001b). The neural substrate of orientation working memory. *J Cogn Neurosci*, 13 (6), 813-828. Verfügbar unter: doi:10.1162/08989290152541476.

Courtney, S. M., Petit, L., Haxby, J. V. & Ungerleider, L. G. (1998b). The role of prefrontal cortex in working memory: examining the contents of consciousness. *Philos. Trans. R. Soc. Lond., B, Biol. Sci.*, 353 (1377), 1819-1828. Verfügbar unter: doi:10.1098/rstb.1998.0334.

Courtney, S. M., Petit, L., Maisog, J. M., Ungerleider, L. G. & Haxby, J. V. (1998a). An area specialized for spatial working memory in human frontal cortex. *Science*, 279 (5355), 1347-1351.

Courtney, S. M., Ungerleider, L. G., Keil, K. & Haxby, J. V. (1997). Transient and sustained activity in a distributed neural system for human working memory. *Nature*, 386 (6625), 608-611. Verfügbar unter: doi:10.1038/386608a0.

Curtis, C. E. & D'Esposito, M. (2003). Persistent activity in the prefrontal cortex during working memory. *Trends Cogn. Sci. (Regul. Ed.)*, 7 (9), 415-423.

- Curtis, C. E., Rao, V. Y. & D'Esposito, M. (2004). Maintenance of spatial and motor codes during oculomotor delayed response tasks. *J. Neurosci.*, 24 (16), 3944-3952. Verfügbar unter: doi:10.1523/JNEUROSCI.5640-03.2004.
- Della Sala, S., Gray, C., Baddeley, A., Allamano, N. & Wilson, L. (1999). Pattern span: a tool for unwelding visuo-spatial memory. *Neuropsychologia*, 37 (10), 1189-1199.
- Derrfuss, J., Brass, M. & Cramon, D. Yves von. (2004). Cognitive control in the posterior frontolateral cortex: evidence from common activations in task coordination, interference control, and working memory. *Neuroimage*, 23 (2), 604-612. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.neuroimage.2004.06.007.
- Desmond, J. E., Gabrieli, J. D., Wagner, A. D., Ginier, B. L. & Glover, G. H. (1997). Lobular patterns of cerebellar activation in verbal working-memory and finger-tapping tasks as revealed by functional MRI. *J. Neurosci.*, 17 (24), 9675-9685.
- D'Esposito, M., Aguirre, G. K., Zarahn, E., Ballard, D., Shin, R. K. & Lease, J. (1998). Functional MRI studies of spatial and nonspatial working memory. *Brain Res Cogn Brain Res*, 7 (1), 1-13.
- D'Esposito, M., Detre, J. A., Alsop, D. C., Shin, R. K., Atlas, S. & Grossman, M. (1995). The neural basis of the central executive system of working memory. *Nature*, 378 (6554), 279-281. Verfügbar unter: doi:10.1038/378279a0.
- D'Esposito, M., Postle, B. R., Ballard, D. & Lease, J. (1999). Maintenance versus manipulation of information held in working memory: an event-related fMRI study. *Brain Cogn*, 41 (1), 66-86. Verfügbar unter: doi:10.1006/brcg.1999.1096.
- D'Esposito, M., Postle, B. R. & Rypma, B. (2000). Prefrontal cortical contributions to working memory: evidence from event-related fMRI studies. *Exp Brain Res*, 133 (1), 3-11.
- Dobbins, I. G., Foley, H., Schacter, D. L. & Wagner, A. D. (2002). Executive control during episodic retrieval: multiple prefrontal processes subserve source memory. *Neuron*, 35 (5), 989-996.
- Donders, F. C. (1969). On the speed of mental processes. *Acta Psychol (Amst)*, 30, 412-431.
- Druzgal, T. J. & D'Esposito, M. (2001). Activity in fusiform face area modulated as a function of working memory load. *Brain Res Cogn Brain Res*, 10 (3), 355-364.
- Egan, M. F., Goldberg, T. E., Kolachana, B. S., Callicott, J. H., Mazzanti, C. M., Straub, R. E. et al. (2001). Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function

and risk for schizophrenia. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 98 (12), 6917-6922. Verfügbar unter: doi:10.1073/pnas.111134598.

Fiez, J. A., Raife, E. A., Balota, D. A., Schwarz, J. P., Raichle, M. E. & Petersen, S. E. (1996). A positron emission tomography study of the short-term maintenance of verbal information. *J. Neurosci.*, 16 (2), 808-822.

Fletcher, P. C., Shallice, T. & Dolan, R. J. (1998). The functional roles of prefrontal cortex in episodic memory. I. Encoding. *Brain*, 121 (Pt 7), 1239-1248.

Funahashi, S. (2001). Neuronal mechanisms of executive control by the prefrontal cortex. *Neurosci. Res.*, 39 (2), 147-165.

Funahashi, S. (2006). Prefrontal cortex and working memory processes. *Neuroscience*, 139 (1), 251-261. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.neuroscience.2005.07.003.

Fuster, J. M. (2000a). Executive frontal functions. *Exp Brain Res*, 133 (1), 66-70.

Fuster, J. M. (2002a). Frontal lobe and cognitive development. *Journal of Neurocytology* (31), 373-385.

Fuster, J. M. (2000b). Prefrontal neurons in networks of executive memory. *Brain Res. Bull.*, 52 (5), 331-336.

Fuster, J. M. (1993). Frontal lobes. *Curr. Opin. Neurobiol.*, 3 (2), 160-165.

Fuster, J. M. (2002b). Physiology of Executive Functions: The Perception-Action Cycle. In D. T. Stuss & R. T. Knight (Hrsg.), *Principles of frontal lobe function* (b, S. 96–108). Oxford: Oxford Univ. Press.

Gazzaniga, M. S, Ivry, R. B & Mangun, G. Ronald. (2002). *Cognitive neuroscience: The biology of the mind* (2. ed., internat. student ed.). New York, NY: Norton. Verfügbar unter: <http://www.gbv.de/dms/hebis-darmstadt/toc/116060069.pdf>.

Gevins, A. S., Bressler, S. L., Cutillo, B. A., Illes, J., Miller, J. C., Stern, J. et al. (1990). Effects of prolonged mental work on functional brain topography. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 76 (4), 339-350.

Glabus, M. F., Horwitz, B., Holt, J. L., Kohn, P. D., Gerton, B. K., Callicott, J. H. et al. (2003). Interindividual differences in functional interactions among prefrontal, parietal and parahippocampal regions during working memory. *Cereb. Cortex*, 13 (12), 1352-1361.

Glahn, D. C., Ragland, J. Daniel, Abramoff, A., Barrett, J., Laird, A. R., Bearden, C. E. et al. (2005). Beyond hypofrontality: a quantitative meta-analysis of functional

neuroimaging studies of working memory in schizophrenia. *Hum Brain Mapp*, 25 (1), 60-69. Verfügbar unter: doi:10.1002/hbm.20138.

Gold, J. M., Goldberg, R. W., McNary, S. W., Dixon, L. B. & Lehman, A. F. (2002). Cognitive correlates of job tenure among patients with severe mental illness. *Am J Psychiatry*, 159 (8), 1395-1402.

Goldman-Rakic, P. S. (1996). The prefrontal landscape: implications of functional architecture for understanding human mentation and the central executive. *Philos. Trans. R. Soc. Lond., B, Biol. Sci.*, 351 (1346), 1445-1453. Verfügbar unter: doi:10.1098/rstb.1996.0129.

Green, M. F. (1996). What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am J Psychiatry*, 153 (3), 321-330.

Green, M. F., Kern, R. S., Braff, D. L. & Mintz, J. (2000). Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the "right stuff"? *Schizophr Bull*, 26 (1), 119-136.

Gruber, O. (2001). Effects of domain-specific interference on brain activation associated with verbal working memory task performance. *Cereb. Cortex*, 11 (11), 1047-1055.

Gruber, O. & Cramon, D. Y. von. (2001). Domain-specific distribution of working memory processes along human prefrontal and parietal cortices: a functional magnetic resonance imaging study. *Neurosci. Lett.*, 297 (1), 29-32.

Gruber, O., Gruber, E. & Falkai, P. (2005). [Neural correlates of working memory deficits in schizophrenic patients. Ways to establish neurocognitive endophenotypes of psychiatric disorders]. *Radiologe*, 45 (2), 153-160. Verfügbar unter: doi:10.1007/s00117-004-1155-0.

Gruber, O. & Cramon, D. Yves von. (2003). The functional neuroanatomy of human working memory revisited. Evidence from 3-T fMRI studies using classical domain-specific interference tasks. *Neuroimage*, 19 (3), 797-809.

Gruber, O. & Goschke, T. (2004). Executive control emerging from dynamic interactions between brain systems mediating language, working memory and attentional processes. *Acta Psychol (Amst)*, 115 (2-3), 105-121. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.actpsy.2003.12.003.

Hartman, M., Steketee, M. C., Silva, S., Lanning, K. & McCann, H. (2003). Working memory and schizophrenia: evidence for slowed encoding. *Schizophr. Res.*, 59 (2-3), 99-113.

Hautzel, H., Mottaghy, F. M., Schmidt, D., Zemb, M., Shah, N. J., Müller-Gärtner, H.-W. et al. (2002). Topographic segregation and convergence of verbal, object, shape and spatial working memory in humans. *Neurosci. Lett.*, 323 (2), 156-160.

Hautzel, H., Mottaghy, F. M., Specht, K., Müller, H.-W. & Krause, B. J. (2009). Evidence of a modality-dependent role of the cerebellum in working memory? An fMRI study comparing verbal and abstract n-back tasks. *Neuroimage*, 47 (4), 2073-2082. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.neuroimage.2009.06.005.

Haxby, J. V., Petit, L., Ungerleider, L. G. & Courtney, S. M. (2000). Distinguishing the functional roles of multiple regions in distributed neural systems for visual working memory. *Neuroimage*, 11 (5 Pt 1), 380-391. Verfügbar unter: doi:10.1006/nimg.2000.0592.

Haznedar, M. Mehmet, Buchsbaum, M. S., Hazlett, E. A., Shihabuddin, L., New, A. & Siever, L. J. (2004). Cingulate gyrus volume and metabolism in the schizophrenia spectrum. *Schizophr. Res.*, 71 (2-3), 249-262. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.schres.2004.02.025.

Hickok, G., Buchsbaum, B., Humphries, C. & Muftuler, T. (2003). Auditory-motor interaction revealed by fMRI: speech, music, and working memory in area Spt. *J Cogn Neurosci*, 15 (5), 673-682. Verfügbar unter: doi:10.1162/089892903322307393.

Honey, G. D., Bullmore, E. T. & Sharma, T. (2002). De-coupling of cognitive performance and cerebral functional response during working memory in schizophrenia. *Schizophr. Res.*, 53 (1-2), 45-56.

Jäncke, L. (2005). *Methoden der Bildgebung in der Psychologie und den kognitiven Neurowissenschaften* (1. Aufl.). Kohlhammer-Standards Psychologie. Stuttgart: Kohlhammer. Verfügbar unter: <http://www.gbv.de/dms/hebis-darmstadt/toc/126211396.pdf>.

Jansma, J. M., Ramsey, N. F., Coppola, R. & Kahn, R. S. (2000). Specific versus nonspecific brain activity in a parametric N-back task. *Neuroimage*, 12 (6), 688-697. Verfügbar unter: doi:10.1006/nimg.2000.0645.

Jansma, J. M., Ramsey, N. F., van der Wee, N. J. A. & Kahn, R. S. (2004). Working memory capacity in schizophrenia: a parametric fMRI study. *Schizophr. Res.*, 68 (2-3), 159-171. Verfügbar unter: doi:10.1016/S0920-9964(03)00127-0.

Jarrold, C. & Towse, J. N. (2006). Individual differences in working memory. *Neuroscience*, 139 (1), 39-50. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.neuroscience.2005.07.002.

- Johnson, M. R., Morris, N. A., Astur, R. S., Calhoun, V. D., Mathalon, D. H., Kiehl, K. A. et al. (2006). A functional magnetic resonance imaging study of working memory abnormalities in schizophrenia. *Biol. Psychiatry*, 60 (1), 11-21. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.biopsych.2005.11.012.
- Jonides, J., Schumacher, E. H., Smith, E. E., Koeppe, R. A., Awh, E., Reuter-Lorenz, P. A. et al. (1998). The role of parietal cortex in verbal working memory. *J. Neurosci.*, 18 (13), 5026-5034.
- Kane, M. J. & Engle, R. W. (2002). The role of prefrontal cortex in working-memory capacity, executive attention, and general fluid intelligence: an individual-differences perspective. *Psychon Bull Rev*, 9 (4), 637-671.
- Kim, J.-J., Kwon, J. Soo, Park, H. Jeong, Youn, T., Kang, D. Hyung, Kim, M. Sun et al. (2003). Functional disconnection between the prefrontal and parietal cortices during working memory processing in schizophrenia: a [15(O)]H₂O PET study. *Am J Psychiatry*, 160 (5), 919-923.
- Kircher, T. (2008). *Neuropsychologie der Schizophrenie: Symptome, Kognition, Gehirn*. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-540-71147-6>.
- Krause, B. J., Hautzel, H., Schmidt, D., Flüss, M. O., Poeppel, T. D., Müller, H.-W. et al. (2006). Learning related interactions among neuronal systems involved in memory processes. *J. Physiol. Paris*, 99 (4-6), 318-332. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.jphysparis.2006.03.017.
- Krieger, S., Lis, S., Janik, H., Cetin, T., Gallhofer, B. & Meyer-Lindenberg, A. (2005). Executive function and cognitive subprocesses in first-episode, drug-naive schizophrenia: an analysis of N-back performance. *Am J Psychiatry*, 162 (6), 1206-1208. Verfügbar unter: doi:10.1176/appi.ajp.162.6.1206.
- Kumari, V., Peters, E. R., Fannon, D., Antonova, E., Premkumar, P., Anilkumar, A. P. et al. (2009). Dorsolateral prefrontal cortex activity predicts responsiveness to cognitive-behavioral therapy in schizophrenia. *Biol. Psychiatry*, 66 (6), 594-602. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.biopsych.2009.04.036.
- Lee, J. & Park, S. (2005). Working memory impairments in schizophrenia: a meta-analysis. *J Abnorm Psychol*, 114 (4), 599-611. Verfügbar unter: doi:10.1037/0021-843X.114.4.599.
- Lee, K. M., Chang, K. H. & Roh, J. K. (1999). Subregions within the supplementary motor area activated at different stages of movement preparation and execution. *Neuroimage*, 9 (1), 117-123. Verfügbar unter: doi:10.1006/nimg.1998.0393.

Lencz, T., Bilder, R. M., Turkel, E., Goldman, R. S., Robinson, D., Kane, J. M. et al. (2003). Impairments in perceptual competency and maintenance on a visual delayed match-to-sample test in first-episode schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*, 60 (3), 238-243.

Liddle, P. F. (2000). Cognitive impairment in schizophrenia: its impact on social functioning. *Acta Psychiatr Scand Suppl*, 400, 11-16.

Lis, S., Apostolopoulos, J., Kirsch, P. & Gallhofer, B. (2011). Sensory and motor encoding strategies in n-back tasks: a simulation of schizophrenic working memory deficits in healthy subjects. *Neuropsychobiology*, 63 (3), 137-146. Verfügbar unter: doi:10.1159/000319459.

Lloyd, D. (2007, 13. Januar). *What do Brodmann areas do? Or: Scanning the neurocracy*, Department of Philosophy and Program in Neuroscience, Trinity College, Hartford. Verfügbar unter: <http://www.trincoll.edu/~dlloyd/brodmann.html> [5.8.2010].

Malisza, K. L., Allman, A.-A., Shiloff, D., Jakobson, L., Longstaffe, S. & Chudley, A. E. (2005). Evaluation of spatial working memory function in children and adults with fetal alcohol spectrum disorders: a functional magnetic resonance imaging study. *Pediatr. Res.*, 58 (6), 1150-1157. Verfügbar unter: doi:10.1203/01.pdr.0000185479.92484.a1.

Marvel, C. L. & Desmond, J. E. (2009). The contributions of cerebro-cerebellar circuitry to executive verbal working memory. *Cortex*, 46 (7), 880-895. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.cortex.2009.08.017.

Matsuo, K., Glahn, D. C., Peluso, M. A. M., Hatch, J. P., Monkul, E. S., Najt, P. et al. (2007). Prefrontal hyperactivation during working memory task in untreated individuals with major depressive disorder. *Mol. Psychiatry*, 12 (2), 158-166. Verfügbar unter: doi:10.1038/sj.mp.4001894.

Mendrek, A., Kiehl, K. A., Smith, A. M., Irwin, D., Forster, B. B. & Liddle, P. F. (2005). Dysfunction of a distributed neural circuitry in schizophrenia patients during a working-memory performance. *Psychol Med*, 35 (2), 187-196.

Mendrek, A., Laurens, K. R., Kiehl, K. A., Ngan, E. T. C., Stip, E. & Liddle, P. F. (2004). Changes in distributed neural circuitry function in patients with first-episode schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 185, 205-214. Verfügbar unter: doi:10.1192/bjp.185.3.205.

Menon, V., Anagnoson, R. T., Mathalon, D. H., Glover, G. H. & Pfefferbaum, A. (2001). Functional neuroanatomy of auditory working memory in schizophrenia: relation to

positive and negative symptoms. *Neuroimage*, 13 (3), 433-446. Verfügbar unter: doi:10.1006/nimg.2000.0699.

Meyer-Lindenberg, A., Poline, J. B., Kohn, P. D., Holt, J. L., Egan, M. F., Weinberger, D. R. et al. (2001). Evidence for abnormal cortical functional connectivity during working memory in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 158 (11), 1809-1817.

Müller, N. G. & Knight, R. T. (2006). The functional neuroanatomy of working memory: contributions of human brain lesion studies. *Neuroscience*, 139 (1), 51-58. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.neuroscience.2005.09.018.

Nystrom, L. E., Braver, T. S., Sabb, F. W., Delgado, M. R., Noll, D. C. & Cohen, J. D. (2000). Working memory for letters, shapes, and locations: fMRI evidence against stimulus-based regional organization in human prefrontal cortex. *Neuroimage*, 11 (5 Pt 1), 424-446. Verfügbar unter: doi:10.1006/nimg.2000.0572.

Owen, A. M. (1997). The functional organization of working memory processes within human lateral frontal cortex: the contribution of functional neuroimaging. *Eur. J. Neurosci.*, 9 (7), 1329-1339.

Owen, A. M., Herrod, N. J., Menon, D. K., Clark, J. C., Downey, S. P., Carpenter, T. A. et al. (1999). Redefining the functional organization of working memory processes within human lateral prefrontal cortex. *Eur. J. Neurosci.*, 11 (2), 567-574.

Owen, A. M., McMillan, K. M., Laird, A. R. & Bullmore, E. (2005). N-back working memory paradigm: a meta-analysis of normative functional neuroimaging studies. *Hum Brain Mapp*, 25 (1), 46-59. Verfügbar unter: doi:10.1002/hbm.20131.

Pantelis, C., Stuart, G. W., Nelson, H. E., Robbins, T. W. & Barnes, T. R. (2001). Spatial working memory deficits in schizophrenia: relationship with tardive dyskinesia and negative symptoms. *Am J Psychiatry*, 158 (8), 1276-1285.

Park, S., Gibson, C. & McMichael, T. (2006). Socioaffective factors modulate working memory in schizophrenia patients. *Neuroscience*, 139 (1), 373-384. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.neuroscience.2005.06.034.

Park, S. & Holzman, P. S. (1992). Schizophrenics show spatial working memory deficits. *Arch. Gen. Psychiatry*, 49 (12), 975-982.

Paskavitz, J. F., Sweet, L. H., Wellen, J., Helmer, K. G., Rao, S. M. & Cohen, R. A. (2010). Recruitment and stabilization of brain activation within a working memory task; an FMRI study. *Brain Imaging Behav*, 4 (1), 5-21. Verfügbar unter: doi:10.1007/s11682-009-9081-4.

Paulesu, E., Frith, C. D. & Frackowiak, R. S. (1993). The neural correlates of the verbal component of working memory. *Nature*, 362 (6418), 342-345. Verfügbar unter: doi:10.1038/362342a0.

Perlstein, W. M., Carter, C. S., Noll, D. C. & Cohen, J. D. (2001). Relation of prefrontal cortex dysfunction to working memory and symptoms in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 158 (7), 1105-1113.

Perlstein, W. M., Dixit, N. K., Carter, C. S., Noll, D. C. & Cohen, J. D. (2003). Prefrontal cortex dysfunction mediates deficits in working memory and prepotent responding in schizophrenia. *Biol. Psychiatry*, 53 (1), 25-38.

Perry, W., Heaton, R. K., Potterat, E., Roebuck, T., Minassian, A. & Braff, D. L. (2001). Working memory in schizophrenia: transient "online" storage versus executive functioning. *Schizophr Bull*, 27 (1), 157-176.

Petrides, M. (1995). Impairments on nonspatial self-ordered and externally ordered working memory tasks after lesions of the mid-dorsal part of the lateral frontal cortex in the monkey. *J. Neurosci.*, 15 (1 Pt 1), 359-375.

Petrides, M., Alivisatos, B., Evans, A. C. & Meyer, E. (1993). Dissociation of human mid-dorsolateral from posterior dorsolateral frontal cortex in memory processing. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 90 (3), 873-877.

Petrides, M., Alivisatos, B., Meyer, E. & Evans, A. C. (1993). Functional activation of the human frontal cortex during the performance of verbal working memory tasks. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 90 (3), 878-882.

Piras, F., Caltagirone, C. & Spalletta, G. (2010). Working memory performance and thalamus microstructure in healthy subjects. *Neuroscience*, 171 (2), 496-505. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.neuroscience.2010.09.006.

Pochon, J. B., Levy, R., Poline, J. B., Crozier, S., Lehericy, S., Pillon, B. et al. (2001). The role of dorsolateral prefrontal cortex in the preparation of forthcoming actions: an fMRI study. *Cereb. Cortex*, 11 (3), 260-266.

Posner, M. I. (1997). Neuroimaging of Cognitive Processes. *COGNITIVE PSYCHOLOGY* (33), 2-4.

Quintana, J., Wong, T., Ortiz-Portillo, E., Kovalik, E., Davidson, T., Marder, S. R. et al. (2003). Prefrontal-posterior parietal networks in schizophrenia: primary dysfunctions and secondary compensations. *Biol. Psychiatry*, 53 (1), 12-24.

- Ragland, J. Daniel, Turetsky, B. I., Gur, R. C., Gunning-Dixon, F., Turner, T., Schroeder, L. et al. (2002). Working memory for complex figures: an fMRI comparison of letter and fractal n-back tasks. *Neuropsychology*, 16 (3), 370-379.
- Ramnani, N. & Owen, A. M. (2004). Anterior prefrontal cortex: insights into function from anatomy and neuroimaging. *Nat. Rev. Neurosci.*, 5 (3), 184-194. Verfügbar unter: doi:10.1038/nrn1343.
- Ravizza, S. M., Delgado, M. R., Chein, J. M., Becker, J. T. & Fiez, J. A. (2004). Functional dissociations within the inferior parietal cortex in verbal working memory. *Neuroimage*, 22 (2), 562-573. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.neuroimage.2004.01.039.
- Repovs, G. & Baddeley, A. (2006). The multi-component model of working memory: explorations in experimental cognitive psychology. *Neuroscience*, 139 (1), 5-21. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.neuroscience.2005.12.061.
- Ricciardi, E., Bonino, D., Gentili, C., Sani, L., Pietrini, P. & Vecchi, T. (2006). Neural correlates of spatial working memory in humans: a functional magnetic resonance imaging study comparing visual and tactile processes. *Neuroscience*, 139 (1), 339-349. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.neuroscience.2005.08.045.
- Rossi, A. F., Pessoa, L., Desimone, R. & Ungerleider, L. G. (2009). The prefrontal cortex and the executive control of attention. *Exp Brain Res*, 192 (3), 489-497. Verfügbar unter: doi:10.1007/s00221-008-1642-z.
- Rowe, J. B. & Passingham, R. E. (2001). Working memory for location and time: activity in prefrontal area 46 relates to selection rather than maintenance in memory. *Neuroimage*, 14 (1 Pt 1), 77-86. Verfügbar unter: doi:10.1006/nimg.2001.0784.
- Rowe, J. B., Toni, I., Josephs, O., Frackowiak, R. S. & Passingham, R. E. (2000). The prefrontal cortex: response selection or maintenance within working memory? *Science*, 288 (5471), 1656-1660.
- Rugg, M. D., Fletcher, P. C., Allan, K., Frith, C. D., Frackowiak, R. S. & Dolan, R. J. (1998). Neural correlates of memory retrieval during recognition memory and cued recall. *Neuroimage*, 8 (3), 262-273. Verfügbar unter: doi:10.1006/nimg.1998.0363.
- Rypma, B. & D'Esposito, M. (1999). The roles of prefrontal brain regions in components of working memory: effects of memory load and individual differences. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 96 (11), 6558-6563.
- Sanders, A. F. (1980). Stage analysis of reaction processes. G. Stelmach and J. Requin, Editors, *Tutorials on motor behavior*, North-Holland, Amsterdam.

- Schlösser, R., Gesierich, T., Kaufmann, B., Vucurevic, G., Hunsche, S., Gawehn, J. et al. (2003). Altered effective connectivity during working memory performance in schizophrenia: a study with fMRI and structural equation modeling. *Neuroimage*, 19 (3), 751-763.
- Schlösser, R., Gesierich, T., Kaufmann, B., Vucurevic, G. & Stoeter, P. (2003). Altered effective connectivity in drug free schizophrenic patients. *Neuroreport*, 14 (17), 2233-2237. Verfügbar unter: doi:10.1097/01.wnr.0000090956.15465.06.
- Schneider, F. & Fink, G. R. (Hrsg.). (2007). *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-540-68558-6>.
- Schneider, F., Habel, U., Reske, M., Kellermann, T., Stöcker, T., Shah, N. Jon et al. (2007). Neural correlates of working memory dysfunction in first-episode schizophrenia patients: an fMRI multi-center study. *Schizophr. Res.*, 89 (1-3), 198-210. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.schres.2006.07.021.
- Silk, T. J., Bellgrove, M. A., Wrafter, P., Mattingley, J. B. & Cunnington, R. (2010). Spatial working memory and spatial attention rely on common neural processes in the intraparietal sulcus. *Neuroimage*, 53 (2), 718-724. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.neuroimage.2010.06.068.
- Silver, H., Feldman, P., Bilker, W. & Gur, R. C. (2003). Working memory deficit as a core neuropsychological dysfunction in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 160 (10), 1809-1816.
- Simon, S. R., Meunier, M., Piettre, L., Berardi, A. M., Segebarth, C. M. & Boussaoud, D. (2002). Spatial attention and memory versus motor preparation: premotor cortex involvement as revealed by fMRI. *J. Neurophysiol.*, 88 (4), 2047-2057.
- Smith, E. E. & Jonides, J. (1997). Working memory: a view from neuroimaging. *Cogn Psychol*, 33 (1), 5-42. Verfügbar unter: doi:10.1006/cogp.1997.0658.
- Smith, E. E. & Jonides, J. (1998). Neuroimaging analyses of human working memory. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 95 (20), 12061-12068.
- Smith, E. E. & Jonides, J. (1999). Storage and executive processes in the frontal lobes. *Science*, 283 (5408), 1657-1661.
- Smith, E. E., Jonides, J. & Koeppe, R. A. Dissociating verbal and spatial working memory using PET. *Cereb. Cortex*, 6 (1), 11-20.

- Spitzer, M. (1993). The psychopathology, neuropsychology, and neurobiology of associative and working memory in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 243 (2), 57-70.
- Sternberg, S. (1969). The discovery of processing stages: Extensions of Donders' Method. *Acta Psychol (Amst)* (30), 271-315.
- Strotzer, M. (2009). One century of brain mapping using Brodmann areas. *Klin Neuroradiol*, 19 (3), 179-186. Verfügbar unter: doi:10.1007/s00062-009-9002-3.
- Talairach, J., Tournoux, P. & Rayport, M. (1988). Co-planar stereotaxic atlas of the human brain: 3-dimensional proportional system: an approach to cerebral imaging. Stuttgart: Thieme [u.a.].
- Tan, H.-Y., Callicott, J. H. & Weinberger, D. R. (2007). Dysfunctional and compensatory prefrontal cortical systems, genes and the pathogenesis of schizophrenia. *Cereb. Cortex*, 17 Suppl 1, i171-81. Verfügbar unter: doi:10.1093/cercor/bhm069.
- Tan, H.-Y., Sust, S., Buckholz, J. W., Mattay, V. S., Meyer-Lindenberg, A., Egan, M. F. et al. (2006). Dysfunctional prefrontal regional specialization and compensation in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 163 (11), 1969-1977. Verfügbar unter: doi:10.1176/appi.ajp.163.11.1969.
- Toni, I., Thoenissen, D. & Zilles, K. (2001). Movement preparation and motor intention. *Neuroimage*, 14 (1 Pt 2), S110-7. Verfügbar unter: doi:10.1006/nimg.2001.0841.
- Trepel, M. (2005). *Neuroanatomie: Struktur und Funktion ; mit 27 Tabellen* (3., neu bearb. Aufl., 2. Nachdr.). München: Urban & Fischer.
- Ungerleider, L. G., Courtney, S. M. & Haxby, J. V. (1998). A neural system for human visual working memory. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 95 (3), 883-890.
- van der Wee, N. J. A., Ramsey, N. F., Jansma, J. M., Denys, D. A., van Meegen, H. J. G. M., Westenberg, H. M. G. et al. (2003). Spatial working memory deficits in obsessive compulsive disorder are associated with excessive engagement of the medial frontal cortex. *Neuroimage*, 20 (4), 2271-2280.
- Veltman, D. J., Rombouts, S. A. R. B. & Dolan, R. J. (2003). Maintenance versus manipulation in verbal working memory revisited: an fMRI study. *Neuroimage*, 18 (2), 247-256.
- Wager, T. D. & Smith, E. E. (2003). Neuroimaging studies of working memory: a meta-analysis. *Cogn Affect Behav Neurosci*, 3 (4), 255-274.

- Walter, H. & Wolf, R. C. (2002). Von der Hypofrontalität zur dynamischen frontalen Dysfunktion: f-MRT- Studien bei Patienten mit Schizophrenie: Von der Hypofrontalität zur dynamischen frontalen Dysfunktion: f-MRT- Studien bei Patienten mit Schizophrenie. *Nervenheilkunde* (21), 392-399.
- Walter, H., Wunderlich, A. P., Blankenhorn, M., Schäfer, S., Tomczak, R., Spitzer, M. et al. (2003). No hypofrontality, but absence of prefrontal lateralization comparing verbal and spatial working memory in schizophrenia. *Schizophr. Res.*, 61 (2-3), 175-184.
- Washburn, D. A. & Astur, R. S. (1998). Nonverbal working memory of humans and monkeys: rehearsal in the sketchpad? *Mem Cognit*, 26 (2), 277-286.
- Weinberger, D. R. (1993). A connectionist approach to the prefrontal cortex. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 5 (3), 241-253.
- Weinberger, D. R. & Berman, K. F. (1996). Prefrontal function in schizophrenia: confounds and controversies. *Philos. Trans. R. Soc. Lond., B, Biol. Sci.*, 351 (1346), 1495-1503. Verfügbar unter: doi:10.1098/rstb.1996.0135.
- Wolf, R. C., Vasic, N. & Walter, H. (2006). [The concept of working memory in schizophrenia: current evidence and future perspectives]. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 74 (8), 449-468. Verfügbar unter: doi:10.1055/s-2005-915626.
- Wood, S. J., Berger, G., Velakoulis, D., Phillips, L. J., McGorry, P. D., Yung, A. R. et al. (2003). Proton magnetic resonance spectroscopy in first episode psychosis and ultra high-risk individuals. *Schizophr Bull*, 29 (4), 831-843.
- Woodward, T. S., Cairo, T. A., Ruff, C. C., Takane, Y., Hunter, M. A. & Ngan, E. T. C. (2006). Functional connectivity reveals load dependent neural systems underlying encoding and maintenance in verbal working memory. *Neuroscience*, 139 (1), 317-325. Verfügbar unter: doi:10.1016/j.neuroscience.2005.05.043.
- Yoon, J. H., Minzenberg, M. J., Ursu, S., Ryan Walter, B. S., Walters, R., Wendelken, C. et al. (2008). Association of dorsolateral prefrontal cortex dysfunction with disrupted coordinated brain activity in schizophrenia: relationship with impaired cognition, behavioral disorganization, and global function. *Am J Psychiatry*, 165 (8), 1006-1014. Verfügbar unter: doi:10.1176/appi.ajp.2008.07060945.
- Zago, L. & Tzourio-Mazoyer, N. (2002). Distinguishing visuospatial working memory and complex mental calculation areas within the parietal lobes. *Neurosci. Lett.*, 331 (1), 45-49.

Zimbardo, P. George. (1995). *Psychologie* (6., neu bearb. und erw. Aufl.). Springer-Lehrbuch. Berlin: Springer. Verfügbar unter: <http://www.gbv.de/dms/hebis-darmstadt/toc/35790776.pdf>.

Zurowski, B., Gostomzyk, J., Grön, G., Weller, R., Schirrmeyer, H., Neumeier, B. et al. (2002). Dissociating a common working memory network from different neural substrates of phonological and spatial stimulus processing. *Neuroimage*, 15 (1), 45-57. Verfügbar unter: doi:10.1006/nimg.2001.096

Erklärung zur Dissertation

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Ort, Datum

Unterschrift

Danksagung

Ich möchte mich für die Unterstützung bei der Entwicklung und Realisierung der vorliegenden Arbeit bei folgenden Personen bedanken:

- Frau Dr. Lis für die unermüdliche fachliche Begleitung und die freundliche und menschliche Unterstützung,
- allen Mitarbeitern des Kognitionslabors für die angenehme Atmosphäre und dem Zusammenhalt, der es jederzeit ermöglichte Fragen zu stellen und Hilfe zu bekommen,
- Prof. Dr. Kirsch, der es mir ermöglicht hat diese spannende Studie durchzuführen,
- allen Probanden, die motiviert und mit viel Geduld an meiner Studie teilgenommen haben,
- bei meinem Freund Marcus für das Umsorgen und Motivieren und all die Geduld,
- bei meiner besten Freundin Natascha für die jederzeit verfügbare moralische Unterstützung,
- bei meiner Freundin Maike für das gegenseitige Motivieren.