

BIOLOGISCHE KORRELATE PSYCHOTHERAPEUTISCHER INTERVENTIONEN

NEUROBIOLOGICAL BASIS OF PSYCHOTHERAPY

Hans Förstl

Zusammenfassung

Psychotherapie ist der gezielte Versuch, Gedächtnisfunktionen zu beeinflussen, um überdauernde Veränderungen von Kognition und Verhalten herbeizuführen. In diesem Beitrag werden wesentliche Erkenntnisse der molekularen Gedächtnisforschung wie der temporalen und präfrontalen Gedächtnisleistungen kurz zusammengefasst.

Schlüsselwörter

Psychotherapie – Gedächtnis – Molekularbiologie – Temporallappen – Präfrontalkortex

Summary

Psychotherapy is an attempt to influence memory in order to achieve sustained changes of cognition and behaviour. This manuscript offers a brief review of molecular biological memory studies, temporal and prefrontal memory functions.

Keywords

Psychotherapy – memory – molecular biology of memory – temporal lobe – prefrontal cortex

Neuronale Aktivität ist die Grundlage von Verhalten und Erleben. Diese Hypothese ist recht gut untermauert und wird im folgenden Beitrag nicht weiter diskutiert. Eine Eigenheit des menschlichen Zentralnervensystems ist, dass seine Reaktionen nicht unmittelbar auf einen externen Reiz folgen, sondern schwer berechenbar sind und lange auf sich warten lassen. Dabei wird offensichtlich eine Menge Energie verbraucht, nämlich bis zu 2 MJ/pro Tag und damit etwa ein Viertel des menschlichen Grundumsatzes. Es ist Aufgabe der Psychologie, Art und Zeit der Reaktionen zu berechnen, während die Psychotherapie sich bemüht, durch gezieltes Lernen vorteilhafte Reaktionen zu erzielen. In den folgenden Absätzen versuche ich, einige neurobiologische Prozesse zu skizzieren, die im Rahmen psychotherapeutischer Interventionen beeinflusst werden, nämlich neuronale Substrate des Lernens, des Gedächtnisses, also jenes Apparates, der für die Entwicklung neuer Programme, für die Anpassung des Verhaltens verantwortlich ist.

Neurobiologie und Psychotherapie

Während Psychologie theoretisch auch im luftleeren Raum betrieben werden kann, gewann die gehaltvollere Arbeitsrichtung der physiologischen oder biologischen Psychologie in den letzten Jahrzehnten stark an Boden. Während der vergangenen Jahre wurde auch immer häufiger der Versuch unternommen, neurobiologische Erkenntnisse als Grundlagen der Psychotherapie zu verstehen, wobei die bescheideneren deskriptiven Ansätze eher überzeugen als die präpotenten Versuche, irgendwelche Forschungsergebnisse zwischen Bindungstheorie und neuronaler Plastizität zu einem geschlosse-

nen Weltbild zusammenzufügen, das mitunter sogar als späte Rechtfertigung Freudscher Überlegungen herangezogen wird (der ursprünglich akribische Neurowissenschaftler Sigmund Freud würde sich vermutlich im Grabe umdrehen). Dass biologische Forschung einen wesentlichen Beitrag zum Verständnis menschlicher Kognition und menschlichen Verhaltens leistet, war für Freud ebenso selbstverständlich, wie es denjenigen erscheint, die heute in die moderne Psychologie, Psychiatrie und Psychotherapie einsteigen. Dennoch musste sich die biologische Forschung ihre innovative und heute führende Rolle erst mühsam erkämpfen. Wie dominant biologische Forschung heute geworden ist, wird am ehesten deutlich mit Blick auf psychologisch-psychotherapeutische Arbeiten, welche den Versuch unternehmen, die Wirksamkeit ihrer Methoden zu untermauern, indem sie sehr einfache, mechanistische Wirkungsschienen postulieren, z.B. "Ist Verhaltenstherapie eine endogene Serotonin-Behandlung?", um Gleichrangigkeit mit der Neurobiologie und Psychopharmakologie zu signalisieren (Baer, 1996).

Lesenswert sind die Beiträge über erfahrungsgesteuerte neuronale Plastizität (Braun und Bogerts, 2001) und die eher feil-letonistischen Versuche, einige neurobiologische Misszellen über potenzielle biologische Grundlagen und Defekte der Psychotherapie zusammenzutragen (Gabbard, 2000; Liggan und Kay, 1999). Sehr viel weiter gehen umfassende neuere Darstellungen in Buchform, deren Botschaft weit diffuser klingt, da sie zum Teil biologische mit psychoanalytischer Terminologie vermischen (Deneke, 2001, Harris, 1998; Rüegg, 2001). Bemerkenswert ist der Versuch des Nobelpreisträgers Eric

Kandel (1999) in dem Artikel "Biologie und die Zukunft der Psychoanalyse" einen neuen intellektuellen Rahmen für die Psychiatrie zu schaffen. Dem liegt ein US-amerikanisches Verständnis des Psychoanalyse-Begriffs zugrunde, und er rekurriert auf Freuds Forderung, zu gegebener Zeit psychologische Termini durch physiologische und biochemische zu ersetzen. Er betont wie einige der anderen Autoren die grundlegende Bedeutung von Gedächtnisprozessen für das Verständnis menschlichen Verhaltens und für dessen gezielte Modifikation. Der Gedächtnisforscher Schacter (1999) geht mit seinem Opus "Wir sind Erinnerung" noch einen Schritt weiter.

Gedächtnis: Moleküle und Strukturen

Erst in der Mitte des letzten Jahrhunderts wurden überzeugende Experimente durchgeführt, welche die grundlegende Bedeutung der chemischen Neurotransmission belegten (Carlsson, 2001). Diese tierexperimentellen und In-vitro-Untersuchungen produzierten in kurzer Frist eine Menge Daten, die Zeitschriften und Lehrbücher füllten, und darüber hinaus schufen sie die Grundlagen zur Entwicklung wirksamer pharmakologischer Therapiestrategien gegen neurologische und psychische Erkrankungen. Angesichts der Fülle heute bekannter Neurotransmitter und der Unübersichtlichkeit komplizierter Neurotransmittersysteme wäre eine prinzipielle Skepsis gegen die Relevanz solcher undurchschaubaren Entdeckungen angebracht, wenn nicht alltäglich in der klinischen Behandlung von Patienten der praktische Beweis für die Bedeutung dieser Befunde geliefert würde (Snyder und Ferris, 2000).

Wesentliche Einsichten über die Neurophysiologie einfacher Gedächtnisleistungen waren zunächst erfolgreicher an weniger komplexen Nervensystemen zu untersuchen als ausgerechnet dem menschlichen. Die Meeresschnecke *Aplysia* diente aufgrund ihrer wenigen (20.000) und sehr grossen (bis 1000 mm) Neuronen als geeignetes Versuchstier zum Studium von Habituation, Sensitivierung und klassischem Konditionieren. Dabei waren kurze Effekte und Langzeitgedächtnisleistungen, die über mehrere Tage erhalten blieben, zu beobachten. Im Zentralnervensystem der *Aplysia* sind inzwischen die einzelnen Neuronengruppen in ihrer Funktion und Neuropharmakologie sehr gut verstanden. Die akuten Effekte einer Neurotransmitterfreisetzung mit Aktivierung von cyclo AMP, Proteinkinase A, auf Ionenkanäle und Neurotransmitterfreisetzung sind nicht wesentlich anders als bei humanen Neuronen. Ähnliches gilt für die Aktivierung von Proteinen (MAPK, CREB und andere), die Substrat länger dauernder neuronaler Funktions- und darüber hinaus auch Strukturveränderungen darstellen (Kandel, 2001; Shapiro, 2001).

Die offensichtlichste, basalste und überdauerndste neuronale Veränderung im humanen Zentralnervensystem sind die globalen Reifungsprozesse. So werden etwa im Alter von 3 bis 6 Jahren die schnellsten Wachstumsraten in präfrontalen Netzwerken registriert, während Fasern, die Assoziations- und Sprachareale ernervieren, bis zum Zeitraum nach der Pubertät starke Wachstumsraten aufweisen (Thompson et al., 2000). Danach galten die Wachstumsprozesse als weitgehend abgeschlossen, und es konnte erst vor kurzem gezeigt werden, dass in einzelnen Hirnregionen, nämlich der Zona subventricularis in der Wand der Seitenventrikel, im Bulbus olfactorius und in

der Zona subgranularis des Gyrus dentatus, noch neue Nervenzellen gebildet werden können (Björklund und Lindvall, 2000). Es ist derzeit nicht zu belegen, dass diese Prozesse von wesentlicher Bedeutung für menschliches Gedächtnis und Verhalten sind. Alltäglich und weiter verbreitet, aber an hippokampalen Neuronen besonders gut untersucht ist die ständige synaptische Remodellierung als Konsequenz der Long-Term-Potentiation (LTP; Toni et al., 1999). In einer Serie eleganter Experimente konnte diese synaptische Reorganisation mit dem Auswachsen postsynaptischer Dendriten in der Region CA1 des Hippokampus visualisiert werden (Engert und Bonhoeffer, 1999). Diese Veränderungen werden durch neue Lernaufgaben oder Umgebungsbedingungen angeregt, z.B. Geburt und Aufzucht von Jungen (Kinsley et al., 1999; Xu et al., 1998). Durch eine Deprivation sensorischer Reize kommt es vor allem in kritischen Entwicklungsphasen zu einem Verlust dieser strukturellen Plastizität (Lendval et al., 2000). Die Überführung kurzfristiger Anpassungen in Langzeitprogramme, also von Neurophysiologie zur Neuroanatomie, erfordert komplizierte biochemische Zwischenschritte, die zwingend an die Synthese von Proteinen gebunden sind (Dudai, 2000). Zwei neue Ergebnisse erscheinen besonders bemerkenswert:

1. Nicht nur das Erlernen und die Konsolidierung neuer Informationen, sondern auch das Vergessen ist notwendigerweise auf diese Proteinsynthese angewiesen; auch Entlernen ist somit neurobiologisch als Lernakt zu betrachten (Berman und Dudai, 2001).
2. Wiedererinnern repräsentiert einen aktiven Vorgang, in dem Gedächtnisinhalte destabilisiert werden, und zur Rekonsolidierung ist ein erneuter Lernakt einschließlich Proteinsynthese notwendig (Nader et al., 2000). Gedächtnisinhalte sind also keine Akten, die aus einem Schrank hervorgeholt und an gleicher Stelle unverändert wieder abgelegt werden können, sondern diese Akten werden in diesem Prozess um- bzw. neu geschrieben.

Hippokampus und Neokortex

Hippokampale Neuronen sind von elementarer Bedeutung für Leistungen des Kurzzeitgedächtnisses bei räumlichen und anderen Aufgaben (Hampson et al., 1999). In einer Reihe von originellen Untersuchungen an Londoner Taxifahrern konnte gezeigt werden, dass hippokampale Neuronen nicht nur bei der Ratte während räumlicher Orientierungsaufgaben aktiviert werden (Maguire et al., 1997). Beim Menschen ist es vor allem der rechte Hippokampus, der bei erfolgreichem Navigieren hochaktiv ist (Maguire et al., 1998). Dabei fanden sich sogar Hinweise auf eine stärkere Ausprägung, ein größeres Volumen des für die räumliche Orientierung vorrangig verantwortlichen dorsalen Hippokampus bei Taxifahrern mit längerer Berufserfahrung (Maguire et al., 2000). Spezies-übergreifend zeigt sich eine stärkere Ausformung des Hippokampus vor allem bei jenen, die sich an Nahrungs- und Gefahrenquellen in ihrer Umgebung über längere Zeiträume erinnern müssen (Biegler et al., 2001). Das Langzeitgedächtnis für räumliche Erinnerungen kann durch Stress und Glukokortikoidgabe beeinträchtigt werden (de Quervain et al., 1998). In einer Einzelfallstudie war zu demonstrieren, dass Altgedächtnis und auch räumliches Altgedächtnis nach einer

Läsion des Hippokampus erhalten bleiben, also nach der Lernphase auch in anderen Hirnarealen fixiert werden (Teng und Squire, 1999). Zusätzlich zu den räumlichen Orientierungsaufgaben besitzt der humane Hippokampus eine wesentliche weitere Funktion im Bereich des deklarativen, spezieller des episodischen Gedächtnisses (Aggleton und Brown, 1999). Diese Aufgabe ist der phylogenetisch basalen, inzwischen evolutionär angepassten Struktur vor allem im Bereich der dominanten Hemisphäre durch die räumliche Nähe zu den Spracharealen zugewachsen.

Während der Hippokampus als schneller Lernapparat dient, übt er eine persistierende Lehrfunktion auf den Neokortex aus (Lisman und Morris, 2001). Die akuten Lernvorgänge lassen sich an Patienten mit Epilepsie auch intravital elektrophysiologisch untersuchen (Fernandez et al., 1999). Durch Reaktivierung einer Lernaufgabe nach unterschiedlichen Zeitintervallen lässt sich demonstrieren, dass die metabolische Aktivierung während der ersten Tage im Hippokampus stattfindet, nach mehreren Tagen jedoch weitgehend auf neokortikale Areale übergeht (Bontempi et al., 1999).

Sowohl Aufgaben, die das Kurzzeit- oder Arbeitsgedächtnis beschäftigen (Furey et al., 2000), als auch eine längerfristige neokortikale Reorganisation werden durch cholinerge Mechanismen bzw. eine Aktivierung des Nucleus basalis Meynert gefördert (Kilgard und Merzenich, 1998). Ähnlich wie Azetylcholin die Diskrimination affektneutraler visueller Stimuli begünstigt, werden emotional aufgeladene Stimuli durch das noradrenerge System fasziliert und durch Blockade noradrenerger Neurotransmission gehemmt (O'Carroll et al., 1999).

Möglicherweise repräsentiert der Schlaf jenen Zeitraum, in dessen Verlauf Lerninhalte, offline bei unterschiedlicher cholinergischer Aktivierung während einzelner Schlafphasen zwischen Neokortex und Hippokampus zurückgespielt, nochmals hinsichtlich ihrer Relevanz und Zuordnung geprüft und bei hoher Bewertung konsolidiert werden (Stickgold et al., 2001). Während des cholinerg getriebenen REM-Schlafes können möglicherweise im Neokortex neue Feed-Forward-Schleifen gebildet und Informationen an den Hippokampus zurückgespielt werden, während im Tiefschlaf (slow-wave sleep) und bei höherer neokortikaler Proteinsynthese reevaluierte Informationen vom Hippokampus nochmals in den Neokortex gespeist werden; diese Hypothesen bedürfen weiterer Fundierung (Maquet, 2001; Siegel, 2001). Cholinerge Mechanismen sind von grundlegender Bedeutung für die Weiterverarbeitung und Konsolidierung von Informationen innerhalb des Zentralnervensystems. Dopamin spielt eine fundamentale Rolle bei der Aufmerksamkeit, Auswahl und Aufnahme von Information (Waelti et al., 2001). Dopamin ist entscheidend beteiligt an den nach vorn gerichteten Planungs- und Entscheidungsprozessen, die den Präfrontalkortex beschäftigen. Sie werden dann aktiviert, wenn Neu-Lernen oder eine Verhaltensumstellung notwendig werden. Neue Reize und unerwartete Handlungskonsequenzen führen zu einer Aktivierung dopaminergischer Neuronen im ventralen Tegmentum, die über eine Modulierung der Langzeitpotenzierung zu einer kortikalen Reorganisation beitragen (Bao et al., 2001).

Der präfrontale Kortex der Primaten ist unabhängig von Art, Ort und exakter Zeit der externen Stimuli beteiligt an der Eva-

luation von deren Wert - vom wohlschmeckenden Belohnungsreiz bis zur Bedeutung des Überlebens (Fuster et al., 2000; Tremblay und Schultz, 1999; Watanabe, 1996). Diese Neuronen gestatten die Ablösung der Primaten aus ihrer unmittelbaren Umwelt durch die interne, teilweise zeitunabhängige Manipulation von Informationen von Verhaltensprogrammen (Fletcher und Henson, 2001; Rainer et al., 1998). Die beteiligten Prozesse können entweder als Arbeitsgedächtnis aufgefasst werden – was den experimentellen Zugang erleichtert – oder mit dem sperrigen und vieldeutigen Begriff Bewusstsein belegt werden (Young und Pigott, 1999; Zeman, 2001). Die Präfrontalregionen entscheiden mit darüber, welche Information frisch ins Gedächtnis oder ins Bewusstsein gerufen werden (Bunge et al., 2001; Fletcher et al., 1998a), welche abgespeichert werden (Fletcher et al., 1998b), und sie werden je nach Art und Erfolg der geforderten Aufgabe in unterschiedlichen Mustern aktiviert (Henson et al., 1999; Rugg et al., 1996). Beim Ekphorieren greift der Präfrontalkortex auf temporoparietale tertiäre Assoziationsareale zurück (Tomita et al., 1999), wobei autobiografische Erinnerungen an den Temporalkortex der nicht-dominanten Hemisphäre gebunden sind (Fink et al., 1996; Markowitsch et al., 1997).

Eine weitere Leistung des Präfrontalkortex in der Konstruktion der privaten Realität ist auch das Hineindenken, sich Hineinversetzen in andere, im Englischen als "theory of mind" bezeichnet. In sprachvermittelten Paradigmen zur Prüfung der "theory of mind" werden vorwiegend der mediale Frontalkortex (Brodmann area 8 und 9) sowie Teile des linken Temporallappens aktiviert (Fletcher et al., 1995; Frith und Frith, 1999; Goel et al., 1995).

Funcio laesa und Psychotherapieeffekte

Die "theory of mind" ist bei autistischen Kindern gestört, bei denen eine entsprechende Aktivierung präfrontaler Areale unterbleibt (Frith und Frith, 1999). Patienten mit traumatischen oder neurodegenerativen Frontallappenveränderungen, die den Mediofrontalkortex oder den Nucleus amygdalae betreffen, sind weniger im Stande zu "mentalieren", also sich in andere hineinzudenken, und beispielsweise auch dadurch zu entdecken, wenn sie selbst durch andere getäuscht werden (Fine et al., 2001; Stuss et al., 2001). Bei einer Reihe anderer Erkrankungen von Frontalhirnläsionen über Morbus Parkinson und Schizophrenie ist die Ausführung "bewusstseinsnaher", "willentlich gesteuerter" Arbeitsgedächtnisaufgaben beeinträchtigt (Jahanshahi und Frith, 1998). Emotional bedeutsame Stimuli werden von Patienten mit einer Läsion des Nucleus amygdalae weniger wahrgenommen (Anderson und Phelps, 2001). Das Selbstkonzept der Patienten mit einer frontotemporalen Neurodegeneration und Atrophie vor allem der präfrontalen und frontalen Temporalbereiche der nicht-dominanten Hemisphäre ist gestört (Förstl, 2002; Miller et al., 2001). Patienten mit mediotemporalen Läsionen, etwa im Rahmen einer Alzheimer-Krankheit, zeigen die erwartete Gedächtnisschwäche, die vor allem episodische Leistungen betrifft (Bäckman et al., 1999; Ploner et al., 1999). Auch ein Psycho-trauma kann ähnliche funktionelle Hirnveränderungen mit einer dramatischen Abnahme des neokortikalen und sub-

kortikalen Metabolismus erzielen wie eine ausgedehnte organische Läsion (Markowitsch et al., 1998). Entsprechend eindeutig sind auch die funktionellen Veränderungen, die eine erfolgreiche psychotherapeutische Intervention am menschlichen Gehirn hinterlässt, ob es sich um eine einfache Biofeedback-Entspannung handelt mit Aktivierung des anterioren Gyrus cinguli und des Vermis cerebelli (Critchley et al., 2001) oder eine Normalisierung präfrontaler und limbischer Aktivität im Verlauf einer interpersonalen Psychotherapie, die den Effekten einer psychopharmakologischen Behandlung nahezu gleichkommt (Brody et al., 2001; Martin et al., 2001).

P.S.: Dies sind also Mechanismen, die menschlichen Verhaltensprogrammen zugrunde liegen, welche in einem psychotherapeutischen Prozess, der deklarative Kanäle verwendet, neu kodiert werden. Ernsthaft praktische Konsequenzen mag ich, wie eingangs erwähnt, in diesen Jahren noch nicht ziehen (mit Vorbehalt wäre abzuleiten, dass optimale psychotherapeutische Erfolge zu erzielen wären bei Patienten vor Vollendung des 6. Lebensjahres; nach besonders behutsamem Umgang mit wiederholt aufgewärmten Erinnerungen; im Anschluss an eiweißreiche Mahlzeiten, gewürzt mit Azetylcholinesterasehemmern und L-Dopa, bei eingeschaltetem Kurzzeitgedächtnis [= Bewusstsein], was durch Wachheit belegt wird; und nach unmittelbar anschließendem Schlaf).

Literatur

- Aggleton JP, Brown MW: Episodic memory, amnesia, and the hippocampal-anterior thalamic axis. *Behavioral and Brain Sciences* 1999;22:425-489
- Anderson AK, Phelps EA: Lesions of the human amygdala impair enhanced perception of emotionally salient events. *Nature* 2001;411:305-309
- Bäckman L, Andersson JL, Nyberg L, et al.: Brain regions associated with episodic retrieval in normal aging and Alzheimer's disease. *Neurology* 1999;52:1861-1870
- Baer L: Behavior therapy: Endogenous serotonin therapy? *J Clin Psychiatry* 1996;57:33-35
- Bao S, Chan VT, Merzenich MM: Cortical remodelling induced by activity of ventral tegmental dopamine neurons. *Nature* 2001;412:79-83
- Berman DE, Dudai Y: Memory extinction, learning anew, and learning the new: Dissociations in the molecular machinery of learning in cortex. *Science* 2001;291:2417-2419
- Biegler R, McGregor A, Krebs JR, et al.: A larger hippocampus is associated with longer-lasting spatial memory. *PNAS* 2001;98:6941-6944
- Björklund A, Lindvall O: Self-repair in the brain. *Nature* 2000;405:892-895
- Bontempi B, Laurent-Demir C, Destrade C, et al.: Time-dependent reorganization of brain circuitry underlying long-term memory storage. *Nature* 1999;400:671-675
- Braun K, Bogerts B: Erfahrungsgesteuerte neuronale Plastizität. *Nervenarzt* 2001;72:3-10
- Brody AL, Saxena S, Stoessel P, et al.: Regional brain metabolic changes in patients with major depression treated with either paroxetine or interpersonal therapy. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:631-640
- Bunge SA, Ochsner KN, Desmond JE, et al.: Prefrontal regions involved in keeping information in and out of mind. *Brain* 2001;124:2074-2086
- Carlsson A: A paradigm shift in brain research. *Science* 2001;294:1021-1024
- Critchley HD, Melmed RN, Featherstone E, et al.: Brain activity during biofeedback relaxation - A functional neuroimaging investigation. *Brain* 2001;124:1003-1012
- Deneke FW: Psychische Struktur und Gehirn. Die Gestaltung subjektiver Wirklichkeiten. 2. Aufl., Stuttgart: Schattauer, 2001
- de Quervain DJ-F, Roozendaal B, McGaugh JM: Stress and glucocorticoids impair retrieval of long-term spatial memory. *Nature* 1998;394:787-790
- Dudai Y: The shaky trace. *Nature* 2000;406:686-687
- Engert F, Bonhoeffer T: Dendritic spine changes associated with hippocampal long-term synaptic plasticity. *Nature* 1999;399:66-70
- Fernandez J, Efferen A, Grunwald T, et al.: Real-time tracking of memory formation in the human rhinal cortex and hippocampus. *Science* 1999;285:1582-1585
- Fine C, Lumsden J, Blair RJ: Dissociation between "theory of mind" and executive functions in a patient with early left amygdala damage. *Brain* 2001;124:287-298
- Fink GR, Markowitsch HJ, Reinkemeier M, et al.: Cerebral representation of one's own past: neural networks involved in autobiographical memory. *J Neurosci* 1996;16(13):4275-4282
- Fletcher PC, Happé F, Frith U, et al.: Other minds in the brain: a functional imaging study of „theory of mind“ in story comprehension. *Cognition* 1995;57:109-128
- Fletcher PC, Henson RN: Frontal lobes and human memory. Insights from functional neuroimaging. *Brain* 2001;124:849-881
- Fletcher PC, Shallice T, Dolan RJ: The functional roles of prefrontal cortex in episodic memory - I. Encoding. *Brain* 1998 b;121:1239-1248
- Fletcher PC, Shallice T, Frith CD, et al.: The functional roles of prefrontal cortex in episodic memory - II. retrieval. *Brain* 1998 a;121:1249-1256
- Förstl H: Frontotemporale Degenerationen. In: Das Frontalhirn – Funktionen und Erkrankungen. Hrsg. H. Förstl. Heidelberg: Springer, 2002
- Frith CD, Frith U: Interacting minds - a biological basis. *Science* 1999;286:1692-1695
- Furey ML, Pietrini P, Haxby JV: Cholinergic enhancement and increased selectivity of perceptual processing during working memory. *Science* 2000;290:2315-2319
- Fuster JM, Bodner M, Kroger JK: Cross-modal and cross-temporal association in neurons of frontal cortex. *Nature* 2000;408:347-350
- Gabbard GO: A neurobiologically informed perspective on psychotherapy. *Br J Psychiatry* 2000;177:117-122
- Goel V, Grafman K, Sadato N: Modeling other minds. *Neuroreport* 1995;1741-1746
- Hampson RE, Simeral JD, Deadwyler SA: Distribution of spatial and nonspatial information in dorsal hippocampus. *Nature* 1999;402:610-614
- Harris JE: How the brain talks to itself. A clinical primer of psychotherapeutic neuroscience. New York, London: The Haworth Press, 1998
- Henson RN, Shallice T, Dolan RJ: Right prefrontal cortex and episodic memory retrieval: a functional MRI test of the monitoring hypothesis. *Brain* 1999;122:1381
- Jahanshahi MF, Frith CD: Willed action and its impairments. *Cognit Neuropsychol* 1998;15:483-533
- Kandel ER: Biology and the future of psychoanalysis: A new intellectual framework for psychiatry revisited. *Am J Psychiatry* 1999;156:505-524
- Kandel ER: The molecular biology of memory storage: A dialogue between genes and synapses. *Science* 2001;294:1030-1038

- Kilgard MP, Merzenich MM: Cortical map reorganization enabled by nucleus basalis activity. *Science* 1998;279:1714-1718
- Kinsley CH, Madonia L, Gifford GW, et al.: Motherhood improves learning and memory. *Nature* 1999;402:137-138
- Lendvai B, Stern EA, Chen B, et al.: Experience-dependent plasticity of dendritic spines in the developing rat barrel cortex in vivo. *Nature* 2000;404:876-880
- Liggan D, Kay J: Some neurobiological aspects of psychotherapy. *J Psychother Pract Res* 1999;8:103-114
- Lisman J, Morris RG: Why is the cortex a slow learner? *Nature* 2001;411:248-249
- Maguire EA, Burgess N, Donnett JG, et al.: Knowing where and getting there: A human navigation network. *Science* 1998;80:921-924
- Maguire EA, Frackowiak SJ, Frith CD: Recalling routes around London: Activation of the right hippocampus in taxi drivers. *J Neurosci* 1997;17(18):7103-7110
- Maguire EA, Gadian DG, Johnsrude IS, et al.: Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *PNAS* 2000;97:4398-4403
- Maquet P: The role of sleep in learning and memory. *Science* 2001;294:1048-1052
- Markowitsch HJ, Kessler J, van der Ven C, et al.: Psychic trauma causing grossly reduced brain metabolism and cognitive deterioration. *Neuropsychologia* 1998;36:77-82
- Markowitsch HJ, Thiel A, Kessler J, et al.: Ecphorizing semi-conscious information via the right temporopolar cortex - a PET study. *Neurocase* 1997;3:445-449
- Martin SD, Martin E, Rai SS, et al.: Brain blood flow changes in depressed patients treated with interpersonal psychotherapy or venlafaxine hydrochloride. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:641-648
- Miller BL, Seeley WW, Mychack P, et al.: Neuroanatomy of the self. *Neurology* 2001;57:817-821
- Nader K, Schafe GE, Ledoux JE: Fear memories require protein synthesis in the amygdala for reconsolidation after retrieval. *Nature* 2000;406:722-726
- O'Carroll RE, Drysdale E, Cahill L, et al.: Stimulation of the noradrenergic system enhances and blockade reduces memory for emotional material in man. *Psychological Medicine* 1999;1083-1087
- Ploner CJ, Gaymard BM, Ehrlé N, et al.: Spatial memory deficits in patients with lesions affecting the medial temporal neocortex. *Ann Neurol* 1999;45:312-319
- Rainer G, Asaad WF, Miller EK: Selective representation of relevant information by neurons in the primate prefrontal cortex. *Nature* 1998;393:577-579
- Rugg MD, Fletcher PC, Frith CD, et al.: Differential activation of the prefrontal cortex in successful and unsuccessful memory retrieval. *Brain* 1996;119:2073-2083
- Rüegg JC: Psychosomatik, Psychotherapie und Gehirn. Neuronale Plastizität als Grundlage einer biopsychosozialen Medizin. Stuttgart: Schattauer, 2001
- Schacter DL: Wir sind Erinnerung. Gedächtnis und Persönlichkeit. Hamburg: Rowohlt, 1999
- Shapiro M: Plasticity, hippocampal place cells, and cognitive maps. *Arch Neurol* 2001;58:874-881
- Siegel JM: The REM sleep-memory consolidation hypothesis. *Science* 2001;294:1058-1062
- Snyder S, Ferris C: Novel neurotransmitters and their neuropsychiatric relevance. *Am J Psychiatry* 2000;157:1738-1751
- Stickgold R, Hobson JA, Fosse R, et al.: Sleep, learning, and dreams: Off-line memory reprocessing. *Science* 2001;294:1052-1057
- Stuss DT, Gallup GG jr, Alexander MP: The frontal lobes are necessary for "theory of mind". *Brain* 2001;124:279-286
- Teng E, Squire LR: Memory for places learned long ago is intact after hippocampal damage. *Nature* 1999;400:675-677
- Thompson PM, Gledd JN, Woods RP, et al.: Growth patterns in the developing brain detected by using continuum mechanical tensor maps. *Nature* 2000;404:190-193
- Tomita H, Ohbayashi M, Nakahara K, et al.: Top-down signal from prefrontal cortex in executive control of memory retrieval. *Nature* 1999;401:699-703
- Toni N, Buchs P-A, Nikonenko I, et al.: LTP promotes formation of multiple spine synapses between a single axon terminal and a dendrite. *Nature* 1999;402:421-425
- Tremblay L, Schultz W: Relative reward preference in primate orbitofrontal cortex. *Nature* 1999;398:704-708
- Waelti P, Dickinson A, Schultz W: Dopamine responses comply with basic assumptions of formal learning theory. *Nature* 2001;412:43-48
- Watanabe M: Reward expectancy in primate prefrontal neurons. *Nature* 1996;382:629-632
- Xu L, Anwyl R, Rowan M: Spatial exploration induces a persistent reversal of long-term potentiation in rat hippocampus. *Nature* 1998;394:891-894
- Young GB, Pigott SE: Neurobiological basis of consciousness. *Arch Neurol* 1999;56:153-157
- Zeman A: Consciousness. *Brain* 2001;124:1263-1289

Prof. Dr med. Hans Förstl

Ärztlicher Direktor

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Technischen Universität München

Ismaninger Str. 22

81675 München

hans.foerstl@lrz.tu-muenchen.de