

综述

工作记忆的认知神经机制

库逸轩*

华东师范大学心理与认知科学学院, 上海 200062

摘要: 工作记忆是短时间维持和控制输入信息的能力, 与各种认知功能密切相关。与长时记忆相比, 工作记忆的容量和精度都极为有限。以往的研究对容量和精度的认知与计算模型等方面已经有较多的讨论, 但关于哪种模型对行为的拟合效果最好、是否存在记忆物数量的上限等问题仍存在不同的观点。近年来, 与工作记忆相关的脑区和神经机制研究取得了很多进展, 但是在参与工作记忆的脑区、神经振荡和分子机制等多个方面, 仍然存在激烈的争论。本文对上述的研究进展做了较全面的综述, 尤其针对工作记忆的脑区机制提供了我们自己研究积累的证据。进一步阐明反映前馈信息的 γ 振荡和反馈信息的 α/β 振荡与感觉皮层和额顶网络信息传递过程的关系, 可能对于揭示工作记忆的神经机制起到关键作用。今后深入研究工作记忆相关的分子机制, 如多巴胺和血清素等神经递质系统在工作记忆中的作用, 可能会推进我们对工作记忆认知神经机制的理解; 加强工作记忆在精神分裂症、阿尔茨海默病等疾病诊断中的量化指标, 为工作记忆的训练和增强提供潜在的应用价值。

关键词: 工作记忆; 额顶网络; 感觉参与假说; 多巴胺; 经颅磁刺激; 神经振荡

中图分类号: B845

Cognitive and neural mechanisms underlying working memory

KU Yixuan*

School of Psychology and Cognitive Science, East China Normal University, Shanghai 200062, China

Abstract: Working memory (WM) refers to the process of temporally maintaining and manipulating input information. WM is the global workspace of cognitive functions, however, with severely restricted capacity and precision. Previous cognitive and computational models discussed the methods of calculating capacity and precision of WM and the reason why they are so limited. It still remains debated which model is the best across all datasets, and whether there exists upper limits of items. Besides, sensory cortices and the frontal-parietal loop are suggested to represent WM memorandum. Yet recently, the sensory recruitment hypothesis that posits an important role of sensory cortices in WM is strongly argued. Meanwhile, whether the prefrontal cortex shows sustained activity or bursting γ oscillations is intensely debated as well. In the future, disentangling the contribution to WM of feedforward γ vs feedback α/β oscillations, and/or dopamine vs serotonin systems, is critical for understanding the neural mechanisms underlying WM. It will further do help to recognize the basis for the psychiatric (e.g. schizophrenia) or neurological (e.g. Alzheimer's disease) disorders, and potentially to develop effective training and intervening methods.

Key words: working memory; fronto-parietal loop; sensory recruitment; dopamine; transcranial magnetic stimulation; neural oscillation

1 引言

记住电话簿中的号码并拨出去、点菜前浏览菜

单记住自己想点的菜, 这些日常生活中常见的行为操作都需要用到工作记忆, 它是一种核心的认知能

Received 2018-10-31 Accepted 2019-01-14

Research from the corresponding author's laboratory was supported by grants from the National Social Science Foundation of China (No. 17ZDA323) and the Major Program of Science and Technology Commission of Shanghai Municipality, China (No. 17JC1404100).

*Corresponding author. Tel: +86-21-62235172; E-mail: kuyixuan@gmail.com

力, 在短时间内维持和控制来自外界的信息, 以实现目标导向的行为^[1]。工作记忆能力对人类日常行为(如语言理解, 学习和推理等)至关重要^[2], 并被称为意识的“工作空间”。

尽管人类的长时记忆有着几乎无限的容量, 但工作记忆的容量却极为有限^[3]: 从神奇的数字 7^[4] 到神奇的数字 4^[5], 工作记忆的容量有限性同时也反映了人类认知系统加工和处理信息的瓶颈。正因为工作记忆容量大小与一般智力 (general intelligence) 的分数高度相关^[6], 对工作记忆容量的认知机制^[3, 7] 和神经机制^[8, 9] 的探索, 也一直处于研究的前沿和热点。另外, 不断有新的神经计算模型涌现以解释容量的有限性^[10–12]。最近, 针对工作记忆延迟时间段 (delay period) 的神经活动特征究竟是持续性 (sustained) 神经冲动^[13] 还是爆发性 (burst) 振荡活动^[14], 学术界展开了激烈的争论^[13, 14]。因此, 本文将从工作记忆的脑区机制、神经振荡机制和分子机制等方面全面回顾相关研究工作, 并分析各方面争论的焦点和讨论未来的研究方向。

另一方面, 工作记忆能力也是许多精神疾病(如精神分裂症)^[15] 和神经退行性疾病(如阿尔茨海默病)^[16] 首先受损的功能, 本文也将综述相关领域的研究工作, 提示未来可加强这些基础工作在精神分裂症、阿尔茨海默病等疾病诊断和干预中的应用, 推动工作记忆认知神经机制研究的临床转化。

此外, 在近年来快速发展的人工智能领域中, 结合了长短时记忆 (long short-term memory, LSTM) 模块的深度神经网络算法表现优异^[17]。深度神经网络在围棋等各种智力项目中击败人类^[18], 但在问答和推理等应用场景中表现不佳, 在神经网络中加入推理记忆模块 (rational memory core) 可能是未来的方向^[19]。因此, 将工作记忆认知神经机制的研究和人工智能领域的研究相结合, 把工作记忆的神经计算模型应用到深度神经网络的设计中, 可以推动人工智能技术的进步, 并促进心理学、生物学、神经科学、计算机科学等多学科交叉和融合发展。

2 工作记忆的认知和计算模型

2.1 一般认知计算模型

对工作记忆的研究要追溯到短时记忆的认知机制研究。从 1953 年 Henry Molaison (H. M.) 被手术切除双侧海马后患上失忆症开始, 研究者们对他进行了超过 100 项研究^[20], 成为记忆研究的世纪传

奇^[21], 也因此启发了学者们对短时记忆和长时记忆是两个分离系统的思考。1956 年 Miller 的工作提示人类短时记忆的容量非常有限, 平均只有 7 个组块^[4], 这与人们对长时记忆容量的直觉相去甚远。1968 年, Atkinson 和 Shiffrin 提出记忆的三阶段认知模型, 认为只有被操作加工过的短时记忆才能被巩固到长时记忆^[22]。这种加入了控制成分的短时记忆可以被认为是工作记忆的雏形, 而真正将工作记忆与经典短时记忆分离的认知模型是 Baddeley 和 Hitch 提出的多成分模型^[23], 他们将工作记忆的存储和控制的成分分离, 控制的部分被定义为中央执行单元, 像计算机的 CPU; 而存储部分被分为视觉空间画板和语音回路, 像计算机的内存。之后 Baddeley 又在模型中加入情境缓存模块以包含视觉和听觉之外的其他感觉范畴, 并连接工作记忆和长时记忆^[24]。另一方面, Cowan 发展了 Atkinson 和 Shiffrin 的三阶段认知模型, 认为工作记忆是长时记忆中被注意激活和维持的成分, 提出嵌套加工模型^[25], 该模型分为三层, 最外层是未激活的长时记忆, 中间层是激活的长时记忆, 而最内层是被注意焦点投射的长时记忆, 该模型强调了工作记忆需要注意的维持。

上述两个模型是最具影响力的工作记忆认知模型, 此外, 还有一些认知模型试图将工作记忆和其他认知能力相关联。例如, Engle 发掘工作记忆和一般智力的关系, 发现一般智力和注意控制的能力与工作记忆而非短时记忆相关^[26], 这也从另一侧面支持了 Cowan 的模型^[25]; Ericsson 将工作记忆和长时记忆相关联, 提出“长时工作记忆”模型, 以解释专家经验所导致的快速编码和提取效应^[27]。除此之外, 还有一些模型尝试将一般认知能力的计算模型应用到工作记忆中, 例如将解释一般认知推理能力的结构模型 ACT-R (adaptive character of thought-rational)^[28]、解释一般智力的结构模型 SOAR^[29]、解释多模态和多任务绩效的认知结构模型 EPIC (executive process-interactive control)^[30] 等应用到工作记忆中^[31], 这些模型可以解释相当一部分工作记忆任务的行为结果。

2.2 容量的认知计算模型

除上述工作记忆的一般认知模型外, 更多的研究关注于对工作记忆有限容量的度量和建模。在工作记忆研究早期, 经典的工作主要针对语音工作记忆容量的测量, 研究广泛地采用数字广度 (digit span) 任务, 以及一些扩展任务, 如字母或者单词

的广度。这些测量方法和模型可以解释一系列实验现象，如语音相似性效应 (acoustic similarity effect)、无关言语效应 (irrelevant speech effect)、词长效应 (word-length effect) 和发音抑制效应 (articulatory suppression effect) 等^[32]。之后的研究表明，广度任务测量的是工作记忆存储的成分，而不同形式的 n-back 任务则侧重工作记忆操作的成分，也被广泛地采用^[33]。

从 20 世纪末到 21 世纪初，研究开始更多地关注视觉工作记忆。对视觉空间工作记忆容量的测量在早期主要采用 Corsi 积木 (Corsi block) 任务^[34]，此后变化检测 (change detection) 的范式逐渐流行起来^[3,7]。Pashler 最早根据击中率 (h) 和虚报率 (f) 建立计算模型，并得出被试记忆中平均容纳项目数量的上限 (工作记忆容量) $K = N * (h - f) / (1 - f)$ ^[35]，其中 N 是呈现目标的数量，当 N 小于容量 K 时，目标全部可以被记住；当 N 大于容量 K 时，由此公式可推导出 K 值。其后 Cowan 指出 Pashler 的公式仅适用于所有记忆项位置处全部呈现探测刺激时，如果只有一个探测刺激呈现 (位置与记忆序列中的一项相匹配)，此时计算公式应该修正为 $K = N * (h - f)$ ^[5]。Pashler 和 Cowan 的 K 值计算公式是最常用的计算方法，之后还有一些公式在此基础上进一步演化^[36]。

针对各种感觉系统的研究里视觉和听觉占主导地位，工作记忆的相关研究中也是如此，触觉和其他感觉系统的工作记忆容量的测量几乎无人问津。近年来开始有一些触觉的研究，但仍然基于视觉的范式^[37,38]。期待未来的研究能更多地比较不同感觉系统的工作记忆容量，并分析其中的异同点，从而得到领域 (感觉模态) 一般性的工作记忆容量的度量。另外，当多种感觉模态信息同时输入时工作记忆的容量与单感觉模态情形下的容量的关系也是值得探讨的问题。经典的研究显示，视觉和听觉的工作记忆容量通常是可分离的，即两个通道间的相互干扰较小，这也促使 Baddeley 在提出多成分模型时将语音回路和视觉空间画板视作两个独立的缓存^[1]。然而 Cowan 等人通过一系列实验发现，当需要在同一个客体上捆绑跨通道信息 (视觉 + 听觉特征) 时，总体的容量大于单通道容量，但小于两通道容量之和，并推测两个感觉通道之间存在共享的成分，被称为中央容量，而剩下的部分则被称为周围容量^[39]。

除了上述这些单任务范式外，还存在一些双任

务范式来测量“复杂广度” (complex span)。在数字广度任务进行中，加入另一种操作性任务，例如计数、算术或者阅读的任务，此时测量得到的广度分别被称为计数广度、计算广度和阅读广度等^[40]。研究显示，相比于简单的数字广度，这些复杂广度和高级认知功能的相关度更高^[41]，针对复杂广度所设计的工作记忆训练任务的迁移性也越好^[42,43]。

尽管工作记忆容量的研究还存在诸多未解决的问题，将上述认知和计算模型应用在其他领域 (如儿童发展、疾病诊断等) 的尝试也在不断发展。

2.3 精度的认知计算模型

除工作记忆容量的研究，最近的许多研究工作逐渐转向对工作记忆中表征的精确性 (精度) 的测量和建模^[3,44]。

Luck 和 Vogel 经典研究的结果显示工作记忆的表征是基于客体，而非单个特征的，当每个客体捆绑多个特征时也不会显著影响行为结果^[7]。之后 Alvarez 等人对这一结果提出质疑，他们发现随着目标物复杂度的增加，测量得到的工作记忆容量会逐渐降低^[45]。这说明在工作记忆里，不仅能记住的目标数量有限，每个目标上记住的信息也是有限的。与此同时，研究者开始采用回忆任务来测量工作记忆的绩效^[46]，并观察到回忆的内部噪音 (internal noise) 随着工作记忆负荷 (load) 的增加而增大。

Zhang 和 Luck 在 2008 年通过对回忆的反应误差进行计算建模，分离出 (容量范围内) 记住目标的概率和 (容量范围外) 随机猜测的概率，并推断超出容量范围后记忆的精度将维持不变^[47]。与之相对，Bays 和 Husain 同时期的工作提出，总的记忆资源可能是固定的，因此投入到每个目标中的资源会随着目标数量的增加呈现幂律递减的规律，精度也随之减少^[48]。之后 Fougine 等人的模型进一步指出，工作记忆精度在每个试次也可能发生变化^[49]。更进一步，van den Berg 和 Ma 汇总了前人的研究结果，用因素化模型进行比较，进一步发现变化精度 (variable precision) 模型对行为结果的拟合效果最好^[50]。

目前，关于哪个模型能更好地衡量工作记忆的容量和精度的争论仍在继续^[51]，尤其是工作记忆是否存在记忆目标数量限制的问题仍然悬而未决^[52,53]，但可以达成共识的是，如果工作记忆容量的定义在于总的资源 (既包含数量又包含精度)，那么其有限性是得到公认的^[3,44]。

上述这些工作都是基于视觉系统的, 也有少数是基于听觉系统的工作记忆精度研究^[54], 其他感觉系统的研究期待在未来进一步开展。

3 工作记忆的神经机制

关于工作记忆容量和精度有限性的认知模型的争论还在继续, 或许从工作记忆神经机制的角度可以更好地理解这种有限性背后的深层原因。本部分将从工作记忆的脑区机制、神经振荡机制和分子机制三个方面梳理相关的研究进展, 以期获得对工作记忆神经机制更全面的认识。

3.1 工作记忆的脑区机制

最早的工作记忆相关的神经反应是在猕猴的前额叶中记录到的, Fuster 和 Alexander 在 1971 年的研究中发现, 在感觉刺激消失后的工作记忆延迟阶段, 前额叶中有些神经元仍然保持持续性神经冲动, 且平均放电率具有一定的刺激特征偏好性, 因此这种神经元被命名为“记忆”神经元^[55]。此后, 前额叶的这种持续性神经放电活动^[56]被认为是维持工作记忆表征的神经基础^[57]。然而最近这种观点受到严峻的挑战, 学者们针对延迟过程中持续性放电现象是否存在的问题展开了激烈的辩论^[58]。持续派认为这种持续性放电是工作记忆信息得以维持的神经本质^[13]; 而爆发派则认为这种持续性放电根本就不存在, 持续派所描述的持续性放电实际上是平均多个试次的结果, 如果观察单个试次, 很难观察到持续放电, 而是短暂的神经爆发(主要集中在 γ 频段的放电)^[14]。虽然两派学者各执一词, 也都有相应的证据支持, 但仔细分辨两派所采用的范式, 还是略有不同。持续派多采用眼动延迟反应(oculomotor delayed response, ODR)范式, 而爆发派则多采用延迟样本匹配(delayed matching to sample, DMS)范式, 解决两派争论或许需要新的范式设计, 能够囊括前两种范式的特点, 并提供新的证据。尽管两派学者对前额叶在工作记忆延迟阶段持续性放电的存在性仍存在争议, 但都肯定了前额叶皮层在工作记忆中的重要作用^[59], 大量的脑损伤研究也进一步证实了前额叶活动对工作记忆和目标导向行为的因果性作用^[60]。

然而对于感觉皮层, 尤其是初级感觉皮层的活动在工作记忆中的作用目前也存在激烈的争论。许多研究并未发现初级感觉皮层中延迟阶段的持续性放电活动^[61–64], 但也有例外^[65]。有些学者认为既然

多数电生理实验中观察不到初级感觉皮层的延迟放电活动, 说明感觉皮层在记忆表征维持中的作用较小^[61–64]。另一方面, 在神经影像学的研究中, 虽然单变量分析方法没有观察到感觉皮层的延迟活动, 但通过多变量分析方法, 包括多变量模式分析(multivariate pattern analysis, MVPA)^[66,67]和反向编码模型(inverted encoding model)^[68]等, 可揭示出感觉皮层中蕴含的记忆信息。从视觉皮层的功能磁共振信号中可以解码出记忆光栅的朝向^[69–71], 光点运动的方向^[72], 和空间位置信息^[73,74]等。因此有些学者认为感觉皮层在工作记忆中的作用也非常重要, 被称作“感觉参与”(sensory recruitment)假说^[75–78]。

除此之外, 后顶叶皮层也被认为是工作记忆表征存储的关键脑区。与工作记忆容量相关的脑活动最早在后顶叶区域观察到^[8,9]。之后的研究显示顶内沟(intraparietal sulcus)的上方和下方的功能并不相同, 下顶内沟活动对工作记忆中维持的客体数量敏感, 而上顶内沟则对工作记忆中客体的复杂度更敏感^[79], 这提示顶叶皮层可能也参与工作记忆精度的维持。

那么这些感觉皮层的表征和额顶皮层的表征有何差异? 首先, 额顶皮层的表征的抗干扰性更好。研究显示, 如果在工作记忆的保持阶段加入干扰刺激, 对感觉皮层中功能磁共振信号的解码正确率将迅速下降到随机水平, 这说明工作记忆维持信息在其中已丢失, 相反前额叶皮层解码水平则维持不变^[80]。而最近 Bettencourt 和 Xu 重复了 Harrison 和 Tong 在 2009 年发表的工作^[69], 并在延迟过程中加入干扰刺激, 虽然没有影响工作记忆的成绩, 但发现感觉皮层的解码准确率确实会降低, 而顶叶皮层的解码准确率则不会受到影响^[81]。其次, 感觉皮层中的表征可能比额顶皮层中的表征更精细。额顶网络(外侧前额叶和顶内沟)在单变量分析中表现出延迟过程的持续性神经活动, 但在 MVPA 结果中并没有体现出对视觉特征的特异性活动; 相反, 感觉皮层在单变量分析中没有表现出延迟过程的持续性活动, 但 MVPA 的结果却能很好地区分不同的视觉刺激特征^[72,82]。因此, 当任务较简单或无干扰存在时, 感觉皮层表征高精度的工作记忆信息, 而当任务较难或存在干扰时, 额顶皮层更多地参与工作记忆信息的维持^[78,83]。

然而关于感觉皮层中的表征是否为工作记忆的关键信息仍然存在激烈的争论。Xu 等根据自己的

研究^[81]提出感觉皮层的表征容易受到干扰，而顶叶皮层的表征更稳健，因此顶叶皮层的表征对工作记忆更为关键^[84]。感觉参与假说的支持者则提出反驳：首先，工作记忆中维持的内容可以影响到感觉信息加工的各个层面，如果感觉皮层不参与工作记忆表征则其中的知觉表征不应该受到影响^[85]，其次，额顶网络更多地表征注意控制资源，而感觉皮层则表征工作记忆内容，并接受额顶网络的反馈调节^[86]。有趣的是，Xu又反过来进一步指出，这些论据都无法解释其实验中感觉皮层表征的解码准确率受到干扰刺激影响的事实^[87]。

其实，解决这些争论的关键在于能否提供感觉皮层参与工作记忆的因果性证据。因为对感觉参与假说提出质疑的主要论点是，感觉皮层中维持的表征是否可以决定工作记忆的成绩。本研究组在这方面的一系列工作^[83, 88-90]是支持感觉参与假说的。具体来说，在视觉工作记忆中，我们发现决定每个试次精度的脑区在外侧枕叶复合体 (lateral occipital complex, LOC)，其延迟活动不仅和单试次的反应误差负相关，而且和独立的行为任务获得的模型精度正相关^[83]。虽然 LOC 不是最初级感觉皮层，但也属于感觉皮层范畴，与视觉高级皮层相对。更为重要的是，我们通过一系列经颅磁刺激实验，建立了感觉皮层活动和行为的因果性关联，发现对侧的初级体感皮层不仅参与触觉-触觉单一感觉模式工作记忆^[89]，还参与触觉-视觉多感觉模式工作记忆^[88]。有趣的是，对侧初级体感皮层在编码和延迟的早期起到重要的作用，而同侧初级体感皮层在延迟的晚期起到重要的作用^[90]。而且我们最近的研究表明后顶叶皮层的活动在工作记忆的容量表征中的作用相对于在精度表征中的作用更为重要^[91]。基于上述这一系列工作，我认为，感觉皮层的表征对于工作记忆是至关重要的。

Bettencourt 和 Xu 发现的干扰刺激影响行为以及脑活动 (感觉皮层中的表征) 的分离现象^[81]，至少存在三种可能的原因：其一，对侧感觉皮层中丢失的表征信息可能被其他皮层区域所补偿，例如同侧感觉皮层，应该将同侧和对侧加以区分并比较结果；其二，感觉皮层中的工作记忆表征可能进入一种“隐状态” (hidden state)，通过特定的线索 (cue) 可以加以恢复^[92]，但是磁共振信号的时间分辨率不够，难以捕捉这种隐状态的动态变化；其三，该研究的行为任务采用的是二值迫选 (two alternative

forced choice, 2AFC) 的行为报告，对大脑中差别不大的表征差异并不敏感，因此干扰对脑表征的影响可以被发现，但行为上的差异未从汇报结果中反映出来，采用更灵敏的回忆任务或许能发现其中的细微差别。此外，Bettencourt 和 Xu 的研究所采用的多变量分析方法是 MVPA，相比于反向编码模型^[93]来说相对粗糙，例如两个差异较大的表征或者两个差异较小的表征，利用 MVPA 分离它们的准确率可能是相同的，但通过反向编码模型得出的两个表征的精细程度却可能大相径庭。因此，要探讨表征是否真正地影响行为，首先要建立精确的表征模型^[73, 74, 94, 95]，其次要寻找表征模型和行为的关联。

如前所述，视觉工作记忆的研究相比于其他感觉模态更多，对应的脑机制研究也较多。但值得注意的是，类似的 MVPA 方法也被用来探索听觉^[96, 97]和触觉^[98]工作记忆表征的精确性。一些研究也在试图分离领域 (感觉模态) 一般性和领域特殊性的脑网络^[99]。

3.2 工作记忆的神经振荡机制

神经振荡是大脑中不同脑区合作的基础^[100, 101]。在工作记忆脑区机制的基础上，我们需要通过神经振荡的研究进一步关注其环路机制，例如感觉皮层和额顶皮层之间是如何动态地合作，以实现目标导向的工作记忆任务的。通过脑电图、脑磁图甚至颅内电生理记录可以揭示出这些神经振荡的动态变化，目前在人类以及非人灵长类动物上发现的与工作记忆相关的神经振荡频段主要集中在 θ (4~8 Hz)、 α (8~13 Hz)、 β (13~30 Hz) 和 γ (> 30 Hz)^[58]。

皮层中的 θ 节律可能在海马与皮质的反馈回路中产生^[102]，在人类和非人灵长类动物的工作记忆保持过程中， θ 能量通常随记忆负荷的增加而增大^[102-104]，并且 θ 能量与记忆物数量成正比^[105, 106]。额叶皮层和感觉皮层 (V4) 之间的 θ 耦合程度可以进一步预测工作记忆的成绩^[107]。

α 节律是头皮脑电图中最早发现的最主要节律^[108]，起初被认为与“放空” (idling) 的精神状态有关，但越来越多的研究显示 α 节律在工作记忆中发挥重要的功能，主要是抑制无关刺激干扰的功能^[109]。随着工作记忆项目数量的增加，皮质的 α 节律也随之增大^[110, 111]，保护工作记忆目标信息免受无关刺激的干扰^[112]。此外，工作记忆的表征也可以从 α 节律中解码^[113]，尤其是空间相关的记忆信息或者注意偏向的信息^[114-116]。

β 节律通常被认为与运动控制相关^[117], 也会在运动想象中被诱发^[118]。也有学者认为 β 节律与此时刻的状态有关^[119]。虽然 β 节律也在人类的工作记忆任务中被观察到^[120], 但更多地非人灵长类的电生理研究中出现, 并常常和 γ 节律伴随产生^[121–127]。

γ 节律则通常跟知觉的特征整合联系在一起^[128–131], 并与工作记忆表征的加工和维持息息相关^[132, 133]。大量的研究表明, 随着工作记忆负荷增加, γ 节律的幅度也增大^[134–137]。

综上所述, θ 和 γ 节律活动可能与工作记忆的容量相关, α 和 β 节律活动则主导注意控制成分, α 和 γ 节律还可能分别表征工作记忆的位置信息和其他特征。前人研究还发现 γ 节律反映皮层间前馈 (feedforward) 的信息, 而 α - β 节律则反映皮层间反馈 (feedback) 的信息^[138–142]。因此, 这几种节律变化的模式也可以反映感觉皮层和额顶皮层之间的动态信息流。

更有趣的是, γ 节律和 α - β 节律的跨频耦合可能决定了工作记忆的容量限制^[58, 143]。如果一个 γ 周期活动表征一个物体的记忆, 在一个 θ 周期中只能嵌套大约 7 个无相位重叠的 γ 周期, 因此导致工作记忆有限的容量为 7^[144–146]。更进一步, 结合一个 α 周期中只能嵌套大约 4 个无相位重叠的 γ 周期, 因此视觉空间工作记忆是以 α - γ 的跨频耦合为基础, 容量为 4, 而言语工作记忆是以 θ - γ 的跨频耦合为基础, 容量为 7^[143]。

3.3 工作记忆的分子机制

对比工作记忆的脑区机制和神经振荡机制, 工作记忆的分子机制研究则相对较少。多巴胺 (dopamine) 是其中研究得最多的神经递质。动物研究表明, 多巴胺与动机和奖赏环路的活动都有密切的联系^[147], 额叶的多巴胺水平也会影响持续性注意^[148] 和工作记忆^[149] 的能力。人类的基因研究也揭示, 更高的额叶多巴胺水平可以导致更好的工作记忆成绩, 具体来说, 儿茶酚氧位甲基转移酶 (catechol-O-methyl transferase, COMT) 是额叶中最重要的多巴胺降解酶, 其决定位点的多态性 (val/val、val/met、met/met) 分别对应 COMT 从高到低的活性, 脑内多巴胺的浓度则依次升高, 而实验中观察到的工作记忆成绩确实依次增高, 但需要注意的是, 这种差别只对应于需要操作的任务 (如威斯康星卡片分类任务等), 而非简单存储任务 (如

n-back 任务等)^[150]。

针对多巴胺的不同受体, 研究也进行了进一步的区分。早期的非人灵长类的研究显示额叶的多巴胺受体 D1 (dopamine receptor D1, DRD1) 受体参与工作记忆, 其拮抗剂能特异性损伤工作记忆引导的扫视, 而不影响视觉引导的扫视^[151], 随后的研究发现多巴胺受体 D2 (DRD2) 的激动剂也可以提高人类的工作记忆绩效^[152]。更进一步的研究显示, DRD1 受体跟延迟过程的持续性放电相关, 而 DRD2 受体则跟感觉运动过程相关^[153], DRD2 也更多地跟关联学习和动机联系在一起^[154, 155]。

这些研究都揭示出多巴胺和工作记忆的关联, 但需要注意的是, 多巴胺水平和工作记忆的成绩之间并非线性的关系。非人灵长类的生理研究显示多巴胺对工作记忆的影响呈倒 U 型曲线^[149, 156], 即过多或者过少的多巴胺释放都会对工作记忆有损害, 适量的多巴胺水平才会导致更好的工作记忆成绩。有趣的是, 与多巴胺同属于儿茶酚胺类的去甲肾上腺素水平对工作记忆的影响也呈现类似的倒 U 型曲线, 并且阻断额叶的去甲肾上腺素受体 (α -2-adrenoceptor) 将导致工作记忆能力下降^[157]。

另一种神经递质血清素 (serotonin 或 5-HT) 对工作记忆的影响则比较复杂。一般而言, 血清素对情绪加工和情绪状态的稳定至关重要^[158], 然而有些研究显示它对工作记忆的影响与多巴胺正好相反^[159]。非人灵长类的电生理研究则进一步揭示出情况的复杂性, 即 5-HT 对工作记忆会产生多重影响, 其中 5-HT_{2A} 拮抗剂会抑制延迟过程的持续放电, 但 5-HT_{2A} 激动剂又会降低神经元的选择偏好性 (tuning), 这两种效应综合起来最终还是增强了工作记忆的成绩^[160]。也有研究表明 5-HT_{1A} 和 5-HT_{2A} 的激动剂 Psilocybin 不影响工作记忆任务, 只影响注意追踪任务^[161]。

综上所述, 多巴胺的水平可以影响工作记忆成绩, 但可能是非线性的; 而血清素可能更多地影响注意成分, 从而对工作记忆的行为产生影响。

4 工作记忆与疾病的联系

如前所述, 工作记忆能力是很多精神疾病 (如精神分裂症)^[15] 和神经退行性疾病 (如阿尔茨海默病)^[16] 首先受损的认知功能。因此, 对工作记忆神经生物学机制的理解也将促进对这些疾病的认识, 并可能据此提供一些疾病诊断的量化指标和训练康

复方式。

精神分裂症也存在多巴胺递质系统的紊乱^[162]，额叶功能受损^[163]和 γ 节律振荡的异常^[164]等多方面的问题。根据上述工作记忆的脑区机制、神经振荡机制和分子机制，这些问题都可能导致工作记忆能力的下降。因此，针对这些问题制定合适的治疗方案，或许可以更好地解决精神分裂症的认知功能受损症状。

以往关于精神分裂症的工作记忆研究大多集中于测量工作记忆容量，主要体现在精神分裂症工作记忆容量的下降^[165]。有趣的是，最近关于精神分裂症工作记忆精度的研究却发现，精神分裂症患者的工作记忆精度相对正常人并未表现出明显的下降^[166]。值得注意的是，另一项研究采用更高的工作记忆负荷发现了具有精神分裂人格倾向的被试的工作记忆精度存在下降的趋势^[167]。更进一步，本研究组最近的研究更细致地考察了精度的变化，发现精神分裂症患者相对正常人来说，工作记忆的平均精度确实没有显著下降，但是精度在试次间的变异水平则显著高于正常人，并且这种变异水平越大的患者其精神病症和阴性症状也越明显^[168]。

阿尔茨海默病是一种长时记忆受损的神经退行性病变，其工作记忆能力也存在下降，但其中最显著的是中央执行功能的受损，而语音回路和视觉空间画板受影响则相对较小^[32]。更进一步的研究显示，阿尔茨海默病患者在词长较长的工作记忆任务中广度下降，而在词长较短的工作记忆任务中没有显著变化^[169]。未来这方面的研究工作可以更深入地厘清阿尔茨海默病患者工作记忆受损的核心症状。

5 工作记忆研究的未来方向

工作记忆未来的研究应针对上述几个争议较大的话题，设计实验并提供新的证据或新的理论。首先，采用更敏感的数据分析方法来比较感觉皮层和额顶皮层中的表征，并建立其与行为的联系，以区分感觉皮层和额顶皮层在工作记忆中的作用。其次，由于功能磁共振信号的时间分辨率较差，研究还需结合一些时间分辨率较高的成像方法，如脑磁图、电生理记录等，以期更细致地揭示出表征的动态变化过程以及神经振荡的动态变化过程。然后，还应该结合因果性研究方法（经颅磁刺激、经颅电刺激），以建立脑表征和行为之间的因果联系。最后，综合动物研究和人类基因研究，探索工作记忆的分子机

制。在此基础上，未来的研究应该把针对工作记忆机制的研究成果更多地应用于各种精神和神经疾病的诊断和治疗中。

此外，注意和工作记忆向来是两个相互关联的认知功能^[170]，在Cowan的嵌套模型中工作记忆就是注意焦点中的长时记忆^[25]。在行为上，工作记忆的容量也跟注意控制的能力^[26]以及过滤干扰的能力^[171]密切相关。在神经的层面，空间工作记忆和空间选择性注意存在共享的脑区机制^[172]，因此也有一些学者认为这两个过程的神经机制是重叠的^[173]。然而需要注意的是，尽管工作记忆和注意确实存在很多相互影响，但两者的相互关系还未彻底揭示^[170]。有趣的是，注意会影响工作记忆的表征，只有被注意到的视觉特征才能被成功地解码和保持^[71]，因此，注意或许是工作记忆的必要非充分条件。

未来的研究可以关注并分离自下而上和自上而下的注意方式对工作记忆的影响，在神经机制上两种注意方式涉及不同的大脑网络，分别对应腹侧和背侧的额顶网络^[174]，也有假说提出前者从额叶发起而后者从顶叶发起^[127]。两种注意方式对知觉表征的影响也不尽相同^[175]，对工作记忆表征的影响尚未发现差异^[176-178]。进一步深入地研究不同注意方式对工作记忆的影响，也将有助于回答前述感觉皮层与额顶网络的争论，并区分工作记忆表征和注意控制加工之间的差异和神经基础。

目前关于工作记忆的分子机制还比较模糊，未来的研究可以更深入地探讨不同神经递质系统对工作记忆的影响及其彼此之间的交互作用。例如多巴胺和血清素这两个递质系统对工作记忆和注意分别产生显著的作用，尤其是血清素对工作记忆的影响还没有定论，考察注意与工作记忆相互作用的同时也可以更深入地探讨这两个递质系统的相互作用。

参考文献

- 1 Baddeley A. Working memory: theories, models, and controversies. *Annu Rev Psychol* 2012; 63: 1-29.
- 2 Baddeley A. Working memory: looking back and looking forward. *Nat Rev Neurosci* 2003; 4: 829-839.
- 3 Luck SJ, Vogel EK. Visual working memory capacity: from psychophysics and neurobiology to individual differences. *Trends Cogn Sci* 2013; 17: 391-400.
- 4 Miller GA. The magical number seven, plus or minus two: some limits on our capacity for processing information.

- Psychol Rev 1956; 63: 81–97.
- 5 Cowan N. The magical number 4 in short-term memory: a reconsideration of mental storage capacity. *Behav Brain Sci* 2001; 24: 87–114; discussion 114–185.
 - 6 Engle RW, Tuholski SW, Laughlin JE, Conway ARA. Working memory, short-term memory, and general fluid intelligence: A latent-variable approach. *J Exp Psychol Gen* 1999; 128: 309–331.
 - 7 Luck SJ, Vogel EK. The capacity of visual working memory for features and conjunctions. *Nature* 1997; 390: 279–281.
 - 8 Vogel EK, Machizawa MG. Neural activity predicts individual differences in visual working memory capacity. *Nature* 2004; 428: 748–751.
 - 9 Todd JJ, Marois R. Capacity limit of visual short-term memory in human posterior parietal cortex. *Nature* 2004; 428: 751–754.
 - 10 Wei Z, Wang XJ, Wang DH. From distributed resources to limited slots in multiple-item working memory: a spiking network model with normalization. *J Neurosci* 2012; 32: 11228–11240.
 - 11 Bays PM. Noise in neural populations accounts for errors in working memory. *J Neurosci* 2014; 34: 3632–3645.
 - 12 Mi Y, Katkov M, Tsodyks M. Synaptic correlates of working memory capacity. *Neuron* 2017; 93: 323–330.
 - 13 Constantinidis C, Funahashi S, Lee D, Murray JD, Qi XL, Wang M, Arnsten AFT. Persistent spiking activity underlies working memory. *J Neurosci* 2018; 38: 7020–7028.
 - 14 Lundqvist M, Herman P, Miller EK. Working memory: delay activity, yes! persistent activity? maybe not. *J Neurosci* 2018; 38: 7013–7019.
 - 15 Goldman-Rakic PS. Working-memory dysfunction in schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1994; 6: 348–357.
 - 16 Baddeley AD, Bressi S, Sala Della S, Logie R, Spinnler H. The decline of working memory in Alzheimer's disease. A longitudinal study. *Brain* 1991; 114 (Pt 6): 2521–2542.
 - 17 Hochreiter S, Schmidhuber J. Long short-term memory. *Neural Comput* 1997; 9: 1735–1780.
 - 18 LeCun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep learning. *Nature* 2015; 521: 436–444.
 - 19 Santoro A, Faulkner R, Raposo D, Rae J, Chrzanowski M, Weber T, Wierstra D, Vinyals O, Pascanu R, Lillicrap T. Relational recurrent neural networks. *arXiv* 2018: 1806.01822 [cs.LG].
 - 20 Corkin S. What's new with the amnesic patient H.M? *Nat Rev Neurosci* 2002; 3: 153–160.
 - 21 Dossani RH, Missios S, Nanda A. The legacy of henry molaison (1926–2008) and the impact of his bilateral mesial temporal lobe surgery on the study of human memory. *World Neurosurg* 2015; 84: 1127–1135.
 - 22 Atkinson RC, Shiffrin RM. Human memory: a proposed system and its control processes. In: Spence KW, Spence JT (Eds.). *Psychology of Learning and Motivation*. Academic Press, 1968, 89–195.
 - 23 Baddeley AD, Hitch G. Working memory. In: Bower GH (Ed.). *The Psychology of Learning and Motivation*. New York: Academic Press, 1974, 8: 47–89.
 - 24 Baddeley A. The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends Cogn Sci* 2000; 4: 417–423.
 - 25 Cowan N. *Attention and Memory: An Integrated Framework*. Oxford University Press, 1998.
 - 26 Engle RW. Working memory capacity as executive attention. *Curr Dir Psychol Sci* 2002; 11: 19–23.
 - 27 Ericsson KA, Kintsch W. Long-term working memory. *Psychol Rev* 1995; 102: 211–245.
 - 28 Anderson JR. A simple theory of complex cognition. *Am Psychol* 1996; 51: 355–365.
 - 29 Laird JE, Newell A, Rosenbloom PS. SOAR: An architecture for general intelligence. *Artif Intel* 1987; 33: 1–64.
 - 30 Kieras DE, Meyer DE. An overview of the EPIC architecture for cognition and performance with application to human-computer interaction. *Hum-Comput Interact* 1997; 12: 391–438.
 - 31 Lovett MC, Daily LZ, Reder LM. A source activation theory of working memory: cross-task prediction of performance in ACT-R. *Cogn Syst Res* 2000; 1: 99–118.
 - 32 Baddeley A. Working memory. *Science* 1992; 255: 556–559.
 - 33 Kane MJ, Conway ARA, Miura TK, Colflesh GJH. Working memory, attention control, and the n-back task: A question of construct validity. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn* 2007; 33: 615–622.
 - 34 Berch DB, Krikorian R, Huha EM. The Corsi block-tapping task: methodological and theoretical considerations. *Brain Cogn* 1998; 38: 317–338.
 - 35 Pashler H. Familiarity and visual change detection. *Percept Psychophys* 1988; 44: 369–378.
 - 36 Rouder JN, Morey RD, Morey CC, Cowan N. How to measure working memory capacity in the change detection paradigm. *Psychon Bull Rev* 2011; 18: 324–330.
 - 37 Bliss I, Hämäläinen H. Different working memory capacity in normal young adults for visual and tactile letter recognition task. *Scand J Psychol* 2005; 46: 247–251.
 - 38 Katus T, Müller MM, Eimer M. Sustained maintenance of somatotopic information in brain regions recruited by tactile working memory. *J Neurosci* 2015; 35: 1390–1395.
 - 39 Cowan N, Saults JS, Blume CL. Central and peripheral components of working memory storage. *J Exp Psychol*

- Gen 2014; 143: 1806–1836.
- 40 Conway ARA, Kane MJ, Bunting MF, Hambrick DZ, Wilhelm O, Engle RW. Working memory span tasks: A methodological review and user's guide. *Psychon Bull Rev* 2005; 12: 769–786.
- 41 Unsworth N, Engle RW. On the division of short-term and working memory: An examination of simple and complex span and their relation to higher order abilities. *Psychol Bull* 2007; 133: 1038–1066.
- 42 Klingberg T. Training and plasticity of working memory. *Trends Cogn Sci* 2010; 14: 317–324.
- 43 Shipstead Z, Redick TS, Engle RW. Is working memory training effective? *Psychol Bull* 2012; 138: 628–654.
- 44 Ma WJ, Husain M, Bays PM. Changing concepts of working memory. *Nat Neurosci* 2014; 17: 347–356.
- 45 Alvarez GA, Cavanagh P. The capacity of visual short-term memory is set both by visual information load and by number of objects. *Psychol Sci* 2004; 15: 106–111.
- 46 Wilken P, Ma WJ. A detection theory account of change detection. *J Vis* 2004; 4: 1120–1135.
- 47 Zhang W, Luck SJ. Discrete fixed-resolution representations in visual working memory. *Nature* 2008; 453: 233–235.
- 48 Bays PM, Husain M. Dynamic shifts of limited working memory resources in human vision. *Science* 2008; 321: 851–854.
- 49 Fougner D, Suchow JW, Alvarez GA. Variability in the quality of visual working memory. *Nat Commun* 2012; 3: 1229.
- 50 van den Berg R, Awh E, Ma WJ. Factorial comparison of working memory models. *Psychol Rev* 2014; 121: 124–149.
- 51 Pratte MS, Park YE, Rademaker RL, Tong F. Accounting for stimulus-specific variation in precision reveals a discrete capacity limit in visual working memory. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 2017; 43: 6–17.
- 52 Schneegans S, Bays PM. No fixed item limit in visuospatial working memory. *Cortex* 2016; 83: 181–193.
- 53 Adam KCS, Vogel EK, Awh E. Cognitive psychology. *Cogn Psychol* 2017; 97: 79–97.
- 54 Kumar S, Joseph S, Pearson B, Teki S, Fox ZV, Griffiths TD, Husain M. Resource allocation and prioritization in auditory working memory. *Cogn Neurosci* 2013; 4: 12–20.
- 55 Fuster JM, Alexander GE. Neuron activity related to short-term memory. *Science* 1971; 173: 652–654.
- 56 Funahashi S, Bruce CJ, Goldman-Rakic PS. Mnemonic coding of visual space in the monkey's dorsolateral prefrontal cortex. *J Neurophysiol* 1989; 61: 331–349.
- 57 Goldman-Rakic PS. Cellular basis of working memory. *Neuron* 1995; 14: 477–485.
- 58 Miller EK, Lundqvist M, Bastos AM. Perspective. *Neuron* 2018; 100: 463–475.
- 59 Miller EK, Cohen JD. An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu Rev Neurosci* 2001; 24: 167–202.
- 60 Szczepanski S, Knight RT. Insights into human behavior from lesions to the prefrontal cortex. *Neuron* 2014; 83: 1002–1018.
- 61 Romo R, Brody CD, Hernández A, Lemus L. Neuronal correlates of parametric working memory in the prefrontal cortex. *Nature* 1999; 399: 470–473.
- 62 Salinas E, Hernández A, Zainos A, Romo R. Periodicity and firing rate as candidate neural codes for the frequency of vibrotactile stimuli. *J Neurosci* 2000; 20: 5503–5515.
- 63 Luna R, Hernández A, Brody CD, Romo R. Neural codes for perceptual discrimination in primary somatosensory cortex. *Nat Neurosci* 2005; 8: 1210–1219.
- 64 Romo R, Salinas E. Flutter discrimination: neural codes, perception, memory and decision making. *Nat Rev Neurosci* 2003; 4: 203–218.
- 65 Zhou YD, Fuster JM. Mnemonic neuronal activity in somatosensory cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93: 10533–10537.
- 66 Haynes JD, Rees G. Decoding mental states from brain activity in humans. *Nat Rev Neurosci* 2006; 7: 523–534.
- 67 Davis T, Poldrack RA. Measuring neural representations with fMRI: practices and pitfalls. *Ann N Y Acad Sci* 2013; 1296: 108–134.
- 68 Brouwer GJ, Heeger DJ. Decoding and reconstructing color from responses in human visual cortex. *J Neurosci* 2009; 29: 13992–14003.
- 69 Harrison SA, Tong F. Decoding reveals the contents of visual working memory in early visual areas. *Nature* 2009; 458: 632–635.
- 70 Ester EF, Serences JT, Awh E. Spatially global representations in human primary visual cortex during working memory maintenance. *J Neurosci* 2009; 29: 15258–15265.
- 71 Serences JT, Ester EF, Vogel EK, Awh E. Stimulus-specific delay activity in human primary visual cortex. *Psychol Sci* 2009; 20: 207–214.
- 72 Emrich SM, Riggall AC, LaRocque JJ, Postle BR. Distributed patterns of activity in sensory cortex reflect the precision of multiple items maintained in visual short-term memory. *J Neurosci* 2013; 33: 6516–6523.
- 73 Sprague TC, Ester EF, Serences JT. Reconstructions of information in visual spatial working memory degrade with memory load. *Curr Biol* 2014; 24(18): 2174–2180.
- 74 Sprague TC, Ester EF, Serences JT. Restoring latent visual working memory representations in human cortex. *Neuron*

- 2016; 91: 694–707.
- 75 D'Esposito M, Postle BR. The cognitive neuroscience of working memory. *Annu Rev Psychol* 2015; 66: 115–142.
- 76 Postle BR. The cognitive neuroscience of visual short-term memory. *Curr Opin Behav Sci* 2015; 1: 40–46.
- 77 Postle BR. How does the brain keep information “in mind”? *Curr Dir Psychol Sci* 2016; 25: 151–156.
- 78 Ku Y, Bodner M, Zhou YD. Prefrontal cortex and sensory cortices during working memory: quantity and quality. *Neurosci Bull* 2015; 31: 175–182.
- 79 Xu Y, Chun MM. Dissociable neural mechanisms supporting visual short-term memory for objects. *Nature* 2006; 440: 91–95.
- 80 Lewis-Peacock JA, Drysdale AT, Oberauer K, Postle BR. Neural evidence for a distinction between short-term memory and the focus of attention. *J Cogn Neurosci* 2012; 24: 61–79.
- 81 Bettencourt KC, Xu Y. Decoding the content of visual short-term memory under distraction in occipital and parietal areas. *Nat Neurosci* 2016; 19: 150–157.
- 82 Riggall AC, Postle BR. The relationship between working memory storage and elevated activity as measured with functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci* 2012; 32: 12990–12998.
- 83 Zhao Y, Kuai S, Zanto T, Ku Y. Neural mechanisms underlying the precision of visual working memory. *bioRxiv* 2018; doi: 10.1101/330118.
- 84 Xu Y. Reevaluating the sensory account of visual working-memory storage. *Trends Cogn Sci (Regul Ed)* 2017; 21: 794–815.
- 85 Gayet S, Paffen CLE, Van der Stigchel S. Visual working memory storage recruits sensory processing areas. *Trends Cogn Sci (Regul Ed)* 2018; 22: 189–190.
- 86 Scimeca JM, Kiyonaga A, D'Esposito M. Reaffirming the sensory recruitment account of working memory. *Trends Cogn Sci* 2018; 22: 190–192.
- 87 Xu Y. Sensory cortex is nonessential in working memory storage. *Trends Cogn Sci* 2018; 22: 192–193.
- 88 Ku Y, Zhao D, Hao N, Hu Y, Bodner M, Zhou YD. Sequential roles of primary somatosensory cortex and posterior parietal cortex in tactile-visual cross-modal working memory: a single-pulse transcranial magnetic stimulation (spTMS) study. *Brain Stimul* 2015; 8: 88–91.
- 89 Ku Y, Zhao D, Bodner M, Zhou YD. Cooperative processing in primary somatosensory cortex and posterior parietal cortex during tactile working memory. *Eur J Neurosci* 2015; 42: 1905–1911.
- 90 Zhao D, Zhou YD, Bodner M, Ku Y. The causal role of the prefrontal cortex and somatosensory cortex in tactile working memory. *Cereb Cortex* 2018; 28: 3468–3477.
- 91 Wang S, Itthipuripat S, Ku Y. Electrical stimulation over human posterior parietal cortex selectively enhances the capacity of visual short-term memory. *J Neurosci* 2019; 39(3): 528–536.
- 92 Wolff MJ, Jochim J, Akyürek EG, Stokes MG. Dynamic hidden states underlying working-memory-guided behavior. *Nat Neurosci* 2017; 20(6): 864–871.
- 93 Sprague TC, Adam KCS, Foster JJ, Rahmati M, Sutterer DW, Vo VA. Inverted encoding models assay population-level stimulus representations, not single-unit neural tuning. *eNeuro* 2018; 5(3). pii: ENEURO.0098-18.2018. doi: 10.1523/ENEURO.0098-18.2018.
- 94 Sprague TC, Serences JT. Attention modulates spatial priority maps in the human occipital, parietal and frontal cortices. *Nat Neurosci* 2013; 16: 1879–1887.
- 95 Yu Q, Shim WM. Occipital, parietal, and frontal cortices selectively maintain task-relevant features of multi-feature objects in visual working memory. *NeuroImage* 2017; 157: 97–107.
- 96 Kumar S, Joseph S, Gander PE, Barascud N, Halpern AR, Griffiths TD. A brain system for auditory working memory. *J Neurosci* 2016; 36: 4492–4505.
- 97 Uluç I, Schmidt TT, Wu YH, Blankenburg F. Content-specific codes of parametric auditory working memory in humans. *NeuroImage* 2018; 183: 254–262.
- 98 Schmidt TT, Blankenburg F. Brain regions that retain the spatial layout of tactile stimuli during working memory - A ‘tactospacial sketchpad’? *NeuroImage* 2018; 178: 531–539.
- 99 Li D, Christ SE, Cowan N. Domain-general and domain-specific functional networks in working memory. *Neuroimage* 2014; 102 Pt 2: 646–656.
- 100 Fries P. A mechanism for cognitive dynamics: neuronal communication through neuronal coherence. *Trends Cogn Sci* 2005; 9: 474–480.
- 101 Varela F, Lachaux JP, Rodriguez E, Martinerie J. The brain-web: phase synchronization and large-scale integration. *Nat Rev Neurosci* 2001; 2: 229–239.
- 102 Klimesch W. EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. *Brain Res Brain Res Rev* 1999; 29: 169–195.
- 103 Kahana MJ, Seelig D, Madsen JR. Theta returns. *Curr Opin Neurobiol* 2001; 11: 739–744.
- 104 Raghavachari S, Kahana MJ, Rizzuto DS, Caplan JB, Kirschen MP, Bourgeois B, Madsen JR, Lisman JE. Gating of human theta oscillations by a working memory task. *J Neurosci* 2001; 21: 3175–3183.
- 105 Gevins A, Smith ME, McEvoy L, Yu D. High-resolution EEG mapping of cortical activation related to working

- memory: effects of task difficulty, type of processing, and practice. *Cereb Cortex* 1997; 7: 374–385.
- 106 Jensen O, Tesche CD. Frontal theta activity in humans increases with memory load in a working memory task. *Eur J Neurosci* 2002; 15: 1395–1399.
- 107 Liebe S, Hoerzer GM, Logothetis NK, Rainer G. Theta coupling between V4 and prefrontal cortex predicts visual short-term memory performance. *Nat Neurosci* 2012; 15: 456–462, S1–S2.
- 108 Berger H. Über das elektrenkephalogramm des menschen. *Archiv f Psychiatrie* 1929; 87: 527–570.
- 109 Palva S, Palva JM. New vistas for alpha-frequency band oscillations. *Trends Neurosci* 2007; 30: 150–158.
- 110 Jensen O, Gelfand J, Kounios J, Lisman JE. Oscillations in the alpha band (9–12 Hz) increase with memory load during retention in a short-term memory task. *Cereb Cortex* 2002; 12: 877–882.
- 111 Spitzer B, Fleck S, Blankenburg F. Parametric alpha- and beta-band signatures of supramodal numerosity information in human working memory. *J Neurosci* 2014; 34: 4293–4302.
- 112 Bonnefond M, Jensen O. Alpha oscillations serve to protect working memory maintenance against anticipated distracters. *Curr Biol* 2012; 22: 1969–1974.
- 113 Myers NE, Stokes MG, Walther L, Nobre AC. Oscillatory brain state predicts variability in working memory. *J Neurosci* 2014; 34: 7735–7743.
- 114 van Moorselaar D, Foster JJ, Sutterer DW, Theeuwes J, Olivers CNL, Awh E. Spatially selective alpha oscillations reveal moment-by-moment trade-offs between working memory and attention. *J Cogn Neurosci* 2018; 30: 256–266.
- 115 Foster JJ, Bsaies EM, Jaffe RJ, Awh E. Alpha-band activity reveals spontaneous representations of spatial position in visual working memory. *Curr Biol* 2017; 27(20): 3216–3223.e6. .
- 116 Foster JJ, Sutterer DW, Serences JT, Vogel EK, Awh E. Alpha-band oscillations enable spatially and temporally resolved tracking of covert spatial attention. *Psychol Sci* 2017; 28(7): 929–941.
- 117 Pfurtscheller G. Central beta rhythm during sensorimotor activities in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1981; 51: 253–264.
- 118 McFarland DJ, Miner LA, Vaughan TM, Wolpaw JR. Mu and beta rhythm topographies during motor imagery and actual movements. *Brain Topogr* 2000; 12: 177–186.
- 119 Engel AK, Fries P. Beta-band oscillations—signalling the status quo? *Curr Opin Neurobiol* 2010; 20: 156–165.
- 120 Tallon-Baudry C, Kreiter A, Bertrand O. Sustained and transient oscillatory responses in the gamma and beta bands in a visual short-term memory task in humans. *Vis Neurosci* 1999; 16: 449–459.
- 121 Pinotsis DA, Buschman TJ, Miller EK. Working memory load modulates neuronal coupling. *Cereb Cortex* 2018; 106: 20. doi: 10.1093/cercor/bhy065.
- 122 Wutz A, Loonis R, Roy JE, Donoghue JA, Miller EK. Different levels of category abstraction by different dynamics in different prefrontal areas. *Neuron* 2018; 97: 716–726.e8.
- 123 Lundqvist M, Herman P, Warden MR, Brincat SL, Miller EK. Gamma and beta bursts during working memory read-out suggest roles in its volitional control. *Nat Commun* 2018; 9(1): 394. doi: 10.1038/s41467-017-02791-8.
- 124 Lundqvist M, Rose J, Herman P, Brincat SL, Buschman TJ, Miller EK. Gamma and beta bursts underlie working memory. *Neuron* 2016; 90: 152–164.
- 125 Brincat SL, Miller EK. Frequency-specific hippocampal-prefrontal interactions during associative learning. *Nat Neurosci* 2015; 18(4): 576–581.
- 126 Buschman TJ, Siegel M, Roy JE, Miller EK. Neural substrates of cognitive capacity limitations. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108: 11252–11255.
- 127 Buschman TJ, Miller EK. Top-down versus bottom-up control of attention in the prefrontal and posterior parietal cortices. *Science* 2007; 315: 1860–1862.
- 128 Fries P, Nikolić D, Singer W. The gamma cycle. *Trends Neurosci* 2007; 30: 309–316.
- 129 Fries P. Neuronal gamma-band synchronization as a fundamental process in cortical computation. *Annu Rev Neurosci* 2009; 32: 209–224.
- 130 Brunet N, Vinck M, Bosman CA, Singer W, Fries P. Gamma or no gamma, that is the question. *Trends Cogn Sci* 2014; 18: 507–509.
- 131 Singer W, Gray CM. Visual feature integration and the temporal correlation hypothesis. *Annu Rev Neurosci* 1995; 18: 555–586.
- 132 Jensen O, Kaiser J, Lachaux JP. Human gamma-frequency oscillations associated with attention and memory. *Trends Neurosci* 2007; 30: 317–324.
- 133 Buzsáki G, Wang XJ. Mechanisms of gamma oscillations. *Annu Rev Neurosci* 2012; 35: 203–225.
- 134 Howard MW, Rizzuto DS, Caplan JB, Madsen JR, Lisman J, Aschenbrenner-Scheibe R, Schulze-Bonhage A, Kahana MJ. Gamma oscillations correlate with working memory load in humans. *Cereb Cortex* 2003; 13: 1369–1374.
- 135 Palva JM, Monto S, Kulashekhar S, Palva S. Neuronal synchrony reveals working memory networks and predicts individual memory capacity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107: 7580–7585.
- 136 Palva S, Kulashekhar S, Hamalainen M, Palva JM. Local-

- ization of cortical phase and amplitude dynamics during visual working memory encoding and retention. *J Neurosci* 2011; 31: 5013–5025.
- 137 Roux F, Wibrals M, Mohr HM, Singer W, Uhlhaas PJ. Gamma-band activity in human prefrontal cortex codes for the number of relevant items maintained in working memory. *J Neurosci* 2012; 32: 12411–12420.
- 138 Michalareas G, Vezoli J, van Pelt S, Schoffelen JM, Kennedy H, Fries P. Alpha-beta and gamma rhythms subserve feedback and feedforward influences among human visual cortical areas. *Neuron* 2016; 89: 384–397.
- 139 Richter CG, Thompson WH, Bosman CA, Fries P. Top-down beta enhances bottom-up gamma. *J Neurosci* 2017; 37: 6698–6711.
- 140 van Kerkoerle T, Self MW, Dagnino B, Gariel-Mathis MA, Poort J, van der Togt C, Roelfsema PR. Alpha and gamma oscillations characterize feedback and feedforward processing in monkey visual cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014; 111: 14332–14341.
- 141 van Kerkoerle T, Self MW, Roelfsema PR. Layer-specificity in the effects of attention and working memory on activity in primary visual cortex. *Nat Commun* 2017; 8: 13804.
- 142 Bastos AM, Vezoli J, Bosman CA, Schoffelen JM, Oostenveld R, Dowdall JR, De Weerd P, Kennedy H, Fries P. Visual areas exert feedforward and feedback influences through distinct frequency channels. *Neuron* 2015; 85: 390–401.
- 143 Roux F, Uhlhaas PJ. Working memory and neural oscillations: alpha-gamma versus theta-gamma codes for distinct WM information? *Trends Cogn Sci* 2014; 18: 16–25.
- 144 Lisman JE, Idiart MA. Storage of 7 +/- 2 short-term memories in oscillatory subcycles. *Science* 1995; 267: 1512–1515.
- 145 Jensen O, Lisman JE. An oscillatory short-term memory buffer model can account for data on the Sternberg task. *J Neurosci* 1998; 18: 10688–10699.
- 146 Lisman JE, Jensen O. The theta-gamma neural code. *Neuron* 2013; 77: 1002–1016.
- 147 Hu H. Reward and aversion. *Annu Rev Neurosci* 2016; 39: 297–324.
- 148 Aalto S. Frontal and temporal dopamine release during working memory and attention tasks in healthy humans: a positron emission tomography study using the high-affinity dopamine d2 receptor ligand [¹¹C]FLB 457. *J Neurosci* 2005; 25: 2471–2477.
- 149 Vijayraghavan S, Wang M, Birnbaum SG, Williams GV, Arnsten AFT. Inverted-U dopamine D1 receptor actions on prefrontal neurons engaged in working memory. *Nat Neurosci* 2007; 10: 376–384.
- 150 Bruder GE, Keilp JG, Xu H, Shikhman M, Schori E, Gorman JM, Gilliam TC. Catechol-O-methyltransferase (COMT) genotypes and working memory: associations with differing cognitive operations. *Biol Psychiatry* 2005; 58: 901–907.
- 151 Sawaguchi T, Goldman-Rakic PS. D1 dopamine receptors in prefrontal cortex: involvement in working memory. *Science* 1991; 251: 947–950.
- 152 Luciana M, Depue RA, Arbisi P, Leon A. Facilitation of working memory in humans by a D2 dopamine receptor agonist. *J Cogn Neurosci* 1992; 4: 58–68.
- 153 Wang M, Vijayraghavan S, Goldman-Rakic PS. Selective D2 receptor actions on the functional circuitry of working memory. *Science* 2004; 303: 853–856.
- 154 Puig MV, Antzoulatos EG, Miller EK. Prefrontal dopamine in associative learning and memory. *Neuroscience* 2014; 282: 217–229.
- 155 Puig MV, Miller EK. The role of prefrontal dopamine D1 receptors in the neural mechanisms of associative learning. *Neuron* 2012; 74: 874–886.
- 156 Arnsten AFT. Stress signalling pathways that impair prefrontal cortex structure and function. *Nat Rev Neurosci* 2009; 10: 410–422.
- 157 Arnsten AFT, Li BM. Neurobiology of executive functions: catecholamine influences on prefrontal cortical functions. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 1377–1384.
- 158 Canli T, Lesch KP. Long story short: the serotonin transporter in emotion regulation and social cognition. *Nat Neurosci* 2007; 10: 1103–1109.
- 159 Luciana M, Collins PF, Depue RA. Opposing roles for dopamine and serotonin in the modulation of human spatial working memory functions. *Cereb Cortex* 1998; 8: 218–226.
- 160 Williams GV, Rao SG, Goldman-Rakic PS. The physiological role of 5-HT2A receptors in working memory. *J Neurosci* 2002; 22: 2843–2854.
- 161 Carter OL, Burr DC, Pettigrew JD, Wallis GM, Hasler F, Vollenweider FX. Using psilocybin to investigate the relationship between attention, working memory, and the serotonin 1A and 2A receptors. *J Cogn Neurosci* 2005; 17: 1497–1508.
- 162 Howes OD, Kapur S. The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III--the final common pathway. *Schizophr Bull* 2009; 35: 549–562.
- 163 Manoach DS. Prefrontal cortex dysfunction during working memory performance in schizophrenia: reconciling discrepant findings. *Schizophr Res* 2003; 60: 285–298.
- 164 Lee KH, Williams LM, Breakspear M, Gordon E. Synchronous gamma activity: a review and contribution to an integrative neuroscience model of schizophrenia. *Brain Res*

- Brain Res Rev 2003; 41: 57–78.
- 165 Lee J, Park S. Working memory impairments in schizophrenia: a meta-analysis. *J Abnorm Psychol* 2005; 114: 599–611.
- 166 Gold JM, Hahn B, Zhang WW, Robinson BM, Kappenman ES, Beck VM, Luck SJ. Reduced capacity but spared precision and maintenance of working memory representations in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67: 570–577.
- 167 Xie W, Cappiello M, Park HB, Deldin P, Chan RCK, Zhang W. Schizotypy is associated with reduced mnemonic precision in visual working memory. *Schizophr Res* 2018; 193: 91–97.
- 168 Zhao Y, Ran X, Zhang L, Zhang R, Ku Y. Atypically larger variability of resource allocation accounts for visual working memory deficits in schizophrenia. *bioRxiv* 2018; doi: <https://doi.org/10.1101/424523>.
- 169 Belleville S, Peretz I, Malenfant D. Examination of the working memory components in normal aging and in dementia of the Alzheimer type. *Neuropsychologia* 1996; 34: 195–207.
- 170 Ku Y. Selective attention on representations in working memory: cognitive and neural mechanisms. *PeerJ* 2018; 6: e4585.
- 171 Vogel EK, McCollough AW, Machizawa MG. Neural measures reveal individual differences in controlling access to working memory. *Nature* 2005; 438: 500–503.
- 172 LaBar KS, Gitelman DR, Parrish TB, Mesulam M. Neuroanatomic overlap of working memory and spatial attention networks: a functional MRI comparison within subjects. *NeuroImage* 1999; 10: 695–704.
- 173 Awh E, Jonides J. Overlapping mechanisms of attention and spatial working memory. *Trends Cogn Sci* 2001; 5: 119–126.
- 174 Corbetta M, Shulman GL. Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat Rev Neurosci* 2002; 3: 201–215.
- 175 Carrasco M. Visual attention: The past 25 years. *Vis Res* 2011; 51: 1484–1525.
- 176 Griffin IC, Nobre AC. Orienting attention to locations in internal representations. *J Cogn Neurosci* 2003; 15: 1176–1194.
- 177 Lepsien J, Nobre AC. Cognitive control of attention in the human brain: Insights from orienting attention to mental representations. *Brain Res* 2006; 1105: 20–31.
- 178 Myers NE, Walther L, Wallis G, Stokes MG, Nobre AC. Temporal dynamics of attention during encoding versus maintenance of working memory: complementary views from event-related potentials and alpha-band oscillations. *J Cogn Neurosci* 2015; 27: 492–508.