

精神分裂症患者的执行功能研究

俞强伟, 李亚静, 聂长迪, 韩亮

华北理工大学心理与精神卫生学院, 河北 唐山

收稿日期: 2022年8月2日; 录用日期: 2022年9月10日; 发布日期: 2022年9月21日

摘要

精神分裂症的症状常表现为复杂的综合症, 对患者的生活各方面产生重大干扰。认知障碍是精神分裂症的典型表征, 涉及多种认知功能缺失同时带有器质性损伤和神经结构的改变。执行功能作为认知能力的核心, 已有众多学者展开了多方面研究如结构、神经基础等, 执行功能完整性对认知功能评估具有重要意义, 本文通过对比长久以来对精神分裂症执行能力多个子功能的研究, 得出精神分裂症患者的抑制功能、加工速度、记忆障碍、信息整合等功能以及相应的神经系统较正常人都存在不同特性的差异。

关键词

精神分裂症, 执行功能, 神经系统

Study on Executive Function of Schizophrenia Patients

Qiangwei Yu, Yajing Li, Changdi Nie, Liang Han

School of Psychology and Mental Health, North China University of Science and Technology, Tangshan Hebei

Received: Aug. 2nd, 2022; accepted: Sep. 10th, 2022; published: Sep. 21st, 2022

Abstract

The symptoms of schizophrenia are often complicated syndromes, which greatly interfere with all aspects of patients' lives. Cognitive impairment is a typical symptom of schizophrenia, which involves a variety of cognitive function loss, organic damage and changes of neural structure. Executive ability, as the core of cognitive ability, has been studied by many scholars in many aspects, such as structure, neural basis, etc. The integrity of executive ability is of great significance to the evaluation of cognitive function. By comparing the long-term research on multiple sub-functions of cognitive executive ability of schizophrenia, this paper concludes that the functions of inhibition,

executive speed, memory impairment, information integration and the corresponding nervous system of schizophrenia patients are different from those of normal people.

Keywords

Schizophrenia, Executive Function, Nervous System

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

从目前对精神分裂症的研究进展的角度来讲,精神分裂症始终是一种病因尚未完全探明的精神类疾病,这种病症在青少年时期发作的概率较高,疾病表现的发生程度为缓慢型,部分患者会出现亚急性发病的症状。目前精神分裂症常用的诊断量表在不同国家和地区大致分为三套:DSM-IV-TR, ICD-10 和 ICD-11, CCMD-3。三个诊断标准中对于精神分裂症的症状分类和描述大体相似,诊断标准中除了典型的阴性症状和阳性症状,还会涉及到人格的改变、认知功能的缺失以及社会功能的受损。精神分裂症状表现不明确且处于疾病早期的患者在临床诊断中存在困难,很多精神障碍的表现症状均有可能出现在精神分裂症患者身上。

2. 精神分裂症概述

精神分裂症(Schizophrenia, SCH)是一种严重的、以进行性和高致残性为特征的精神疾病综合征(Rahman & Lauriello, 2016),主要表现为精神活动与现实环境想脱离、认知、情感、意志及个性特征等各个方面不协调、相互分裂,2019年中国精神卫生中心的调查结果显示,我国精神分裂症人群患病率高达1%(Huang et al., 2019)。这种疾病不仅会对患者的情感以及思维产生一定的影响,还会因为疾病的原因影响到人们的日常行动。

3. 精神分裂症执行功能障碍

认知功能受损是精神分裂症的主要症状(John, Keith, Todd, & Deanna, 2008)表现,会造成精神分裂症患者在职业、人际关系和生活自理方面能力降低(Susan et al., 2018)。认知功能损害是精神分裂症除了阳性症状和阴性症状外,存在着的第3个症状成分,是精神分裂症的核心症状。有学者认为认知功能障碍在精神疾病的前驱期就已经存在(Bora & Murray, 2013),而认知功能损害比精神病性症状更影响患者后期恢复,危害患者职业社会功能,严重影响患者生活质量,可能造成精神分裂症患者基本的日常生活的障碍,如就业、社会功能和独立性(Diamond, 2012)。

执行功能作为认知能力的核心,执行功能在影响各种异常行为和预测功能和社会结果方面起着至关重要的作用。有学者对比了精神分裂症患者与正常人的认知功能,发现精神分裂症患者主要出现以下执行功能的缺陷:抑制功能缺陷、加工速度减缓、记忆障碍、信息整合障碍(赵靖平, 杨德森, 1998)。此外,执行功能是证明精神分裂症疾病和功能恢复程度的重要预测指标(Green, Kern, Braff, & Mintz, 2001)。使个体能够有目的有意义的方式与环境互动的认知功能通常被概括为“执行功能”,执行功能并不指单一的认知能力,而是执行功能构成的一套认知能力的组合(María Beatriz & Mónica, 2007)。

因此, 对与精神分裂症相关的执行功能损伤的评估也只是对特定认知能力的评测, 而是对认知功能的整体评估。执行功能涉及多个组成部分, 而不是一个一维的结构(Miyake et al., 2000), 有证据表明不同的执行功能缺陷可能与精神分裂症的不同特征有关(Kerns, 2007)。一个有影响力的认知执行能力分类法认为, 至少有五个关键组成部分: 注意和抑制, 任务管理, 计划, 监控, 时间编码(Smith & Jonides, 1999)。在此分类的基础上对认知执行功能的研究更加精确, 并在之后的研究中对执行功能的认知结构进行了进一步的阐述。同时对精神分裂患者的执行功能的评估也在认知执行能力多个职能结构方面进行了多方面研究。

3.1. 抑制功能

精神分裂症患者在冲突任务中表现出较正常人更差的成绩, 其中体现了其抑制能力的缺陷。抑制功能是执行功能的重要组成部分, 是个体在冲突任务中主动抑制、有意识抑制的基础, 也是个体对冲突任务中选择劣势反应的能力(Akira et al., 2000)。个体的抑制功能完善是个体正常进行日常生活的重要基础, 抑制功能涉及个体在日常生活中对外显行为的有意控制, 如拒绝诱惑, 完成延迟满足活动、在运动过程中进行动作抑制等。

对认知抑制功能的研究由来已久, 传统的实验范式包含 Go-Nogo 任务, Stroop 色词任务和点探测任务等。有实验发现, 精神分裂症患者和正常被试在停止信号任务表现存在差异(Bendjema et al., 2016)。精神分裂症患者的抑制过程中, 尽管运动抑制表现相当, 但运动皮层调节减少了。功能磁共振成像显示, 在精神分裂症患者的运动抑制过程中, 前额叶和运动前激活更强。以往的研究表明, 精神分裂症患者的注意任务表现明显低于正常人。在对比精神分裂症患者和正常人的经典 Stroop 色 - 词干扰任务中发现, “反向” Stroop 任务的表现比常规 Stroop 任务更能区分精神分裂症患者和正常人。研究结果表明, 精神分裂症患者在阅读不一致的单词颜色组合时比正常人更容易受到“反向” Stroop 干扰。这种干扰与患者对冲动的控制能力密切相关(Nixon, Liddle, Nixon, & Liotti, 2013)。另外, 有研究者发现(Chen, Wong, Chen, & Au, 2001)首次发作的精神分裂症患者, 无论是否服用药物, Stroop 干扰效应都没有增加。这种影响在随访期间没有改变。此外, 我们在服用药物的精神分裂症患者中检测到 Stroop 促进效应的增加, 持续治疗后, 易化增加正常化。这些观察支持了先前精神分裂症患者中正常 Stroop 干扰效应的结论。对处于治疗早期(但不是后期)的患者而言, 促进作用的增强可能代表了抗精神病药物的急性作用。

有研究针对精神分裂症患者的点探测任务的事件相关电位结果分析中发现, 关于 P300 的源定位涉及包括双侧颞叶皮层(用于听觉刺激)、前扣带皮层(补充运动区)、边缘上回和脑岛等脑区, 脑区的激活显示认识抑制加工可能涉及以上区域, 而精神分裂症患者 P300 成份表现出与正常对照组显著的差异(Mangalathu-Arumana et al., 2012)。关于精神分裂症中点探测任务的 fMRI 研究已经揭示, 精神分裂症患者在许多脑区中的目标检测期间表现出降低的活性(Gur et al., 2007), 这些区域包括双侧颞上回、顶下小叶、前/后 cin 调节皮质、脑岛、丘脑和小脑。以上研究结果都显示了精神分裂症患者在认知抑制功能上较于正常人的差异, 并在神经生理学上提供了支持。有关抑制控制的神经心理学研究发现, 相关的脑结构主要有前额叶皮层、基底神经节、前扣带回和眶额叶等, 需要指出的是不同的任务激活的脑区也是不尽相同的。

3.2. 加工速度

精神分裂症患者的加工速度也对精神分裂症执行能力评估的重要指标。按照最初的定义, 加工速度指的是任务的执行速度(Salthouse, 1996)。传统上, 加工速度任务将行为作为因变量来衡量, 对于大多数神经心理学任务来说, 这是完成心理操作和实施反应行为所需的时间。因此, 大多数处理速度任务通过将心理处理和行为执行结合起来评估加工速度。例如, 广泛使用的数字符号编码任务要求参与者在

规定时间条件下使用按键替换符号和数字。以这种方式,该任务通过评估执行心理操作(即,替代)的时间和执行行为(即,书写符号)所需的时间来测量加工速度。大量汇集的文献表明,加工速度的缺陷是与精神分裂症相关的关键认知问题之一(Bachman et al., 2010)。然而,处理速度的定义和传统评估包括许多子因素,这些子因素可能受到精神病症状、药物、人口统计学特征和精神分裂症病程的不同影响。

有学者使用响应处理任务(RPT)试图处理速度的三个子要素即:BE(索引执行响应行为所需的时间)、RP(索引心理计算和计划响应所需的时间)和AC(索引所犯错误的数量)如何有差别地影响每个处理速度子分量(Cella & Wykes, 2013)。同时他们探索了患者的特征、症状严重程度、药物治疗和智商水平在预测不同处理速度成分中的作用。结果发现,精神分裂症患者的症状严重程度和年龄是BE最重要的预测因素;社交退缩和智力被发现是加工速度的RP成分的重要预测因子;病程是AC的重要预测因素。以上研究详细的阐述了精神分裂症患者的认知处理速度缺陷,即对任务的行为反应指数加工速度由不同的子成分组成,不同的子成分受到精神分裂症特征的不同影响。

3.3. 工作记忆

早期最初的功能磁共振成像研究发现精神分裂症患者在从事工作记忆相关任务时,前额叶皮层的活动比正常人少,这些研究表明,与正常对照组相比,精神分裂症患者前额叶皮质激活模式相对减弱(Schlosser et al., 1998)。而这种精神分裂症患者“前额叶功能减退”的观点最近收到了挑战,这些发现表明,在维护工作记忆功能的主要神经系统完整性受损的情况下,神经回路出现了代偿性募集。工作记忆的主要组成部分传统上被认为是前额叶区域。功能脑成像方法提供了众多的证明数据,包括参与工作记忆任务的额叶和顶叶相关区域的激活状态(Worsley, Poline, Friston, & Evans, 1997)。

有学者提出了记忆信息处理的皮质-皮质功能相互作用模型,根据该模型,信息首先在顶叶皮质中处理。后关联区与腹外侧前额叶皮层(VLPFC)相连,在这里进行决策、比较和复制工作记忆中的信息(Stern et al., 2000)。与VLPFC相连的背外侧前额叶皮层(DLPFC)在需要对记忆加工进行高阶控制时被额外招募,例如监测和操纵工作记忆中的信息。这种按过程组织的模式可以在成像研究中得到证实。有证据表明,背外侧前额叶皮层主要支持执行控制功能,而信息的预处理和维持主要与腹外侧前额叶以及顶叶联合皮层的激活有关(Postle, Zarahn, & D'Esposito, 2000)。

此外,越来越多的证据表明,除了皮质结构,小脑和丘脑,根据皮质-皮质下-小脑回路,这些区域涉及高级认知功能。有人提出,精神分裂症的精神病理学和认知缺陷与大脑中确定的信息处理路径的中断有关(Fletcher et al., 1999)。现有缺陷和补偿性适应的复杂模式可能以不同的方式涉及不同的神经网络模块和脑组织和区域。在健康者和接受典型和非典型抗精神病药物治疗的精神分裂症患者对照研究中发现,三者皮层-皮层下-皮层神经网络的连接强度存在差异(Schlosser, 2003)。与正常对照组相比,在接受典型抗精神病药物治疗的患者中,可以在左侧前额叶、右侧小脑网络和半球间连接中观察到连接强度降低,而在丘脑-前额叶与左侧VLPFC和DLPFC的连接中发现连接强度增加。与对照组相比,服用非典型抗精神病药物的患者在左侧前额叶至右侧小脑和右侧前额叶至左侧小脑通路以及从右侧VLPFC至右侧DLPFC的投射中显示连接强度降低。精神分裂症患者普遍受损的功能整合的概念没有得到现有数据的支持。与正常对照组相比,两个治疗组都有一个共同的有效连接性改变的模式:前额叶-小脑投射内的连接性降低,丘脑-皮质通路内的连接性增强。这一发现可归因于在皮层-小脑回路中有效连接中断的情况下丘脑-皮层神经连接的代偿性加强。这充分证明精神分裂症患者的动作记忆受损的前额区神经环路被其他功能神经环路所代偿,从而弥补了精神分裂症患者的工作记忆相关认知功能。

3.4. 信息整合障碍

许多研究发现,精神分裂症患者在Wisconsin卡片分类任务中表现出缺陷(Liddle & Morris, 1991)在这

项任务完成中表现出不佳和混乱,与认知执行不良的功能性有关。类似地,精神分裂症患者也表现出在内维度外维度转换任务上的缺陷。此外,还发现精神分裂症患者在转换 Stroop 任务中受损,表现不佳与混乱症状增加有关,有证据表明这是一种特殊的缺陷(Cohen, Barch, Carter, & Servan-Schreiber, 1999)。因此,总的来说,规则生成和选择作为一个有充分根据的认知神经科学构造根据的认知功能,在执行功能能力中起重要作用,并且在精神分裂症中受损。执行控制的另一个重要组成部分是控制的动态调整。控制中的动态调整是指在持续绩效监控的基础上对认知和行为绩效的调整。通过指定监控哪些信息以及如何使用这些信息来加强控制,绩效监控被认为对认知很重要,它使认知系统快速而适当地增加执行控制以满足绩效需求。大多数关于动态调整的研究都使用了快速反应任务(如 Stroop 任务),并在错误试验或涉及高反应冲突的正确试验(即同时激活竞争性反应)后对比反应结果。研究发现精神分裂症患者在决策任务中表现出较正常人更差的决策绩效,这同时也体现出了精神分裂症患者认知执行的动态调整的障碍(李倩倩,董毅,汪凯,黄晓琴,2017)。

4. 小结

总之,综合精神分裂症的认知执行功能的研究可知,精神分裂症患者认知执行能力受损并且神经质变化显著。而其执行对精神分裂症患者执行功能的损伤是认知功能结构性损伤,涉及多个认知系统和结果,同时也与多个脑神经环路相联系,是复杂的认知-生理联合作用的结果。但本文对认知执行功能所涉及的几个重要认知过程进行了阐述,同时列举出相关精神分裂症患者的研究,对其神经生理的相关差异也进行对应描述。精神分裂症患者的认知执行能力缺陷研究具有重大的理论及实践意义,是对精神分裂症患者认知功能障碍的发病机制及个体病症表现的深度探究的基础,能对精神分裂症患者的认知执行功能的神经-认知-心理机制进行更加细致的描述,从而为患者认知功能恢复和神经官能的损伤治疗提供更具针对性的个体治疗方案给予建议。在实践中,研究精神分裂症患者执行功能损伤也可为社会功能的恢复提供治疗方法,有助于精神分裂症患者尽快地回归社会重归正常生活。

参考文献

- 李倩倩,董毅,汪凯,黄晓琴(2017). 精神分裂症患者决策功能与注意网络的相关性研究. *临床心身疾病杂志*, 23(1), 83-86.
- 赵靖平,杨德森(1998). 精神分裂症认知功能的研究进展. *中华精神科杂志*, 31(1), 58-59.
- Akira, M., Naomi, P. F., Michael, J. E., Alexander, H. W., Amy, H., & Tor, D. W. (2000). The Unity and Diversity of Executive Functions and Their Contributions to Complex "Frontal Lobe" Tasks: A Latent Variable Analysis. *Cognitive Psychology*, 41, 49-100. <https://doi.org/10.1006/cogp.1999.0734>
- Bachman, P., Reichenberg, A., Rice, P., Woolsey, M., Chaves, O., Martinez, D., & Glahn, D. C. (2010). Deconstructing Processing Speed Deficits in Schizophrenia: Application of a Parametric Digit Symbol Coding Test. *Schizophrenia Research*, 118, 6-11. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.02.1029>
- Bendjema, N., Charron, S., Gaillard, R. et al. (2016). Altered Cortical Processing of Motor Inhibition in Schizophrenia. *Cortex A Journal Devoted to the Study of the Nervous System & Behavior*, 85, 1-12.
- Bora, E., & Murray, R. M. (2013). Meta-Analysis of Cognitive Deficits in Ultra-High Risk to Psychosis and First-Episode Psychosis: Do the Cognitive Deficits Progress over, or after, the Onset of Psychosis? *Schizophrenia Bulletin*, 40, 744-755. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbt085>
- Cella, M., & Wykes, T. (2013). Understanding Processing Speed—Its Subcomponents and Their Relationship to Characteristics of People with Schizophrenia. *Cognitive Neuropsychiatry*, 18, 437-451. <https://doi.org/10.1080/13546805.2012.730038>
- Chen, E. Y., Wong, A. W., Chen, R. Y., & Au, J. W. (2001). Stroop Interference and Facilitation Effects in First-Episode Schizophrenic Patients. *Schizophrenia Research*, 48, 29-44. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(00\)00107-9](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(00)00107-9)
- Cohen, J. D., Barch, D. M., Carter, C., & Servan-Schreiber, D. (1999). Context-Processing Deficits in Schizophrenia: Converging Evidence from Three Theoretically Motivated Cognitive Tasks. *Journal of Abnormal Psychology*, 108, 120-133. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.108.1.120>

- Diamond, A. (2012). Executive Functions. *Annual Review of Psychology*, *64*, 135-168. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-113011-143750>
- Fletcher, P., McKenna, P. J., Friston, K. J., Frith, C. D., & Dolan, R. J. (1999). Abnormal Cingulate Modulation of Frontal-Temporal Connectivity in Schizophrenia. *NeuroImage*, *9*, 337-342. <https://doi.org/10.1006/nimg.1998.0411>
- Green, M. F., Kern, R. S., Braff, D. L., & Mintz, J. (2001). Neurocognitive Deficits and Functional Outcome in Schizophrenia: Are We Measuring the “Right Stuff”? *Schizophrenia Bulletin*, *26*, 119-136. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a033430>
- Gur, R. E., Turetsky, B. I., Loughead, J., Snyder, W., Kohler, C., Elliott, M., & Siegel, S. J. (2007). Visual Attention Circuitry in Schizophrenia Investigated with Oddball Event-Related Functional Magnetic Resonance Imaging. *American Journal of Psychiatry*, *164*, 442-449. <https://doi.org/10.1176/ajp.2007.164.3.442>
- Huang, Y., Wang, Y., Wang, H., Liu, Z., Yu, X., Yan, J., & Lu, J. (2019). Prevalence of Mental Disorders in China: A Cross-Sectional Epidemiological Study. *The Lancet Psychiatry*, *8*, 981-990. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(18\)30511-X](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30511-X)
- John, G. K., Keith, H. N., Todd, S. B., & Deanna, M. B. (2008). Executive Functioning Component Mechanisms and Schizophrenia. *Biological Psychiatry*, *64*, 26-33. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.04.027>
- Kerns, J. G. (2007). Verbal Communication Impairments and Cognitive Control Components in People with Schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, *116*, 279-289. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.116.2.279>
- Liddle, P. F., & Morris, D. L. (1991). Schizophrenic Syndromes and Frontal Lobe Performance. *The British Journal of Psychiatry*, *151*, 145-151. <https://doi.org/10.1192/bjp.158.3.340>
- Mangalathu-Arumana, J., Beardsley, S. A., & Liebenthal, E. (2012). Within-Subject Joint Independent Component Analysis of Simultaneous fMRI/ERP in an Auditory Oddball Paradigm. *NeuroImage*, *60*, 2247-2257. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.02.030>
- María Beatriz, J., & Mónica, R. (2007). The Elusive Nature of Executive Functions: A Review of Our Current Understanding. *Neuropsychology Review*, *17*, 213-233. <https://doi.org/10.1007/s11065-007-9040-z>
- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., & Wager, T. D. (2000). The Unity and Diversity of Executive Functions and Their Contributions to Complex “Frontal Lobe” Tasks: A Latent Variable Analysis. *Cognitive Psychology*, *41*, 49-100. <https://doi.org/10.1006/cogp.1999.0734>
- Nixon, E., Liddle, P. F., Nixon, N. L., & Liotti, M. (2013). On the Interaction between Sad Mood and Cognitive Control: The Effect of Induced Sadness on Electrophysiological Modulations Underlying Stroop Conflict Processing. *International Journal of Psychophysiology*, *87*, 313-326. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2012.11.014>
- Postle, B. R., Zahra, E., & D’Esposito, M. (2000). Using Event-Related fMRI to Assess Delay-Period Activity during Performance of Spatial and Nonspatial Working Memory Tasks. *Brain Research. Brain Research Protocols*, *5*, 57-66. [https://doi.org/10.1016/S1385-299X\(99\)00053-7](https://doi.org/10.1016/S1385-299X(99)00053-7)
- Rahman, T., & Lauriello, J. (2016). Schizophrenia: An Overview. *Focus*, *14*, 300-307. <https://doi.org/10.1176/appi.focus.20160006>
- Salthouse, T. A. (1996). The Processing-Speed Theory of Adult Age Differences in Cognition. *Psychological Review*, *103*, 403-428. <https://doi.org/10.1037/0033-295X.103.3.403>
- Schlösser, R. (2003). Altered Effective Connectivity during Working Memory Performance in Schizophrenia: A Study with fMRI and Structural Equation Modeling. *NeuroImage*, *19*, 751-763. [https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(03\)00106-X](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00106-X)
- Schlösser, R., Hutchinson, M., Joseffer, S., Rusinek, H., Saarimaki, A., Stevenson, J., & Brodie, J. D. (1998). Functional Magnetic Resonance Imaging of Human Brain Activity in a Verbal Fluency Task. *Journal of Neurology Neurosurgery & Psychiatry*, *64*, 492-498. <https://doi.org/10.1136/jnnp.64.4.492>
- Smith, E. E., & Jonides, J. (1999). Storage and Executive Processes in the Frontal Lobes. *Science*, *283*, 1657-1661. <https://doi.org/10.1126/science.283.5408.1657>
- Stern, C. E., Owen, A. M., Tracey, I., Look, R. B., Rosen, B. R., & Petrides, M. (2000). Activity in Ventrolateral and Mid-Dorsolateral Prefrontal Cortex during Nonspatial Visual Working Memory Processing: Evidence from Functional Magnetic Resonance Imaging. *NeuroImage*, *11*, 392-399. <https://doi.org/10.1006/nimg.2000.0569>
- Susan, S. K., Laura, A., Ruben, C. G., Konasale, P., David, R. R., Raquel, E. G., & Michael, F. P.-G. (2018). Cognition and Community Functioning in Schizophrenia: The Nature of the Relationship. *Journal of Abnormal Psychology*, *127*, 216-227. <https://doi.org/10.1037/abn0000326>
- Worsley, K. J., Poline, J. B., Friston, K. J., & Evans, A. C. (1997). Characterizing the Response of PET and fMRI Data Using Multivariate Linear Models. *NeuroImage*, *6*, 305-319. <https://doi.org/10.1006/nimg.1997.0294>