

## Spezialisierung zur Generalisierung - die funktionelle Neuroanatomie des lateralen präfrontalen Kortex

Dieser Beitrag soll eine kurze Zusammenschau verschiedener Befunde zur Funktion des lateralen präfrontalen Kortex (LPFK) geben. Es werden in erster Linie Forschungsergebnisse aus der funktionellen Bildgebung am gesunden Menschen berücksichtigt. Um das Bild zu vervollständigen, werden auch einige wichtige Erkenntnisse aus elektrophysiologischen Studien am Affen erwähnt. Ziel ist, ein Konzept zur Funktion des LPFK zu skizzieren, das den grundsätzlichen Charakter der Informationsverarbeitung in dieser Kortexregion herausstellen soll.

Betrachtet man das Muster neuronaler Verbindungen, die der LPFK mit anderen Hirnarealen unterhält, wird klar, dass hier eine umfassende Integration von Informationen aus allen anderen Assoziationskortexarealen stattfindet. Dies ist einerseits gewährleistet durch direkte kortiko-kortikale Assoziationsfasern, als auch durch indirekte Verschaltungen über die Basalganglien, deren Efferenzen über den Thalamus bevorzugt zum LPFK projizieren. Diese Multimodalität erstreckt sich nicht nur auf die verschiedenen sensorischen Assoziationsareale, sondern umfasst ebenfalls den motorischen Assoziationskortex und fronto-orbitale und fronto-mediane Gebiete, die den LPFK vermutlich mit subjektiven Bewertungen und (selbst-) evaluativen Informationen versorgen. Darüber hinaus findet sich auch innerhalb des LPFK eine starke Vernetzung über kurze Assoziationsfasern.

Angesichts der neuroanatomisch begründeten Eigenschaft eines zentralen, an der Schnittstelle zwischen Innenwelt und Außenwelt sowie Sensorik und Motorik liegenden Integrationsgebietes, mag es nahe liegen, den LPFK mit Funktionen in Verbindung zu bringen, die unter dem Sammelbegriff der „kognitiven Kontrolle“ oder der „exekutiven Kontrolle“ subsumiert worden sind. Nach allgemeinem Verständnis ermöglicht dieser spezifische Verarbeitungsmodus ein an intendierten Zielen ausgerichtetes Verhalten, das eine flexible und situationsgerechte Anpassung gewährleistet.

Es sollen nun die wesentlichen experimentellen Ansätze zur Untersuchung exekutiver Kontrolle vorgestellt werden, zu denen in den letzten Jahren auch eine Vielzahl bildgebender Studien erschienen ist.

### **Relevante Handlungsoptionen gegen Alternativen durchsetzen: Interferenzkontrolle**

Eine Reihe untereinander verwandter experimenteller Ansätze untersucht Situationen, in denen gleichzeitig verschiedene Handlungsoptionen vorhanden sind. Welches der potentiellen Ziele momentan verfolgt werden soll, wird durch den spezifischen Handlungskontext vorgegeben. Zusätzlich können die gegebenen Handlungsoptionen aufgrund verschiedener Faktoren unterschiedlich dominant sein. Ein prominentes Beispiel hierfür ist die sogenannte „Stroop-Aufgabe“. Hier werden Wörter präsentiert, die eine Farbe bezeichnen und gleichzeitig in einer bestimmten Farbe geschrieben sind. Der Handlungskontext wird durch eine Instruktion vorgegeben, die von den Probanden verlangt, die Schriftfarbe – und nicht die Farbbezeichnung – zu nennen. Divergieren Farbbezeichnung und Schriftfarbe, ist das Nennen der Schriftfarbe sehr viel schwieriger zu bewältigen, was sich in verlängerten Reaktionszeiten und erhöhter Fehleranzahl niederschlägt. Dieser Befund verdeutlicht die Notwendigkeit erhöhter kognitiver Kontrolle, wenn eine nicht-dominante Handlungstendenz (Schriftfarbe nennen) gegen eine dominante Handlungstendenz (Farbbezeichnung nennen) durchgesetzt werden muss. Phänomene dieser Art werden auch unter dem Begriff der Interferenzkontrolle gefasst. Bildgebungsstudien zeigen in diesem Fall eine starke Beteiligung des LPFK. Vergleichbare Ergebnisse zeigen sich auch in anderen verwandten Ansätzen. So ist in Studien zum Aufgabenwechsel der LPFK stärker aktiviert, wenn der Handlungskontext sich ändert, wenn also eine zuvor bevorzugte Handlungsoption zugunsten einer alternativen Handlungsoption zurückgestellt werden muss.

### **Arbeitsgedächtnis und Interferenzkontrolle**

In frühen Bildgebungsstudien zum Arbeitsgedächtnis stand der Aspekt des Aufrechterhaltens von Informationen über eine gewisse Zeitspanne im Fokus des Interesses. Es hat sich aber zunehmend gezeigt, dass eine wesentliche Ursache für die Beteiligung des LPFK nicht nur im Aufrechterhalten selbst liegt. Vielmehr geht es darum, über die Merkspanne hinweg, eine Abgrenzung handlungsrelevanter von handlungsirrelevanten Informationen zu gewährleisten. Besonders deutlich wird dieser Gesichtspunkt in sogenannten „n-back“ Aufgaben. Hier müssen die Probanden immer dann eine spezielle Reaktion abgeben, wenn in einer Sequenz von Reizen (z.B. Buchstaben), eine Übereinstimmung zwischen dem aktuellen und dem n Schritte zuvor dargebotenen Buchstaben erkannt wurde. Die entscheidende Anforderung ist hier, der Handlungstendenz entgegenzuwirken, eine Übereinstimmung anzuzeigen, wenn diese zwar vorhanden ist, sich aber auf die falsche Position in der Sequenz bezieht.

Es bleibt festzuhalten, dass der LPFK die Eigenschaft besitzt, Interferenzkontrolle auch über Zeitspannen hinweg auszuüben. Wie z.B. die Stroop-Aufgabe zeigt, stellt die Überbrückung

einer Merkspanne aber keine notwendige Bedingung für eine LPFK Beteiligung dar. Darüber hinaus ist die bloße Aufrechterhaltung von Information in der Regel nicht hinreichend, um den LPFK spezifisch zu aktivieren.

### **Relevante Information gegen irrelevante Gedächtnisinhalte abgrenzen: Abruf episodischer Information**

Experimente zum episodischen Abruf bestehen typischerweise aus einer Erwerbsphase und einer darauffolgenden Abrufphase. In der Erwerbsphase muss zunächst eine Anzahl von Reizen nach bestimmten Instruktionen verarbeitet werden. In der Abrufphase, werden dann zuvor präsentierte Reize zusammen mit neuen, aber ähnlichen Reizen dargeboten. Die Aufgabe der Probanden besteht darin, zu unterscheiden, ob ein Reiz in der vorangegangenen Erwerbs-Episode schon einmal aufgetaucht war oder nicht. Bildgebungsexperimente zeigen auch hier Aktivierungen im LPFK, die mit der Erinnerungsleistung variieren.

Das episodische Gedächtnis zeichnet sich dadurch aus, dass seine Inhalte in einer selbstbezogenen raum-zeitlichen Form kodiert sind. In einer spezifischen Episode wird integriert, wann und unter welchen besonderen Umständen ein handelndes Subjekt bestimmte Informationen verarbeitet hat. Es ist anzunehmen, dass die Verortung eines Ereignisses in der Erlebnissequenz eines Subjektes vorgenommen wird, indem dessen Position innerhalb der zurückliegenden *Sequenz eigener Handlungen* bestimmt wird. So zeigt sich, dass episodische Informationen um so besser abgerufen werden können, je reichhaltiger und unterscheidbarer die Struktur eigener Handlungen zum Zeitpunkt der Einspeicherung war.

### **Koordinierung von Teilzielen**

Ein Aspekt sogenannter Doppelaufgaben-Experimente ist die Koordination der Durchführung zweier zeitlich überlappender Aufgaben. Beispielsweise mag die eine Aufgabe verlangen, nach bestimmten Regeln verbal auf akustische Stimulation zu reagieren, während die zweite Aufgabe manuelle Reaktionen auf visuelle Stimulation erfordert. Akustischer und visueller Reiz werden gleichzeitig dargeboten, die beiden Aufgaben müssen aber je nach Instruktion in einer bestimmten Reihenfolge abgearbeitet werden. Bildgebungsstudien zeigen, dass der LPFK mit größerer werdender Koordinierungsanforderung auch stärker involviert ist.

### **Lernen und Abruf von Handlungsregeln**

Ein letzter experimenteller Ansatzpunkt bezieht sich auf das Lernen und Abrufen neuartiger Handlungsregeln. Ein gegebener Reiz kann mit beliebigen Reaktionen gekoppelt werden. So kann die Darbietung eines blauen Kreises beispielsweise einen Tastendruck mit dem linken Zeigefinger erfordern, während ein grünes Quadrat mit einem Tastendruck des rechten Mittelfingers beantwortet werden soll. Wenn solcherlei Beziehungen neu gelernt werden,

zeigt sich mit zunehmender Beherrschung der Regeln eine zunehmende Aktivierung des LPFK. Die selben Aktivierungen finden sich, wenn die Regeln später wieder abgerufen werden. Diese Befunde deuten darauf hin, dass der LPFK Handlungsregeln repräsentiert. Wichtig anzumerken ist, dass es sich hierbei nicht um die Konditionierung von Reiz-Reaktions Verknüpfungen handelt, sondern um das Lernen expliziter „wenn-dann“ Regeln, die für einen bestimmten Handlungskontext Gültigkeit besitzen.

### **Ein konzeptueller Rahmen**

In der Zusammenschau der beschriebenen Leistungen des LPFK ergibt sich das Fazit, dass eine Vielzahl unterschiedlicher kognitiver Operationen auf der Beteiligung dieser Kortexregion beruht. Was aber hat der Abruf aus dem episodischen Gedächtnis mit der Koordination von Teilzielen zu tun? Welche Gemeinsamkeit hat das flexible Wechseln zwischen mehreren Aufgabentypen mit dem Erwerb neuartiger Handlungsregeln?

Eine Gemeinsamkeit dieser Prozesse liegt in ihrem Bezug zu handlungsbezogener Informationsverarbeitung. Eine Handlung zeichnet sich dadurch aus, dass Verhalten an Zielen, d.h. an antizipierten Resultaten des eigenen Verhaltens ausgerichtet ist. Zielgesteuertes Verhalten ermöglicht es dem Subjekt, aus der Vielzahl situationaler Optionen diejenige auszuwählen, die das vorgenommene Ziel erreichen lässt. Beispielsweise enthält ein Stroop-Reiz die situationalen Optionen „Schriftfarbe nennen“ und „Farbwort nennen“. Handeln bedeutet hier, dass zielgeleitet die Schriftfarbe genannt wird und nicht reizgeleitet das Wort gelesen wird. Der Reiz erlangt seine Wirksamkeit also über die momentan relevante Zielvornahme. Eine weitere Eigenschaft von Handlungen liegt in ihrer hierarchischen Struktur von Teilzielen, die einen Handlungsplan ergeben. Ein Handlungsplan enthält eine Sequenz von Teilschritten, die vorgibt, welche Teilziele in welcher Reihenfolge abgearbeitet werden sollen (siehe Koordination von Doppelaufgaben). In der Fähigkeit, Verhalten nach Zielen auszurichten, liegt die Flexibilität menschlichen Verhaltens begründet: Je nachdem welcher Plan gerade verfolgt wird, können beliebige situationale Optionen realisiert werden (siehe Experimente zum Aufgabenwechsel). Eine wichtige Voraussetzung, einem Plan folgen zu können, liegt in der Eigenschaft des LPFK begründet, eine Repräsentation momentan relevanter Handlungsziele über die Zeit aufrecht erhalten zu können (siehe Arbeitsgedächtnis Experimente). Wichtige Ergebnisse hierzu kommen auch aus Studien am Affen. Zum einen wurde gezeigt, dass LPFK-Neurone Reizdimensionen entsprechend relevanter Zielvorgaben kodieren. So kann ein und das selbe Neuron Reizeigenschaft A kodieren, wenn Regel 1 gilt und Reizeigenschaft B, wenn Regel 2 gilt. Dagegen läßt sich für Neurone im Temporalkortex beobachten, dass *unabhängig* von der momentan gültigen Regel,

entweder Reizeigenschaft A oder B kodiert wird. Für LPFK Neurone gilt dies nicht. Sie behalten ihre kontextspezifische Kodierungseigenschaft, solange eine Regel gilt - auch über die zwischenzeitliche Darbietung interferierender Reize hinweg. Experimente dieser Art verdeutlichen die entscheidende Rolle, die der LPFK bei der Interferenzkontrolle spielt. Elektrophysiologische Studien am Affen zeigen auch, warum der LPFK prädestiniert für die Steuerung von Handlungen ist. So finden sich verteilt über den LPFK Neurone, die abhängig vom Handlungskontext sowohl Reizeigenschaften, Reaktionseigenschaften als auch Eigenschaften der intendierten Resultate kodieren - entweder vereint in einem Neuron oder getrennt in benachbart liegenden Neuronen. Diese kontextspezifischen Neurone feuern teilweise bereits bei der Antizipation der nächsten Aufgabenstellung. Analog hierzu, konnte durch unserer Arbeitsgruppe auch in Bildgebungsexperimenten eine Beteiligung des LPFK bei der kontextspezifischen Antizipation nachgewiesen werden.

Zusammengenommen lassen die Ergebnisse von Bildgebungsstudien und Einzelzellstudien eine Konvergenz erkennen: Im LPFK wird die Spezialisierung, die in anderen Assoziationskortexen beobachtet werden kann, zugunsten einer funktionellen Integration abgeschwächt. Gerade diese starke Tendenz zur Generalisierung bietet die Voraussetzung für ein handlungsgesteuertes Verhalten derart, wie es oben skizziert wurde.

### **Literatur:**

1. Brass M. & von Cramon D.Y. (accepted for publication). The role of the frontal cortex in task preparation. *Cerebral Cortex*.
2. Miller E.K. & Cohen J.D. (2001). An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annual Review of Neuroscience*, 24. 167-202.
3. Passingham R.E., Toni I., & Rushworth M.F.S. (2000). Specialisation within the prefrontal cortex the ventral prefrontal cortex and associative learning. *Experimental Brain Research*, 133. 103-113.
4. Szameitat A.J., Schubert T., Müller K., & von Cramon D.Y. (accepted for publication) Localization of executive functions in dual-task performance with fMRI. *Journal of Cognitive Neuroscience*.
5. Duncan J. & Owen, A.M. (2000). Common regions of the human frontal lobe recruited by diverse cognitive demands. *Trends in Neuroscience*, 23. 475-483.