

Aus der Klinik für Neurologie
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. med. Thomas F. Münte

Die Unabdingbarkeit des rostro-frontalen Cortex für hochkomplexe kognitive Kontrollfunktionen

Eine MRT-basierte TMS-Studie

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- Aus der Sektion Medizin -

vorgelegt von
Imke Beckmann
aus Emden

Lübeck 2015

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Jörg Bahlmann
2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Daniel Drömann

Tag der mündlichen Prüfung: 24.01.2017

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 24.01.2017

- Promotionskommission der Sektion Medizin -

„Der Geist ist das Element in einem Individuum, das fühlt, wahrnimmt, denkt, will
und insbesondere vernünftig urteilt.

Das Gehirn ist das komplizierte Organ, das Denken und Bewusstsein ermöglicht. Im
Hinblick auf seine integrative und koordinierende Aktion ähnelt es einem Computer.

Die graue Substanz besteht aus Nervenzellkörpern [...], die weiße Substanz -
sozusagen der Kabelsalat - wird von den Verbindungsfasern und ihren Isolierungen
aufgebaut. Das ganze System vibriert [...] wie ein gewaltiges Symphonieorchester,
während in jeder Sekunde Millionen Botschaften hin- und herblitzen.“

W. Penfield (1975): The Mystery of the Mind¹

Nach einer freien Übersetzung von P. Düweke (2001)²

¹ Penfield W (1975): The Mystery of the Mind: A Critical Study of Consciousness and the Human Brain. Princeton University Press, Princeton, New Jersey.

² Düweke P (2001): Kleine Geschichte der Hirnforschung: Von Descartes bis Eccles. C. H. Beck oHG, München.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	V
Abbildungsverzeichnis	VI
Tabellenverzeichnis	VII
1 Einleitung	1
1.1 Die Hirnforschung im Wandel	1
1.1.1 Tierstudien	2
1.1.2 Läsionsstudien	3
1.2 Die Neuroanatomie	3
1.2.1 Die Makroanatomie des Frontallappens	3
1.2.2 Die Mikroanatomie (Zytoarchitektur)	4
1.2.3 Die funktionelle Einteilung	6
1.2.4 Intrinsische Verbindungen	7
1.3 Kognitive Kontrolle	8
1.4 Legitimation der aktuellen Studie	13
1.5 Die Hypothesen	14
2 Material und Methoden	16
2.1 Die Teilnehmer	16
2.2 Der Versuchsaufbau	16
2.2.1 Regions of Interest	16
2.2.2 Technische Hilfsmittel	17
2.2.3 Die Aufgaben	20
2.3 Der Versuchsablauf	24
2.3.1 Bestimmung der Motorschwelle	24
2.3.2 Die Stimulation	25
2.3.3 Post-experimenteller Fragebogen	26
2.4 Die statistische Auswertung	26
3 Ergebnisse	32
3.1 Verhaltensdaten	32

3.2	Fehleranalyse	38
3.2.1	Probandendaten und korrigierte Reaktionszeiten	38
3.2.2	Covariablen	44
3.3	Der Fragebogen	47
3.4	Switch-Kosten	48
4	Diskussion	51
4.1	Korrelation vs. Kausalität	51
4.2	Hypothesentestung	51
4.2.1	Kritische Beobachtungen	53
4.2.2	Switch-Kosten	55
4.3	Das Studiendesign	56
4.3.1	Design der Kontrolllevel	56
4.3.2	Design der Reaktionszeit	57
4.3.3	Design der Aufgabenwechsel (und ihre Beeinflussung durch Lernen)	58
4.3.4	Diskussion des Studiendesigns (nach Sternberg)	59
4.4	TMS	61
4.5	Die aktuellen Ergebnisse im Kontext	62
4.6	Schlussfolgerungen	64
4.7	Ausblick	65
4.7.1	Resultierende TMS-Experimente	65
4.7.2	Kognitive Kontrolle und Motivation (OFC)	66
4.7.3	Vergleich der Hemisphären	67
4.7.4	Neue Technologie	68
5	Zusammenfassung	70
6	Literaturverzeichnis	72
7	Anhang	84
7.1	Votum der Ethikkommission	84
7.2	Einverständniserklärung (Muster)	85
7.3	Die Aufgaben (Anleitung)	90
7.4	Post-experimenteller Fragebogen (Muster)	91
8	Eidesstattliche Erklärung	92
9	Danksagung	93
10	Lebenslauf	94
11	Publikationen	95

Abkürzungsverzeichnis

aIFS	Anterior-inferiorer Frontalsulcus
BCA	Broca-Areal
DLPFC	Dorsolateraler präfrontaler Cortex
DTI	Diffusions-Tensor-Bildgebung
EEG	Elektroenzephalographie
FDI	First dorsal interosseus
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
FPC	Frontopolarer Cortex
IFJ	Inferior frontal junction/ Inferior-frontale Junction-Area
LaIFS	Linker anterior-inferiorer Frontalsulcus
LdPM	Linke dorsale Prämotorik
LFC	Lateraler frontaler Cortex
LmIFS	Linker mid-inferiorer Frontalsulcus
LPFC	Lateraler präfrontaler Cortex
LvPM	Linke ventrale Prämotorik
MEP	Motorisch evoziertes Potential
MPFC	Medialer präfrontaler Cortex
OFC	Orbitofrontaler Cortex
P	Proband
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFC	Präfrontaler Cortex
ROI	Region(s) of Interest
RT	Reaktionszeit/ Reaktionsgeschwindigkeit
SMA	Supplementär-motorisches Areal
TMS	Transkranielle Magnetstimulation
TQ	Trefferquote
VLPFC	Ventrolateraler präfrontaler Cortex
vPM	Ventrale Prämotorik

Abbildungsverzeichnis

1.1	Die Makroanatomie des menschlichen Gehirns	4
1.2	Die Einteilung des Cortex cerebri in 47 Brodmann-Areale	5
2.1	Lokalisationen der Regions of Interest	17
2.2	Schematische Darstellung des Versuchsaufbaus	20
2.3	Verschachtelung der Aufgabenlevel	22
3.1	Die mittleren Trefferquoten im direkten Vergleich	32
3.2	Die mittleren Reaktionszeiten im direkten Vergleich	33
3.3	Die Heterogenität der Trefferquote	35
3.4	Die Heterogenität der Reaktionszeit	35
3.5	Die Aufsplittung in neun Bedingungen	39
3.6	Die Ergebnisse in Abhängigkeit der Region	40
3.7	Die neun Bedingungen in der Split-Half-Analyse	42
3.8	Möglicher Effekt der Stimulationsreihenfolge	46
3.9	Darstellung der Switch-Kosten	50

Tabellenverzeichnis

3.1	Aufschlüsselung von Trefferquote und Reaktionszeit	34
3.2	Ergebnisse der Split-Half-Analyse	37
3.3	Aufschlüsselung der korrigierten Werte	38
3.4	Korrigierte Ergebnisse der Split-Half-Analyse	43

1 Einleitung

1.1 Die Hirnforschung im Wandel

Das menschliche Gehirn gilt bis heute als eines der größten Mysterien in der Medizin. Der Beginn der Hirnforschung lässt sich bis in die Zeit vor Christus zurückverfolgen [31, 39, 43, 44] und noch heute wird weltweit akribisch an der Aufklärung von Struktur, internen Verknüpfungen und Funktionen des Gehirns gearbeitet. Die Hirnforschung hat im Verlauf dieser immensen Zeitspanne eine beachtliche Entwicklung durchlebt, wobei die aus heutiger Sicht bedeutendsten Verbesserungen erst im letzten Jahrhundert mit der Einführung moderner funktioneller Differenzierungsmöglichkeiten erzielt werden konnten, mit deren Hilfe es möglich wurde, auch am lebenden Hirn zu forschen [2, 138].

Als eine der Verbesserungen gilt beispielsweise die Elektroenzephalographie (EEG), die in den sechziger Jahren erstmals in neuropsychologischen Experimenten eingesetzt wurde. Mit dem Aufkommen moderner funktioneller Bildgebungsverfahren (z.B. funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT), Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI)) bot sich Mitte der achtziger Jahre erstmals die Möglichkeit, bis dato unbekannte strukturelle Eigenschaften, wie beispielsweise Nuclei und zerebrale Faserverläufe, noninvasiv sichtbar zu machen. Zudem konnten die während einer bestimmten Tätigkeit aktiven Hirnregionen dargestellt und Aktivitätsveränderungen in speziellen Hirnregionen im Zusammenhang mit bestimmten funktionellen Aspekten detektiert werden [138]. Auch die Untersuchung der molekularen Architektur (Chemoarchitektur) trägt entscheidend zur Korrelation von anatomischer Struktur und Funktion bei. Durch Messung der Neurotransmitter-Rezeptordichte unter Berücksichtigung ihrer zytoarchitektonischen Lokalisation und der funktionellen Eigenschaften können neue Einblicke in die anatomische, funktionelle und molekulare Organisation gewonnen werden [138, 147].

Die transkranielle Magnetstimulation (TMS) gilt als eines der neuesten Verfahren in der Hirnforschung. TMS ist zwar seit Ende des 19. Jahrhunderts bekannt, wurde aber erst in den späten achtziger Jahren erstmalig für kognitive Fragestellungen eingesetzt [10]. Das Verfahren wird in Kapitel 1.4 genauer erläutert.

Seit der Einführung moderner Mess- und Bildgebungsverfahren steigt die Zahl der Studien beträchtlich an. Die Ergebnisse heutiger Studien werden als dreidimensionale

individuelle Datensätze in elektronischen Datenbanken gespeichert und können in das allgemeine Referenz-Hirn integriert und miteinander verglichen werden [2]. Darüber hinaus werden zusätzliche Daten (z.B. Alter, Geschlecht, Händigkeit, IQ, Genetik und Erkrankungen) in sogenannten Populationsstatistiken erfasst, sodass eine quantitative Auswertung mit einer höheren Aussagekraft erzielt werden kann [86, 138]. Durch Kombination unterschiedlichster, beobachterunabhängiger Methoden (multimodaler Ansatz) versprechen sich derzeitige Forschungsgruppen, dem „idealen Hirnatlas“ einen entscheidenden Schritt näher zu kommen.

Diese Studie soll dazu einen Beitrag leisten, indem mittels TMS-Verfahren erforscht wird, inwieweit kognitive Kontrollfunktionen im Frontallappen repräsentiert werden.

1.1.1 Tierstudien

Viele der heutigen Erkenntnisse zur Struktur des menschlichen Gehirns beruhen auf experimentellen, anatomisch-physiologischen Verhaltensstudien, die an Tieren durchgeführt wurden. So wurden beispielsweise gerichtete Aufmerksamkeit [92], Basalganglien-Projektionen [87] und Anatomie des präfrontalen Cortex [32] vornehmlich an Affen studiert. Auch Studien an anderen Spezies, wie z.B. Hunden [135] oder Mäusen [26], wurden vielfach für die zytoarchitektonische Einteilung der Hirnstruktur durchgeführt. Der direkte Vergleich der Hirnarchitektur von Mensch und Tier war anfangs nicht möglich, da sich die (bisher nur wenig weiterentwickelte) architektonische Darstellung des menschlichen Gehirns und die (durch vielfältige Studien schon stark weiterentwickelte) Darstellung des Affenhirns deutlich unterschieden [104]. Während Walker beispielsweise den präfrontalen Cortex (PFC) des Affen in neun zytoarchitektonische Regionen teilte [32], ging Brodmann von acht Subregionen im menschlichen PFC aus [21]. Petrides & Pandya untersuchten die Zytoarchitektur der zwei Gehirne mehrfach und definierten vor allem die präfrontalen Regionen mittels einheitlicher Kriterien neu, um die Einteilung des Gehirns von Mensch und Affe zu vereinheitlichen [101, 103]. Im direkten Vergleich konnte gezeigt werden, dass Zytoarchitektur und zerebrale Faserungsverläufe beider Spezies in ihrer grundlegenden architektonischen Basisorganisation sehr ähnlich sind, wobei das menschliche Gehirn im Gegensatz zu dem des Affen eine beträchtliche evolutionäre Entwicklung durchlaufen hat [104, 144] und als äußerst komplex gilt [2]. Laut Petrides kann davon ausgegangen werden, dass Affenstudien essentielle Aspekte der komplexen Kontrollprozesse im menschlichen Hirn anzeigen können und die Forschung am Affenhirn folglich als Basisforschung gelten kann [104]. Noch heute wird ein beachtlicher Teil moderner funktioneller Studien mit Affen durchgeführt. Auch neuere Verfahren, wie beispielsweise das Tracer-Injektionsverfahren, werden vielfältig in Tierstudien eingesetzt [61, 87, 105, 144].

1.1.2 Läsionsstudien

Um von der rein deskriptiven Bildgebung zu einer kausalen Darstellung von Zusammenhängen zu gelangen, sind Läsionsstudien nötig. Bereits seit Jahrhunderten vermuten Forscher, dass durch die Schädigung einer Hirnregion bestimmte Aufgaben bzw. gewisse Teilaspekte einer Tätigkeit nicht mehr (zufriedenstellend) funktionieren, wodurch ein kausaler Zusammenhang zwischen einer bestimmten Region und ihrer speziellen Funktion messbar bewiesen wäre [43, 47]. Die *systematisierte* Testung des menschlichen Gehirns wurde erst im 20. Jahrhundert eingeführt [43]. So testeten beispielsweise Volle et al. Patienten mit Hirnläsionen, die durch Blutungen bzw. Traumata oder durch Hirntumoren entstanden waren [143]. Auch Stroke- [5, 8, 143] und Parkinson-Patienten [84] wurden als Probanden in aktuellen Läsionsstudien eingeschlossen.

1.2 Die Neuroanatomie

Auch innerhalb der Forschung am menschlichen Hirn gibt es verschiedene Theorien zu dessen Einteilung, trotzdem herrscht Einigkeit bezüglich einiger grundlegender Aspekte. Allgemein wird das Gehirn in einen Großhirn- und einen Kleinhirnanteil eingeteilt. Das Großhirn besteht aus zwei Hemisphären, die durch die Fissura longitudinalis cerebri voneinander abgegrenzt werden. Die Oberfläche beider Hemisphären besteht aus etlichen Gyri, die durch dazwischenliegende Sulci voneinander getrennt werden. Durch einige besonders markante Sulci können die Hemisphären weiter in sechs Lappen unterteilt werden [82, 131].

1.2.1 Die Makroanatomie des Frontallappens

Den mit Abstand größten Anteil des Gehirns nimmt der Lobus frontalis (= Frontallappen) im vorderen Teil ein (vgl. Abbildung 1.1). Makroanatomisch voneinander abgrenzbar sind von dorsal nach ventral der Gyrus frontalis superior, der Gyrus frontalis medialis, der Gyrus frontalis inferior und der Gyrus orbitalis. Medial des Gyrus frontalis inferior liegt der Gyrus rectus, er ist an der Unterseite des Frontallappens lokalisiert und wird von der Fissura longitudinalis cerebri nach medial begrenzt. Nach posterior werden die Gyri frontales vom Sulcus precentralis flankiert, der außerdem die anteriore Grenze des Gyrus precentralis darstellt [131]. Als rostralster Punkt des Lappens gilt der Frontalpol (Area 10p) [83]. Als makroanatomische posteriore Lappenbegrenzung gilt der Sulcus centralis, der zwischen dem Gyrus precentralis des Frontallappens und dem Gyrus postcentralis des Parietallappens liegt. Als Abgrenzung zum Temporallappen gilt der Sulcus lateralis [131].

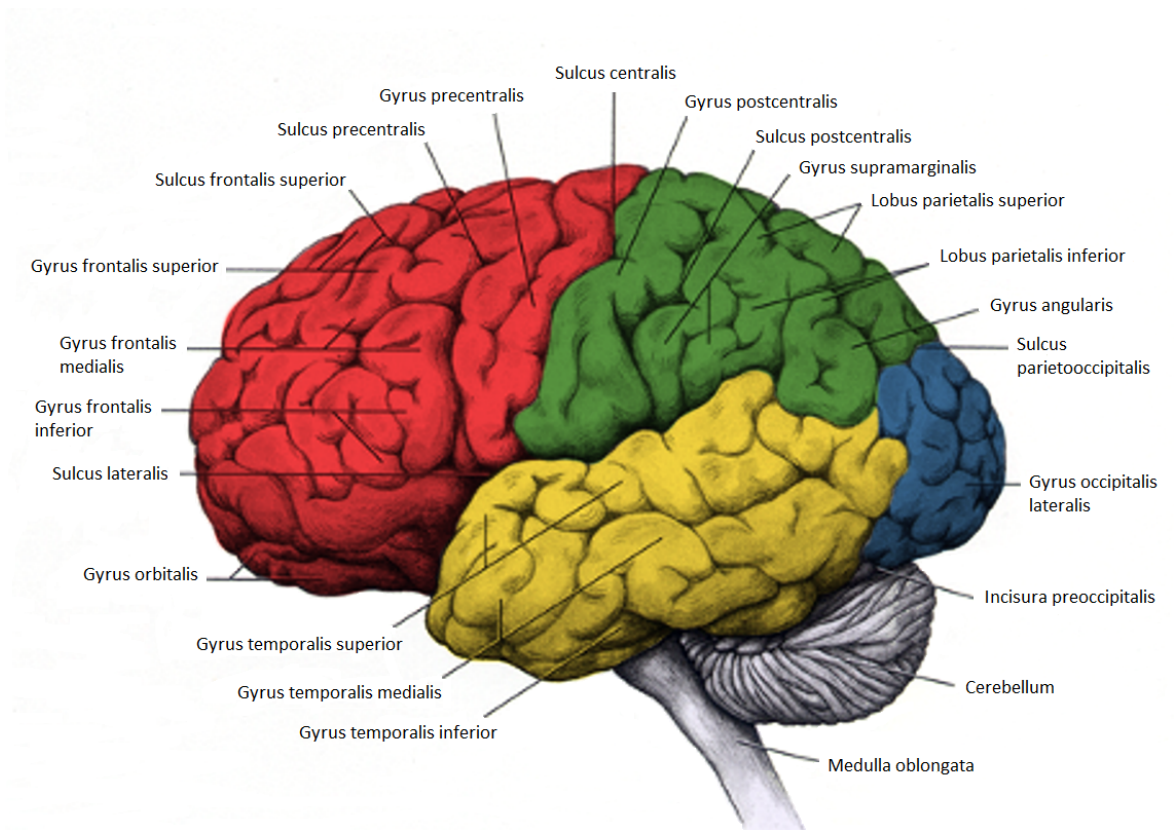


Abbildung 1.1: **Die Makroanatomie des menschlichen Gehirns.** Dargestellt ist der Blick auf die linke Hemisphäre. Die Anteile der verschiedenen Lappen am Cortex cerebri sind farblich markiert: Frontallappen (rot), Parietallappen (grün), Temporallappen (gelb) und Okzipitallappen (blau). Die einzelnen Gyri und Sulci sind jeweils benannt. Nicht dargestellt sind der Insellappen und der limbische Lappen, die beide im Inneren liegen. (Bearbeitet, ursprüngliche Quelle: Devinsky O, D’Esposito M (2001): *Neurology of Cognitive and Behavioral Disorders*. Oxford University Press, Oxford, Seite 2, Figur 1A.)

1.2.2 Die Mikroanatomie (Zytoarchitektur)

Trotz diverser Studien an Mensch und Tier und multiplen Versuchen, die Struktur des menschlichen Gehirns in noch detailliertere Abschnitte einzuteilen, gilt die Einteilung nach Brodmann [21] bis heute als Grundlage für das Verständnis der mentalen Repräsentationen und der funktionellen Anatomie des Menschen [104, 137]. Brodmann erkannte die bis heute geltende Unterteilung des Isocortex in sechs horizontale, unterschiedlich strukturierte Rindenschichten [21, 82]. Zudem teilte er den Cortex in vertikale [82], mikroanatomisch unterscheidbare Areale, die durch eine unterschiedliche Verteilung neuronaler Zellkörper in den verschiedenen Rindenschichten voneinander abgrenzbar sind (Zytoarchitektur) [43, 45, 104, 130]. Mikroskopisch gleichartig gegliederte Abschnitte der Hirnrinde bezeichnete er jeweils als ein Rindenfeld (= Area) [131, 137].

Nach Brodmann kann der Frontallappen in elf zytoarchitektonisch verschiedene Subregionen unterteilt werden (Areae 4, 6, 8-12, 44-47), die Begrenzungen stimmen dabei nur teilweise mit den makroskopisch sichtbaren Strukturen überein [2, 131] (vgl. Abbildung 1.2). Der Frontallappen besteht aus zwei grundlegend verschiedenen Anteilen, dem motorischen Cortex und dem präfrontalen Cortex (PFC). Beim motorischen Cortex im posterioren Bereich des Frontallappens (Areae 4, 6, (8, 44)) handelt es sich um agranuläres Cortexgewebe, wobei die für den granulären Cortex typischen, klar abgrenzbaren granulären Schichten (II und IV) fehlen. Dagegen sind die Schichten III und V äußerst dominant und enthalten die für den Motorcortex typischen großen Pyramidenzellen [21]. Der PFC im anterioren Frontallappen (Areae 9-12, 44-47) besteht im Gegensatz zum motorischen Cortex aus granulärem Gewebe, wobei die großen Pyramidenzellen in den Schichten III und V fehlen [21]. Zwischen PFC und Motorcortex befindet sich eine Übergangszone, die sowohl große Pyramidenzellen als auch eine gut entwickelte granuläre Schicht IV enthält. Diese Region wurde später als sogenanntes Frontales Augenfeld (= FEF, Area 8) definiert [21]. Laut Brodmann verläuft die Grenze zwischen dem motorischen Anteil und dem PFC entlang der rostralen Begrenzung der Areae 6 und 44.

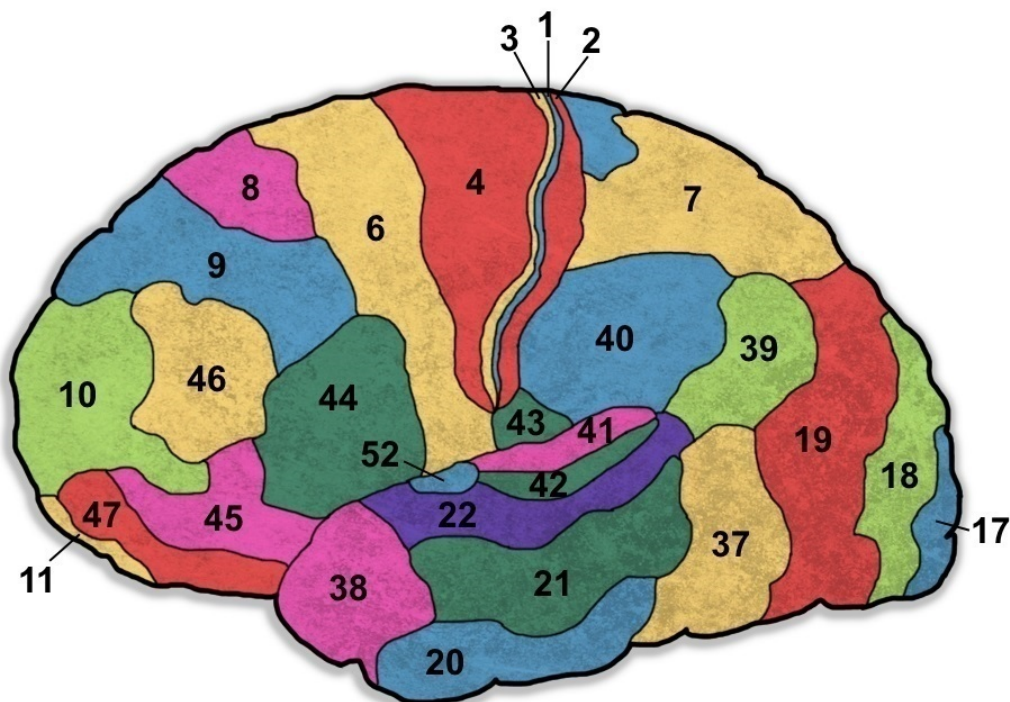


Abbildung 1.2: **Die Einteilung des Cortex cerebri in 47 Brodmann-Areale.** Dargestellt ist der Blick auf die linke Hemisphäre. Die Farben dienen der besseren Übersicht. (Umgezeichnet nach: <https://neurorehabilitacion.wordpress.com/tag/areas-brodmann/>, Tag des Zugriffs: 10.01.2014)

1.2.3 Die funktionelle Einteilung

Durch die Einführung moderner funktioneller Differenzierungsmethoden konnten die Brodmann-Areale zu funktionellen Gruppen zusammengefasst werden. Der Motorcortex kann dabei in den primären (= M1, Area 4) und den sekundären Motorcortex unterteilt werden. Der primäre Motorcortex (Gyrus precentralis) gilt als entscheidend für die Koordination und Ausführung willkürlicher Bewegungen. Im sekundären Motorcortex ist der Prämotorcortex (= Prämotorik, Area 6, teilweise auch Area 8) in die Planung und Initiation von Bewegungen involviert, das supplementär-motorische Areal (SMA, Area 6) spielt bei der Planung, Vorbereitung und Initiation komplexer Bewegungen eine Rolle [82, 131].

Der PFC gilt als der „menschlichste“ Hirnanteil [137]. Mit einem Anteil von ca. 30 % an der Gesamtoberfläche des Cortex [88] ist er so groß wie bei keiner anderen Spezies [21, 99] (zum Vergleich: Katze: 3,5 %; Affe: 11,5 % [22, 137]). Der PFC besteht ebenfalls aus funktionellen Subregionen, dem medialen (= MPFC, Areae 10, 32), dem lateralen (= LPFC, Areae 9, 10) und dem orbitofrontalen Cortex (= OFC, Areae 10-12, 47) [32, 105]. Man geht davon aus, dass der MPFC wichtig für die Beurteilung affektiver Stimuli in Bezug auf Personen ist (soziale Kognition), zudem scheint er über die starke Verschaltung zur Amygdala eine Beziehung zum Belohnungssystem zu haben. Der OFC ist vor allem in Multitasking-Situationen aktiv [68, 104, 143], er scheint zudem in die Emotions- und Motivationskontrolle involviert zu sein [88, 105].

Der LPFC gilt als *die* entscheidende Region für Verhaltenskontrollprozesse [104]. Während in den posterioren Cortexanteilen der Input unabhängig seiner Relevanz abgebildet wird, werden im PFC und vor allem im LPFC lediglich die zum Ziel führenden, relevanten Informationen erhalten [88]. Das hierfür entscheidende Merkmal sind die unzähligen Verbindungen zu nahezu allen sensorischen Assoziationscortices (visuell, somatosensorisch, auditorisch), zum motorischen System und den limbischen Mittelhirnstrukturen [88, 92]. Zudem ist der PFC über parallele Loops sehr eng mit den Basalganglien verbunden [8, 61, 88]. Die Basalganglien agieren als dopaminabhängige Pförtner, die über Go-/ NoGo-Signale darüber entscheiden, welche Informationen in den PFC gelangen bzw. welcher Output austreten kann [8, 12, 49, 51, 62, 63, 87]. Dies erleichtere die Auswahl von angemessenen Aktionsplänen, während weniger sinnvolle Pläne unterdrückt würden [8, 23, 50, 51, 60, 63, 90, 96, 146]. Während Area 46 das Ziel des inneren Globus-pallidus-Segments darstellt, erhält Area 12 den größten Teil ihres Input von der Substantia nigra. Der Informationsfluss zu Area 9 wird von beiden Strukturen moduliert [87]. Studien konnten zeigen, dass eine Läsion der Basalganglien den PFC anfällig für irrelevante Informationen macht und zu einer kognitiven Beeinträchtigung führt [8, 84].

Der LPFC ist weiter einteilbar in den dorsolateralen PFC (= DLPFC, Area 9/46) und den ventrolateralen PFC (= VLPFC, Areae 45, 47/12) [104]. Der DLPFC ist bevorzugt mit dem Temporallappen und den paralimbischen Corticalregionen verknüpft [104] und besitzt die Fähigkeit, abstrakte Repräsentationen von Stimuli zu erhalten, die voraussichtlich noch einmal auftreten werden. Die Stimuli werden im posterioren Cortex gespeichert und können bei Bedarf rekodiert werden. Im Gegensatz zum DLPFC liegt der VLPFC mit seinem Hauptanteil weiter ventral, im Gyrus frontalis inferior [104], und interagiert stark mit dem Parietalcortex. Der VLPFC spielt vermutlich eine entscheidende Rolle für die Beurteilung und Abfrage der Informationen, die in posterior-assoziierten Regionen abgebildet werden [104]. Für die Fähigkeit, die Informationen beurteilen zu können, ist Area 47/12 mit dem rostralen inferotemporalen Visualcortex und dem Parahippocampus und Area 45 mit dem auditorischen superioren Temporalcortex und dem superioren Temporalsulcus verbunden [103, 104].

1.2.4 Intrinsische Verbindungen

Für seine Funktion in diversen Kontrollprozessen ist der gesamte PFC in einem intelligenten, dichten Fasernetz angelegt, in dem sowohl Verbindungen zwischen großen Subregionen als auch kurze Verbindungen zwischen einzelnen, kleinen Regionen existieren [88]. Deshalb könne der PFC als eine Art „Treffpunkt“ beschrieben werden, an dem Informationen des gesamten Gehirns durch relativ kleine, lokale Kreisläufe interagieren können [88]. Die wohl entscheidendsten Verbindungen des PFC für seine Funktion in der Verhaltenskontrolle bzw. Kognition sind die engen Beziehungen zu den Basalganglien und dem Parietalcortex. Krawczyk et al. konnten zeigen, dass nicht nur PFC-Regionen, sondern auch parietale Regionen während der Verarbeitung kognitiver Prozesse aktiv sind, sie sprechen dabei von einer „erweiterten neuronalen Beteiligung“ [77]. Auch Baier et al. konnten zeigen, dass der Parietalcortex sensitiv für den allgemeinen kognitiven Prozess, nicht aber spezifisch für einen Kontrollbereich ist [8]. Es kann davon ausgegangen werden, dass sowohl der PFC als auch der Parietalcortex entscheidende Rollen für die Kognition spielen [29, 41]. Forscher nehmen an, dass beide Regionen in einem frontoparietalen Netzwerk miteinander interagieren und ihr Zusammenspiel durch ihren gegenseitigen Informationsaustausch und ihre gegenseitige Kontrolle über Feedback-Signale [59, 88] zu einem unvergleichlichen Mechanismus wird, der je nach Spezies unterschiedlich stark ausgeprägt sein kann.

Die funktionelle Organisation und Struktur dieses frontoparietalen Netzwerks ist bisher noch recht unklar. Im folgenden Kapitel wird zunächst auf die Begriffsdefinition der „Kognition“ eingegangen und anschließend sollen einige der führenden Theorien ausführlich erläutert werden.

1.3 Kognitive Kontrolle

Der Mensch unterscheidet sich von vielen anderen Spezies durch seine ausgeprägte Fähigkeit, sich permanent, flexibel und vorausschauend an gegebene äußere Umwelteinflüsse und Situationen anpassen zu können [42, 97]. Für diese Flexibilität bedarf es der sogenannten „kognitiven Kontrolle“, die das menschliche Verhalten und Denken in Abhängigkeit der individuellen Pläne und Ziele und im Situationskontext koordiniert [6, 17, 19, 48, 66, 72, 76, 88]. Sie ist sowohl in den Lernprozess und in die Speicherung von Verhaltensregeln [3, 24] als auch in das kontrollierte Abrufen und die Organisation von zielgerichteten, koordinierten Gedanken und Verhaltensmustern [41, 70, 71] involviert. Auch ganz neue oder ungewohnte Situationen, die nicht mit standardisierten oder gar automatisierten Verhaltensmustern zu meistern sind, können durch kontrollierte Verhaltensplanungsprozesse (z.B. durch Verschachtelung [79] bzw. Verkettung einer Serie von Teilaufgaben [41] und Planung der zeitlichen Abfolge von Teilzielen [15]) bewältigt werden. Eine weitere entscheidende Kontrollfunktion ist dabei die Lenkung der Aufmerksamkeit [42, 108] bzw. die Auswahl aufgabenrelevanter Reize und die Unterdrückung konkurrierender und eventuell stärkerer, aber aufgabenirrelevanter Reize oder Reaktionen [41, 81, 88].

Wie bereits viele Studien zeigen konnten, scheint die kognitive Kontrolle vor allem im präfrontalen Cortex lokalisiert zu sein [6, 7, 41, 53, 72, 76, 88, 97, 104, 140], zudem wird angenommen, dass ihr Einfluss über Top-Down-Interaktionen zwischen dem LPFC, der Prämotorik und den posterioren Cortices erweitert wird [70, 128]. Der PFC wurde bereits in vielen, sehr unterschiedlichen Studien untersucht, doch im Hinblick auf seine funktionelle Organisation und Struktur divergieren die Meinungen deutlich, sodass vieles bis heute noch weitgehend unklar geblieben ist [15, 72, 77].

Im Laufe der letzten Jahre sind unzählige Modelle zum PFC und zur kognitiven Kontrolle entstanden, wie zum Beispiel das „Informations-Kaskaden-Modell“ von Koechlin et al. [70, 72]. Es beruht auf den ursprünglichen Modellen von Fuster [52] und Grafman [57], die als erste überhaupt von einer Hierarchie im PFC ausgingen, wobei der PFC in Subregionen eingeteilt wird, die sich durch unterschiedliche kognitive Kontrolllevel unterscheiden. Diese Kontrolllevel werden von Koechlin et al. nach der zeitlichen Struktur von Events definiert, die mithilfe des jeweiligen Kontrolllevels bearbeitet werden. Das einfachste bzw. niedrigste Kontrolllevel stellt die sogenannte „sensorische Kontrolle“ (= „Stimulus-Reaktions-Kontrolle“ = „Stimulus-Antwort-Kontrolle“) dar, die konkrete und zeitlich eher begrenzte Informationen in Bezug auf den aktuellen Stimulus bearbeitet und eine Antwort bzw. eine motorisch passende Reaktion auswählt („Stimulus-Response-Mapping“). Die sensorische Kontrolle ist zeitlich unmittelbar mit dem Reiz verknüpft und nur kurzzeitig aktiv, bis eine passende Antwort gegeben wurde. Das

zweite Level ist die „kontextuelle Kontrolle“ (= „Contextual Control“), sie bearbeitet eine Information in ihrem entsprechenden Kontext. Zusätzlich zum Stimulus-Response-Mapping findet sich hier die „Cue-Task-Association“. Dies meint, dass ein gewisser Reiz eine bestimmte Aufgabe ankündigt, die dann bearbeitet werden soll. Das dritte Level wird auch als „episodische Kontrolle“ (= „Episodic Control“) bezeichnet. Sie ist aktiv, wenn es um komplexe Sachverhalte, komplexe Informationsverarbeitung und um die Integration zeitlich zerstreuter Informationen geht, wenn zum Beispiel Erlebtes aus der Vergangenheit für das Verhalten in der aktuellen Situation mitberücksichtigt werden soll. Zusätzlich zum Stimulus-Response-Mapping und zur Cue-Task-Association wird in diesem Level noch die „Cue-Cue-Association“ berücksichtigt. Ein bestimmter Reiz gibt hierbei die Cue-Task-Association vor, die für längere Zeit erhalten wird.

Alle drei Level tragen kumulativ zur kognitiven Kontrolle bei, die entlang eines rostro-caudalen Gradienten aufgebaut zu sein scheint: Wie Koechlin et al. mittels fMRT darstellen konnten, ist die ventrale Prämotorik (vPM) bei allen drei Leveln und der caudale LPFC während der kontextuellen und episodischen Kontrolle aktiv. Der rostrale LPFC sei ausschließlich während der Beanspruchung der episodischen Kontrolle aktiv und könne das Verhalten längerfristig steuern. Zudem beschreiben Koechlin et al. ein weiteres, übergeordnetes Level, die sogenannte „Verzweigungs-Kontrolle“ (= „Branching Control“), die es ermöglicht, eine Aufgabe zu unterbrechen und sie in einem pausierenden Status zu erhalten, während eine andere Aufgabe bearbeitet wird. Die Verzweigungs-Kontrolle gilt laut Koechlin et al. als höchste Kontrollform und könne als Basis für Verhaltensweisen gelten, die eine gleichzeitige Beschäftigung in mehreren Aufgaben benötigen.

Eine davon abgrenzbare Theorie ist das Abstraktionsmodell von Badre & D’Esposito [4], das mittels fMRT- und Läsionsstudien verdeutlicht wurde. Hier wird der PFC ebenfalls in weitere Subregionen unterteilt, die durch unterschiedliche Abstraktionslevel voneinander abgrenzbar sind. Die zeitliche Komponente aus dem Koechlin-Modell wird dabei nicht berücksichtigt. Badre & D’Esposito gehen davon aus, dass im caudalen frontalen Cortex (Prämotorik) lediglich konkrete Informationen und einfache Abfolgen bearbeitet werden, die in enger Beziehung zur motorischen Antwort stehen, während immer abstrakter werdende Informationen mit mehreren Regelebenen und übergeordneten Zusammenhängen immer weiter rostral prozessiert werden. Zudem wird eine Dominanz des rostralen PFC über den caudalen PFC vermutet, da es Badre & D’Esposito zufolge deutlich mehr Verbindungen von rostral nach caudal, als andersherum gibt [6]. Dies stimmt mit Sanides Modell der kortikalen laminaren Organisation überein (vgl. [129]), laut Badre & D’Esposito bedarf es jedoch weiterer anatomischer Studien, um die vermutete Dominanz zu beweisen [6].

Zudem weisen sie stets darauf hin, dass die Bestätigung eines hierarchischen Systems im PFC nicht zwangsweise bedeutet, dass dieses System vollkommen unabhängig vom restlichen Gehirn oder die einzige Quelle von Top-Down-Signalen sein muss. Badre & D'Esposito sehen die PFC-Hierarchie vielmehr als Teil eines großen Ganzen [6].

Obwohl beide Modelle bei vollkommen unterschiedlichen Aspekten ansetzen, haben sie dennoch entscheidende Gemeinsamkeiten: Sowohl bei Koechlin et al. als auch bei Badre & D'Esposito sind die Hierarchielevel entlang einer rostro-caudalen Achse angeordnet, die von caudal (einfach) nach rostral zunehmend komplexer prozessieren. Die Kontrolllevel sind dabei miteinander verknüpft und ineinander verschachtelt („nested“). Dies bedeutet, dass die Level voneinander abhängig sind, ineinander übergehen können und sich gegenseitig bedingen. Beispielsweise könne ein komplexes Aufgabenlevel nur korrekt gelöst werden, wenn die Regeln der darunterliegenden Level berücksichtigt werden.

Demgegenüber steht die „Adaptive Context Maintenance Hypothese“ von Reynolds et al. [114], die während der Prüfung der Modelle nach Koechlin und Badre als eigenständige Theorie entstand. Reynolds et al. begründen, dass sowohl Koechlin als auch Badre in ihren Experimenten häufig mehrere Hierarchielevel mit einem einzigen Stimulus gleichzeitig testeten (gemischter Stimulus), anstatt mit einem Stimulus genau ein zu testendes Level zu repräsentieren. Im Gegensatz zu den Theorien nach Koechlin und Badre konnten Reynolds et al. zeigen, dass auch vordere PFC-Anteile in niedrigeren Hierarchieleveln aktiv waren. Laut Reynolds et al. äußert sich die Reaktion auf einen Reiz in transienter oder erhaltener Aktivierung in den Subregionen; es komme zum Beispiel zu einer kurzzeitigen Aktivierung, wenn Informationen nur kurzzeitig relevant sind (Trial-by-Trial) und zu einer dauerhaften Aktivierung, wenn eine Information über eine gewisse Aufgabenserie erhalten werden soll (Aufgabenblock). Sowohl anteriore als auch posteriore Regionen seien bei kurzzeitiger und langanhaltender Aktivität beteiligt, unabhängig des Komplexitätsgrads einer Information. Demzufolge gibt es laut Reynolds et al. keine eindeutige Topologie im PFC.

Eine sehr ähnliche Ansicht vertreten Crittenden & Duncan [30], die ebenfalls die Modelle von Koechlin und Badre testeten. Dabei konnte bereits bei relativ einfachen Aufgaben eine sehr breite frontoparietale Aktivierung dargestellt werden, wobei die Aktivität stets anteriorer lokalisiert war, als von Koechlin bzw. Badre erwartet. Ein klar definierbarer anterior-posterior Gradient konnte nicht nachgewiesen werden. Crittenden & Duncan gehen von einem verflochtenen frontoparietalen System aus, das selbst bei sehr einfachen Aufgaben als Ganzes aktiviert wird.

Im Gegensatz zu Reynolds et al. bzw. Crittenden & Duncan argumentieren sowohl Blumenfeld et al. [13] als auch das „WHACH-Modell“ von O'Reilly [97] für eine systematische Organisation im PFC, die entlang dreier Achsen verläuft: Ventral-dorsal-, rostral-caudal- und medial-lateral-Achse, wobei letztere aufgetrennt ist in mediale Anteile, die eine wichtige Rolle im limbischen, affektiven und motivationalen System haben (hot cognitive Processing), und in laterale Anteile, die eher in das sensorische und motorische System involviert seien (cold cognitive Processing). Die ventral-dorsal-Achse hingegen ist in einen VLPFC-Anteil für Auswahl und Abruf von semantischem und linguistischem Wissen („What“) und einen DLPFC-Anteil für Informations-Prozessing (Verschlüsselung und Transformation von relevanten Informationen, Reizen und Verhaltensregeln) und Aktionsauswahl („How“) eingeteilt. Die rostro-caudale Achse ist (in Anlehnung an die Theorie nach Badre) in Form eines Abstraktionsgradienten aufgebaut. Das WHACH-Modell stellt eine Weiterentwicklung des ursprünglichen „What vs. Where“-Modells von Ungerleider & Mishkin [139] dar, das auf den posterioren Cortex angewendet und bereits vielfältig weiterentwickelt wurde [56, 98, 112, 119, 125].

Daneben fand Petrides durch selektive Läsionen im Affenhirn Hinweise, dass unterschiedliche kognitive Kontrolllevel bei verschiedenen kognitiven Aufgaben aktiv sind, oft auch parallel [104, 105]. Außerdem entwickelte er ein Modell, in dem der LPFC entlang zweier Achsen funktionell organisiert ist: Entlang einer rostral-caudal-Achse sei die caudalste Region (Motorcortex) demnach für das Stimulus-Response-Mapping zuständig, während der caudale LPFC für höhere Kontrollprozesse zuständig sei (Auswahl aus konkurrierenden Stimuli und Reaktionen). Die abstrakteste Kontrolle sei im mid-LPFC lokalisiert. Laut Petrides ist der mid-LPFC dabei entlang einer zusätzlichen dorsal-ventral-Achse organisiert und in mid-DLPFC und mid-VLPFC unterteilbar. Während der mid-DLPFC für das Informations-Monitoring im Arbeitsspeicher zuständig sei, soll der mid-VLPFC sowohl für die Beurteilung, den Vergleich und die Auswahl von Informationen als auch für die Abfrage und Verschlüsselung der Informationen entscheidend sein.

Ein weiteres Modell stellt das „Temporale Hierarchiemodell“ nach Kiebel et al. dar [66]. Kiebel et al. gehen davon aus, dass eine bestimmte Umweltsituation jeweils eine spezielle zeitliche Struktur beinhaltet, die vom Gehirn genutzt wird, um stabile Vorhersagen über die nahe Zukunft bzw. den zukünftigen Input zu optimieren. Dabei werden die Umwelt-Repräsentationen in spezifischen Regionen abgebildet, die je nach Lage entlang eines rostro-caudalen Gradienten eine spezifische Zeitskala aufweisen. Das niedrigste Kontrolllevel sei vor allem in der caudalen PFC-Region lokalisiert und prozessiere schnelle Stimuluswechsel und kurzlebige Reize. Das höchste Level sei eher im anterioren PFC lokalisiert und repräsentiere langsame Wechsel des Kontexts,

in dem sich die untergeordneten, niedrigeren Level entfalten können. Kiebel et al. gehen, wie auch Koechlin und Badre, von einer Verschachtelung der einzelnen Ebenen aus („nested“), wobei die verschiedenen Ebenen miteinander interagieren.

Miller & Cohen [88] betrachten das menschliche Gehirn eher als Set von Pfaden, die jeden Stimulus mit einer passenden und möglichst eindeutigen Antwort verbinden. Wenn jedoch gehaltvollere Informationen und komplexer werdende Aufgaben zu konkurrierenden Antwortmöglichkeiten führen, so steige der Bedarf an kognitiver Kontrolle. In ihrer „Integrativen PFC-Funktionstheorie“ konnten Miller & Cohen zeigen, dass der erhöhte Kontrollbedarf sich stets durch eine erhöhte bzw. anhaltende PFC-Aktivierung äußert. Demzufolge vermuten sie, dass der PFC spezielle Eigenschaften beinhaltet, die für die kognitive Kontrolle entscheidend sind. Sie verstehen den PFC als eine Art Netzwerk aus zahlreichen interkonnektierten Regionen, die Projektionen aus sämtlichen Systemen erhalten und zur multimodalen Integration relevanter Informationen in PFC-Repräsentationen verhelfen. Das entsprechende Aktivitätsmuster im PFC verbessere die Darstellung zwischen Input, internem Zustand und Output und zeige jeweils an, welcher Pfad für die Aufgabenlösung gewählt werden sollte. Laut Miller & Cohen wird die PFC-Kontrollfunktion durch eine weitere Kontrollform vervollständigt: Der Hippocampus verknüpfe zusammengehörige Informationen zu einer Erinnerung und sei somit verantwortlich für die Bildung neuer Pfade im Gehirn.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die einzelnen Modelle aufgrund ihrer unterschiedlichen Herangehensweisen an die funktionelle Organisation des PFC in zwei grundsätzlich verschiedene Gruppen eingeteilt werden können. Es gibt zum einen die „Hierarchie-Gruppe“, die eine systematische Organisation in Form einer Hierarchie im PFC entlang eines rostro-caudalen Gradienten vermutet. Wichtige Vertreter sind zum Beispiel Badre & D’Esposito [6], Bahlmann et al. [7], Blumenfeld et al. [13], Koechlin et al. [70], Krawczyk et al. [77], Nee & Brown [94] und Solway et al. [132], in deren Modellen sich eine zunehmende Aktivität nach rostral mit steigender Komplexität (= Abstraktheit) der Aufgaben zeigt. Zum anderen gibt es zahlreiche Modelle („Modularitätsgruppe“), die sich gegen eine solche systematische Hierarchie aussprechen [29, 30, 114]. Sie vermuten eher eine konkrete Aufgabenverteilung innerhalb der verschiedenen PFC-Subregionen, die nicht entlang eines Gradienten aufgebaut ist, oder gehen von einer Aktivierung des PFC als Ganzes aus.

In der aktuellen Studie wird ein Vergleich der beiden Gruppen angestrebt, dabei sollen vor allem die Hierarchiemodelle („Hierarchie-Gruppe“) getestet werden.

Um zusammengesetzte kognitive Kontrollprozesse zu ergründen, sind sogenannte „Task-Switching-Experimente“ zu einem wichtigen und vielfach angewendeten Werkzeug für die kognitive Neurowissenschaft geworden [17, 19, 48]. In Task-Switching-Experimenten wird grundsätzlich zwischen „Repeat Trials“ und „Switch Trials“ unterschieden (Aufgaben-Wechsel-Paradigma). Während in „Repeat Trials“ stets derselbe Aufgabentyp bearbeitet werden soll, fordern „Switch Trials“ permanente Wechsel zwischen verschiedenen Aufgabentypen. Als wichtiger Parameter im Task-Switching-Design gelten die „Switch-Kosten“. Sie werden eher durch transiente Kontrollprozesse (d.h. interne Rekonfiguration, Ziel-Aktualisierung und Reiz-Verlinkung mit dem dazugehörigen Stimulus-Response-Mapping) hervorgerufen [19] und sind definiert als Differenz von Reaktionszeit und/ oder Fehlerrate zwischen wechselnden und wiederholten Aufgaben („Switch Trials“ vs. „Repeat Trials“).

Auch in der aktuellen Studie sollen die „Switch-Kosten“ als ein zentraler Aspekt betrachtet werden.

1.4 Legitimation der aktuellen Studie

Bisherige Studien stellten Regionen, die während der Bearbeitung unterschiedlich komplexer Aufgaben aktiv waren, mittels fMRT dar. Dabei ist zu beachten, dass sich Aktivitätsänderungen im fMRT nur indirekt, durch den veränderten Blutfluss in der beanspruchten Region darstellen lassen [104]. Laut Petrides ist der veränderte Blutfluss abhängig vom kognitiven Bedarf und die Qualität einer fMRT-Studie abhängig vom Ausmaß, zu dem man a) das Areal, in dem die Aktivität auftritt, spezifizieren kann und b) versteht, was die Veränderungen in den Blutflusssignalen bezogen auf die neuronale Aktivität bedeuten [104]. Zudem kann das fMRT lediglich *darstellen*, welche Regionen während der Bearbeitung einer Aufgabe aktiv sind. Es können keine Aussagen darüber getroffen werden, ob und welche Regionen für die Bearbeitung essentiell, also *unabdingbar* sind [128, 134].

Um einen kausalen Zusammenhang zwischen einer bestimmten Region und ihrer Funktion in einem speziellen Aufgabenbereich nachzuweisen, sind Hirnläsionsstudien nötig [143]. Die bisherige Forschung anhand menschlicher Hirnläsionen ist jedoch problematisch, da eine natürlich entstandene Läsion selten genau auf eine bestimmte anatomisch definierte Region begrenzt bleibt [104, 134]. Sobald eine Hirnläsion über mehr als genau eine spezielle Region hinaus lokalisiert ist, kann die Unabdingbarkeit dieser Region nicht mehr überprüft werden, da gleichzeitig immer auch Anteile von mindestens einer weiteren Region getestet werden. Zudem kann es bei bereits länger bestehender Läsion zu einer Reorganisation in der betroffenen Region kommen, bei der kompensatorisch neurale und kognitive Strategien entwickelt werden und zu einer veränderten Funktionalität führen [8, 134].

Um diesem Problem vorzubeugen, wurde in der aktuellen Studie das Verfahren der transkraniellen Magnetstimulation eingesetzt, um die funktionelle Organisation des frontalen Cortex aufzuklären. Sandrini et al. beschrieben die TMS als das einzige Verfahren zur vorübergehenden und nicht-invasiven Manipulation von ausgewählten neuronalen Netzwerken [128]. Mittels Magnetstimulation können zeitlich begrenzte „virtuelle Hirnläsionen“ [134] in einer genau definierten Region künstlich eingebracht werden, anhand derer der Einfluss dieser Region auf bestimmte kognitive Aufgaben geprüft bzw. ihre Rolle in einer bestimmten Aufgabe nachgewiesen werden kann. Dabei werden keinesfalls „echte“ Läsionen gesetzt, sondern vielmehr die Funktionen der entsprechenden Region unterdrückt.

Ziel der aktuellen Studie war es, die bis dato im fMRT ermittelten aktiven Regionen mithilfe transkranieller Magnetstimulation für kurze Zeit auszuschalten, um den kausalen Zusammenhang zwischen einer Region und einem bestimmten kognitiven Kontrollprozess während der Bearbeitung unterschiedlich komplexer Aufgaben nachzuweisen.

Die Regionen, die dabei stimuliert werden sollten, wurden auf Grundlage einer im Vorfeld von Bahlmann et al. durchgeführten Studie [7] festgelegt. Für Bahlmann et al. ist der rostro-caudale Gradient ebenfalls abhängig vom Level der kognitiven Kontrolle. In Kongruenz zu ihren Ergebnissen wurden für die aktuelle Studie der rostrale links-anterior-inferiore Frontalsulcus (LaIFS) als dominante Region im höchsten kognitiven Level und die caudal lokalisierte links-ventrale Prämotorik (LvPM) als Indikatorregion für das niedrigste Kontrolllevel verwendet. Als Kontrollregion sollte der primär somatosensorische Cortex (Vertex) stimuliert werden.

An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass der Vergleich verschiedener Studien einer genauen Prüfung der Begrifflichkeiten bedarf, da unterschiedliche Forschungsgruppen unterschiedliche Fachtermini für die diversen PFC-Areale nutzen [vgl. 114]. Im Gegensatz zu den oben beschriebenen Studien wird im Folgenden vom frontalen Cortex bzw. lateralen frontalen Cortex (LFC) gesprochen, da die ventrale Prämotorik (wie bereits erläutert) laut anatomischer Definition korrekterweise nicht zum präfrontalen Cortex, sondern zum frontalen Cortex gezählt wird.

1.5 Die Hypothesen

Die drei Regionen sollten nacheinander, zeitlich begrenzt und virtuell läsioniert und die Konsequenzen bei der anschließenden Bearbeitung von drei Aufgabentypen mit unterschiedlichen Anforderungen an die kognitive Kontrolle (von einfach bis komplex) verfolgt werden. Sollten funktionelle Organisationsmodelle wie das von Koechlin oder Badre stimmen, so müsste die Inhibition der rostralen Region mittels TMS ausschließ-

lich zu einer Verschlechterung der kognitiven Kontrolle bei zunehmend komplexer werdenden Aufgaben führen.

Die Stimulation bzw. Ausschaltung des Vertex galt als Kontrollbedingung, um mögliche nichtspezifische Effekte der TMS aufzudecken („Site Control“, vgl. [134]). Durch Ausschaltung des Vertex sollte demnach keine für die kognitive Kontrolle relevante Hirnläsion entstehen, die Beantwortung der Aufgaben im Anschluss an die Stimulation sollte unbeeinträchtigt bleiben.

Eine virtuelle Läsion in der vPM sollte, dem Hierarchiemodell entsprechend, zu einer Verschlechterung der Aufgabenbearbeitung in allen drei Kontrollleveln führen. Dies sollte sich vor allem in einer verlangsamten Reaktionsgeschwindigkeit ausdrücken und darüber hinaus möglicherweise zu erhöhten Fehlerraten führen.

Nach Läsionierung des aIFS sollte sich eine im Vergleich zur Prämotorik weitaus dramatischere Beeinträchtigung der Aufgabenperformance im höchsten Kontrolllevel zeigen (d.h. noch langsamere Reaktionszeiten bzw. noch höhere Fehlerraten).

Zudem sollte die eingangs beschriebene kognitive Flexibilität getestet werden. Dazu wurde die Aufgabenanordnung so gewählt, dass in jedem Level ein bestimmter Typ von Aufgabenwechsel („Task-Switch“) dominierte (No/ Simple/ Complex Switch). Ein Wechsel zwischen zwei Aufgabentypen sollte dabei zu einer Verschiebung der Aufmerksamkeit in Richtung der neueren und nun relevanten Aufgabe und zu einer Verschiebung der Hirnaktivierung, d.h. zur Aktivierung von passenderen Informationsrepräsentationen im Arbeitsspeicher, führen [19]. Dieser Prozess sollte möglichst zu messbar verlängerten Reaktionszeiten und/ oder zu erhöhten Fehlerraten führen [1, 48, 117], dies zeige die kognitiven Prozesse an, die für die Einstellung auf einen neuen Aufgabentyp benötigt werden [17].

Stimmen Hierarchiemodelle, die eine LFC-Organisation entlang eines rostro-caudalen Gradienten vermuten, so müsste die aIFS-Stimulation bei komplexen Aufgabenwechseln („Complex Switch“) zu einer Beeinträchtigung in Form von verlängerter Reaktionszeit und/ oder erhöhter Fehlerrate führen. Eine Ausschaltung der vPM sollte dagegen eher zu einer verschlechterten Bearbeitung der „No Switch“-Aufgaben führen.

Sollten die erwarteten Unterschiede in der Aufgabenbearbeitung auftreten, könnte dies als Nachweis für eine kausale Rolle des aIFS für komplexe kognitive Aufgaben gewertet werden.

2 Material und Methoden

2.1 Die Teilnehmer

An der Studie nahmen insgesamt 24 deutsch- und englischsprachige Probanden teil ($n = 24$, davon weiblich = 12). Alle Teilnehmer waren Rechtshänder und zum Zeitpunkt der Untersuchung zwischen 18 und 36 Jahre alt (durchschnittliches Alter = 24,5 Jahre, $SD = 4,19$ Jahre). Außerdem wurde über einen Fragebogen, der von den Probanden im Vorfeld selbst auszufüllen war, eine Bandbreite von neurologischen und somit möglicherweise für das Experiment relevanten Erkrankungen ausgeschlossen. Es lag bei keinem der Probanden ein epileptischer Anfall in der Vorgeschichte oder eine familiäre Epilepsie vor. Keiner der Probanden nahm zum Zeitpunkt der Untersuchung zentral-nervös wirksame Medikamente ein, kein Proband hatte in der Vorgeschichte ein Schädel-Hirn-Trauma oder einen Schlaganfall erlitten. Außerdem sollten weitere bestehende neurologische Erkrankungen angegeben werden, es lagen jedoch keine vor. Zudem war kein weiblicher Teilnehmer zum Zeitpunkt der Untersuchung schwanger.

Nach Aufklärung erfolgte die informierte Einwilligung durch Unterschrift. Dem TMS-Projekt wurde frühzeitig vor Beginn der Versuchsreihen von der Ethikkommission der Universität zu Lübeck zugestimmt. Das entsprechende Formular und der o.g. Fragebogen sind dem Anhang beigelegt (vgl. Kapitel 7.1, Seite 84 & Kapitel 7.2, Seite 85).

2.2 Der Versuchsaufbau

2.2.1 Regions of Interest

Die Regionen, die in der aktuellen Studie stimuliert werden sollten (Regions of Interest = ROI), wurden auf Grundlage einer im Vorfeld durchgeführten fMRT-Studie [7] festgelegt. In dieser Studie konnte unter Einführung kognitiver Kontrolllevel gezeigt werden, dass der linke anterior-inferiore Frontalsulcus (LaIFS), als rostrale LFC-Region, lediglich in der episodischen Kontrolle aktiv war, während der linke mid-inferiore Frontalsulcus (LmIFS, weiter caudal gelegen) aktiv in der episodischen und in der kontextuellen Kontrolle war. In allen drei Leveln der kognitiven Kontrolle (episodische, kontextuelle und sensorische Kontrolle) zeigten sich die linke ventrale Prämotorik (LvPM) und die linke dorsale Prämotorik (LdPM), als caudale LFC-Regionen, ak-

tiv. Für die aktuelle Studie wurden die MRT-Koordinaten von LaIFS (-48 47 13) und LvPM (-45 5 34) verwendet.

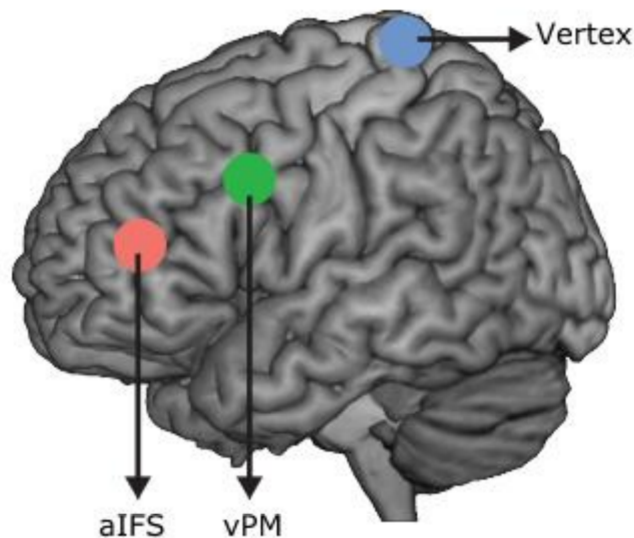


Abbildung 2.1: **Lokalisationen der Regions of Interest.** Bei der Stimulation von aIFS und vPM wurden jeweils Effekte erwartet, der Vertex galt als Kontrollregion.

Der LmIFS wurde von der Stimulation ausgeschlossen, da er unmittelbar zwischen LaIFS und LvPM lokalisiert ist [7]. Sein Abstand zu diesen beiden Regionen wird als derart gering beschrieben, dass bei seiner Stimulation ein Mitansprechen der beiden benachbarten Regionen durch Streuung des Stimulationseffekts nicht hätte ausgeschlossen werden können. Da zudem noch vollkommen unklar ist, wie weit die Effekte der TMS-Stimulation reichen und um zu vermeiden, dass bei der Stimulation einer Region versehentlich auch die Funktion einer zweiten relevanten Region modifiziert wird, wurde von der Stimulation des LmIFS abgesehen. Als dritte Region sollte der primär somatosensorische Cortex (S1, = Vertex) als Kontrollregion stimuliert werden.

2.2.2 Technische Hilfsmittel

Die für die Stimulationsvorbereitung benötigten T1-gewichteten MRT-Bilder der Probanden entstanden bereits im Vorfeld in vier voneinander unabhängigen Studien, die allesamt Projekte der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein waren. Das jeweils verwendete MRT-Gerät war ein 3T Philips Achieva des Instituts für Neuroradiologie der Universität zu Lübeck. Bei allen Studien wurde eine 8-Kanal-Kopfspule verwendet. Die hoch aufgelösten T1-gewichteten Bilder entstanden durch Anwendung einer 3D Turbogradient-Echosequenz mit SENSE (FOV = 240 x 240 mm; Matrix size = 240 x 240 mm; 180 sagittal slices of 1 mm thickness).

Die zur Verfügung gestellten MRT-Bilder wurden von PD Dr. rer. nat. habil. Jörg Bahlmann für das Experiment vorbereitet. Die genauen Lokalisationen von LaIFS und LvPM wurden für jeden Probanden einzeln berechnet und im individuellen MRT-Bild markiert. Dabei wurden die Koordinaten der zwei Regionen vom normalisierten Raum (MNI-Space) auf die originalen Ausgangsdaten des Probanden zurücktransformiert („reversed normalization“). Hierfür wurde die Software SPM8¹ verwendet („inverse smoothing“).

Die Kontrollregion wurde anatomisch ermittelt und musste nicht mittels SPM8 berechnet werden. Sie wurde für jeden Probanden im individuellen MRT-Bild als 6 mm große Region über der Mittellinie des postzentralen Gyrus festgelegt.

Die Stimulation erfolgte nach dem Verfahren der robotergestützten TMS [115] in Kooperation mit dem Institut für Robotik und Kognitive Systeme in Lübeck. Am Versuchstag erhielt der Proband ein vom Institut für Robotik selbst konzipiertes Stirnband, das mit vier Sensoren im seitlichen Stirnbereich ausgestattet war. Die Sensoren waren Teil eines Trackingsystems: Ein im Versuchsraum installiertes Kamerasystem (Hybrid Polaris Spectra System, Optical Tracking System der Firma NDI) ortete diese Sensoren permanent über Infrarotlicht und erkannte somit ständig, wo sie sich im Raum befanden.

Zunächst wurde der Kopf des Probanden vermessen, um seine Position zu den Sensoren festzulegen. Dabei wurden zuerst sogenannte „Schlüsselpunkte“ eingemessen, die zur ersten groben Ausrichtung des Kopfes im Raum im Verhältnis zu den Stirnbandsensoren dienten. Dafür wurde ein Metallstab verwendet, der ebenfalls mit vier Sensoren ausgestattet war und somit vom Trackingsystem erkannt werden konnte. Die gewählten Schlüsselpunkte (rechter Augenaußenwinkel, Nasenspitze und linker Augenaußenwinkel) wurden mit der Spitze des Stabes kontaktiert und sofort elektronisch gespeichert. Danach wurde der gesamte Kopf des Probanden mit dem Stab „abgefahren“, um möglichst viele Punkte (mindestens 300) auf der Kopfoberfläche aufzunehmen. Die Punkte wurden dann im nächsten Schritt von M. Sc. Ivo Kuhlemann (Doktorand am Institut für Robotik und Kognitive Systeme, Lübeck) mithilfe eines ICP-Algorithmus mit den virtuellen Punkten aus den MRT-Daten registriert, d.h. es wurde ein Zusammenhang zwischen virtuellen Bilddaten und realen Raumpunkten hergestellt (Registrierung zweier Punktwolken aufeinander mittels ICP). Es kam vor, dass die aufgenommenen Punkte zu weit von den virtuellen Punkten entfernt waren und der ICP-Algorithmus nicht durchgeführt bzw. keine Lösung gefunden werden konnte. Der Kopf musste in diesen Fällen noch einmal neu eingemessen werden. Nach Angleichung von MRT-Bildpunkten und realen Raumpunkten konnte - durch Eingabe konkreter Koordinaten in der virtuell dargestellten Kopfoberfläche - eine exakt bestimmte Position am

¹ <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/> (Tag des Zugriffs: 27.11.2014)

Kopf mithilfe des im Folgenden beschriebenen Roboters angefahren werden. Ein großer Vorteil dieser Methode war, dass Trackingsystem und TMS-Roboter über das gesamte Experiment miteinander verknüpft waren. Das Kamerasystem verfolgte jede Bewegung des Kopfes im Raum. Bereits sehr leichte, aber dennoch unvermeidbare Kopfbewegungen bemerkte das System sofort und übergab die neuen Koordinaten des Kopfes im Raum an den TMS-Roboter. Dieser konnte daraufhin seine Position korrigieren, um zu gewährleisten, dass weiterhin exakt der Punkt mit den gewünschten Koordinaten stimuliert wurde („Aktiver Bewegungsausgleich“). Dieses Vorgehen ermöglichte höhere Exaktheit, bessere Wiederholbarkeit und somit eine verbesserte Vergleichbarkeit der Stimulationen im Vergleich zum bisherigen manuellen Verfahren [116].

Die Stimulation erfolgte über eine Spule (Figure-8-Coil vom Typ MFC-B65, Firma: Tonica Electronic A/S), die auf der Kopfoberfläche mit leichtem Andruck direkt auflag. Dabei war zu beachten, dass sie die Kopfschwarte in allen drei Ebenen des Raumes bestmöglich tangierte und in ihrer Stellung stets um 45° von der Mittellinie nach caudal gekippt war. Nur so konnte gewährleistet werden, dass die Spulenmitte eng an der Kopfschwarte anlag. Dies galt als unbedingte Voraussetzung, denn die Stärke des induzierten elektrischen Felds fällt laut Huang et al. beinahe exponentiell mit zunehmendem Abstand der Spule zum Kopf [64]. Außerdem führten Spulenanteile, die nicht tangential zur Kopfhaut lagen, zur Akkumulation von Oberflächenladungen, die die Größe und das Ausmaß des elektrischen Felds reduzierten [64, 121].

Befestigt war die Spule an einem Adept Viper s850 Sechs-Achs-Roboter². Dieser konnte mit höchster Präzision die vorher für das individuelle MRT-Bild errechneten ROI anfahren. Die korrekte Position der Spule wurde wiederholt kontrolliert.

² Technische Daten:

www.adept.de/produkte/roboter/viper-sechs-achser/viper-s850/technische-daten (Tag des Zugriffs: 28.11.2014)

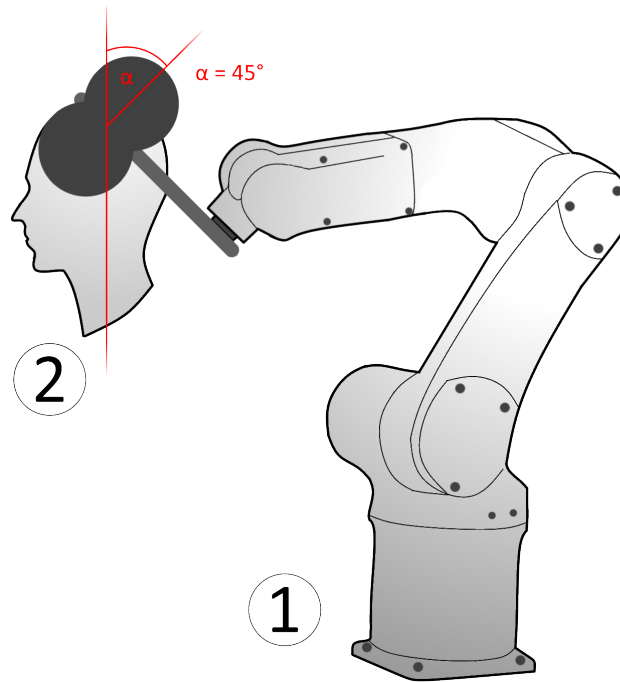


Abbildung 2.2: **Schematische Darstellung des Versuchsaufbaus.** Am Roboter (1) war die TMS-Spule angebracht. Die Spule selbst sollte am Probandenkopf eng anliegen und stets um 45° von der Mittellinie nach caudal gekippt sein (2).

Durch kurze ($\leq 1\text{ ms}$ [134]), starke Strompulse zwischen $4 - 20\text{ kA}$ [115] konnte die Spule an entsprechender Stelle ein starkes, zeit-veränderliches Magnetfeld erzeugen, das über wenige Millisekunden anhielt und maximale Stärken von $1 - 10\text{ Tesla}$ [58, 65, 115] erreichen konnte. Das magnetische Feld durchdrang den Schädel und induzierte ein elektrisches Feld im Cortex, das je nach Spulenausrichtung und elektrischer Leitfähigkeit des Gewebes variierte [121]. Sobald das elektrische Feld groß und dicht genug war, führte es zur Depolarisation der Neuronen. Laut Rossi et al. kann durch regelmäßige Pulswiederholungen eine Modulation der kortikalen Erregbarkeit erreicht werden [121]. Es ist davon auszugehen, dass durch die entstehenden Depolarisationen der Membranen eine gegenseitige Hemmung der Interneurone stattfand. Der genaue Mechanismus ist jedoch noch nicht bekannt.

2.2.3 Die Aufgaben

Um die genaue hierarchische Struktur und Organisation der eingangs beschriebenen kognitiven Kontrolle zu untersuchen, wurden drei kognitive Kontrolllevel, in Anlehnung an die Hierarchiemodelle von Koechlin et al. [70] und Badre & D'Esposito [4], eingeführt. Jedes dieser Level wurde im Experiment in einer eigenen Einheit, in Form von drei verschiedenen Aufgabentypen mit unterschiedlicher Anforderung an die kognitive Kontrolle, getestet (vgl. Kapitel 7.3, Seite 90).

Der Proband sollte stets eine Zahl, die als Stimulus auf einem Computerbildschirm präsentiert wurde, nach der jeweils positiven oder negativen Ausprägung zweier verschiedener Merkmale beurteilen. Die jeweilige Zahl hatte dabei einen ganzzahligen Wert zwischen eins und zehn und eine bestimmte Farbe. Welcher Aufgabentyp zu bearbeiten war (d.h. welches Merkmal der Proband zu beachten hatte), wurde in Einheit 1 per Hinweis auf dem Computerbildschirm mitgeteilt. In den Einheiten 2 und 3 zeigten weitere Stimuli den zu bearbeitenden Aufgabentyp an. Die Beantwortung einer jeden Aufgabe erfolgte durch Drücken einer bestimmten Taste auf einer handelsüblichen Computertastatur.

Die Reihenfolge der Einheiten wurde vor Festlegung der Probandenreihenfolge pseudorandomisiert. In allen Einheiten war die Reihenfolge der Reize randomisiert.

Einheit 1: „*Sensorische Kontrolle*“: Diese Einheit bildete den Rahmen für das einfachste bzw. niedrigste Kontrolllevel. Ein Stimulus erschien auf dem Bildschirm, eine bestimmte Antwort sollte erfolgen. Die Einheit wurde in zwei gleichgroße Teile unterteilt. In der ersten Hälfte sollte bewertet werden, ob die präsentierte Zahl „größer/kleiner“ als fünf war. In der zweiten Hälfte dieser Einheit sollte der Stimulus nach „gerade/ ungerade“ beurteilt werden. Die Farbe der Zahlen war zwar jeweils unterschiedlich, spielte für diese Einheit jedoch keine Rolle. Alle Aufgaben sollten stets nach denselben Regeln bearbeitet werden. Es handelte sich deshalb auch um die sogenannte „No Switch“-Kondition, bei der kein Wechsel zwischen den Aufgabentypen stattfinden musste und stets nur genau ein Aufgabentyp durchgängig geprüft wurde („Repeat Trials“). Mithilfe des ersten Levels konnte somit die Informationsverarbeitung in Bezug auf einen aktuellen Stimulus bzw. die Auswahl einer motorischen Antwort auf einen bestimmten Reiz (Stimulus-Antwort-Funktion) dargestellt werden.

Einheit 2: „*Kontextuelle Kontrolle*“: Diese Einheit stellte das nächsthöhere kognitive Kontrolllevel dar. Hierbei kündigte ein Reiz (die Farbe der Zahl) einen bestimmten Aufgabentyp an, auf den dann eine Antwort folgen sollte (Cue-Task-Association). Die Farbe „gelb“ verlangte, dass die Aufgabe „größer/ kleiner“ durchgeführt wurde, bei der Farbe „blau“ sollte die Zahl nach ihrem „gerade/ ungerade“-Merkmal beurteilt werden. In dieser Einheit fand somit ein randomisierter, permanenter, einfacher Wechsel zwischen zwei Aufgabentypen statt („Simple Switch“-Kondition).

Einheit 3: „*Episodische Kontrolle*“: Diese Einheit repräsentierte das dritte und somit höchste kognitive Kontrolllevel. Nach der zusätzlichen Präsentation eines Dreiecks als Stimulus bestand eine Reiz-Aufgaben-Assoziation, die für mehrere Aufgaben gleichermaßen galt und danach stets verändert wurde. Das Dreieck definierte demnach, welche Bedeutung der ihm untergeordnete Stimulus (Farbe) als Nächstes hatte, mit

der dann ein weiterer untergeordneter Stimulus (Zahl) bewertet werden musste. Zeigte die Spitze des Dreiecks nach oben, so sollte eine rot gefärbte Zahl nach dem „größer/ kleiner“-Merkmal und eine grün gefärbte Zahl nach dem „gerade/ ungerade“-Merkmal beurteilt werden. Zeigte die Dreieckspitze nach unten, so sollte der Proband bei der Farbe „rot“ die „gerade/ ungerade“-Aufgabe ausführen und bei der Farbe „grün“ die „größer/ kleiner“-Aufgabe. Es handelt sich bei diesem Level um die sogenannte „Complex Switch“-Einheit, bei der die randomisierten Wechsel zwischen zwei Aufgabentypen in Abhängigkeit eines vorgeschalteten Reizes (= „Transition Cue“ [48, 124]) erfolgten.

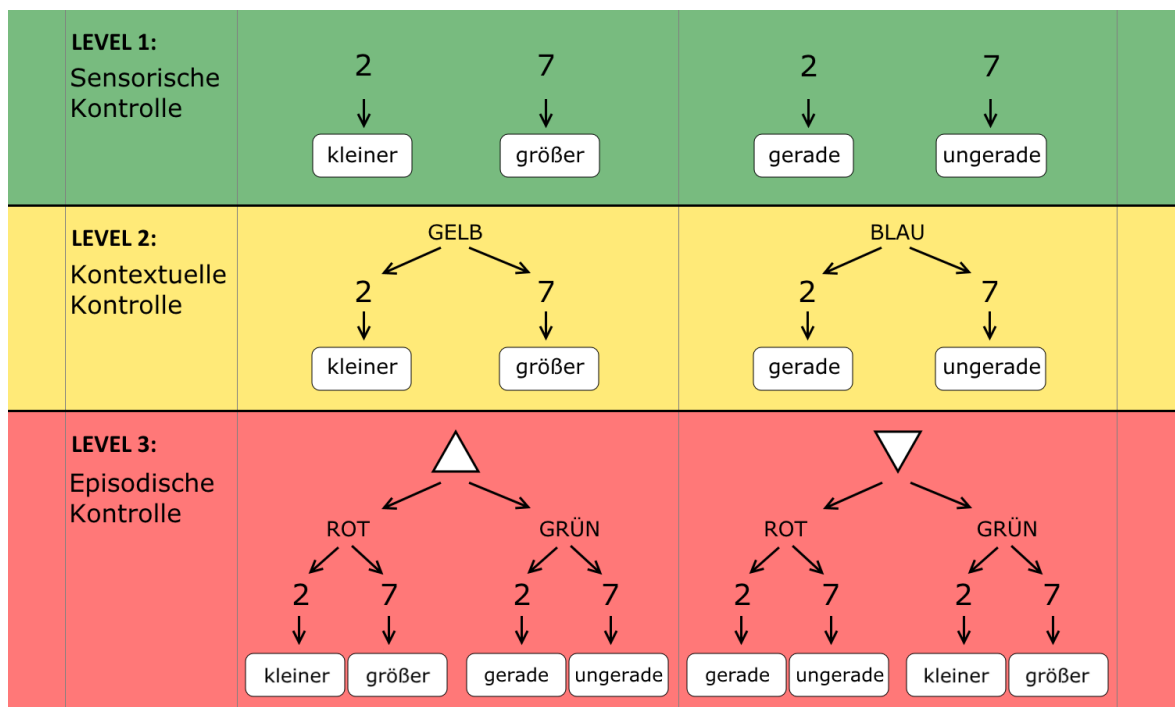


Abbildung 2.3: **Verschachtelung der Aufgabenlevel.** Im niedrigsten Level (sensorische Kontrolle) wurde im Vorfeld definiert, welcher Aufgabentyp bearbeitet werden sollte. Auf einen einfachen Stimulus (Zahl) folgte eine einfache Antwort. Im nächsthöheren Level (kontextuelle Kontrolle, niedriges Abstraktionslevel) kündigte eine zusätzliche Information (Farbe) die Aufgabenkategorie an, die bearbeitet werden sollte. Im dritten und höchsten Level (episodische Kontrolle, hohes Abstraktionslevel) wurde ein weiterer zusätzlicher Stimulus (Dreieck) eingeführt. Er definierte, welche Bedeutung der ihm untergeordnete Stimulus (Farbe) haben sollte, mit der dann der finale untergeordnete Stimulus (Zahl) bewertet werden musste. Die Komplexität der Aufgaben stieg mit zunehmender Anzahl an Stimuli. Für die kontextuelle Kontrolle benötigte der Proband die kognitiven Kontrollprozesse der sensorischen Kontrolle plus alle, die für die Auswertung der Farb-Information zuständig waren. Für die episodische Kontrolle wurden die Prozesse gebraucht, die für die kontextuelle Kontrolle zuständig waren plus alle weiteren Prozesse, die für die Auswertung eines zusätzlichen Form-Reizes nötig waren (vgl. „nested design“ [4, 114]).

In jeder Einheit wurden die Zahlen in Blöcke unterteilt. Dies bedeutet, dass nach genau vier hintereinander präsentierten Zahlen eine kurze Pause von genau 5 Sekunden gesetzt war, die mit einem großen „X“ auf dem Bildschirm angezeigt wurde. Schon während die zu beurteilende Zahl auf dem Bildschirm erschien, wurde am unteren Bildrand gezeigt, dass die linke Pfeiltaste der Tastatur für „kleiner“ bzw. „ungerade“ und die rechte Pfeiltaste für „größer“ bzw. „gerade“ zu drücken war. Die Taste für die Antwort der Wahl sollte dann mit dem rechten Zeigefinger (linke Taste) bzw. dem rechten Mittelfinger (rechte Taste) gedrückt werden. Jeder Stimulus wurde genau 2,5 Sekunden präsentiert. In dieser Zeit musste der Proband a) sich bewusst machen, welchen Aufgabentyp er zu bearbeiten hatte, b) sich für eine von zwei Antwortmöglichkeiten entscheiden, und c) erfassen, welche Taste er demzufolge zu drücken hatte (maximale Reaktionszeit). Zu spätes oder komplett ausbleibendes Drücken einer Taste wurde nicht registriert, die Antwort wurde als „falsch“ gespeichert, selbst wenn die eingegebene (aber zu späte) Antwort korrekt gewesen wäre. Ein Feedback für den Probanden wurde direkt nach jeder Antwort als „richtig“ oder „falsch“ für 0,5 Sekunden auf dem Bildschirm eingeblendet.

Das Dreieck als Stimulus war nur relevant in Einheit 3 und wurde immer zu Beginn eines Aufgabenblocks für genau 2 Sekunden gezeigt. Ein bestimmtes Dreieck legte somit die Reiz-Aufgaben-Assoziation für jeweils genau einen Block fest. Die Dauer eines Zahlenblocks in Einheit 1 und 2 betrug (inklusive Pause) 17 Sekunden und in Einheit 3 stets 19 Sekunden. Insgesamt 26 Zahlenblocks à vier Zahlen wurden pro Einheit präsentiert, dies entspricht einer geprüften Menge von 104 Zahlen pro Einheit.

Es ist zu beachten, dass pro Einheit die gleiche Anzahl an „größer/ kleiner“- und „gerade/ ungerade“-Aufgaben getestet wurde, d.h. jeder Proband hat in jeder Einheit (No Switch, Simple Switch, Complex Switch) und pro stimulierter TMS-Region jeweils 52 „größer/ kleiner“- und 52 „gerade/ ungerade“-Aufgaben bearbeitet.

In der „Simple“- und „Complex Switch“-Einheit sollte innerhalb jedes Zahlenblocks mindestens ein Aufgabenwechsel vorkommen. Insgesamt lag das mittlere Verhältnis von „Repeat Trials“ zu „Switch Trials“ bei 1 : 1,9. Im Durchschnitt wurden also etwa doppelt so viele „Switch Trials“ wie „Repeat Trials“ bearbeitet. Zudem wurde immer *jede* mögliche „Farb-Zahlen-Kombination“ in Einheit 1 und 2 und *jede* mögliche „Dreiecks-Farb-Zahlen-Kombination“ in Einheit 3 geprüft, sowohl innerhalb einer Versuchsperson für alle drei Regionen als auch über alle Versuchspersonen hinweg. Dies sollte ungleiche Prüfungsbedingungen zwischen einzelnen Regionen intra- und interindividuell verhindern und die Vergleichbarkeit der Ergebnisse erhöhen.

Für das Experiment wurden nur die Zahlen „2“, „4“, „7“ und „9“ verwendet. Dies waren die einzigen Zahlen zwischen eins und zehn, die eindeutig und unmissverständlich beurteilt werden konnten. Da „kleiner“ und „ungerade“ mit derselben Taste beantwor-

tet wurden, konnten nur „gerade“ Zahlen, die kleiner als fünf waren, benutzt werden. Wäre zum Beispiel eine „3“ verwendet worden, so hätte sich der Proband gar nicht entscheiden müssen, welcher Aufgabentyp bearbeitet werden sollte, da sowohl „kleiner“ als auch „ungerade“ auf derselben Taste gelegen hätten. Umgekehrt galt dies für die „größer“-/ „gerade“-Taste. Hier wurden lediglich „ungerade“ Zahlen, die größer als fünf waren, verwendet. Eine „8“ dagegen hätte keine Differenzierung zwischen den Aufgabentypen erfordert. Der Proband hätte sich lediglich die Assoziation von „8 = rechte Taste, unabhängig vom verlangten Aufgabentyp“ merken müssen (vgl. [7]).

Vor Beginn des eigentlichen Experiments wurden die einzelnen Aufgabentypen bzw. Einheiten geübt, um alle Probanden untereinander vergleichbar zu machen [133] und um ein gewisses Maß an Aufgabenverständnis, Reaktionsfähigkeit und die generelle Eignung eines Probanden zu testen. Die Reihenfolge der Übungseinheiten war bei allen Probanden gleich, es wurde zuerst die „sensorische Kontrolle“ geübt, es folgte dann die „kontextuelle Kontrolle“, zuletzt wurde die „episodische Kontrolle“ trainiert. Selbst die Reihenfolge der dargebotenen Reize war bei der Übung bei allen Probanden identisch. Die Anzahl der Stimuli ($n = 20$ pro Einheit) war - im Vergleich zum Experiment - geringer. Der Proband sollte in der Übung in allen drei Einheiten eine möglichst hohe Trefferquote von mindestens 90 % korrekten Antworten erreichen. Dies war Bedingung für die Teilnahme am Experiment. Die Übung konnte bis zu fünfmal wiederholt werden, falls in einer Einheit nicht über 90 % korrekte Antworten gegeben worden waren. Dabei mussten stets alle drei Einheiten nacheinander durchgeführt werden, einzelne Einheiten sollten nicht isoliert wiederholt werden. Je nach Anzahl der Übungswiederholungen dauerte das Training bis zu 60 Minuten. Die Übung durfte mithilfe eines danebenliegenden Aufgabenblattes mit sämtlichen Erklärungen zu den einzelnen Aufgaben absolviert werden. Dieses Arbeitsblatt stand den Probanden während des eigentlichen Experiments nicht zur Verfügung. Stattdessen wurden die einzelnen Aufgaben direkt vor ihrer Durchführung noch einmal kurz auf dem Bildschirm erläutert.

2.3 Der Versuchsablauf

2.3.1 Bestimmung der Motorschwelle

Nachdem der Proband die Übungsphase erfolgreich abgeschlossen hatte, wurde die individuelle Ruhemotorschwelle (motorische Reizschwelle) anhand des Musculus interosseus dorsalis palmaris I bestimmt. Die hierfür verwendeten Elektroden wurden auf den FDI (First dorsal interosseus) und das Phalanx distalis II der dominanten, rechten Hand geklebt. Nun wurde die Hand-Repräsentation in der primär-motorischen Rinde (M1) mittels einzelner Magnetstimulationsreize mit 70 % der maximal möglichen Intensität

der Figure-8-Coil stimuliert. Die abgeleiteten motorisch evozierten Potentiale (MEPs) wurden über ein „Keypoint Portable“-System (Dantec Keypoint, KEY-POINT.NET Software v. 2.10, Firma: Alpine BioMed) registriert. Die Region der primär-motorischen Rinde, bei deren Stimulation das jeweils größte Potential erzeugt werden konnte (und die somit die niedrigste Schwelle für die Aktivierung des kontralateralen FDI zeigte), wurde abermals überprüft und in sämtliche Richtungen (dorsal/ ventral und rostral/ caudal), im Abstand von ca. 1 cm, nach einer Region abgesucht, die eventuell ein noch höheres Potential ergab (systematisierte Rasterung). Sobald eine Region ein größeres Potential aufwies, wurde von dieser Stelle aus erneut in alle Richtungen, im Abstand von ca. 1 cm, nach einem noch höheren Potential bzw. einer noch niedrigeren Aktivierungsschwelle gesucht. Sobald die Stelle mit dem größten MEP auf M1 ermittelt worden war, wurde die Stimulationsintensität bis zu einer Stärke reduziert, bei der nur noch ein MEP von 0,05 mV mit einer Wahrscheinlichkeit von 50 % erzeugt werden konnte (vgl. [121, 134]). 90 % dieser ermittelten Motorschwellintensität sollten zur Stimulation der drei ROI eingesetzt werden.

2.3.2 Die Stimulation

Die Regions of Interest wurden offline, also vor Beginn der Aufgabenbearbeitung (vgl. [134]) und in pseudo-randomisierter Reihenfolge, nacheinander und für jeweils genau 15 Minuten mit der zuvor ermittelten individuellen Intensität (90 % der Motorschwellintensität) nach dem Prinzip der konventionellen low-frequency rTMS stimuliert (Repetition Rate = 1 pps; Pulses in Train = 900; Number of Trains = 1; 1 Hz).

Nach jeder erfolgten Stimulation wurden alle drei Aufgabeneinheiten in pseudo-randomisierter Reihenfolge direkt hintereinander im eigentlichen „Prüfungsdurchlauf“ bearbeitet, so wie es zuvor in der Übung trainiert worden war. Die Bearbeitung aller drei Einheiten dauerte circa 25 Minuten, anschließend erfolgte eine kurze Pause von etwa 15 Minuten. Zwischen Ende einer Stimulation und Stimulationsbeginn einer neuen Region sollte stets ein Zeitfenster von mindestens 40 Minuten liegen, um mögliche Überlagerungseffekte zwischen zwei Stimulationen zu vermeiden. Bereits mehrere Studien hatten im Vorfeld gezeigt, dass die Anwendung von 1 Hz rTMS zu einer persistierenden Reduktion kortikaler Erregbarkeit für bis zu 30 Minuten nach Stimulation führt [27, 93, 120]. Im Durchschnitt lagen zwischen erster und zweiter Stimulation 43,69 Minuten (SD = 5,47) und zwischen der zweiten und dritten Stimulation 41,94 Minuten (SD = 3,26). Insgesamt dauerte eine komplette TMS-Session inklusive Übungsphase pro Proband etwa 4,5 Stunden (Mittelwert = 4,54 Stunden, SD = 0,41).

2.3.3 Post-experimenteller Fragebogen

Im Anschluss an das Experiment wurde eine subjektive Befragung der Probanden mittels Fragebogen durchgeführt. Dieser Fragebogen wurde allerdings erst ab Proband 03 eingeführt und kann somit nicht für alle 24 Datensätze ausgewertet werden.

Eine Kopie des Fragebogens ist dem Anhang (Kapitel 7.4, Seite 91) beigelegt.

2.4 Die statistische Auswertung

Die Auswertung erfolgte mittels IBM SPSS Statistics, Version 22.

Jeder Proband (P) sollte im Testdurchgang genau 936 Aufgaben bearbeiten, somit wurden von den 24 Probanden insgesamt 22.464 Aufgaben gelöst. Um die Auswirkungen der jeweils ausgeschalteten Region zu untersuchen, wurden pro Aufgabe die für die Analyse relevanten Parameter gespeichert: die Trefferquote (= TQ) bzw. die Fehlerrate (= Error-Wert; für alle richtigen Antworten: Error = 01, für alle falschen Antworten: Error = 00), die entsprechenden Reaktionszeiten (= RT), welche Region zuvor stimuliert wurde, in welcher Reihenfolge die Regionen stimuliert wurden und welche Einheit gerade stattfand. Die große Anzahl an Informationen erforderte eine geeignete Filterung und Neuordnung, um eine exakte Auswertung garantieren zu können: Der nach jeder Stimulation durchgeführte „Prüfungsdurchlauf“ aller drei Aufgabeneinheiten wurde in Form eines log-files gespeichert. Somit entstanden pro Proband drei log-files, d.h. für jede ROI eines. Die für die Auswertung wichtigen Informationen aus den insgesamt 72 log-files wurden im Rahmen der Datenvorbehandlung mittels Perl-Skript in eine übersichtlichere Darstellung gebracht und die drei log-files pro Proband zusammengefasst. Anschließend wurden die 24 neu entstandenen Skripte in einer Datei komprimiert. Diese Datei konnte nun in SPSS überführt werden.

Als Nächstes wurden die Daten aggregiert. Dazu wurden zunächst die Regionen definiert: Region 1 (= Vertex), Region 2 (= vPM) und Region 3 (= aIFS). Als eine Bedingung galt je eine Region mit einem entsprechenden Level, d.h. alle Trials, die zu einem Level in einer bestimmten Region gehörten, wurden in einer Bedingung komprimiert, Reaktionszeit und Trefferquote wurden dabei gemittelt. Da es insgesamt drei Level gab, ergaben sich pro ROI genau drei Bedingungen. Betrachtete man folglich alle drei Regionen, so entstanden aus den insgesamt 936 Trials pro Proband neun Bedingungen. Zuletzt konnten die aggregierten Daten in eine ANOVA-Form überführt werden und standen nun für multivariate Testverfahren zur Verfügung.

Unmittelbar vor Beginn der eigentlichen Datenauswertung wurde Proband 01 (P01) von der Analyse ausgeschlossen. P01 wurde schon im Vorfeld als „Sonderfall“ (erster Testlauf) gekennzeichnet: Alle Fälle, bei denen P01 zu spät antwortete bzw. eine Taste

drückte, wurden auch als „zu spät“ (entspricht: Error = 02) abgespeichert, während eine zu späte Antwort bei den restlichen 23 Probanden als „falsch“ (entspricht: Error = 00) vermerkt wurde. Die mit Error = 02 betitelten Antworten (entspricht genau 41 Fällen) konnten im Nachhinein nicht einfach in Error = 00 umgeschrieben werden, da der kognitive Prozess, der einer verspäteten Antwort zugrunde liegt, nicht ausreichend bekannt ist und vom Prozess während der Falschbeantwortung einer Aufgabe deutlich abweichen kann. Um möglichst viele weitere „zu späte“ Antworten zu vermeiden, wurde nach dem Testlauf mit P01 noch einmal die maximale Reaktionszeit von 1,5 Sekunden auf eine maximale Reaktionszeit von 2,5 Sekunden (P02 bis P24) erhöht. Aufgrund dieser Unterschiede wurde Proband 01 (entspricht genau 936 Fällen) für die nachfolgenden Untersuchungen nicht berücksichtigt.

Um eine Übersicht und einen ersten Eindruck über mögliche Regelmäßigkeiten und „Ausreißer“ in den Daten zu bekommen, wurden Trefferquoten und Reaktionszeiten sowohl a) gemittelt über alle 23 Probanden, als auch b) für jeden einzelnen Probanden und c) gemittelt über alle Probanden pro Region pro Level ausgewertet. Kongruent zu bisherigen Studien [89, 141, 142] sollte die Reaktionszeit das sensitivere Maß für die kognitive Effizienz im Vergleich zur Fehlerrate darstellen. Durch Stimulation einer Region sollte es deutlich eher zu einer Veränderung in der Reaktionsgeschwindigkeit kommen, eine Veränderung der Fehlerrate sollte - wenn überhaupt - deutlich träger bzw. erst durch deutlich höhere Manipulationen entstehen.

Im Rahmen der deskriptiven Statistik wurden zunächst Minima, Maxima, Spannweiten und Mittelwerte sowie die Standardabweichungen (SD) von TQ und RT bestimmt. Zur Veranschaulichung wurden die über $n = 23$ gemittelten Daten pro Region pro Level tabellarisch dargestellt. Außerdem wurden die gemittelten Trefferquoten (= TQ_mean) und die gemittelten Reaktionszeiten (= RT_mean) der einzelnen Probanden nebeneinander in einem Säulendiagramm dargestellt, um Unterschiede zwischen den einzelnen Probanden deutlich aufzuzeigen. Zusätzlich wurde ein Diagramm eingebracht, das die mittlere Trefferquote in Abhängigkeit des Levels zeigt. Ein zudem erstelltes Box-Plot-Diagramm stellt die gemittelten Reaktionszeiten aller Probanden (y-Achse) in Abhängigkeit des Levels (x-Achse) dar. Durch Einführung der Clustervariablen „Region“ konnten die Daten graphisch weiter aufgetrennt werden. Anschließend sollten signifikante Level- und/ oder Regioneneffekte bzw. Interaktionen zwischen Level und Region analysiert werden. Dies gelang mithilfe einer 3×3 ANOVA mit den Faktoren *Region* (Vertex, vPM, aIFS) und *Level* (Level 1, Level 2, Level 3) über die Fehlerrate und die Reaktionszeit.

Da laut vorheriger Studien [121] ein TMS-Effekt nur sehr gering ausgeprägt bzw. ein Effekt überhaupt nur in bestimmten Abschnitten des Experiments auftreten kann, erfolgte eine Split-Half-Analyse. Dabei wurden die Daten in zwei exakt gleich große

Einheiten geteilt, die mittels zweier Filter (FILTER 01 = erste Hälfte der Trials, d.h. jeweils die ersten 52 Trials pro Region und pro Level; FILTER 02 = zweite Hälfte der Trials, d.h. jeweils die letzten 52 Trials pro Region pro Level) voneinander abgrenzbar gemacht wurden. Im Anschluss wurden pro Session-Hälfte die Mittelwerte von Fehlerrate und Reaktionszeit für jedes Level, gemittelt über alle Regionen, berechnet und eine Split-Half-ANOVA durchgeführt. Die für die beiden Hälften erhaltenen Werte wurden anschließend untereinander und mit den Daten der all23-ANOVA verglichen.

Als Nächstes wurden sämtliche Daten und hintergründige Probandeninformationen auf Abweichungen vom Kollektiv untersucht. Es fiel auf, dass Proband 19 keinen Übungsdurchgang mit einer Trefferquote von mindestens 90 % beendet hatte. Dies verstößt gegen die regulären Teilnahme-kriterien (Bedingung: Wert $\geq 90\%$), sodass Proband 19 für die folgenden Untersuchungen ausgeschlossen wurde.

Anders verhielt es sich bei Proband 11: Obwohl im Übungsdurchgang stets eine Trefferquote $\geq 90\%$ erreicht worden war, konnte im eigentlichen Testlauf eine Trefferquote von nur etwa 85 % erzielt werden. Um das Ausmaß dieser Abweichung vom Kollektiv zu überprüfen, wurde ein Boxplot der mittleren Fehlerraten über alle Probanden erstellt. Der Error_mean-Wert von P11 lag dabei deutlich unter dem Error_mean-Wert und der SD vom Gesamtkollektiv, somit sollte P11 ebenfalls von der weiteren Analyse ausgeschlossen werden. Die initiale Fallzahl (für $n = 24 = 22.464$ Fälle) reduzierte sich somit auf 19.656 Fälle (entspricht 21×936 Fällen).

Zudem sollten auch zu schnelle und zu langsame Reaktionen auf eine Aufgabe von der Auswertung ausgeschlossen werden. Bei einer zu schnellen Antwort kann von keiner willentlichen und bewussten Steuerung der Antwort ausgegangen werden. Mithilfe der Ausklammerung zu langsamer Reaktionszeiten sollten sowohl Ablenkungsfaktoren als auch kurzfristige Konzentrations- und Motivationsdefizite, die als nahezu unvermeidbar gelten, möglichst effektiv ausgegrenzt werden. Zu diesem Zweck wurden zunächst die mittleren Reaktionszeiten für jedes der drei Level bestimmt, danach wurde pro Level die dritte Standardabweichung (beliebig auf die dritte SD festgelegt) errechnet. Mithilfe dieser Standardabweichung konnten minimale und maximale RT-Grenzen individuell für jedes Level definiert werden. Von den insgesamt 19.656 Fällen blieben unter Berücksichtigung der RT-Grenzen noch genau 18.009 Fälle übrig.

In Anlehnung an die statistische Auswertung nach Badre et al. (vgl. [5, siehe auch 109, 126]) wurden für die Analyse der Reaktionszeiten nur die korrekt beantworteten Trials (Error = 01) berücksichtigt. Von den 18.009 Fällen verblieben 17.477 Fälle zur weiteren Auswertung unter korrigierten Bedingungen.

Für die korrigierten Daten wurden Minima, Maxima und Mittelwerte inklusive SD von TQ und RT a) gemittelt über alle 21 Probanden und b) pro Region pro Level (= neun Bedingungen) ermittelt. Die Werte der neun Bedingungen wurden tabellarisch und anschließend aus exploratorischen Gründen graphisch in Form von Säulendiagrammen dargestellt. Weiterhin wurden TQ_mean und RT_mean für jede Region über alle Level hinweg berechnet (Bsp. 1: gemittelte Trefferquote für Vertex = $\text{mean.tq.ver} = \text{MEAN}(\text{tq.ver.l1}, \text{tq.ver.l2}, \text{tq.ver.l3})$; Bsp. 2: gemittelte Reaktionszeit für Vertex: $\text{mean.rt.ver} = \text{MEAN}(\text{rt.ver.l1}, \text{rt.ver.l2}, \text{rt.ver.l3})$) und graphisch dargestellt.

Auch die ANOVA und die Split-Half-Analyse wurden unter Ausschluss von Proband 11 und Proband 19 und unter korrigierten Reaktionszeiten wiederholt. Alle neu gewonnenen Daten wurden mit der all23-ANOVA ($n = 23$) verglichen. Außerdem wurden mehrere T-Tests durchgeführt, um die Signifikanz vermuteter Effekte bzw. Trends zu überprüfen. Die in der Split-Half-Analyse gewonnenen Werte für TQ und RT pro Region und Level wurden für beide Session-Hälften (Hälfte 1 und 2) im direkten Vergleich graphisch dargestellt. Außerdem wurden TQ und RT für jedes Level, gemittelt über alle Regionen, tabellarisch für beide Session-Hälften im direkten Vergleich dargestellt.

Anschließend sollte untersucht werden, ob die unterschiedliche Intensität, mit der jeweils in Abhängigkeit der individuellen Ruhemotorschwelle stimuliert wurde, einen Effekt auf die Stimulation hatte. Deshalb wurde eine 3 x 3 ANOVA in Abhängigkeit von Fehlerrate und Reaktionszeit und unter Berücksichtigung der Covariablen „Stimulationsintensität“ durchgeführt. Um Effekte aufzudecken, die nur in einem bestimmten Bereich des Experiments auftreten (wahrscheinlich vor allem direkt nach der Stimulation [27, 93, 120]), die aber bei der Auswertung der Gesamtdaten häufig überdeckt werden, wurde die ANOVA nach dem Split-Half-Prinzip wiederholt.

Des Weiteren stellte sich die Frage, ob die im Vorfeld festgelegte pseudo-randomisierte Reihenfolge der stimulierten Regionen einen Effekt auf die Stimulation und ihre Ergebnisse hatte. Dazu wurden zunächst eine 3 x 3 ANOVA in Abhängigkeit von Fehlerrate und Reaktionszeit und unter Berücksichtigung der Covariablen „Reihenfolge“ und eine ANOVA nach dem Split-Half-Prinzip berechnet. Um detaillierter darauf einzugehen, inwieweit die unterschiedliche Versuchsreihenfolge einen Effekt auf die Reaktionszeit hatte, wurden die gemittelten RTs inklusive Standardabweichungen in Abhängigkeit der Stimulationsreihenfolge für jede Region graphisch dargestellt. Im Anschluss wurde eine ANOVA mit dem Zwischensubjekt-Faktor „Reihenfolge“ in Abhängigkeit der Reaktionszeit berechnet. Es folgten mehrere T-Tests pro Reihenfolge, um die Signifikanz der Reaktionszeiten-Unterschiede aufzuzeigen.

Anhand der post-experimentell durch die Probanden ausgefüllten Fragebögen sollte untersucht werden, inwieweit ihr subjektives Empfinden während der Bearbeitung der

Aufgaben nach erfolgter Stimulation einen Effekt auf das Testergebnis hatte. Dazu wurde eine 3 x 3 ANOVA unter Berücksichtigung der Covariablen „Subjektive Antworten nach der Session“ durchgeführt. Hierbei wurden lediglich die Fragen 01, 04 und 05 des Fragebogens verwendet. Es standen jeweils fünf Antwortmöglichkeiten, von „stimmt“ (wurde in SPSS mit 01 verschlüsselt) bis „stimmt nicht“ (wurde in SPSS mit 05 verschlüsselt), zur Wahl. Frage 01 beschäftigte sich damit, ob sich der Proband bei allen Durchgängen gut konzentrieren konnte. In Frage 04 ging es um die Frage, ob bei einer Stimulation ein Augen- oder Gesichtsmuskel zuckte und ob solche Muskelzuckungen die Konzentration und somit TQ und RT stark beeinflussen können. Um die Signifikanz der Interaktion zwischen Region, Level und Frage zu überprüfen, wurden anschließend T-Tests in Abhängigkeit von Frage 04 berechnet. Dafür wurden die Probandenantworten zunächst einer von zwei Antwortgruppen zugeordnet. Die „Ablehnungs-Gruppe“ enthielt alle Antworten, bei denen „stimmt kaum“ oder „stimmt nicht“ angekreuzt wurde, der „Zustimmungs-Gruppe“ wurden die Antworten „stimmt“ und „stimmt etwas“ zugeordnet. Bei der letzten Frage (Frage 05) sollte der Proband beurteilen, ob ihm die drei Gedächtnisaufgaben leicht gefallen sind. Die Fragen 02 und 03 wurden nicht mithilfe von SPSS ausgewertet, da sie sich nur schlecht objektiv bewerten lassen. Ihre Beurteilung erfolgte rein subjektiv, indem die eigene Einschätzung des Probanden bezüglich seiner Konzentrationsfähigkeit mit den Fehlerraten der einzelnen Durchgänge aller drei Sessions verglichen wurde. Das Ergebnis erhält im Diskussionsteil seine abschließende Deutung (vgl. Kapitel 4.2.1, Seite 54).

Um die kognitive Flexibilität zu untersuchen, wurde die Aufgabenanordnung in allen drei Einheiten in Anlehnung an Task-Switching-Experimente gewählt (vgl. Kapitel 1.3, Seite 13), sodass im letzten Schritt der Auswertung die „Switch-Kosten“ [17, 48] betrachtet werden konnten. Hierfür wurden die Aufgabenblöcke zunächst in ihre einzelnen Fälle zerlegt. Diese Fälle wurden daraufhin in zwei Subgruppen eingeteilt, wobei jeweils der erste Fall eines Blocks von der Einteilung ausgeschlossen wurde.

Gruppe 01 enthielt sämtliche Fälle, die als „Repeat Trials“ eingestuft wurden. Dabei stellte der aktuelle Trial stets eine Wiederholung des vorherigen Aufgabentyps dar, eine mentale Umstellung des Probanden auf einen neuen Aufgabentyp war für die aktuelle Aufgabenbearbeitung nicht erforderlich. In Gruppe 02 waren alle Fälle enthalten, vor deren Bearbeitung ein anderer Aufgabentyp bearbeitet worden war. Für die Beantwortung der aktuellen Aufgabe musste der Proband sich also auf einen neuen Aufgabentyp einlassen („Switch Trials“). Es ist zu beachten, dass für die Auswertung des „Switch-Kosten“-Aspekts neben den bisher regulär ausgeschlossenen drei Probanden (P01, P11 und P19) zusätzlich Proband 12 aufgrund einer zu hohen Fehlerrate in den „Switch“-Bedingungen ausgeschlossen wurde.

Nach Einteilung der Gruppen wurde mittels Rstudio³ eine 3 x 2 ANOVA mit den Faktoren *Region* (Vertex, vPM, aIFS) und *Level* (Simple Switch, Complex Switch) über die Fehlerrate und Reaktionszeit der „Switch-Kosten“ berechnet. Die „Switch-Kosten“ bzw. die korrigierte Fehlerrate (d.h. die Fehlerrate der „Switch Trials“ verglichen mit der Fehlerrate der „Repeat Trials“) wurde(n) in Abhängigkeit der „Simple Switch“- bzw. „Complex Switch“-Einheit und in Abhängigkeit der stimulierten TMS-Region in einem Säulendiagramm graphisch dargestellt.

Anschließend wurde eine 3 x 3 ANOVA mit den Faktoren *Region* (Vertex, vPM, aIFS) und *Level* (No Switch, Simple Switch, Complex Switch) über die Fehlerrate und Reaktionszeit aller „Repeat Trials“ durchgeführt, um auch eventuelle funktionelle Unterschiede in der „No Switch“-Einheit zwischen den einzelnen Regionen zu überprüfen.

³ <http://www.rstudio.com/> (Tag des Zugriffs: 28.11.2014)

3 Ergebnisse

3.1 Verhaltensdaten

Initial wurden Trefferquote ($TQ = (100 \% - \text{Fehlerrate in } \%)$) und Reaktionszeit (RT) gemittelt über alle 23 Probanden berechnet ($TQ_mean = 95,97 \%$, $SD = 3,59 \%$; $RT_mean = 796,48 \text{ ms}$, $SD = 192,96 \text{ ms}$). Die Auswertung der errechneten Mittelwerte für Trefferquote und Reaktionszeit innerhalb einer Versuchsperson erfolgte graphisch (vgl. Abbildungen 3.1 und 3.2).

Es zeigte sich eine relativ homogene mittlere Trefferquote, die bei keinem der Probanden $< 85 \%$ lag. Die höchste Fehlerrate erzielte Proband 11 ($Error_mean = 13,46 \%$), die geringste Fehlerrate (Proband 23) lag bei $Error_mean = 0,0 \%$. Die mittlere Reaktionszeit dagegen variierte zwischen den Probanden sehr stark (Minimum: $RT_mean_Proband\ 14 = 542,11 \text{ ms}$; Maximum: $RT_mean_Proband\ 20 = 1072,72 \text{ ms}$).

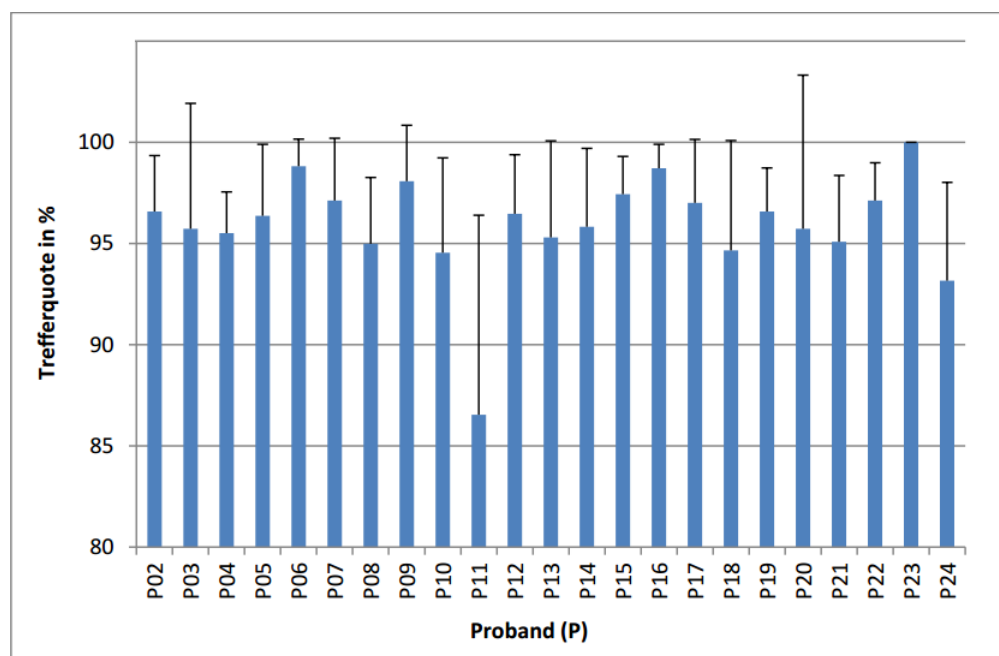


Abbildung 3.1: **Die mittleren Trefferquoten im direkten Vergleich.** Dargestellt sind die Trefferquoten inklusive Standardabweichungen aller Probanden ab P02, P01 wurde von der gesamten Auswertung ausgeschlossen. Es zeigt sich eine relative Homogenität der Trefferquote.

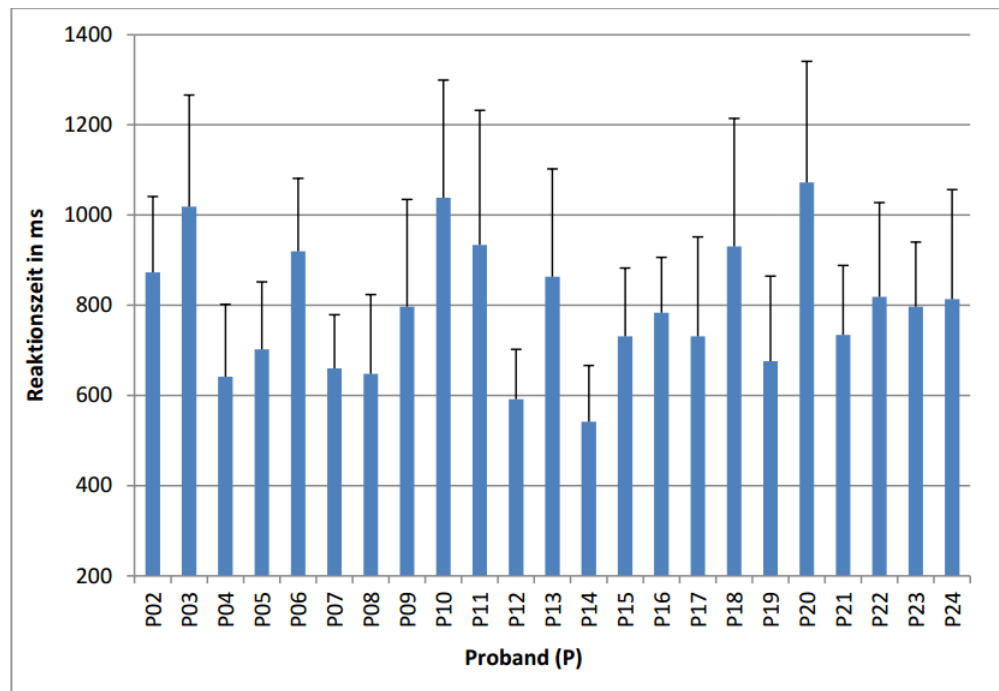


Abbildung 3.2: **Die mittleren Reaktionszeiten im direkten Vergleich.** Dargestellt sind die Reaktionszeiten der Probanden P02 bis P24 unter Berücksichtigung der Standardabweichungen. Es zeigt sich eine relativ stark variierende, interindividuelle mittlere Reaktionszeit.

Die anschließend errechneten Mittelwerte für Trefferquote und Reaktionszeit pro Level pro Region über alle Probanden ($n = 23$) sind in Tabelle 3.1 zusammengefasst:

	Trefferquote in %		Reaktionszeit in ms	
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD
Level 1				
Vertex	98,66	1,35	555,56	98,40
vPM	99,33	0,74	571,18	107,44
aIFS	99,00	1,63	561,38	108,64
Level 2				
Vertex	95,65	3,45	857,01	162,24
vPM	96,74	3,01	848,68	155,13
aIFS	95,99	3,25	865,10	181,54
Level 3				
Vertex	92,35	6,77	990,51	225,19
vPM	93,85	6,33	953,01	184,07
aIFS	92,18	4,54	965,93	211,12

Tabelle 3.1: **Aufschlüsselung von Trefferquote und Reaktionszeit.** Dargestellt sind jeweils die Mittelwerte und Standardabweichungen (SD) pro Level und Region, gemittelt über alle Probanden ($n = 23$).

Sowohl die für jedes Level über alle Regionen gemittelte Trefferquote als auch die mittlere Reaktionszeit pro Level pro Region wurden nachfolgend graphisch dargestellt (vgl. Abbildungen 3.3 und 3.4).

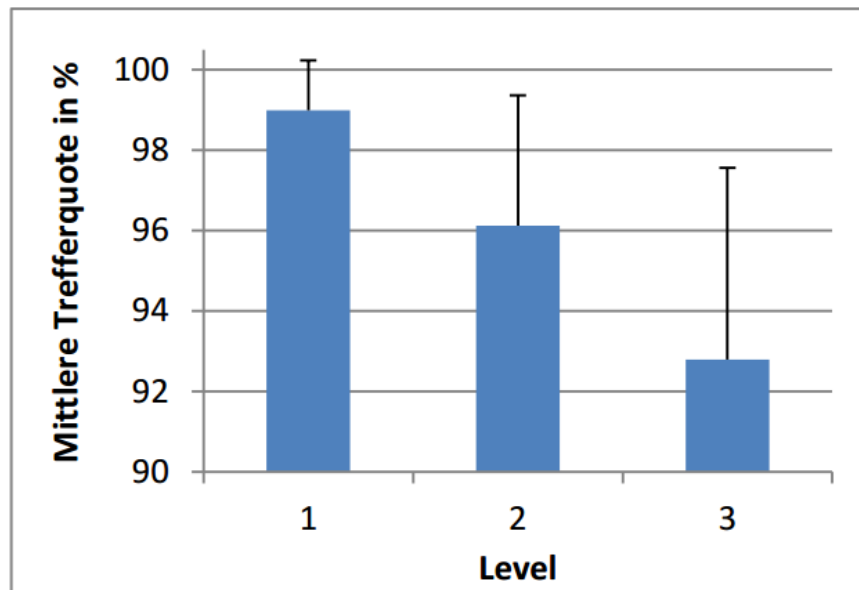


Abbildung 3.3: **Die Heterogenität der Trefferquote.** Dargestellt ist die Trefferquote inklusive Standardabweichung für jedes Level, gemittelt über alle Regionen und Probanden. Es zeigt sich eine deutliche Abnahme der Trefferquote mit steigendem Level.

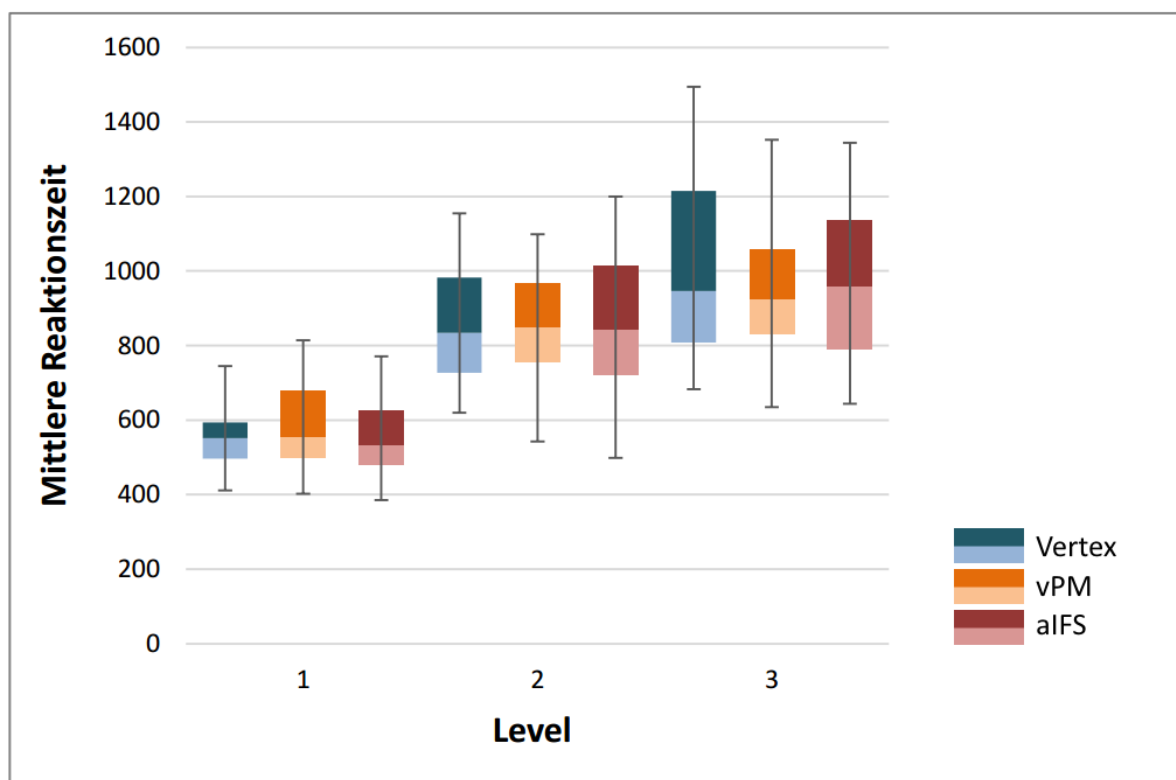


Abbildung 3.4: **Die Heterogenität der Reaktionszeit.** Gezeigt sind die Box-Plots der Reaktionszeiten (in ms) für jedes Aufgabenlevel, pro Region und gemittelt über alle Probanden. Zu erkennen ist eine deutliche Streuung der Werte innerhalb einer Region je nach Level und außerdem ein Anstieg der Werte mit steigendem Level.

Es zeigte sich in allen Regionen eine deutliche Zunahme der Fehlerrate bzw. eine Abnahme der Trefferquote mit ansteigendem Level. Die Auswertung der neun Bedingungen hinsichtlich der mittleren Reaktionszeiten zeigte eine verlängerte Reaktionszeit mit zunehmendem Level in jeder Region.

Die anschließend durchgeführte 3 x 3 ANOVA mit den Faktoren *Region* (Vertex, vPM, aIFS) und *Level* (sensorische Kontrolle, kontextuelle Kontrolle, episodische Kontrolle) über die Fehlerrate zeigte einen signifikanten Effekt des Levels ($F(2,44) = 38,12$; $p < 0,001$) und einen marginalen Effekt der Region ($F(2,44) = 3,12$; n.s.). Auch die 3 x 3 ANOVA über die Reaktionszeiten zeigte einen Leveleffekt ($F(2,44) = 177,17$; $p < 0,001$), jedoch keinen Regioneneffekt. Dies zeigt, dass mit steigender Komplexität des Levels sowohl ein Anstieg der Fehlerrate als auch eine Zunahme der Reaktionszeit auftrat. Es konnte keine Interaktion zwischen Region und Level festgestellt werden.

Als Nächstes erfolgte die Split-Half-Analyse über alle 23 Probanden. Bezüglich der Trefferquoten und der Reaktionszeiten zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Session-Hälften (vgl. Tabelle 3.2).

	Hälfte 1		Hälfte 2	
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD
Trefferquote in %				
Level 1	99,19	1,44	98,80	2,06
Level 2	96,24	3,61	96,01	3,48
Level 3	92,78	6,81	92,81	6,12
Reaktionszeit in ms				
Level 1	550,78	100,37	574,64	115,09
Level 2	863,61	165,01	850,24	176,15
Level 3	978,04	209,21	961,16	212,21

Tabelle 3.2: **Ergebnisse der Split-Half-Analyse.** Dargestellt sind jeweils Mittelwerte und Standardabweichungen von Trefferquote und Reaktionszeit pro Level und gemittelt über alle Probanden. Weiterhin sind die Daten der ersten oder zweiten Hälfte einer Aufgaben-Session zugeordnet. Im direkten Vergleich zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Session-Hälften.

Die 3 x 3 ANOVA in Abhängigkeit von a.) der Fehlerrate zeigte sowohl für die erste als auch für die zweite Hälfte der Session einen signifikanten Level Effekt (Hälfte 1: $F(2,44) = 29,49$; $p < 0,001$; Hälfte 2: $F(2,44) = 34,06$; $p < 0,001$). Der zunächst vermutete leichte Regioneneffekt in Abhängigkeit der Fehlerrate wurde in Hälfte 1 sogar signifikant ($F(2,44) = 4,2$; $p < 0,05$), dieser Effekt konnte in der zweiten Hälfte jedoch nicht bestätigt werden ($F(2,44) = 0,34$; n.s.).

Die 3 x 3 ANOVA in Abhängigkeit von b.) der Reaktionszeit zeigte ebenfalls sowohl für die erste als auch für die zweite Hälfte einen signifikanten Level Effekt (Hälfte 1: $F(2,44) = 176,68$; $p < 0,001$; Hälfte 2: $F(2,44) = 153,38$; $p < 0,001$). Ein Regioneneffekt in Abhängigkeit der Reaktionszeit war in keiner der beiden Session-Hälften zu verzeichnen, allerdings zeigte sich in der zweiten Hälfte eine marginale Interaktion zwischen Region und Level ($F(4,88) = 2,49$; n.s.).

3.2 Fehleranalyse

3.2.1 Probandendaten und korrigierte Reaktionszeiten

Bei der Analyse sämtlicher Daten jedes einzelnen Probanden zeigten Proband 11 und Proband 19 deutliche Abweichungen von der Stichprobe. Deshalb wurden die bis dato durchgeführten Berechnungen erneut, aber ohne die Daten der genannten auffälligen Probanden und unter korrigierten Reaktionszeiten durchgeführt (vgl. Kapitel 2.4, Seite 28).

Zu Beginn wurden Trefferquote und Reaktionszeit gemittelt über alle 21 Probanden berechnet ($TQ_{\text{mean}} = 97,03 \%$, $SD = 2,56 \%$; $RT_{\text{mean}} = 740,21 \text{ ms}$, $SD = 168,62 \text{ ms}$).

Die errechneten Mittelwerte für Trefferquote und Reaktionszeit pro Level pro Region über alle Probanden ($n = 21$) sind in Tabelle 3.3 dargestellt.

	Trefferquote in %		Reaktionszeit in ms	
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD
Level 1				
Vertex	98,68	1,36	526,87	78,39
vPM	99,48	0,67	535,99	78,30
aIFS	99,34	1,01	529,68	71,36
Level 2				
Vertex	96,87	2,48	795,74	100,31
vPM	97,41	2,11	793,71	104,59
aIFS	96,77	2,20	803,70	129,00
Level 3				
Vertex	95,11	3,30	904,69	150,65
vPM	95,76	3,30	889,96	134,44
aIFS	93,79	3,95	881,57	152,18

Tabelle 3.3: **Aufschlüsselung der korrigierten Werte.** Dargestellt sind jeweils die Mittelwerte und Standardabweichungen (SD) von Trefferquote und Reaktionszeit pro Level und Region, gemittelt über die Probanden ($n = 21$).

Im Anschluss wurden die Daten für alle neun Bedingungen aus exploratorischen Gründen graphisch dargestellt (vgl. Abbildung 3.5).

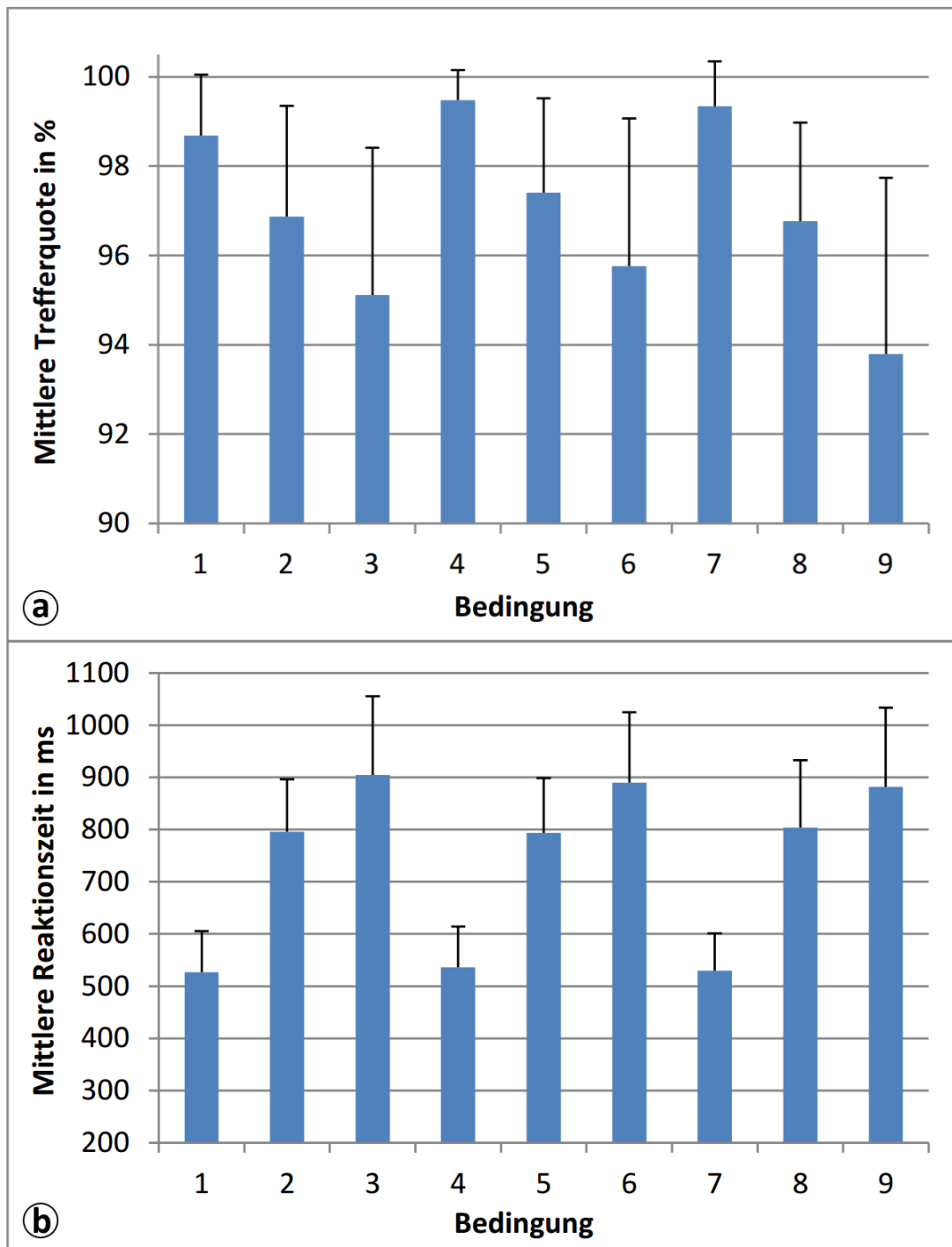


Abbildung 3.5: **Die Aufsplittung in neun Bedingungen.** Gezeigt sind jeweils die Mittelwerte und Standardabweichungen für Trefferquote (a) und Reaktionszeit (b) pro Level und Region (für $n = 21$).

Bedingung 1-3 = Vertex, Level 1-3

Bedingung 4-6 = vPM, Level 1-3

Bedingung 7-9 = aIFS, Level 1-3

Auch hier zeigt sich in allen Regionen ein Abfall der Trefferquote bzw. ein Anstieg von Fehlerrate und Reaktionszeit mit zunehmend komplexerem Aufgabenlevel. Die Trefferquote war nach Ausschaltung des aIFS in Level 3 am niedrigsten ($TQ_{\text{mean}} = 93,79 \%$, $SD = 3,95 \%$), während die langsamste Reaktionszeit im Vertex in Level 3 auftrat ($RT_{\text{mean}} = 904,69 \text{ ms}$, $SD = 150,65 \text{ ms}$).

Außerdem wurden die mittlere Trefferquote und die mittlere Reaktionszeit in Abhängigkeit von der Region und über alle Level hinweg berechnet (Beispiel: $\text{mean.rt.ver} = \text{MEAN}(\text{rt.ver.l1}, \text{rt.ver.l2}, \text{rt.ver.l3})$) und in Abbildung 3.6 graphisch dargestellt.

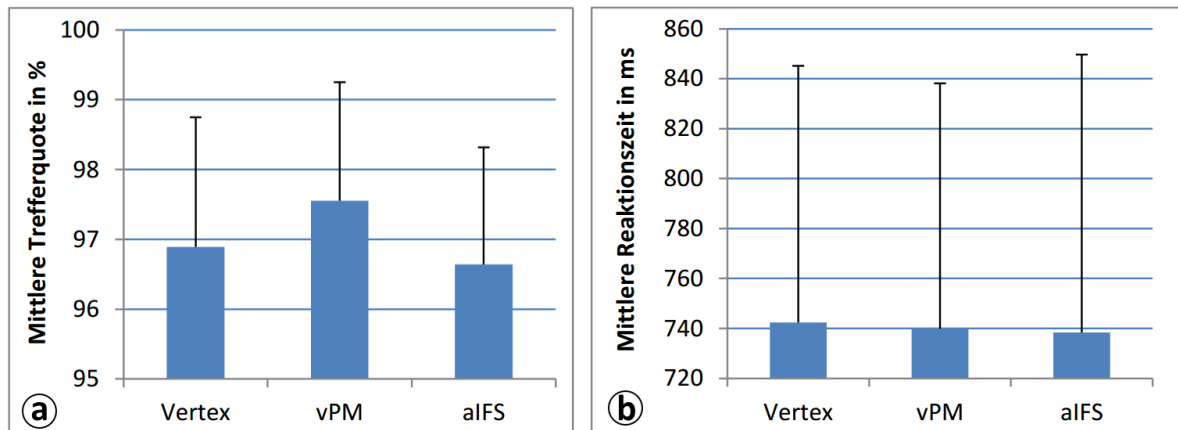


Abbildung 3.6: **Die Ergebnisse in Abhängigkeit der Region.** Dargestellt sind mittlere Trefferquote (a) und mittlere Reaktionszeit (b) inklusive SD für jede Region einzeln, gemittelt über alle Level.

Es wird deutlich, dass die Trefferquote in der vPM am größten ($TQ = 97,55 \%$, $SD = 1,7 \%$) und im aIFS am kleinsten war ($TQ = 96,64 \%$, $SD = 1,68 \%$). Die gemittelten Reaktionszeiten der Regionen sind annähernd gleich und haben ihr Minimum im aIFS ($RT = 738,32 \text{ ms}$, $SD = 111,38 \text{ ms}$) und ihr Maximum im Vertex ($RT = 742,43 \text{ ms}$, $SD = 102,69 \text{ ms}$).

Mit den korrigierten Daten wurde erneut eine 3×3 ANOVA durchgeführt. Es zeigte sich in Abhängigkeit der Fehlerrate und im Vergleich mit der all23-ANOVA weiterhin ein signifikanter Level Effekt ($F(2,40) = 40,12$; $p < 0,001$). Zudem konnte ein gesteigerter und somit nun signifikanter Regioneneffekt ($F(2,40) = 4,78$; $p < 0,05$) verzeichnet werden. In der ANOVA in Abhängigkeit der Reaktionszeit konnte hingegen kein Regioneneffekt ($F(2,40) = 0,07$) gezeigt werden, der Level Effekt war weiterhin stark signifikant ($F(2,40) = 271,16$; $p < 0,001$).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass durch den Regioneneffekt in Abhängigkeit der Fehlerrate davon ausgegangen werden kann, dass eine Stimulation mittels TMS einen Effekt hat und dass dieser Effekt je nach Region variiert. Um dies genauer zu

untersuchen, wurden als Nächstes T-Tests durchgeführt. Dabei zeigten sich signifikante Unterschiede sowohl zwischen Vertex und vPM ($t(20) = -2,14$; $p < 0,05$) als auch zwischen vPM und aIFS ($t(20) = 3,23$; $p < 0,01$).

Im Anschluss erfolgte die Split-Half-Analyse für $n = 21$. Dazu wurden Trefferquoten und Reaktionszeiten pro Region und pro Level für beide Session-Hälften (Hälfte 1 und Hälfte 2) graphisch und im direkten Vergleich dargestellt (vgl. Abbildung 3.7).

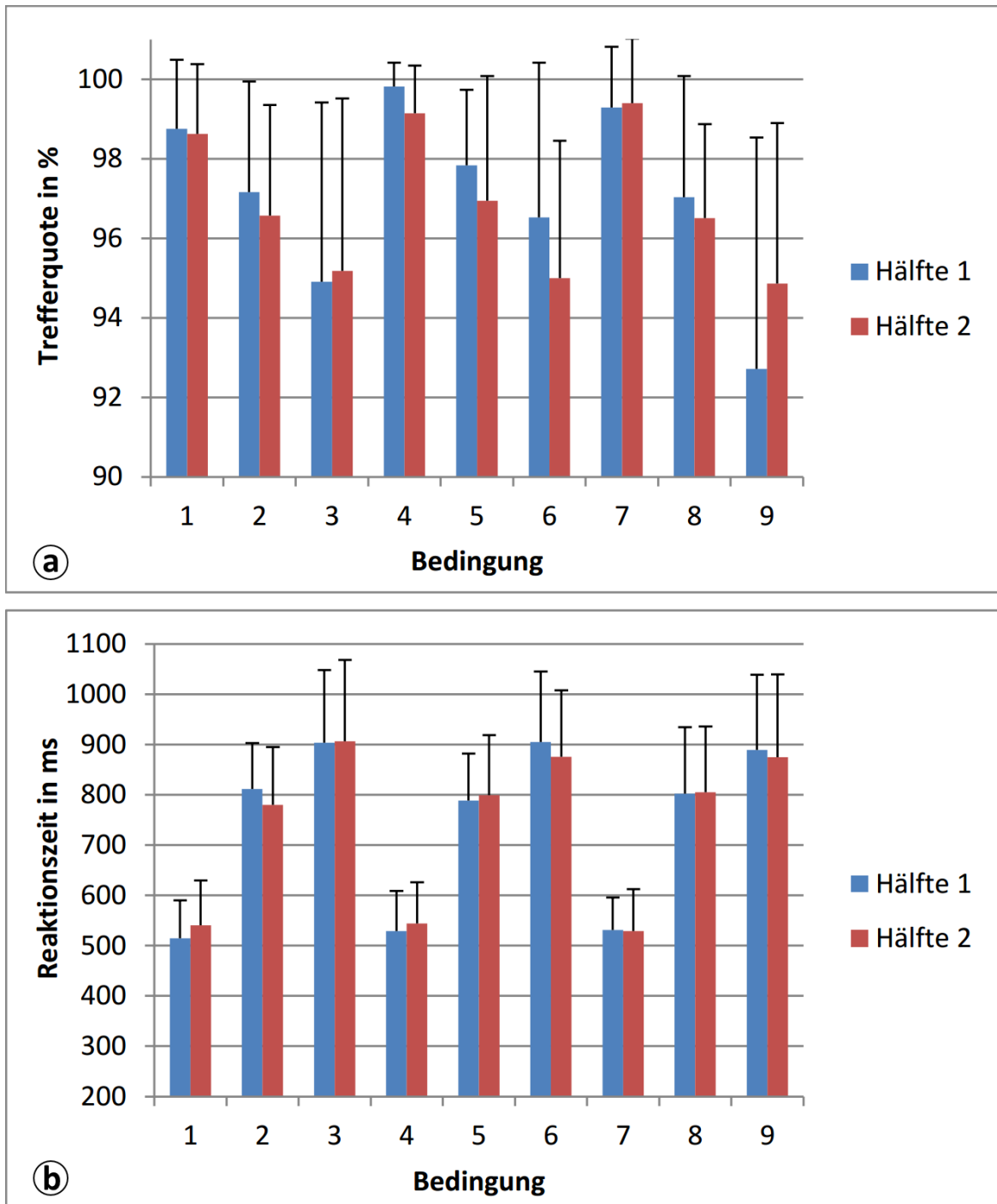


Abbildung 3.7: **Die neun Bedingungen in der Split-Half-Analyse.** Dargestellt sind jeweils die Mittelwerte und Standardabweichungen der Trefferquote (a) und der Reaktionszeit (b) pro Region und Level, gemittelt über alle Probanden. Weiterhin sind die Daten der ersten Hälfte oder der zweiten Hälfte einer Aufgaben-Session zugeordnet und direkt miteinander vergleichbar. Die x-Achse ist wie folgt definiert: Bedingung 1-3: Vertex, Level 1-3; Bedingung 4-6: vPM, Level 1-3; Bedingung 7-9: aIFS, Level 1-3.

Außerdem wurden die Trefferquoten und die Reaktionszeiten für jedes Level, gemittelt über alle Regionen, in der nachfolgenden Tabelle für beide Session-Hälften dargestellt (vgl. Tabelle 3.4).

	Hälfte 1		Hälfte 2	
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD
Trefferquote in %				
Level 1	99,28	1,29	99,05	1,53
Level 2	97,34	2,58	96,67	2,76
Level 3	94,72	6,81	95,01	3,94
Reaktionszeit in ms				
Level 1	524,93	73,22	537,76	84,62
Level 2	800,84	105,49	794,81	121,63
Level 3	899,05	144,77	885,50	152,72

Tabelle 3.4: **Korrigierte Ergebnisse der Split-Half-Analyse.** Dargestellt sind jeweils die Mittelwerte und Standardabweichungen von Trefferquote und Reaktionszeit pro Level und gemittelt über alle Probanden. Weiterhin sind die Daten der ersten oder zweiten Hälfte einer Aufgaben-Session zugeordnet. Im direkten Vergleich zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Session-Hälften.

Betrachtet man die Trefferquoten pro Level, so ist kein deutlicher Unterschied zwischen den beiden Session-Hälften erkennbar, in beiden Teilen nahm die Fehlerrate mit steigendem Level in ähnlichem Ausmaß zu. Eine Tendenz, dass stets in einer der beiden Session-Hälften mit mehr Fehlern reagiert wurde, konnte nicht gezeigt werden: Teilweise war die Trefferquote in einem Level in Hälfte 1 größer, während sie im nächsten Level für Hälfte 2 größer ausfiel.

Bei der Auswertung der Reaktionszeiten fiel zunächst einmal ein deutlicher Unterschied zu den nicht korrigierten Werten auf. Insgesamt waren die Reaktionszeiten der korrigierten Werte deutlich niedriger, der Unterschied zwischen unkorrigierten und korrigierten Werten scheint zudem mit steigendem Level größer zu werden (z.B. Differenz in Hälfte 1, Level 1 = 25,85 ms; Differenz in Hälfte 1, Level 3 = 78,99 ms). Die Reaktionszeit stieg in beiden Session-Hälften mit zunehmendem Komplexitätslevel. Auch hier konnte keine Tendenz gezeigt werden, dass die Probanden in einer der beiden Session-Hälften mit deutlich stärkerer Reaktionszeitzunahme reagierten, als in der anderen

Hälfte: Je nach Level war die Reaktionszeit teilweise in der ersten Hälfte langsamer, in anderen Leveln dagegen in der zweiten.

Die für $n = 21$ durchgeführte Split-Half-ANOVA nach a.) der Fehlerrate bestätigte die Split-Half-Ergebnisse unter Berücksichtigung aller Probanden inklusive Proband 11 und 19: Es zeigte sich ein signifikanter Level Effekt in beiden Session-Hälften (Hälfte 1: $F(2,40) = 28,26$; $p < 0,001$; Hälfte 2: $F(2,40) = 29,12$; $p < 0,001$) und ein signifikanter Regioneneffekt in Hälfte 1 ($F(2,40) = 6,25$; $p < 0,01$). Die daraufhin durchgeführten T-Tests in Abhängigkeit der Fehlerrate zeigten einen signifikanten Unterschied in Level 1 zwischen Vertex und vPM ($t(20) = -2,59$; $p < 0,05$) und einen signifikanten Unterschied in Level 3 zwischen vPM und aIFS ($t(20) = 2,54$; $p < 0,05$).

In Abhängigkeit der Reaktionszeit zeigte sich in beiden Hälften ein signifikanter Level Effekt (Hälfte 1: $F(2,40) = 292,38$; $p < 0,001$; Hälfte 2: $F(2,40) = 212,99$; $p < 0,001$) und zusätzlich in der zweiten Hälfte eine signifikante Interaktion von Region und Level ($F(4,80) = 3,19$; $p < 0,05$). Der anschließende T-Test zeigte einen marginalen Unterschied in Level 2 zwischen Vertex und aIFS ($t(20) = -1,97$; n.s.).

3.2.2 Covariablen

Die Stimulationsintensität, die bei einem Probanden verwendet wurde, variierte jeweils in Abhängigkeit von der individuellen Motorschwelle und lag für $n = 21$ durchschnittlich bei $I = 43,09$ mV (durchschnittliche Motorschwelle = $47,86$ mV, $SD = 10,16$ mV). Die minimal verwendete Intensität lag bei $P10 = 25$ mV und entsprach 90 % der Intensität der Motorschwelle (= 28 mV). Die maximal verwendete Stimulationsintensität lag bei $P07$ und $P16 = 56$ mV (Motorschwelle = 62 mV).

Die ANOVA unter Einbringung der Covariablen „Stimulationsintensität“ zeigte im Vergleich zur ANOVA ohne ihre Berücksichtigung keinen zusätzlichen Effekt (ausschließlich Level Effekt in Abhängigkeit der Fehlerrate: $F(2,38) = 4,04$; $p < 0,05$). Die Analyse der Covariablen wurde mithilfe der Split-Half-Methode erweitert. Auch hier zeigte sich kein zusätzlicher Effekt (ausschließlich Level Effekt in Abhängigkeit der Fehlerrate in Hälfte 1: $F(2,38) = 4,57$; $p < 0,05$). Somit scheint die unterschiedliche Stimulationsintensität keinen Einfluss auf die Ergebnisse zu haben.

Die Reihenfolge, in der die Regionen stimuliert werden sollten, variierte pseudo-randomisiert. Bei drei ROI standen folglich insgesamt sechs unterschiedliche Versuchsreihenfolgen zur Verfügung. Unter Berücksichtigung der korrigierten Daten kam jede dieser Reihenfolgen zwei- bis maximal viermal vor.

Sowohl ANOVA als auch Split-Half-ANOVA unter Berücksichtigung der Covariablen „Reihenfolge“ in Abhängigkeit von Fehlerrate und Reaktionszeit wurden berechnet,

entpuppten sich aber im Anschluss als schwer auswertbar. Dieser Aspekt wird im Diskussionsteil näher erläutert (vgl. Kapitel 4.2.1, Seite 53).

Um dennoch einen möglichen Effekt der Stimulationsreihenfolge auf die Reaktionszeit zu untersuchen, wurden im nächsten Schritt die Mittelwerte der Reaktionszeiten pro Region in Abhängigkeit der Reihenfolge der stimulierten Region graphisch dargestellt (vgl. Abbildung 3.8).

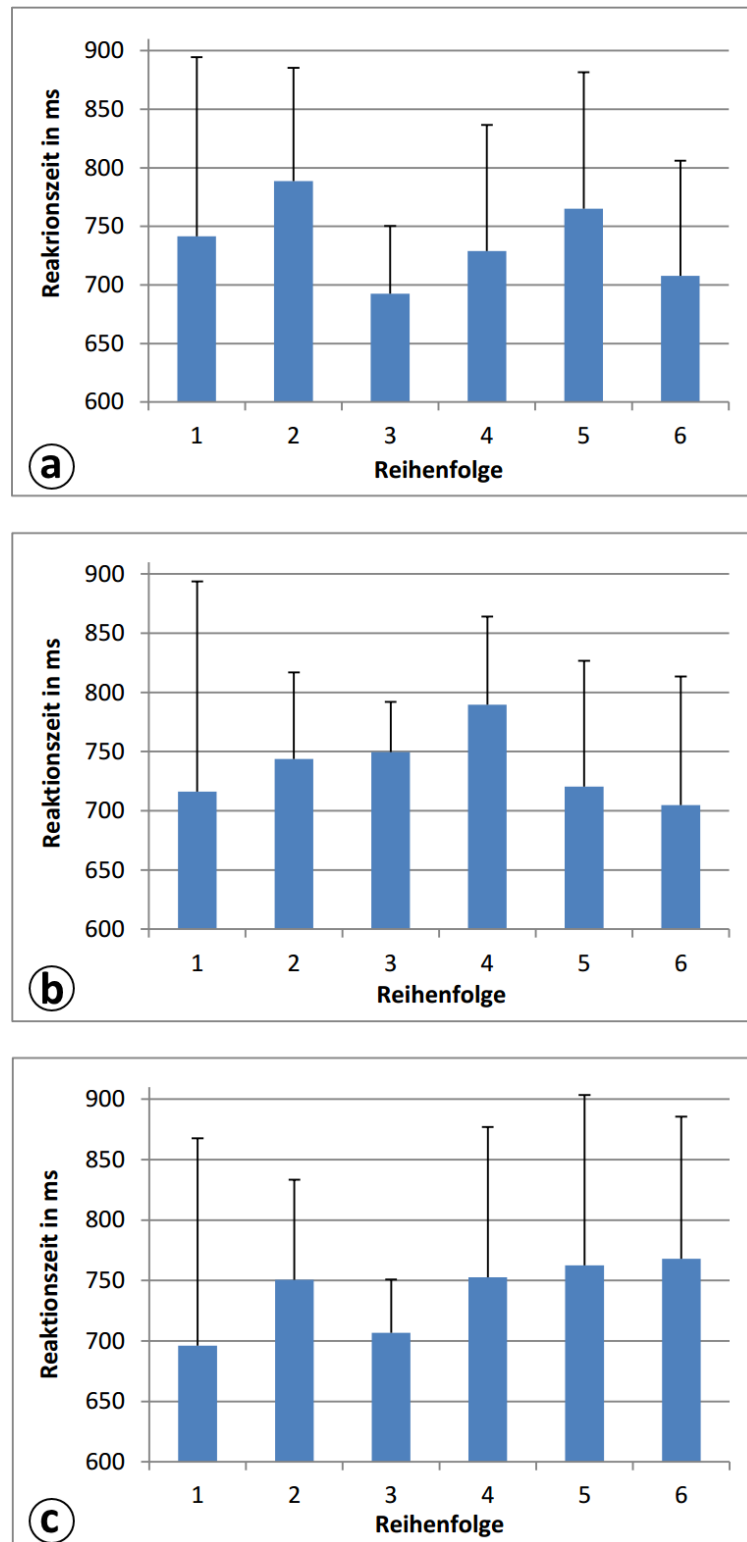


Abbildung 3.8: **Möglicher Effekt der Stimulationsreihenfolge.** Gezeigt sind die mittleren Reaktionszeiten nach der jeweiligen offline-Stimulation von Vertex (a), vPM (b) und aIFS (c). Die Reihenfolge, in der die drei Regionen nacheinander stimuliert wurden, variierte pseudo-randomisiert. Im Diagramm repräsentiert jeder Balken eine spezielle Reihenfolge, dabei wurde die x-Achse wie folgt definiert: Reihenfolge 1 = Stimulation Vertex (Region 1), vPM (Region 2) und zuletzt aIFS (Region 3) (= Reihenfolge 123); 2 = 132; 3 = 213; 4 = 231; 5 = 312; 6 = 321.

Augenscheinlich lagen nach Ausschaltung einer Region unterschiedliche Reaktionszeiten in Abhängigkeit der Stimulationsreihenfolge vor.

Die im Anschluss berechnete ANOVA unter Berücksichtigung des Zwischensubjekt-Faktors „Reihenfolge“ in Abhängigkeit der Reaktionszeit zeigte einen signifikanten Regioneneffekt ($F(2,10) = 4,05$; $p = 0,001$). Es scheint also, als habe die gewählte Versuchsreihenfolge einen Effekt auf die Reaktionszeit, der je nach Region variiert. Die daraufhin durchgeführten T-Tests ergaben unter Stimulationsreihenfolge 1 eine signifikant höhere Fehlerrate nach Ausschaltung des Vertex im Vergleich zur Ausschaltung der vPM ($t(3) = -4,08$; $p < 0,05$) und im Vergleich zur Ausschaltung des aIFS ($t(3) = -5,57$; $p < 0,05$). Unter Reihenfolge 2 zeigte sich eine marginal erhöhte Fehlerrate nach Ausschaltung des aIFS im Vergleich zur Ausschaltung des Vertex ($t(3) = 3,1$; n.s.). Zudem zeigte sich unter Reihenfolge 6 eine marginal erhöhte Fehlerrate nach Ausschaltung des aIFS im Vergleich zur Ausschaltung der vPM ($t(1) = 7,53$; n.s.). Dieser marginale Unterschied wurde unter Reihenfolge 5 signifikant ($t(3) = 4,86$; $p < 0,05$). Reihenfolge 3 und 4 ergaben keinen Effekt.

Es ist zu beachten, dass weitere falsch-negative T-Test-Ergebnisse aufgrund der geringen Stichprobengröße (jede Reihenfolge wurde maximal viermal getestet) nicht sicher ausgeschlossen werden können.

3.3 Der Fragebogen

Mithilfe des im Anschluss an die drei Test-Sessions vom Probanden subjektiv ausgefüllten Fragebogens (vgl. Kapitel 2.3.3, Seite 26) sollte ein eventueller Zusammenhang zwischen subjektivem Empfinden des Probanden während der Aufgabenbearbeitung und den resultierenden Testergebnissen überprüft werden.

Pro Frage wurde eine 3×3 ANOVA in Abhängigkeit der Reaktionszeit und unter Berücksichtigung der Covariablen „Frage X“ berechnet, hierbei zeigte sich für keine der Fragen ein Effekt ($F_s < 1,9$). Außerdem wurde eine 3×3 ANOVA in Abhängigkeit der Fehlerrate und unter Berücksichtigung der Covariablen durchgeführt.

Für die Frage nach der Konzentration im Anschluss an die jeweilige Stimulation (Frage 01) konnte weder ein Level- noch ein Regioneneffekt nachgewiesen werden ($F < 1,2$), dies galt ebenso für die Berechnung unter Einführung der Frage nach der Einfachheit der Aufgaben (Frage 05; $F < 2,3$). Es scheint also, als hätten subjektives Empfinden der Konzentration und das subjektive Empfinden der Aufgaben-Simplizität keinen eigenen Einfluss auf die Fehlerrate.

Bei der Frage nach Muskelzuckungen im Gesicht des Probanden bei der Stimulation (Frage 04) zeigte sich eine marginale Interaktion zwischen Region, Level und Frage ($F(4,76) = 2,44$; n.s.). Um diesen Effekt zu überprüfen, wurden T-Tests in Abhängigkeit von Frage 04 berechnet. Der T-Test für die „Ablehnungs-Gruppe“ zeigte einen signifi-

kanten Unterschied in Level 1 zwischen Vertex und vPM ($t(9) = -2,51$; $p < 0,05$) und marginale Unterschiede sowohl in Level 1 zwischen Vertex und aIFS ($t(9) = -2,11$; n.s.) als auch in Level 3 zwischen vPM und aIFS ($t(9) = 1,92$; n.s.).

Der T-Test für die „Zustimmungs-Gruppe“ ergab einen signifikanten Unterschied in Level 2 zwischen Vertex und aIFS ($t(9) = 3,03$; $p < 0,05$) und zwischen vPM und aIFS ($t(9) = 2,41$; $p < 0,05$).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass ein Proband bei der Bearbeitung von Level 2 nach Ausschaltung des aIFS signifikant schlechter im Vergleich zu Level 2 nach Ausschaltung von vPM und Vertex abschnitt, wenn der Gesichtsmuskel während der Stimulation gezuckt hat.

Da sich die Fragen nach der verschlechterten Konzentration (Frage 02) und der verbesserten Konzentration (Frage 03) bei einem der Durchgänge nur sehr schwer objektivieren lassen, erfolgte die Beurteilung rein subjektiv.

Von den insgesamt 20 ausgewerteten Fragebögen konnte für Frage 02 bei 15 Probanden eine Korrelation zwischen erhöhter Fehlerrate und einer angegebenen schlechteren Konzentration im entsprechenden Durchgang dargestellt werden. Bei der Frage 03 zeigte sich bei 13 Probanden eine Übereinstimmung zwischen niedrigerer Fehlerrate und angegebener verbesserter Konzentration in entsprechendem Durchgang. Lediglich bei drei Probanden konnte bei keiner der zwei Fragen eine Korrelation zwischen eigener Beurteilung der Konzentration und der Fehlerrate gezeigt werden. Dies bedeutet, dass der Proband trotz gering geschätzter Konzentrationsfähigkeit wenig Fehler produzierte bzw. trotz hoch geschätzter Konzentrationsfähigkeit eine erhöhte Fehlerrate aufwies. Elf Probanden schätzten sowohl ihre verbesserte als auch ihre verschlechterte Konzentration in einem Durchgang richtig ein, während bei sechs Probanden immerhin eine Beurteilung mit dem Ergebnis korrelierte. Es scheint, als könne die Mehrzahl der Probanden ihre eigene Leistungsfähigkeit bzw. zumindest den Trend ihrer Leistung richtig einschätzen.

3.4 Switch-Kosten

In der 3×2 ANOVA über die Fehlerrate der „Switch-Kosten“ zeigte sich eine signifikante Interaktion zwischen Region und Level ($F(2,38) = 3,95$; $p < 0,05$). Die anschließend durchgeführten T-Tests zeigten einen signifikanten Unterschied der „Switch-Kosten“ in Level 3, sowohl zwischen vPM und aIFS ($t(19) = 2,8$; $p < 0,01$) als auch zwischen Vertex und aIFS ($t(19) = 2,1$; $p < 0,05$). Der Unterschied zwischen Vertex und vPM war nicht signifikant ($t(19) = 1,01$).

Es konnte gezeigt werden, dass die „Switch-Kosten“ in Level 3 signifikant höher waren nach der Stimulation des aIFS im Vergleich zu einer Stimulation von Vertex

oder vPM. Außerdem konnte nach Stimulation des aIFS ein signifikanter Unterschied zwischen den „Switch-Kosten“ in Level 3 und Level 2 dargestellt werden ($t(19) = 2,6$; $p < 0,05$). Der Unterschied zwischen Level 3 nach Stimulation des aIFS und Level 2 nach Stimulation der vPM war ebenfalls signifikant ($t(19) = 2,05$; $p = 0,05$). Signifikant war zudem der Unterschied zwischen Level 3 im aIFS und Level 2 im Vertex ($t(19) = 2,3$; $p < 0,05$). Alle weiteren T-Test-Vergleiche waren nicht signifikant.

Die 3×2 ANOVA über die Reaktionszeit der „Switch-Kosten“ zeigte einen signifikanten Level Effekt ($F(2,38) = 16,9$; $p < 0,001$). Es konnten signifikant höhere „Switch-Kosten“ in Level 3 (165 ms) im Vergleich zu Level 2 (102 ms) dargestellt werden. Es konnten weder Regioneneffekt noch Interaktion zwischen Region und Level gezeigt werden ($F_s < 0,6$).

Die 3×3 ANOVA über die Fehlerrate der „Repeat Trials“ zeigte einen signifikanten Level Effekt ($F(2,38) = 14,58$; $p < 0,001$). Die daraufhin durchgeführten T-Tests zeigten signifikant höhere Fehlerraten in Level 3 (4,68 %) im Vergleich zu Level 2 (2,15 %; $t(19) = 3,53$; $p < 0,001$) und ebenfalls höhere Fehlerraten in Level 2 im Vergleich zu Level 1 (0,92 %; $t(19) = 2,97$; $p < 0,005$). Ein signifikanter Regioneneffekt oder eine Interaktion zwischen Region und Level konnte nicht gezeigt werden ($F_s < 1,1$).

Die 3×3 ANOVA über die Reaktionszeit der „Repeat Trials“ zeigte ebenfalls einen Level Effekt ($F(2,38) = 132,52$; $p < 0,001$). Die anschließenden T-Tests zeigten signifikant langsamere Reaktionszeiten in Level 3 (815 ms) im Vergleich zu Level 2 (745 ms; $t(19) = 4,9$; $p < 0,001$) und signifikant langsamere Reaktionszeiten in Level 2 im Vergleich mit Level 1 (527 ms; $t(19) = 19,6$; $p < 0,001$). Abermals konnten kein Regioneneffekt und keine Interaktion zwischen Region und Level gezeigt werden ($F_s < 1,9$).

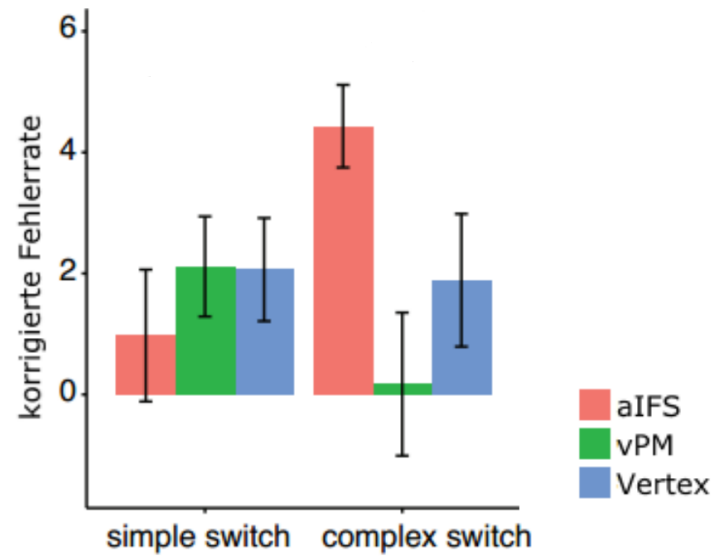


Abbildung 3.9: **Darstellung der Switch-Kosten.** Gezeigt ist jeweils die korrigierte Fehlerrate (d.h. Fehlerrate der „Switch Trials“ verglichen mit der Fehlerrate der „Repeat Trials“) in Abhängigkeit der Einheit (Simple Switch, Complex Switch) und in Abhängigkeit der Region. Es gilt: Je höher die korrigierte Fehlerrate, desto höher die „Switch-Kosten“ in einer Einheit nach Ausschaltung einer spezifischen Region.

4 Diskussion

4.1 Korrelation vs. Kausalität

Es gibt eine Vielzahl von Modellen zur funktionellen Organisation des frontalen Cortex, die in zwei grundsätzlich verschiedene Gruppen eingeteilt werden kann (vgl. Kapitel 1.3, Seite 12). Die einzelnen Modelle argumentieren größtenteils auf Grundlage von fMRT-Studien. Diese können zwar eine Korrelation zwischen unterschiedlich komplexen Kontrollleveln und den währenddessen spezifisch aktivierten LFC-Regionen darstellen und bieten somit einen *Hinweis* auf die Unabdingbarkeit einer Region für ein kognitives Kontrolllevel, jedoch keinen eindeutigen *Nachweis* für einen kausalen Zusammenhang.

In einem Teil der Studien zeigt diese Korrelation eine zunehmende Aktivität von caudal nach rostral mit steigender Komplexität der Aufgabe bzw. mit steigender Anforderung an die kognitive Kontrolle. Aus dieser Darstellung konnten unterschiedliche Hierarchiemodelle („Hierarchie-Gruppe“) abgeleitet werden. Parallel dazu gibt es eine zweite, eigenständige Gruppe, die auf Grundlage alternativer Ergebnisse andere Theorien zur Korrelation einer Region mit einer speziellen Aufgabe entwickelten. Die daraus entstandenen Modelle („Modularitätsgruppe“) verzichten grundsätzlich auf eine hierarchisch organisierte Struktur.

Ziel der aktuellen Studie war es, einen Schritt weiter zu gehen und die mittels fMRT dargestellten spezifisch aktivierten LFC-Regionen über die transkranielle Magnetstimulation kurzzeitig auszuschalten, um ihre Unabdingbarkeit in dem entsprechenden kognitiven Kontrollprozess zu beweisen und somit einen *kausalen* Zusammenhang für die gezeigte Korrelation herzustellen. Vereinfacht ausgedrückt sollte die kausale Beziehung zwischen unterschiedlichen Kontrollleveln und ihrer jeweiligen Repräsentation in einer spezifischen LFC-Region nachgewiesen werden.

4.2 Hypothesentestung

Laut Hypothese sollte durch Stimulation des Vertex keine für die kognitive Kontrolle relevante Hirnläsion entstehen, die anschließende Beantwortung der Aufgaben sollte unbeeinträchtigt bleiben. Reaktionszeit und Fehlerrate sollten in allen drei Aufgabenleveln keine Veränderungen zeigen und so ausfallen, als wäre nicht stimuliert worden.

Die Läsionierung der vPM sollte laut aktueller Hypothese zu einer verlangsamen Reaktion in allen drei Leveln und gegebenenfalls zu einer erhöhten Fehlerrate führen. Nach Ausschaltung des aIFS sollte es ausschließlich zu einer Beeinträchtigung im dritten und somit komplexesten Level kommen. Die Reaktionszeit sollte dabei noch stärker verlangsamt sein als im dritten Level unter Ausschaltung der vPM.

Bei der Auswertung der erhobenen, korrigierten Daten konnten diese Erwartungen zu großen Teilen bestätigt werden. Insgesamt betrachtet konnte in allen Regionen ein Abfall der Trefferquote bzw. ein Anstieg von Fehlerrate und Reaktionszeit mit zunehmend komplexer werdenden Aufgaben dargestellt werden. Dies war zu erwarten, da eine komplexer werdende Aufgabe einen möglichst höheren Bedarf an kognitiver Kontrolle erfordern sollte, als das darunterliegende Level. Mit steigendem Komplexitätslevel (= Abstraktionslevel) kommen zusätzliche, zu berücksichtigende sensorische, kontextuelle und episodische Faktoren auf und führen zu einer Steigerung der Reaktions- bzw. Antwortmöglichkeiten und zur Konkurrenz dieser Möglichkeiten [5, 72]. Nachweislich nehmen Reaktionszeit und Fehlerrate mit zunehmender Antwort-Konkurrenz und mit zunehmenden Beziehungs- und Regelebenen zu [4, 77]. Folglich kann davon ausgegangen werden, dass die in den Versuchen gewählten Aufgabentypen das gewünschte kognitive Kontrolllevel gut repräsentierten.

Als Kontrollregion zeigte der Vertex nach Stimulation nicht die vermutete höchste Trefferquote und zudem sogar die (jedoch nicht signifikante) langsamste Reaktionszeit. Stattdessen wurde nach Ausschaltung des aIFS am schnellsten auf eine Aufgabe reagiert, die Trefferquote war aber – wie erwartet – am geringsten. Zu beachten ist dabei jedoch, dass die Auswertung eine allgemein sehr hohe Trefferquote von über 97 % ergab. Zudem zeigten die gemittelten Reaktionszeiten pro Region annähernd identische Werte mit nur relativ geringen Unterschieden. Möglicherweise war der Stimulationseffekt nicht ausreichend hoch, um die bemerkenswert hohe Trefferquote bzw. die durchgängig schnellen Reaktionszeiten messbar zu beeinflussen. Dafür spricht auch, dass die Berechnungen unter Einführung der Covariablen „Stimulationsintensität“ keinen Effekt der unterschiedlichen Stimulationsintensitäten auf die Ergebnisse ergaben. Für zukünftige Studien sollte die Verwendung höherer Intensitäten von circa 100 % - 110 % der individuellen Motorschwellintensität diskutiert werden, um den TMS-Effekt zu modulieren. Eine Verbesserung des TMS-Effekts könnte dabei geringe Effekte deutlicher werden lassen und insgesamt zu einer verbesserten Effektdarstellung in den Daten führen.

Trotz aktuell niedrig gewählter Intensität konnte ein Regioneneffekt in Abhängigkeit der Fehlerrate dargestellt werden. Es zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen Vertex und vPM und zwischen vPM und aIFS. Die Split-Half-Analyse konnte dieses Ergebnis für die erste Session-Hälfte noch präzisieren, es zeigte sich ein signifikanter Unterschied in Level 1 zwischen Vertex und vPM, wobei wider Erwarten nach Stimulation der vPM besser abgeschnitten wurde als nach Stimulation des Vertex. Es

scheint, als müsse davon ausgegangen werden, dass die Stimulation des Vertex einen Effekt auf die ihm innewohnenden Funktionen hat, sodass, entgegen der Hypothese, sowohl Trefferquote als auch Reaktionszeit nach der Stimulation beeinträchtigt waren. Möglicherweise kann die Beeinträchtigung aber auch durch die unmittelbare Nähe des Vertex zum parietalen Cortex erklärt werden (der Vertex liegt an der vorderen Grenze zum parietalen Cortex). Laut Studien kann der TMS-Effekt bisher nicht ausreichend präzise umschrieben werden, es ist bisher völlig unklar, in welchem Radius bzw. bis zu welcher Eindringtiefe ein Effekt auftreten kann [134]. Es ist daher gut möglich, dass der Vertex in der aktuellen Studie mittels TMS unzureichend präzise stimuliert wurde und dabei durch Streuung des Effekts auch Teile des parietalen Cortex ausgeschaltet wurden. Die kognitive Kontrolle, die ihren Einfluss über Top-Down-Interaktionen zwischen dem LPFC, der vPM und den posterioren Cortices [70, 128] innerhalb eines parietal-lateral-frontalen Systems erweitert, würde durch die „Mitstimulation“ des Parietalcortex gehemmt. Der Vertex sollte somit in zukünftigen Studien möglichst nicht als Kontrollregion definiert werden.

Demgegenüber zeigte sich der Regioneneffekt zwischen vPM und aIFS in der Split-Half-Analyse eindeutig hypothesenkonform. Im direkten Vergleich konnte gezeigt werden, dass die Probanden im höchsten Aufgabenlevel (Level 3) signifikant mehr Fehler nach Ausschaltung des aIFS machten als nach Ausschaltung der vPM. Dieses Ergebnis belegt die Theorie der o.g. „Hierarchie-Gruppe“, nach der der aIFS als rostrale LFC-Region für die Bearbeitung höchster kognitiver Kontrollprozesse entscheidend ist, und seine Ausschaltung zu einer deutlichen Beeinträchtigung während der Bearbeitung des komplexesten Aufgabenlevels führt. Diese Beeinträchtigung wird hier durch die gesteigerte Fehlerrate deutlich. Die vPM, die der Theorie zufolge eher konkrete, untergeordnete Kontrollprozesse bearbeitet, zeigte dagegen eine geringere Fehlerrate in Level 3, da sie offenbar keine essentielle Rolle im höchsten Kontrolllevel übernimmt.

Die Auswertung der zweiten Session-Hälfte ergab zusätzlich eine Interaktion von Level und Region in Abhängigkeit der Reaktionszeit. Im anschließend durchgeführten T-Test zeigte sich ein marginaler Unterschied zwischen Vertex und aIFS im zweiten Level.

4.2.1 Kritische Beobachtungen

Ein Problem bei der Auswertung stellte die Covariable „Reihenfolge“ dar. Bereits zu Beginn der Betrachtung wurde deutlich, dass die Reihenfolge nicht als Covariable verwendet werden kann, da sie nicht numerisch ist. Stattdessen wurde die Definition von z.B. Reihenfolge 1 = Stimulation von Vertex (Region 1), dann vPM (Region 2) und zuletzt aIFS (Region 3) willkürlich festgelegt. Wäre eine andere Definition der Rei-

henfolge, z.B. Reihenfolge 2 = Stimulation von Region 1, dann Region 2 und zuletzt Region 3 gewählt worden, so hätten Berechnung und Ergebnis stets variiert.

Unter der anschließenden Einführung des Zwischensubjekt-Faktors „Reihenfolge“ konnten deutliche Übungseffekte aufgedeckt werden. So zeigten sich beispielsweise nach Ausschaltung des Vertex als erste Region signifikant höhere Fehlerraten im Vergleich zur Ausschaltung von vPM und aIFS, die erst im Verlauf stimuliert wurden. Nach Ausschaltung des aIFS als erste Region zeigten sich auch hier erhöhte Fehlerraten im Vergleich zur Ausschaltung der vPM, die in Reihenfolge 6 als Zweites (marginaler Unterschied zum aIFS) und in Reihenfolge 5 als Letztes stimuliert wurde (signifikanter Unterschied).

Die gezeigte Interaktion zwischen Region und Reihenfolge ist somit vermutlich nicht durch einen Reihenfolgeeffekt, sondern vielmehr durch einen Übungseffekt erklärbar. Einen Einfluss auf die Interaktion zwischen Region und Level hat der Übungseffekt jedoch nicht, da im vorliegenden Studiendesign die Reihenfolge der stimulierten Regionen stets pseudo-randomisiert variiert wurde.

Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass ein Proband bei der Aufgabenbearbeitung in Level 2 nach Ausschaltung des aIFS signifikant schlechter abschnitt als nach Ausschaltung von vPM und Vertex, wenn während der Stimulation der jeweiligen Region sein Gesichtsmuskel zuckte. Im Gegensatz dazu konnte für die „Ablehnungs-Gruppe“ ein signifikanter Unterschied in Level 1 zwischen Vertex und vPM und ein marginaler Unterschied sowohl in Level 1 zwischen Vertex und aIFS als auch in Level 3 zwischen vPM und aIFS gezeigt werden. Das Ergebnis lässt sich nur schwer interpretieren, es sollte aber dennoch festgehalten werden, dass das Gesichtsmuskelzucken während der (aIFS-) Stimulation offenbar einen Effekt (auf die Fehlerrate) aufweisen kann. Es sollte weiter diskutiert werden, inwieweit das subjektive Empfinden des Probanden (z.B. ein durch Muskelzucken entstehendes Unbehagen) einen über die Stimulation hinaus anhaltenden Einfluss auf seine Stimmung bzw. Konzentrationsfähigkeit nehmen und somit auch die Testergebnisse beeinflussen kann. Um diese nicht durch die eigentliche Hirnstimulation erklärbaren Effekte zu quantifizieren, sollten zukünftige Studien weitere, vom Experiment unabhängige Kontrollregionen mit ähnlich unkomfortablen Stimulationsauswirkungen testen.

Die Auswertung des Fragebogens ergab außerdem, dass die subjektive Beurteilung der Probanden bezüglich ihrer eigenen Leistungsfähigkeit nicht zwangsläufig ihrem tatsächlichen Testergebnis entspricht. So zeigte sich bei der Beurteilung von Frage 02 und 03, dass zwar die Mehrzahl der Probanden zumindest den Trend ihrer Leistung richtig einschätzen kann, allerdings gab es auch Einschätzungen, die sich überhaupt nicht mit den Testergebnissen vereinbaren ließen und teilweise sogar konträr ausfielen. Inwieweit Selbstkritik und Pessimismus eine Rolle spielen, kann hier nicht beurteilt wer-

den. Ob die verminderte Konzentrationsfähigkeit (Frage 02) ausschließlich als Effekt der Stimulation gelten kann, oder ob der Effekt zusätzlich durch subjektive Bedürfnisse (Müdigkeit, Hunger, lange Gesamtdauer des Experiments, usw.) stark verändert wurde, ist ebenfalls nicht beurteilbar. Möglicherweise steht auch die individuelle Motivation in Zusammenhang mit der Konzentrationsfähigkeit, dies kann in der aktuellen Arbeit jedoch ebenfalls nicht richtig eingeschätzt werden.

4.2.2 Switch-Kosten

Durch Trennung zwischen „Repeat Trials“ und „Switch Trials“ fielen nach Ausschaltung des aIFS erhöhte „Switch-Kosten“ in der „Complex Switch“-Einheit auf. Es ist zu beachten, dass diese Einheit zeitlich zurückliegende bzw. überdauernde und abstrakte Informationen im Sinne von Koechlin's Zeitkomponente und Badre's Abstraktheitslevel vereint. Unbedingt hervorzuheben ist, dass die erhöhten „Switch-Kosten“ ausschließlich nach Ausschaltung der rostralen Region und ausschließlich im höchsten Level („Complex Switch“-Einheit) auftraten. Eine Beeinträchtigung während der Bearbeitung der „Complex Switch“-Einheit nach Ausschaltung der vPM war nicht messbar. Unabhängig von der ausgeschalteten Region zeigte die Bearbeitung der anderen Einheiten ebenfalls keine Beeinträchtigung. Das Ergebnis erlaubt folglich eine neue Einsicht in den funktionellen Beitrag des aIFS zur zielorientierten Verhaltenskontrolle; es kann als Nachweis für eine kausale Rolle des aIFS, der stellvertretend für die rostrale LPFC-Region getestet wurde, und seine Spezifität für komplexeste Aufgaben im höchsten kognitiven Kontrolllevel gewertet werden.

Führt man das Hierarchiemodell nach Koechlin oder Badre fort, so müsste eine Ausschaltung der caudalen LFC-Anteile (im aktuellen Experiment stellvertretend anhand der vPM untersucht) zu einer Beeinträchtigung innerhalb der „No Switch“-Einheit führen. In der aktuellen Studie konnte jedoch kein kausaler Zusammenhang zwischen vPM und der „No Switch“-Einheit als niedrigstes Kontrolllevel gezeigt werden. Möglicherweise ist dies ebenfalls der sehr geringen Fehlerrate und der extrem schnellen Reaktionsgeschwindigkeit in der „No Switch“-Aufgabe geschuldet, sodass eine Ausschaltung der vPM die Aufgabenbearbeitung auf dem sehr hohen Leistungsniveau nicht beeinträchtigen konnte (= Ceiling-Effekt).

Entscheidend ist, dass der unterschiedliche Schwierigkeitsgrad zwischen dem „Simple Switch“ (Level 2) und dem „Complex Switch“ (Level 3) nicht als Ursache für die Spezifität des rostralen LPFC im komplexen kognitiven Kontrollprozess gewertet werden kann, da sich kein Unterschied zwischen den „Switch-Kosten“ zwischen Level 2 und Level 3 nach vPM-Stimulation bzw. Vertex-Stimulation zeigte. Außerdem können Schwierigkeitsgrad der Aufgabe und Anstrengungen des Probanden nicht als Erklärung gelten, da es keine generell erhöhten „Switch-Kosten“ für Aufgaben in Level 3 gab.

Es zeigt sich demnach zumindest teilweise eine Übereinstimmung zwischen aktuellen Ergebnissen und den Hierarchiemodellen: Aufgrund der ausschließlichen Beeinträchtigung im dritten und somit höchsten kognitiven Kontrolllevel kann vermutet werden, dass Teile von Koechlings bzw. Badres Prinzipien der kognitiven Kontrolle tatsächlich entlang eines rostro-caudalen Gradienten im LFC organisiert sind.

4.3 Das Studiendesign

4.3.1 Design der Kontrolllevel

In der aktuellen Studie sollten vor allem hierarchisch organisierte Modelle getestet werden. Dazu wurde das Studiendesign so gewählt, dass sowohl Koechlings Zeitkomponente als auch Badres Prinzipien der Abstraktheitstheorie berücksichtigt wurden. Im niedrigsten Kontrolllevel wurde stets ein konkreter, wenig abstrakter und nur kurzzeitig relevanter Stimulus unmittelbar bearbeitet. Im nächsthöheren Level musste zunächst ein deutlich abstrakterer Farbreiz entschlüsselt werden, bevor die eigentliche Aufgabe beantwortet werden konnte. Dieser Reiz stand aber weiterhin im direkten zeitlichen Zusammenhang zur Aufgabenbearbeitung. Im höchsten kognitiven Kontrolllevel wurde das Blockdesign eingeführt, das erstmals die Informationserhaltung über einen längeren Zeitraum forderte: Ein zusätzlicher abstrakter Reiz in Form eines Dreiecks legte die Reiz-Aufgaben-Assoziation fest, die dann für einen Block von vier aufeinanderfolgenden Aufgaben erinnert werden musste (laut Koechlin: zeitlich entfernter Stimulus). In diesem Level kamen folglich ein abstrakter Reiz (Farbhinweis) und zusätzlich ein übergeordneter abstrakter Reiz (Dreieck) in einer einzigen Aufgabenstellung zusammen.

Das verschachtelte („nested“) Aufgabendesign wurde genutzt, um hierarchische Abhängigkeiten zwischen den einzelnen Konditionen zu imitieren. Dies bedeutet, dass eine Aufgabe in Level 3 nur bearbeitet werden konnte, wenn die Aufgabenregeln des darunterliegenden zweiten Levels (= Cue-Task-Association) verstanden und berücksichtigt wurden. Für die erfolgreiche Ausführung der Aufgaben in Level 2 wurde die Berücksichtigung der Aufgabenregeln des niedrigsten Levels (= Stimulus-Response-Mapping) gefordert.

Zudem wurde das Aufgabendesign in Anlehnung an eine zuvor durchgeführte Studie von Bahlmann et al. [7] gewählt. Durch lediglich geringe Veränderungen sollte gewährleistet werden, dass die von Bahlmann et al. mittels fMRT definierten Regionen (aIFS und vPM) auch in der aktuellen Studie bei der Bearbeitung der Aufgabentypen aktiv waren.

Zu beachten ist außerdem, dass die Probanden vor Beginn des eigentlichen Experiments alle Aufgabentypen in einer Übungsphase ausprobiert hatten und sich die vor-

liegende Arbeit somit von vielen bisherigen Studien zur hierarchischen Organisation der kognitiven Kontrolle unterscheidet (vgl. [4, 70]). Durch das intensive und umfassende Training konnte a) die generelle Eignung eines Probanden für die Studie getestet und sollten b) Überraschungseffekte bezüglich der Aufgabenstellung im eigentlichen TMS-Experiment ausgeschlossen werden.

Darüber hinaus sollte im Rahmen der Datenerhebung eine große Anzahl an Aufgaben pro Einheit bearbeitet werden (104 Trials pro Einheit). Laut Krawczyk et al. ist dabei die Möglichkeit, Spontanität und Formbarkeit der Kognition zu messen, limitiert, da bei großer Aufgabenzahl gleiche bzw. ähnliche kognitive Prozesse wiederholt durchgeführt werden müssten [77]. In der vorliegenden Arbeit wurden folglich eher generelle und stabile Kognitionsprozesse gemessen. Die hohe Anzahl getesteter Probanden ($n = 24$) schließt außerdem eine bloße Zufälligkeit der Ergebnisse aus.

4.3.2 Design der Reaktionszeit

Pro Aufgabe wurden jeweils Fehlerrate und Reaktionszeit gemessen, wobei erwartet wurde, dass Letztere das sensitivere Maß für die kognitive Effizienz darstellt [89, 141, 142]. Bereits Stewart & Walsh konnten zeigen, dass die Beeinträchtigung einer Hirnfunktion eher zu einer verlangsamten Aufgabenbearbeitung, aber nicht sofort zu einer steigenden Fehlerrate führt [134].

In der aktuellen Arbeit konnte in allen Regionen ein Anstieg von Fehlerrate und Reaktionszeit mit zunehmend komplexer werdenden Aufgaben festgestellt werden. Dabei schien jedoch wider Erwarten eher die Fehlerrate sensibler. Eine ähnliche Beobachtung machten auch Sakai & Passingham, die ebenfalls zeigen konnten, dass ein präfrontaler Schaden zu einer beeinträchtigten Kontrolle über den Aufgabenwechsel bzw. zu einer beeinträchtigten Befolgung von Aufgabeninstruktionen führt. Dies äußere sich durch Strategiedefizite, eine fehlende Fähigkeit der Handlungsplanung und das Nicht-Erreichen von Zielen [126]. Für Sakai & Passingham scheint folglich auch die Fehlerrate ein relevantes Maß für Kognition zu sein.

Aufgrund dieser divergierenden Einschätzungen zu Reaktionszeit und Fehlerrate sollten in der vorliegenden Arbeit beide Parameter parallel ausgewertet werden. So konnte sichergestellt werden, dass sich jeder noch so geringe Effekt zumindest in einem der beiden Marker widerspiegelt hätte.

Ein Vorteil bei der Auswertung der Reaktionszeiten war die Möglichkeit, bestimmte Sequenzen gezielt betrachten und „Ausreißern“ in den Daten vorbeugen zu können. Dabei sollten ausschließlich die korrekt beantworteten Trials berücksichtigt werden (vgl. Kapitel 2.4, Seite 28). In Anlehnung an Badre et al. kann die Fokussierung auf die korrekten Trials damit begründet werden, dass die Quellen der Fehlerrate auffällig varia-

bel ausfallen können [5]. Durch Ausschluss der falsch beantworteten Trials im Rahmen der Reaktionszeiten-Auswertung konnten diese variablen Fehlerursachen weitestgehend vermieden werden. Weiterhin sollten die auszuwertenden Fälle in zukünftigen Studien noch detaillierter klassifiziert werden: Da jeweils die ersten Aufgaben, die unmittelbar nach einer falsch beantworteten Aufgabe erfolgen, häufig langsamer bearbeitet werden, als Aufgaben nach einer unmittelbar zuvor korrekt gelösten [133], könnte ein Ausschluss all dieser Fälle von der Analyse sinnvoll sein.

Die Auswertung der Fehlerraten wurde in der aktuellen Arbeit generell mit Vorsicht vorgenommen, um systematische Fehler durch variabel auftretende Fehlerquellen auszuschließen, wie etwa mangelnde Konzentration in einer Phase des Experiments. Das Thema Konzentration bzw. Motivation wird im Kapitel 4.7.2 (Seite 66) eingehender diskutiert.

4.3.3 Design der Aufgabenwechsel (und ihre Beeinflussung durch Lernen)

Bei ihren fMRT-Experimenten zum Thema „Lernprozess bei Aufgabenwiederholungen“ entwickelten Race et al. das Multiprozess-Modell des „neuralen Primings“ [109]. Race et al. konnten zeigen, dass durch die wiederholte Darbietung gleicher Stimuli schnellere Reaktionszeiten und verbesserte Fehlerraten erzielt werden können und die neurale Aktivität in der entsprechenden Region mit Anzahl der Wiederholungen abnimmt [109, 110]. Daraus schließen sie, dass Lerneffekte den Bedarf an kognitiver Kontrolle reduzieren. Wenn bei einem Aufgaben-Switch dagegen die bereits endogen vorbereitete Antwort in Konflikt mit einer letztendlich passenderen Antwort steht, dann falle als Zeichen des kognitiven Kontrollbedarfs für die Planungsveränderungen die Reaktionszeit deutlich verlängert aus [1, 17, 91, 110]. Diese Beeinträchtigung halte über mehrere nachfolgende Aufgaben nach dem Aufgaben-Switch an [145].

Auch Miller & Cohen gehen davon aus, dass der Lernprozess die Organisation von Repräsentationen und Verknüpfungen beeinflussen kann: Bei erfolgreicher Aufgabenlösung verstärkten Reinforcement-Signale den gewählten Pfad durch verstärkte Verknüpfung von Neuronen, die das Verhalten repräsentieren, mit Neuronen, die die Situation repräsentieren, in der das Verhalten nützlich war. Dabei gehen sie noch einen Schritt weiter als Race et al. und beschreiben, dass die Verstärkung eines Pfads sogar bis zur *Unabhängigkeit* von der kognitiven Kontrolle führen kann (vgl. „Integrative PFC-Funktionstheorie“ [88]).

Eine ähnliche Ansicht vertritt Sakai, der belegen konnte, dass durch eine länger gewählte endogene Vorbereitungszeit vor einer Aufgabe bzw. einem Aufgaben-Switch deutlich verkürzte Reaktionszeiten auftreten können [126, 127]. Sakai zeigte, dass die „Switch-Kosten“ deutlich höher werden, wenn zwischen Aufgaben mit hoher Regelkom-

plexität gewechselt wird [127]. Er vermutet, dass die erhöhten Kosten dabei als Zeichen für den erhöhten Bedarf an zusätzlicher kognitiver Kontrolle gewertet werden können. In seinen Experimenten konnte gezeigt werden, dass „Switch-Kosten“ nicht vollständig ausgeschaltet werden können, selbst wenn eine ausreichende Vorbereitungszeit (> 1 Sekunde) vorhanden ist (vgl. auch [91]).

Überträgt man die aktuellen Ergebnisse auf das Race'sche Lern-Modell, die „Integrative PFC-Funktionstheorie“ von Miller & Cohen und auf die Theorie nach Sakai, so zeigen sich gewisse Übereinstimmungen. Auch in der aktuellen Studie konnten durch Bearbeitung eines durchgängigen Aufgabentyps (Level 1) verbesserte Trefferquoten und schnellere Reaktionszeiten erzielt werden. Es erscheint glaubhaft, dass ständige Wiederholungen desselben Aufgabentyps zu Einprägungen, Erinnerungen bzw. Pfad-Verstärkungen führen, die die aktuelle Aufgabenbearbeitung schon vorbereiten und somit proaktiv und positiv beeinflussen können. Sobald das Aufgabenlevel komplexer wurde, traten - als Ausdruck des erhöhten kognitiven Kontrollbedarfs - eine höhere Fehlerrate und erhöhte Reaktionszeiten auf, da plötzlich andere Regeln galten und neue Reize prozessiert werden mussten. Mit zunehmendem Level stieg auch die Anzahl der Regelebenen und damit einhergehend die Wahrscheinlichkeit eines Aufgabenwechsels. Während die vorbereitete Antwort im einfachsten Level stets passend war, nimmt das Risiko eines Konflikts zwischen vorbereiteter Antwort und aktuell passenderer Antwort mit zunehmend komplexerem Level zu. Es ist wahrscheinlich, dass durch den entstandenen Konflikt ein zunehmender Bedarf an kognitiver Kontrolle entsteht. Die Lösung des Konflikts resultiert in erhöhter Reaktionszeit und in zunehmender Fehlerrate.

Sowohl für Braver et al. [19] als auch für De Jong [34] gelten sehr kurze Reaktionszeiten als Ausdruck für geringe „Switch-Kosten“ durch das optimale Maß an kognitiver Kontrolle. Braver et al. weisen explizit darauf hin, dass ein erhöhter Kontrollbedarf durch einen globalen Effekt der Bearbeitung multipler Aufgaben in gemischter Anordnung entsteht, und nicht nur als Reaktion auf einen unmittelbaren Aufgabenwechsel gedeutet werden sollte. Darüber hinaus konnten Kray & Lindenberger [78] nachweisen, dass die „Switch-Kosten“ mit zunehmendem Alter relativ stabil bleiben. Folglich dürfen die in der aktuellen Studie erworbenen Ergebnisse bezüglich der „Switch-Kosten“ auf sämtliche Altersstufen übertragen werden und sind keine Eigenart der in der Studie getesteten Generation der 18- bis 36-Jährigen.

4.3.4 Diskussion des Studiendesigns (nach Sternberg)

In seinen Arbeiten liefert Sternberg bedenkenswerte Impulse im Hinblick auf das allgemeine Studiendesign [133]. Für ihn ist die Begrenzung der maximalen Reaktionszeit zweifelhaft, da es sehr schwierig sei, das Maximum so zu wählen, dass es den Probanden in allen Konditionen gleichermaßen unter Druck setzt. Im aktuellen Experiment wur-

de jedoch eine maximale Reaktionszeit von 2,5 Sekunden definiert, um die Probanden möglichst gut zu motivieren, der Strategiebildung entgegenzuwirken und vor allem, um die Session-Dauer möglichst kurz zu halten, damit der TMS-Effekt bei allen Aufgaben annähernd gleichstark ausgeprägt blieb. Ohne Zeitlimit hätte die Gefahr bestanden, dass ein Proband sich enorm viel Zeit für jede Aufgabe genommen und möglicherweise im Verlauf der Session der TMS-Effekt bereits nachgelassen hätte.

Im Gegensatz zum aktuellen Studiendesign empfiehlt Sternberg die Benutzung beider Hände, wenn zwischen zwei Antwortmöglichkeiten gewählt werden soll. Jede Hand sollte dabei z.B. einen eigenen Hebel betätigen können, um eine Antwort auszulösen. Sternberg befürchtet eine schnelle Ermüdung der Probanden, wenn nur eine Hand oder gar nur ein Finger über die Antwort entscheiden soll. Dabei sei zudem die Ruhehaltung der Hand interindividuell unterschiedlich und führe zu starken Variationen in der Reaktionszeit. Durch die randomisiert angeordnete Aufgabenreihenfolge sollte im aktuellen Studiendesign einer Strategiebildung des Probanden und der damit verbundenen raschen Ermüdung entgegen gewirkt werden. Die Strategiebildung selbst wurde mittels post-experimentellem Fragebogen erfragt. Insgesamt zeigten sich die unterschiedlichsten Handlungsstrategien, die in drei übergeordnete Gruppen eingeteilt werden können. Es kam vor, dass ein Proband mehrere dieser Strategien für sich nutzte, teilweise wurde auch gar keine Strategie angegeben.

Es gab eine Gruppe von Probanden, die lautes Mitsprechen der korrekten Antworten und permanentes Wiederholen der Regeln während der Pausen zwischen den einzelnen Aufgabenblöcken als Strategie angab. Eine andere Gruppe prägte sich stets nur die Kombinationen für eine Farbe ein, aus der dann alle weiteren Regeln erschlossen wurden. Beispielsweise wurden in Einheit 3 nur die Regeln für die Farbe „rot“ gelernt, wenn das Dreieck nach oben zeigte und alle Regeln für die Farbe „grün“ eingeprägt, wenn die Dreieckspitze nach unten ragte. Zeigte das Dreieck später in die umgekehrte Richtung, so musste stets die „verkehrte“ Taste gedrückt werden, um richtig zu antworten. Eine dritte Probandengruppe gab an, die Zahlen in zwei Gruppen einzuteilen, wobei „große“ Zahlen, die größer als fünf waren, gleichzeitig „ungerade“ und „kleine“ Zahlen gleichzeitig auch „gerade“ waren. Dementsprechend musste der Proband sich z.B. nur das „gerade/ ungerade“-Detail merken und bei der „größer/ kleiner“- Aufgabe die für das gemerkte Detail „falsche“ Taste drücken. Überdies gab ein Proband an, ein Zahlenmuster vor seinem inneren Auge zu sehen, bei dem die Zahlen je nach Farbe in unterschiedliche Blöcke eingeteilt wurden. So standen z.B. im linken Block die „2“ und die „4“ und im rechten Block die „7“ und die „9“, wenn die Zahl gelb war. Bei einer blauen Zahl sah der Proband die Zahlen des ehemals linken Blocks nun im rechten Block und umgekehrt.

Einige Probanden gaben zudem an, dass sie sich die „gerade/ ungerade“-Verteilung auf der rechten bzw. linken Taste in umgekehrter Anordnung gewünscht hätten. Diese Anordnung wurde jedoch bewusst gewählt, um eine entscheidende Strategiebildung zu verhindern (vgl. Kapitel 2.2.3, Seite 23). Die von den Probanden im Fragebogen angegebenen Strategien stellen lediglich Hilfestellungen dar, um die mehr oder weniger komplexen Regeln zu behalten. „Echte“ Strategien, wie sie im Material- und Methodenteil beschrieben sind, konnten aufgrund der gewählten Aufgabenanordnung nicht gebildet werden.

Als weiteren wichtigen Punkt empfiehlt Sternberg die Einführung von kurzen Pausen zur Entspannung, wodurch selbst müde Probanden gute Ergebnisse erzielen könnten [133]. Dies wurde im aktuellen Studiendesign in Form einer Unterbrechung von 5 Sekunden nach jedem Aufgabenblock und zusätzlich durch eine beliebig wählbare (aber dennoch möglichst kurze) Unterbrechung zwischen den einzelnen Aufgabentypen berücksichtigt. Durch die Einführung des Feedbacks nach jeder Aufgabe sollte die Fehlerfreiheit konstant möglichst hoch gehalten und die Motivation des Probanden zusätzlich unterstützt werden. Die von Sternberg empfohlene Einführung eines Belohnungssystems sollte für zukünftige Studien überdacht werden, um die Motivation bestmöglich zu fördern.

4.4 TMS

Die Anwendung des noch recht jungen Verfahrens der transkraniellen Magnetstimulation birgt gewisse Problematiken, weil weder die Eindringtiefe noch die Effektdistribution bisher eindeutig beschrieben werden konnten. Es wird davon ausgegangen, dass der primäre Effekt der Stimulation direkt unter dem Zentrum der Figure-8-Coil liegt, während weitere sekundäre Effekte die anatomisch verbundenen Regionen betreffen [134]. Zudem wird angenommen, dass das induzierte elektrische Feld als Funktion der Distanz mit zunehmendem Abstand zur Spule rasch abfällt [11, 64]. Konkreter gehen Rossi et al. davon aus, dass in einer Tiefe > 2 cm unter der Kopfhaut keine Effekte erzeugt werden, wenn eine Intensität < 120 % der Motorschwelle verwendet wird [121]. Da in der vorliegenden Studie stets mit einer Intensität von 90 % der individuellen Motorschwelle stimuliert wurde, kann laut Rossi et al. ein Effekt auf weitaus tiefere Regionen ausgeschlossen werden. Es bleibt allerdings unklar, inwieweit weitere Regionen innerhalb dieser 2 cm bzw. benachbarte Regionen durch Streuungseffekte stimuliert wurden, zumal der Cortex selbst nur etwa 1,5 – 4 mm dick ist [21, 82].

Zudem stellt laut Rossi et al. die Anwendung der TMS über dem PFC ein besonderes Problem dar, da eine ungünstige Kopf- bzw. Spulenform automatisch einen größeren Spulen-Cortex-Abstand bewirke [121]. Da die im aktuellen Experiment stimulierten Regionen alle oberflächlich auf dem Cortex liegen, und das Stimulationsareal „eiförmig“

geformt ist [11], darf von einem ausreichenden Stimulationseffekt in den entscheidenden Regionen ausgegangen werden, auch wenn der aIFS als eine der drei ROI in der von Rossi et al. angesprochenen kritischen Stimulationszone im PFC liegt.

Um die Stimulationsregion zusätzlich zu präzisieren, wurde die TMS-Spule, in Anlehnung an die Theorie nach Fitzgerald et al., MRT-geleitet positioniert. Fitzgerald et al. gehen davon aus, dass dadurch die Effizienz der TMS verbessert werden kann [46]. Um möglichst alle denkbaren Effekte abzubilden, die durch die Stimulation des LFC entstehen könnten, beruht die aktuelle Studie auf einer vergleichsweise großen Zahl an Probanden als Referenzgruppe. Insgesamt gilt, dass durch Stimulation kein langfristiger Rückgang der Kognition zu erwarten ist [121].

4.5 Die aktuellen Ergebnisse im Kontext

Der Vergleich der aktuellen Ergebnisse mit den Hierarchiemodellen von Koechlin bzw. Badre, nach denen der LFC funktionell entlang eines rostro-caudalen Gradienten organisiert ist (vgl. Kapitel 1.3, Seite 8), zeigt gewisse Übereinstimmungen (vgl. Kapitel 4.2, Seite 51). Es konnte ausschließlich ein kausaler Zusammenhang zwischen rostraler LPFC-Region und ihrer Funktion in der komplexen kognitiven Kontrolle nachgewiesen werden, während ein kausaler Zusammenhang zwischen der ventralen Prämotorik und dem niedrigsten Kontrolllevel ausblieb. Dementsprechend kann vermutet werden, dass zumindest Teile von Koechlins bzw. Badres Prinzipien der kognitiven Kontrolle entlang eines rostro-caudalen Gradienten im LFC organisiert sind.

Auch Reynolds et al. testeten die Hierarchiemodelle von Koechlin und Badre und auch sie konnten gewisse Aspekte reproduzieren [114]. Demgegenüber stellten Reynolds et al. jedoch fest, dass rostrale und auch caudale LFC-Anteile sowohl für den aktiven Informationserhalt über einen längeren Zeitraum als auch für häufiges und schnelles Informations-Updating zuständig sind. Überträgt man das Modell auf die aktuelle Studie, so müssten beide Regionen nach ihrer Ausschaltung zu einer Beeinträchtigung in der „Complex Switch“-Einheit führen, da dies die einzige Einheit war, in der sowohl der Erhalt einer Information (Dreieck) als auch häufiges und schnelles Erneuern untergeordneter Reize (Farbhinweis) gefordert wurde. Eine Beeinträchtigung in der „Complex Switch“-Einheit zeigte sich allerdings ausschließlich nach Stimulation der rostralen LFC-Region. Die vorliegende Studie unterstützt die „Adaptive Context Maintenance Hypothese“ somit nicht.

Aus ähnlichen Gründen kann auch die Theorie von Crittenden & Duncan [30] nicht weiter unterstützt werden. In dieser Theorie findet sich anstelle eines anterior-posterior Gradienten ein stets als Ganzes aktiviertes, komplexes frontoparietales System. Folglich hätte eine virtuelle Läsion unabhängig von der Lokalisation zu einer Beeinträchtigung

des frontoparietalen Systems als Ganzes führen müssen. Andersherum könnte man auch vermuten, dass benachbarte Areale die Funktionen der nunmehr ausgeschalteten Region kompensatorisch übernehmen. Dies hätte jedoch zu einer Kompensation in allen Kontrollleveln führen müssen und folglich zu keiner messbaren Beeinträchtigung. Allerdings konnte in der aktuellen Studie durch Ausschaltung der rostralen LPFC-Region eine ausschließliche Beeinträchtigung im komplexesten Aufgabenlevel herbeigeführt werden. Es scheint also, als könne das System eher stufenweise aktiviert werden, sodass zumindest anteriore Regionen für die Prozessierung komplexester Aufgaben zuständig sind. Die Theorie der Gesamtaktivierung eines komplexen frontoparietalen Systems kann mittels aktueller Ergebnisse somit nicht bestärkt werden.

Vergleicht man die Modelle von O'Reilly und Petrides, so gehen beide von einer funktionellen Organisation des LFC entlang einer rostro-caudalen Achse aus, die gewisse Parallelen zu den Theorien nach Koechlin und Badre aufweist [97, 104, 105]. Folglich können die Übereinstimmungen zwischen aktuellen Ergebnissen und den Hierarchiemodellen auf die rostro-caudale Achse nach Petrides bzw. O'Reilly übertragen werden.

Weiterhin beschreiben beide die Organisation des LPFC entlang einer zusätzlichen dorsal-ventral-Achse, auf die in der vorliegenden Arbeit jedoch nur wenig Rückschlüsse gezogen werden können. Der VLPFC-Anteil der dorsal-ventral-Achse könnte teilweise mit der Stimulation des aIFS erfasst worden sein, da der aIFS einen Teil der oberen Begrenzung des VLPFC darstellt. Die Ausschaltung des VLPFC müsste laut O'Reilly zu einer Beeinträchtigung im Abruf von semantischem und linguistischem Wissen („What“) führen. Dieses Wissen wurde in der aktuellen Studie nicht explizit abgefragt, spielt aber dennoch eine gewisse untergeordnete Rolle. Die Fehlerrate und die Reaktionszeit könnten durch Beeinträchtigung dieses Wissens zusätzlich erhöht bzw. verlängert worden sein. Bei der Stimulation des aIFS könnten zudem durch die unbekannt weitläufige Streuung des TMS-Effekts möglicherweise auch Teile des DLPFC gleichermaßen oder auch different moduliert worden sein. Auch durch Stimulation der vPM wäre ein Effekt in der DLPFC-Region denkbar, da Area 8 und rostrale Anteile der Area 6 bereits per definitionem dem dorsolateralen frontalen Cortex zugerechnet werden [104]. Dies bleibt jedoch reine Spekulation, eine kausale Zuordnung einer Funktion zum VLPFC oder DLPFC ist in dieser Versuchsanordnung nicht möglich. Zur Verifikation bzw. zur differenzierten Testung des VLPFC-/ DLPFC-Anteils und zur Testung der bisher völlig unberücksichtigten zusätzlichen medial-lateral Achse nach O'Reilly (Kapitel 1.3, Seite 11) sind weitere Kausalitätsstudien nötig.

Im Rahmen ihrer vielfältigen Forschung zum Gehirn in seiner Gesamtheit sprechen auch Kiebel et al. von einer funktionellen Organisation entlang eines rostro-caudalen

Gradienten [66]. Dabei weist ihr Modell entscheidende Ähnlichkeiten zum Informations-Kaskaden-Modell von Koechlin et al. auf: Neben der Verschachtelung der Hierarchie-level („nested“) und der Lokalisation des höchsten Kontrolllevels im anterioren PFC, ist auch für Kiebel et al. der Zeitaspekt von äußerster Wichtigkeit. Überträgt man das Modell auf die aktuelle Studie, so können die zeitlichen Aspekte des Modells von Kiebel et al. im Studiendesign wiederentdeckt werden: Das Dreieck legte über eine gewisse Periode die Reiz-Aufgaben-Assoziation fest und dieser Kontext veränderte sich innerhalb eines Aufgabenblocks nicht. Der in der aktuellen Arbeit nachgewiesene kausale Zusammenhang zwischen rostraler LPFC-Region und ihrer Funktion in der komplexen kognitiven Kontrolle stimmt mit dem Modell von Kiebel et al. überein. Allerdings fehlt auch hier der Nachweis einer kausalen Verknüpfung zwischen caudaler Region und ihrer Funktion im einfachen, konkreten Kontrolllevel.

Auch die „Integrative PFC-Funktionstheorie“ nach Miller & Cohen geht von einer Lokalisation der kognitiven Kontrolle im PFC aus, dabei wird der gesamte LFC als ein Netzwerk aus zahlreichen, miteinander verbundenen Pfaden beschrieben [88]. Überträgt man dieses Modell auf das aktuelle Studiendesign, so müsste die Ausschaltung einer speziellen Region zur Beeinträchtigung der in ihr liegenden Pfade führen, die die Bearbeitung bestimmter Stimuli und ihrer entsprechenden Antworten anzeigen. Es scheint sehr unrealistisch, dass durch aIFS-Stimulation ausschließlich Pfade moduliert wurden, die für die Bearbeitung der Level-3-Aufgaben notwendig waren, zumal Miller & Cohen selbst davon ausgehen, dass sämtliche Pfade miteinander in Verbindung stehen und über „Feedback-Pfade“ Einfluss auf entferntere, nicht-benachbarte Hirnstrukturen genommen werden kann. Folglich müsste die Ausschaltung einer caudal lokalisierten LFC-Region über multiple Verbindungen zwischen den einzelnen Pfaden ebenfalls zu einer Beeinträchtigung der komplexen Aufgaben führen. Laut Modell hätte also stets eine Beeinträchtigung im höchsten Kontrolllevel auftreten müssen, unabhängig von der ausgeschalteten Region. Diese Theorie kann durch die aktuellen Ergebnisse nicht weiter unterstützt werden.

4.6 Schlussfolgerungen

In der aktuellen Studie konnte gezeigt werden, dass unterschiedliche kognitive Kontrolllevel unterschiedliche LFC-Regionen beschäftigen. Es wurde deutlich, dass die komplexe kognitive Kontrolle bzw. ihre komplexen Kontrollrepräsentationen im rostralen Frontalcortex, der hier in Form des aIFS getestet wurde, lokalisiert sind.

Besonders hervorzuheben ist dabei, dass (entgegen der bisher durchgeführten Studien) nicht nur eine Korrelation von Region und Funktion, sondern der *kausale* Zusammenhang zwischen rostralem LPFC und seiner Funktion in der komplexen kognitiven

Kontrolle dargestellt werden konnte. Das Ergebnis trägt zur weiteren Aufklärung der neuroanatomischen LFC-Architektur und der funktionellen Organisationsstruktur bei.

4.7 Ausblick

4.7.1 Resultierende TMS-Experimente

Wie Petrides nachweisen konnte, kann von der anterioren PFC-Region noch zusätzlich der frontopolare Cortex (FPC) als rostralste Region anatomisch abgegrenzt werden [105]. Zudem konnten mehrere funktionelle Studien eine erhöhte Aktivierung während der Koordination und Verknüpfung abstrakter Informationen nachweisen [33, 35, 36, 95, 111]. Eine Funktion in der kognitiven Kontrolle scheint daher wahrscheinlich.

Auch in einigen der hier dargestellten Modelle zum frontalen Cortex wird explizit auf die Abgrenzung des FPC eingegangen. So sprechen Koechlin & Summerfield dem FPC eine entscheidende Rolle in der Verzweigungs-Kontrolle, dem höchsten kognitiven Kontrolllevel, zu [72]. Verzweigungs-Kontrolle meint die Fähigkeit, je nach Priorität zwischen einzelnen Aufgaben zu wechseln, d.h. eine Aufgabe zu unterbrechen, während eine andere Aufgabe bearbeitet wird und die Rückkehr zu der pausierten Aufgabe, sobald die andere beendet wurde. Diese Kontrollform könne somit als Basis für die gleichzeitige Beschäftigung mit mehreren Aufgaben gelten. Der FPC sei dabei während der Aufrechterhaltung von Informationen aktiv, die aktuell nicht für die Aufgabenbearbeitung notwendig sind, die jedoch in naher Zukunft wieder relevant werden könnten. Auch Badre & D'Esposito konnten zeigen, dass der FPC immer dann aktiv wird, wenn Abläufe integriert bzw. wenn zwei Aufgaben parallel koordiniert werden sollen und wenn ein Wechsel zwischen zwei Aufgabenbereichen nötig wird („Meta-Level Control Processing“) [6].

Die bisherigen Vermutungen zur rostralsten PFC-Region basieren hauptsächlich auf fMRT-Studien, die lediglich eine Korrelation von Region und Funktion darstellen. Da in der aktuellen Studie gezeigt werden konnte, dass die transkranielle Magnetstimulation grundsätzlich Effekte in Hirnregionen erzielen kann, könnten zukünftige TMS-Studien dementsprechend beim Nachweis eines kausalen Zusammenhangs zwischen FPC und vermuteter Funktion weiterhelfen.

Die Überprüfung des kausalen Zusammenhangs zwischen einer bestimmten Region und ihrer Funktion kann weiter fortgeführt werden. Beispielsweise beschreiben Koechlin & Jubault das Broca-Areal (BCA) als ein weiteres spezialisiertes Exekutivsystem, das hierarchisch strukturierte Verhaltensweisen prozessiert, wobei jedoch die zeitlichen Beziehungen unberücksichtigt bleiben [71]. Folglich könne eine fundamentale Trennung zwischen den präfrontalen Exekutivsystemen erfolgen (zeitliche Dimension versus hie-

rarchische Verhaltensorganisation). Sowohl Koechlin & Jubault [71] als auch Bookheimer [14] gehen davon aus, dass das BCA selbst ebenfalls hierarchisch organisiert ist. Dabei seien posteriore Anteile für die phonologische Prozessierung und anteriore Anteile für komplexere syntaktische und semantische Prozessierung zuständig [14]. Parallel dazu wird eine Vielzahl weiterer Funktionen des Broca-Areals diskutiert (Sprachprozessierung [38, 85], Aufgaben-Abfolgen-Lernen [69] und Beteiligung bei Aufgabenwechseln [40, 73]).

Auch der inferior-frontalen Junction-Area (IFJ) wird eine entscheidende Rolle in der Kognition zugeschrieben [17, 37]. Laut Brass et al. ist die IFJ optimal positioniert, um Informationen von Prämotorik, Sprachregion und Arbeitsspeicher (Working Memory) zu integrieren [17]. Zudem sei sie während Reorientierungs- und Aktualisierungsprozessen aktiv [37, 122] und somit zum Erkennen verhaltensrelevanter Stimuli prädestiniert [80]. Es konnte gezeigt werden, dass die IFJ stets aktiv ist, wenn ein hohes Maß an Kontrolle über potentielle Störfaktoren benötigt wird (z.B. Stroop Task, Aufgabenwechsel [37], Aufgabenvorbereitung [16]). Dabei zeigte sich die IFJ aktiver während der Bearbeitung von Switch-Aufgaben im Vergleich zu Repeat-Aufgaben [127]. Zudem konnten Roth et al. zeigen, dass die in der IFJ enthaltenen Regionen für transiente bzw. erhaltene Aktivität nur leicht überlappen [122], dementsprechend sollte diskutiert werden, ob die IFJ eine eigene funktionelle Topographie enthält.

Die transkranielle Magnetstimulation stellt ein geeignetes Werkzeug dar, um solche und ähnliche Vermutungen kausal zu bestätigen oder abzulehnen.

4.7.2 Kognitive Kontrolle und Motivation (OFC)

Weiterhin wird durch die aktuelle Arbeit die Frage nach einem Zusammenhang zwischen kognitiver Kontrolle und Motivation aufgeworfen (vgl. Kapitel 2.4, Seite 28 & Kapitel 4.2.1, Seite 54 & Kapitel 4.3.4, Seite 61). Laut bisherigen Studienergebnissen scheint der orbitofrontale Cortex aktiv in die Emotions- und Motivationskontrolle involviert zu sein [88, 105, 113]. Forscher vermuten eine funktionelle Trennung innerhalb des OFC [55, 118], bei der anteriore Anteile während der Exposition neuer Informationen und posteriore Anteile bei der Präsentation von Stimuli, die die Erwartungen verletzen bzw. als unangenehm empfunden werden, aktiv sind [105, 143]. Bisher blieb jedoch völlig unklar, ob der OFC *essentiell* für diese Funktionen ist, oder lediglich *modulierend* einwirkt. Zukünftige TMS-Experimente könnten sich hervorragend für diese Fragestellung eignen: Nach Stimulation des OFC und einer Kontrollregion könnten Konsequenzen im Hinblick auf die Motivation getestet und funktionelle Rückschlüsse gezogen werden.

4.7.3 Vergleich der Hemisphären

Der Großteil der bisher durchgeführten Studien zum LFC und seiner funktionellen Organisation fokussiert sich auf die linke Hemisphäre. Im Gegensatz dazu ist zur Struktur und Organisation der rechten Hemisphäre bzw. des rechten LFC bedeutend weniger bekannt. Bisher blieb z.B. vollkommen unklar, inwieweit unterschiedliche Funktionen im rechten LFC zu einer Einteilung in verschiedene funktionelle Subregionen führen können [80]. Auch die in der vorliegenden Arbeit zitierten Studien zum frontalen Cortex konnten ihre Hauptergebnisse meist nur für die linke Hemisphäre darstellen. So weisen zum Beispiel Bahlmann et al. in ihrer Studie darauf hin, dass sich die Aktivität im LFC für alle Level der kognitiven Kontrolle auf die linke Hemisphäre beschränkt [7]. Im Gegensatz dazu finden sich bei einem Teil der zitierten Studien aber auch explizite Hinweise zur rechten Hemisphäre. So konnten Crittenden & Duncan in ihrer Kognitionsstudie eine deutliche „Lateralization of Function“ zum rechts-anterioren PFC darstellen [30].

Darüber hinaus gibt es bedenkenswerte Theorien zur funktionellen Zweiteilung der Hemisphären, wie beispielsweise Braver et al. [19] sie beschrieben: Bei einem Aufgabenwechsel zeigten sich der links-laterale PFC und der links-superiore Parietalcortex (VLPFC, DLPFC) überwiegend transient und aufgabenspezifisch aktiv. Dagegen zeigte sich der rechts-anteriore PFC bei einem Aufgabenwechsel permanent und aufgabenun-spezifisch aktiv, um ein hohes kognitives Kontrolllevel über längere Zeit zu erhalten. Weiterhin wird eine Reihe weiterer Funktionen des rechts-anterioren PFC diskutiert (anhaltende Aufmerksamkeitsfunktionen [107], prospective memory [25], episodische Abfrage [74], subgoal processing [18], Planung [9] und Aufgabenbearbeitung mit Erhaltung hoher Aktivität [28, 126]).

Überdies wird von einer funktionellen Trennung zwischen dem rechten und linken mid-VLPFC ausgegangen, wobei der aktive nonverbale Erinnerungsabruf dem rechten und der Abruf verbaler, episodischer und semantischer Informationen dem linken mid-VLPFC zugeschrieben wird [75, 100, 102, 106]. Auch Levy & Wagner [80] gehen von einer funktionellen Hemisphären-Trennung aus und unterteilen den rechten VLPFC in weitere, funktionell heterogene Subregionen (posteriorer VLPFC = Aktualisierung von Aktionsplänen; mid-VLPFC = Reorientierung bei Situationsungewissheit). Darüber hinaus weisen Baier et al. [8] explizit darauf hin, dass es einen Unterschied mache, ob Läsionen in der rechten oder linken Hemisphäre lokalisiert sind. So führe beispielsweise eine Läsion im rechten PFC zu einer beeinträchtigten Merkfähigkeit mehrerer Informationen gleichzeitig, während bei einer Läsion links die Trennung zwischen relevanten und irrelevanten Informationen gestört sei.

Im Gegensatz dazu konnten Badre & D’Esposito den PFC bei vielen ihrer Probanden als symmetrisch bilateral aktiv darstellen [4]. Stewart & Walsh versuchten den Diskurs zu konkretisieren: Sie behaupten, dass Brain-Imaging-Studien meist beide Hemisphären aktiv darstellen und dass - im Gegensatz zu den Ergebnissen von Baier et al. - in Läsionsstudien oft *nur* ein Schaden in der linken Hemisphäre ein Defizit auslöst [134]. Des Weiteren wird vermutet, dass die Stimulation der rechten Hemisphäre zu einer Enthemmung der linken und somit zu einer verbesserten Performance führe [123]. Auch hier kann abermals die Frage nach Korrelation versus Kausalität gestellt werden. Es bedarf weiterer Studien, die beispielsweise eine identische PFC-Region (z.B. aIFS) der rechten und linken Hemisphäre nacheinander und im direkten Vergleich ausschalten, um Aufschlüsse darüber zu bekommen, ob eine Seite die andere beeinflussen kann, oder ob gewisse Abhängigkeiten zwischen den beiden Hemisphären vorliegen. Weiterhin könnten Studien interessant sein, die Effekte einer parallelen TMS-Stimulation untersuchen, d.h. wenn zwei Regionen zeitgleich ausgeschaltet werden.

4.7.4 Neue Technologie

Der Einsatz transkranieller Magnetstimulation in der Therapie und Forschung ist in den letzten 20 Jahren deutlich angestiegen, die klinische Relevanz wird sehr hoch eingeschätzt [121]. Schon heute wird die TMS als Therapieverfahren in kleinen Patientengruppen zu Studienzwecken eingesetzt. Beispielsweise erhoffen sich Forscher und Mediziner durch den Einsatz neue Möglichkeiten der Depressionstherapie [54, 67, 136] oder auch in der Wiederherstellung der Hirnfunktionen bei Patienten nach einem Schlaganfall [134]. Wie erste klinische Studien bereits zeigten, können zum Beispiel auch Symptome bei einem Neglect durch Stimulation der gesunden Seite verringert werden [20].

Bis zu einem breiten, gesicherten therapeutischen Einsatz ist es noch ein weiter Weg. Die aktuell vorliegende Studie kann unter anderem auch zur Aufklärung der TMS-Effekte beitragen. So konnten beispielsweise signifikante Unterschiede zwischen den im Vorfeld des Experiments bestimmten, individuellen Ruhemotorschwellen dargestellt werden (vgl. Kapitel 3.2.2, Seite 44). Es scheint, als würden die einzelnen Probanden unterschiedlich sensitiv auf die Stimulation reagieren.

Bis heute blieb größtenteils unklar, inwieweit Änderungen in Anatomie, Gewebe und elektromagnetischen Eigenschaften den TMS-induzierten Strom verändern können. Rossi et al. gehen davon aus, dass die Effektivität vom Status neuronaler Aktivierung abhängig ist. Die neuronale Aktivierung könne dabei durch das Probandenalter, den Menstruationszyklus, die aktuelle Stimmung, Schlafmangel, Substanzabusus, Schädeldicke und Aktivitäten des Probanden vor der Stimulation beeinflusst werden [121].

Um die klinische Anwendung weiter optimieren zu können, bedarf es weiterer Studien, die sich dieser interindividuellen Stimulationsunterschiede annehmen und eventuelle Abhängigkeiten bzw. Verknüpfungen nachweisen.

Das TMS-Verfahren bzw. die TMS-Technik selbst befinden sich zudem in ständiger Verbesserung. Mittlerweile gibt es zum Beispiel weiterentwickelte Robotersysteme, die den Andruck der Spule am Kopf selbstständig, objektiv und präzise messen können, wodurch wiederholt mit exakt gleichem Andruck stimuliert werden kann. Die Andruck-Messung ist also nicht länger - wie in der aktuellen Studie - vom subjektiven Empfinden des Probanden abhängig. Die durch ungleichmäßigen Andruck entstehenden Unterschiede in der Stärke des elektrischen Felds und somit unterschiedlich starke Stimulationseffekte können so vermieden werden.

Darüber hinaus gibt es weitere Kamerasysteme (z.B. Microsoft Kinect), die durchaus für den Einsatz in TMS-Experimenten geeignet wären. Die Benutzung des in der aktuellen Studie verwendeten Stirnbands wäre dadurch hinfällig und die mit dem Band verbundenen Risiken des Verrutschens wären somit umgangen. Außerdem können neuere Kamerasysteme weitere Schlüsselpunkte (auch Augenbrauen, Augen, etc.) abscannen, sodass ein exakterer Zusammenhang zwischen virtuellen Bilddaten und realen Raumpunkten hergestellt werden kann.

Trotz vieler aufgezeigter Schwierigkeiten, aber gerade aufgrund diverser Optimierungsmöglichkeiten, stellt die TMS ein vielversprechendes und zukunftsorientiertes Verfahren für Therapie und Forschung dar.

5 Zusammenfassung

Die kognitive Kontrolle beschreibt die Fähigkeit der flexiblen und vorausschauenden Koordination von Verhalten und Denken in Abhängigkeit der individuellen Ziele und des Situationskontexts. Sie wird vor allem im präfrontalen Cortex (PFC) des Großhirns vermutet. Zahlreiche Modelle gehen von einer funktionellen Organisation des lateralen frontalen Cortex (LFC), einschließlich des PFC, entlang einer rostro-caudalen Achse aus, wobei die caudalen Regionen für die Verarbeitung konkreter Informationen und die rostralen Anteile für komplexe, zusammenhängende Sachverhalte (komplexe Kognition) essentiell sind. Die bisherige Kognitionsforschung beruht auf der Grundlage funktionaler Bildgebung und kann somit lediglich korrelativ *darstellen*, welche Regionen während einer bestimmten Aufgabe aktiv sind. Die Unabdingbarkeit einer spezifischen Region in einer speziellen Aufgabe mit bestimmter Anforderung an die Kognition konnte bislang nicht nachgewiesen werden.

In der aktuellen Studie wurde die transkranielle Magnetstimulation (TMS) eingesetzt, bei der noninvasiv zeitlich begrenzte „virtuelle Hirnläsionen“ in die aktiven LFC-Regionen eingebracht wurden, um *kausale* Zusammenhänge zwischen der jeweils ausgeschalteten Region und ihrer vermeintlichen Funktion im kognitiven Kontrollprozess nachzuweisen.

Insgesamt nahmen 24 gesunde Probanden an der Studie teil. Die im Vorfeld definierten Regionen (rostral, caudal und Kontrollregion) wurden isoliert ausgeschaltet, direkt im Anschluss sollten jeweils drei Aufgabentypen unterschiedlicher Komplexität mit unterschiedlichem Anspruch an die kognitive Kontrolle gelöst werden. Zusätzlich wurde berücksichtigt, ob auf eine Aufgabe derselbe Aufgabentypus folgte (Repeat Trial) oder ob anschließend eine Aufgabe anderer Komplexität bearbeitet werden sollte (Switch Trial) und wie komplex dieser Aufgabenwechsel war (einfach, komplex).

Es konnte gezeigt werden, dass die Probanden im komplexesten Aufgabentyp nach Ausschaltung der rostralen LFC-Region signifikant mehr Fehler machten, als nach Ausschaltung der caudalen LFC-Region. Zudem führte ausschließlich die Ausschaltung der rostralen Region zu einer Beeinträchtigung während der komplexen Switch Trials. Folglich kann davon ausgegangen werden, dass unterschiedliche kognitive Kontrolllevel grundsätzlich unterschiedliche LFC-Regionen beschäftigen.

Da durch die Ausschaltung der rostralen LFC-Region der rostrale PFC impliziert ist, erlaubt das Ergebnis insbesondere neue Einsichten in den funktionellen Beitrag des

rostralen PFC zur zielorientierten Verhaltenskontrolle: Es kann als Beweis für dessen kausale Rolle in komplexesten kognitiven Aufgaben gewertet werden. Das Ergebnis trägt entscheidend zur weiteren Aufklärung der neuroanatomischen Architektur und der funktionellen Organisationsstruktur des gesamten LFC bei. Die vorliegende Studie kann als logische Weiterentwicklung rein darstellender LFC-Untersuchungen gelten.

6 Literaturverzeichnis

- [1] Allport DA, Styles EA, Hsieh S (1994): Shifting intentional set: Exploring the dynamic control of tasks. In: Umiltà C, Moscovitch M (Hrsg.): Attention and Performance XV: Conscious and nonconscious information processing. The MIT Press, Cambridge, 421-452.
- [2] Amunts K, Lepage C, Borgeat L, Mohlberg H, Dickscheid T, Rousseau ME, Bludau S, Bazin PL, Lewis LB, Oros-Peusquens AM, Shah NJ, Lippert T, Zilles K, Evans AC (2013): BigBrain: An Ultrahigh-Resolution 3D Human Brain Model. *Science*, 340, 1472-1475. Doi: 10.1126/science.1235381.
- [3] Asaad WF, Rainer G, Miller EK (1998): Neural activity in the primate prefrontal cortex during associative learning. *Neuron*, 21, 1399-1407.
- [4] Badre D, D'Esposito M (2007): Functional Magnetic Resonance Imaging Evidence for a Hierarchical Organization of the Prefrontal Cortex. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 19, 2082-2099. Doi: 10.1162/jocn.2007.19.12.2082.
- [5] Badre D, Hoffman J, Cooney JW, D'Esposito M (2009a): Hierarchical cognitive control deficits following damage to the human frontal lobe. *Nature Neuroscience*, 12, 515-522. Doi: 10.1038/nn.2277.
- [6] Badre D, D'Esposito M (2009b): Is the rostro-caudal axis of the frontal lobe hierarchical? *Nature Reviews Neuroscience*, 10, 659-669. Doi: 10.1038/nrn2667.
- [7] Bahlmann J, Blumenfeld RS, D'Esposito M (2014): The Rostro-Caudal Axis of Frontal Cortex is Sensitive to the Domain of Stimulus Information. *Cerebral Cortex*. Doi: 10.1093/cercor/bht419.
- [8] Baier B, Karnath HO, Dieterich M, Birklein F, Heinze C, Müller NG (2010): Keeping Memory Clear and Stable – The Contribution of Human Basal Ganglia and Prefrontal Cortex to Working Memory. *The Journal of Neuroscience*, 30, 9788-9792. Doi: 10.1523/JNEUROSCI.1513-10.2010.
- [9] Baker SC, Rogers RD, Owen AM, Frith CD, Dolan RJ, Frackowiak RS, Robbins TW (1996): Neural systems engaged by planning: A PET study of the Tower of London task. *Neuropsychologia*, 34, 515-526.
- [10] Barker AT, Jalinous R, Freeston IL (1985): Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *The Lancet*, 1, 1106-1107.

- [11] Barker AT (1999): The history and basic principles of magnetic nerve stimulation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 51, 3-21.
- [12] Bhatia KP, Marsden CD (1994): The behavioural and motor consequences of focal lesions of the basal ganglia in man. *Brain*, 117, 859-876.
- [13] Blumenfeld RS, Nomura EM, Gratton C, D'Esposito M (2013): Lateral Prefrontal Cortex is Organized into Parallel Dorsal and Ventral Streams Along the Rostro-Caudal Axis. *Cerebral Cortex*, 23, 2457-2466. Doi: 10.1093/cercor/bhs223.
- [14] Bookheimer S (2002): Functional MRI of language: new approaches to understanding the cortical organization of semantic processing. *Annual Review of Neuroscience*, 25, 151-188.
- [15] Botvinick MM (2008): Hierarchical models of behavior and prefrontal function. *Trends in Cognitive Sciences*, 12, 201-208. Doi: 10.1016/j.tics.2008.02.009.
- [16] Brass M, von Cramon DY (2004): Selection for cognitive control: a functional magnetic resonance imaging study on the selection of task-relevant information. *The Journal of Neuroscience*, 24, 8847-8852.
- [17] Brass M, Derrfuss J, Forstmann B, von Cramon DY (2005): The role of the inferior frontal junction area in cognitive control. *Trends in Cognitive Sciences*, 9, 314-316. Doi: 10.1016/j.tics.2005.05.001.
- [18] Braver TS, Bongiolatti SR (2002): The role of the frontopolar cortex in subgoal processing during working memory. *NeuroImage*, 15, 523-536.
- [19] Braver TS, Reynolds JR, Donaldson DI (2003): Neural Mechanisms of Transient and Sustained Cognitive Control during Task Switching. *Neuron*, 39, 713-726.
- [20] Brighina F, Bisiach E, Oliveri M, Piazza A, La Bua V, Daniele O, Fierro B (2003): 1 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation of the unaffected hemisphere ameliorates contralesional visuospatial neglect in humans. *Neuroscience letters*, 336, 131-133.
- [21] Brodmann K (1909): *Vergleichende Lokalisationslehre der Großhirnrinde - in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues*. Verlag von Johann Ambrosius Barth, Leipzig.
- [22] Brodmann K (1912): Neuere Ergebnisse über die vergleichende histologische Lokalisation der Großhirnrinde mit besonderer Berücksichtigung des Stirnhirns. *Anatomischer Anzeiger (Suppl.)*, 41, 157-216.
- [23] Brown JW, Bullock D, Grossberg S (2004): How laminar frontal cortex and basal ganglia circuits interact to control planned and reactive saccades. *Neural networks*, 17, 471-510.

- [24] Bunge SA (2004): How we use rules to select actions: a review of evidence from cognitive neuroscience. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*, 4, 564-579.
- [25] Burgess PW, Quayle A, Frith CD (2001): Brain regions involved in prospective memory as determined by positron emission tomography. *Neuropsychologia*, 39, 545-555.
- [26] Chen CH, Gutierrez ED, Thompson W, Panizzon MS, Jernigan TL, Eyler LT, Fennema-Notestine C, Jak AJ, Neale MC, Franz CE, Lyons MJ, Grant MD, Fischl B, Seidman LJ, Tsuang MT, Kremen WS, Dale AM (2012): Hierarchical Genetic Organization of Human Cortical Surface Area. *Science*, 335, 1634-1636. Doi: 10.1126/science.1215330.
- [27] Chen R, Classen J, Gerloff C, Celnik P, Wassermann EM, Hallett M, Cohen LG (1997): Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology*, 48, 1398-1403.
- [28] Christoff K, Gabrieli JDE (2000): The frontopolar cortex and human cognition: Evidence for a rostrocaudal hierarchical organization within the human prefrontal cortex. *Psychobiology*, 28, 168-186.
- [29] Cole MW, Reynolds JR, Power JD, Repovs G, Anticevic A, Braver TS (2013): Multi-task connectivity reveals flexible hubs for adaptive task control. *Nature Neuroscience*, 16, 1348-1355. Doi: 10.1038/nn.3470.
- [30] Crittenden BM, Duncan J (2014): Task Difficulty Manipulation Reveals Multiple Demand Activity but no Frontal Lobe Hierarchy. *Cerebral Cortex*, 24, 532-540. Doi: 10.1093/cercor/bhs333.
- [31] Crivellato E, Ribatti D (2007): Soul, mind, brain: Greek philosophy and the birth of neuroscience. *Brain Research Bulletin*, 71, 327-336.
- [32] Cruz-Rizzolo RJ, De Lima MA, Ervolino E, de Oliveira JA, Casatti CA (2011): Cyto-, myelo- and chemoarchitecture of the prefrontal cortex of the Cebus monkey. *BMC Neuroscience*, 12. Doi: 10.1186/1471-2202-12-6.
- [33] Curtis CE, D'Esposito M (2003): Persistent activity in the prefrontal cortex during working memory. *Trends in Cognitive Sciences*, 7, 415-423.
- [34] De Jong R (2000): An intention-activation account of residual switch costs. In: Monsell S, Driver J (Hrsg.): *Control of Cognitive Processes: Attention and Performance XVIII*. The MIT Press, Cambridge, 357-376.
- [35] De Pisapia N, Slomski JA, Braver TS (2007): Functional specializations in lateral prefrontal cortex associated with the integration and segregation of information in working memory. *Cerebral Cortex*, 17, 993-1006.
- [36] De Pisapia N, Sandrini M, Braver TS, Cattaneo L (2012): Integration in working memory: a magnetic stimulation study on the role of left anterior prefrontal cortex. *PloS ONE*. 7: e43731. Doi: 10.1371/journal.pone.0043731.

- [37] Derrfuss J, Brass M, von Cramon DY (2004): Cognitive control in the posterior frontolateral cortex: Evidence from common activations in task coordination, interference control, and working memory. *NeuroImage*, 23, 604-612.
- [38] Dominey PF, Hoen M, Blanc JM, Lelekov-Boissard T (2003): Neurological basis of language and sequential cognition: evidence from simulation, aphasia, and ERP studies. *Brain and Language*, 86, 207-225.
- [39] Doty RW (2007): Alkmaion's discovery that brain creates mind: a revolution in human knowledge comparable to that of Copernicus and of Darwin. *Neuroscience*, 147, 561-568.
- [40] Dove A, Pollmann S, Schubert T, Wiggins CJ, von Cramon DY (2000): Prefrontal cortex activation in task switching: an event-related fMRI study. *Brain Research. Cognitive Brain Research*, 9, 103-109.
- [41] Duncan J (2010): The multiple-demand (MD) system of the primate brain: mental programs for intelligent behaviour. *Trends in Cognitive Sciences*, 14, 172-179. Doi: 10.1016/j.tics.2010.01.004.
- [42] Ekman M, Derrfuss J, Tittgemeyer M, Fiebach CJ (2012): Predicting errors from reconfiguration patterns in human brain networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109, 16714-16719. Doi: 10.1073/pnas.1207523109.
- [43] Finger S (2001): *Origins of Neuroscience: A History of Explorations into Brain Function*. Oxford University Press, Oxford.
- [44] Finger S (2004): *Minds behind the Brain: A History of the Pioneers and Their Discoveries*. Oxford University Press, Oxford.
- [45] Fischl B, Rajendran N, Busa E, Augustinack J, Hinds O, Yeo BT, Mohlberg H, Amunts K, Zilles K (2008): Cortical Folding Patterns and Predicting Cytoarchitecture. *Cerebral Cortex*, 18, 1973-1980. Doi: 10.1093/cercor/bhm225.
- [46] Fitzgerald PB, Hoy K, McQueen S, Maller JJ, Herring S, Segrave R, Bailey M, Been G, Kulkarni J, Daskalakis ZJ (2009): A randomized trial of rTMS targeted with MRI based neuro-navigation in treatment-resistant depression. *Neuropsychopharmacology*, 34, 1255-1262. Doi: 10.1038/npp.2008.233.
- [47] Förstl H (2002): Historische Konzepte der Frontalhirnfunktionen und -erkrankungen. In: Förstl H (Hrsg.): *Frontalhirn. Funktionen und Erkrankungen*. Springer-Verlag, Berlin, Kapitel 1, 3-15.
- [48] Forstmann BU, Brass M, Koch I, von Cramon DY (2005): Internally generated and directly cued task sets: an investigation with fMRI. *Neuropsychologia*, 43, 943-952. Doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2004.08.008.
- [49] Frank MJ, Loughry B, O'Reilly RC (2001): Interactions between frontal cortex and basal ganglia in working memory: a computational model. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*, 1, 137-160.

- [50] Frank MJ (2005): Dynamic dopamine modulation in the basal ganglia: a neurocomputational account of cognitive deficits in medicated and nonmedicated Parkinsonism. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 17, 51-72.
- [51] Frank MJ, Badre D (2011): Mechanisms of Hierarchical Reinforcement Learning in Corticostriatal Circuits 1: Computational Analysis. *Cerebral Cortex*, 22, 509-526. Doi: 10.1093/cercor/bhr114.
- [52] Fuster JM (1989): *The Prefrontal Cortex*. Second Edition, Raven Press, New York.
- [53] Fuster JM (2004): Upper processing stages of the perception-action cycle. *Trends in Cognitive Sciences*, 8, 143-145.
- [54] George MS, Wassermann EM, Williams WA, Steppel J, Pascual-Leone A, Basser P, Hallett M, Post RM (1996): Changes in mood and hormone levels after rapid-rate transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the prefrontal cortex. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 8, 172-180.
- [55] Gilbert SJ, Spengler S, Simons JS, Frith CD, Burgess PW (2006): Differential functions of lateral and medial rostral prefrontal cortex (area 10) revealed by brain-behavior associations. *Cerebral Cortex*, 16, 1783-1789.
- [56] Goodale MA, Milner AD (1992): Separate visual pathways for perception and action. *Trends in Neurosciences*, 15, 20-25.
- [57] Grafman J (2002): The structured event complex and the human prefrontal cortex. In: Stuss DT, Knight RT (Hrsg.): *Principles of Frontal Lobe Function*. Oxford University Press, Oxford, 292-310.
- [58] Groppa S, Oliviero A, Eisen A, Quartarone A, Cohen LG, Mall V, Kaelin-Lang A, Mima T, Rossi S, Thickbroom GW, Rossini PM, Ziemann U, Valls-Solé J, Siebner HR (2012): A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: Report of an IFCN committee. *Clinical Neurophysiology*, 123, 858-882. Doi: 10.1016/j.clinph.2012.01.010.
- [59] Gruber O, Arendt T, von Cramon DY (2002): Neurobiologische Grundlagen der Stirnhirnfunktion. In: Förstl H (Hrsg.): *Frontalhirn. Funktionen und Erkrankungen*. Springer-Verlag, Berlin, Kapitel 2, 21-47.
- [60] Gurney K, Prescott TJ, Redgrave P (2001): A computational model of action selection in the basal ganglia. I. A new functional anatomy. *Biological Cybernetics*, 84, 401-410.
- [61] Haynes WI, Haber SN (2013): The organization of prefrontal-subthalamic inputs in primates provides an anatomical substrate for both functional specificity and integration: implications for basal ganglia models and deep brain stimulation. *The Journal of Neuroscience*, 33, 4804-4814. Doi: 10.1523/JNEUROSCI.4674-12.2013.

- [62] Hazy TE, Frank MJ, O'Reilly RC (2006): Banishing the homunculus: making working memory work. *Neuroscience*, 139, 105-118. Doi: 10.1016/j.neuroscience.2005.04.067.
- [63] Hazy TE, Frank MJ, O'Reilly RC (2007): Towards an executive without a homunculus: computational models of the prefrontal cortex/ basal ganglia system. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 362, 1601-1613. Doi: 10.1098/rstb.2007.2055.
- [64] Huang YZ, Sommer M, Thickbroom G, Hamada M, Pascual-Leonne A, Paulus W, Classen J, Peterchev AV, Zangen A, Ugawa Y (2009): Consensus: New methodologies for brain stimulation. *Brain Stimulation*, 2, 2-13. Doi: 10.1016/j.brs.2008.09.007.
- [65] Jalinous R (1991): Technical and practical aspects of magnetic nerve stimulation. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 8, 10-25.
- [66] Kiebel SJ, Daunizeau J, Friston KJ (2008): A Hierarchy of Time-Scales and the Brain. *PLoS Computational Biology*, 4, e1000209. Doi: 10.1371/journal.pcbi.1000209.
- [67] Klein E, Kreinin I, Chistyakov A, Koren D, Mecz L, Marmur S, Ben-Shachar D, Feinsod M (1999): Therapeutic efficacy of right prefrontal slow repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: a double-blind controlled study. *Archives of General Psychiatry*, 56, 315-320.
- [68] Koechlin E, Basso G, Pietrini P, Panzer S, Grafman J (1999): The role of the anterior prefrontal cortex in human cognition. *Nature*, 399, 148-151. Doi: 10.1038/20178.
- [69] Koechlin E, Danek A, Burnod Y, Grafman J (2002): Medial prefrontal and subcortical mechanisms underlying the acquisition of motor and cognitive action sequences in humans. *Neuron*, 35, 371-381.
- [70] Koechlin E, Ody C, Kouneiher F (2003): The Architecture of Cognitive Control in the Human Prefrontal Cortex. *Science*, 302, 1181-1185. Doi: 10.1126/science.1088545.
- [71] Koechlin E, Jubault T (2006): Broca's Area and the Hierarchical Organization of Human Behavior. *Neuron*, 50, 963-974. Doi: 10.1016/j.neuron.2006.05.017.
- [72] Koechlin E, Summerfield C (2007): An information theoretical approach to prefrontal executive function. *Trends in Cognitive Sciences*, 11, 229-235. Doi: 10.1016/j.tics.2007.04.005.
- [73] Konishi S, Nakajima K, Uchida I, Kameyama M, Nakahara K, Sekihara K, Miyashita Y (1998): Transient activation of inferior prefrontal cortex during cognitive set shifting. *Nature Neuroscience*, 1, 80-84. Doi: 10.1038/283.

- [74] Konishi S, Wheeler ME, Donaldson DI, Buckner RL (2000): Neural correlates of episodic retrieval success. *NeuroImage*, 12, 276-286.
- [75] Kostopoulos P, Petrides M (2003): The mid-ventrolateral prefrontal cortex: insights into its role in memory retrieval. *The European Journal of Neuroscience*, 17, 1489-1497.
- [76] Kounieher F, Charron S, Koechlin E (2009): Motivation and cognitive control in the human prefrontal cortex. *Nature Neuroscience*, 12, 939-945. Doi: 10.1038/nn.2321.
- [77] Krawczyk DC, McClelland MM, Donovan CM (2010): A hierarchy for relational reasoning in the prefrontal cortex. *Cortex*, 47, 588-597. Doi: 10.1016/j.cortex.2010.04.008.
- [78] Kray J, Lindenberger U (2000): Adult age differences in task switching. *Psychology and Aging*, 15, 126-147. Doi: 10.1037/0882-7974.15.1.126.
- [79] Lashley KS (1951): The problem of serial order in behavior. In: Jeffress LA (Hrsg.): *Cerebral Mechanisms in Behavior: The Hixon Symposium*. Wiley, New York, 112-136.
- [80] Levy BJ, Wagner AD (2011): Cognitive control and right ventrolateral prefrontal cortex: reflexive reorienting, motor inhibition, and action updating. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1224, 40-62. Doi: 10.1111/j.1749-6632.2011.05958.x.
- [81] Lhermitte F (1986): Human autonomy and the frontal lobes. Part II: Patient behavior in complex and social situations: the “environmental dependency syndrome”. *Annals of Neurology*, 19, 335-343.
- [82] Lippert H (2003): *Lehrbuch Anatomie*. 6. Auflage, Urban und Fischer Verlag (Elsevier GmbH), München.
- [83] Liu H, Qin W, Li W, Fan L, Wang J, Jiang T, Yu C (2013): Connectivity-Based Parcellation of the Human Frontal Pole with Diffusion Tensor Imaging. *The Journal of Neuroscience*, 33, 6782-6790. Doi: 10.1523/JNEUROSCI.4882-12.2013.
- [84] Lombardi WJ, Gross RE, Trepanier LL, Lang AE, Lozano AM, Saint-Cyr JA (2000): Relationship of lesion location to cognitive outcome following microelectrode-guided pallidotomy for Parkinson’s disease: support for the existence of cognitive circuits in the human pallidum. *Brain*, 123, 746-758.
- [85] Martin RC (2003): Language processing: functional organization and neuro-anatomical basis. *Annual Review of Psychology*, 54, 55-89.

- [86] Mazziotta J, Toga A, Evans A, Fox P, Lancaster J, Zilles K, Woods R, Paus T, Simpson G, Pike B, Holmes C, Collins L, Thompson P, MacDonald D, Iacoboni M, Schormann T, Amunts K, Palomero-Gallagher N, Geyer S, Parsons L, Narr K, Kabani N, Le Goualher G, Boomsma D, Cannon T, Kawashima R, Mazoyer B (2001): A probabilistic atlas and reference system for the human brain: International Consortium for Brain Mapping (ICBM). *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 356, 1293-1322. Doi: 10.1098/rstb.2001.0915.
- [87] Middleton FA, Strick PL (2002): Basal-ganglia 'Projections' to the Prefrontal Cortex of the Primate. *Cerebral Cortex*, 12, 926-935.
- [88] Miller EK, Cohen JD (2001): An Integrative Theory of Prefrontal Cortex Function. *Annual Review of Neuroscience*, 24, 167-202. Doi: 10.1146/annurev.neuro.24.1.167.
- [89] Miller LJ, Myers A, Prinzi L, Mittenberg W (2009): Changes in intellectual functioning associated with normal aging. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 24, 681-688. Doi: 10.1093/arclin/acp072.
- [90] Mink JW (1996): The basal ganglia: focused selection and inhibition of competing motor programs. *Progress in Neurobiology*, 50, 381-425.
- [91] Monsell S (2003): Task switching. *Trends in Cognitive Sciences*, 7, 134-140.
- [92] Morecraft RJ, Geula C, Mesulam MM (1993): Architecture of connectivity within a cingulo-fronto-parietal neurocognitive network for directed attention. *Archives of Neurology*, 50, 279-284.
- [93] Muellbacher W, Ziemann U, Boroojerdi B, Hallett M (2000): Effects of low-frequency transcranial magnetic stimulation on motor excitability and basic motor behavior. *Clinical Neurophysiology*, 111, 1002-1007.
- [94] Nee DE, Brown JW (2012): Rostral-caudal gradients of abstraction revealed by multi-variate pattern analysis of working memory. *NeuroImage*, 63, 1285-1294. Doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.08.034.
- [95] Nee DE, Jahn A, Brown JW (2014): Prefrontal Cortex Organization: Dissociating Effects of Temporal Abstraction, Relational Abstraction, and Integration with fMRI. *Cerebral Cortex*, 24, 2377-2387. Doi: 10.1093/cercor/bht091.
- [96] O'Reilly RC, Frank MJ (2006): Making working memory work: a computational model of learning in the prefrontal cortex and basal ganglia. *Neural Computation*, 18, 283-328. Doi: 10.1162/089976606775093909.
- [97] O'Reilly RC (2010): The What and How of prefrontal cortical organization. *Trends in Neurosciences*, 33, 355-361. Doi: 10.1016/j.tins.2010.05.002.

- [98] Pauli WM, Atallah HE, O'Reilly RC (2010): Integrating what & how/where with instrumental and Pavlovian learning: A biologically-based computational model. In: Frensch PA, Schwarzer R (Hrsg.): *Cognition and Neuropsychology*, 1, Psychology Press, New York.
- [99] Penfield W (1975): *The Mystery of the Mind: A Critical Study of Consciousness and the Human Brain*. Princeton University Press, Princeton, New Jersey, Kapitel 5, 18-20.
- [100] Petrides M, Alivisatos B, Evans AC (1995): Functional activation of the human ventrolateral frontal cortex during mnemonic retrieval of verbal information. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 92, 5803-5807.
- [101] Petrides M, Pandya DN (1999): Dorsolateral prefrontal cortex: comparative cytoarchitectonic analysis in the human and the macaque brain and corticocortical connection patterns. *The European Journal of Neuroscience*, 11, 1011-1036.
- [102] Petrides M, Alivisatos B, Frey S (2002a): Differential activation of the human orbital, mid-ventrolateral, and mid-dorsolateral prefrontal cortex during the processing of visual stimuli. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99, 5649-5654.
- [103] Petrides M, Pandya DN (2002b): Comparative cytoarchitectonic analysis of the human and the macaque ventrolateral prefrontal cortex and corticocortical connection patterns in the monkey. *The European Journal of Neuroscience*, 16, 291-310.
- [104] Petrides M (2005): Lateral prefrontal cortex: architectonic and functional organization. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 360, 781-795. Doi: 10.1098/rstb.2005.1631.
- [105] Petrides M (2007): The Orbitofrontal Cortex: Novelty, Deviation from Expectation, and Memory. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1121, 33-53. Doi: 10.1196/annals.1401.035.
- [106] Poldrack RA, Wagner AD, Prull MW, Desmond JE, Glover GH, Gabrieli JD (1999): Functional specialization for semantic and phonological processing in the left inferior prefrontal cortex. *NeuroImage*, 10, 15-35.
- [107] Posner MI, Petersen SE (1990): The attention system of the human brain. *Annual Review of Neuroscience*, 13, 25-42.
- [108] Posner MI, Dehaene S (1994): Attentional networks. *Trends in Neurosciences*, 17, 75-79.

- [109] Race EA, Shanker S, Wagner AD (2009): Neural Priming in Human Frontal Cortex: Multiple Forms of Learning Reduce Demands on the Prefrontal Executive System. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 21, 1766-1781. Doi: 10.1162/jocn.2009.21132.
- [110] Race EA, Badre D, Wagner AD (2010): Multiple Forms of Learning Yield Temporally Distinct Electrophysiological Repetition Effects. *Cerebral Cortex*, 20, 1726-1738. Doi: 10.1093/cercor/bhp233.
- [111] Ramnani N, Owen AM (2004): Anterior prefrontal cortex: insights into function from anatomy and neuroimaging. *Nature Reviews Neuroscience*, 5, 184-194. Doi: 10.1038/nrn1343.
- [112] Rao SC, Rainer G, Miller EK (1997): Integration of what and where in the primate prefrontal cortex. *Science*, 276, 821-824.
- [113] Reischies FM (2002): Psychopathologie des Frontalhirns. In: Förstl H (Hrsg.): *Frontalhirn. Funktionen und Erkrankungen*. Springer-Verlag, Berlin, Kapitel 4, 91-108.
- [114] Reynolds JR, O'Reilly RC, Cohen JD, Braver TS (2012): The Function and Organization of Lateral Prefrontal Cortex: A Test of Competing Hypotheses. *PloS ONE*, 7: e30284. Doi: 10.1371/journal.pone.0030284.
- [115] Richter L (2012): Safe and clinically applicable robotized Transcranial Magnetic Stimulation. Dissertation, Lübeck.
- [116] Richter L, Trillenber P, Schweikard A, Schlaefer A (2013): Stimulus Intensity for Hand Held and Robotic Transcranial Magnetic Stimulation. *Brain Stimulation*, 6, 315-321. Doi: 10.1016/j.brs.2012.06.002.
- [117] Rogers RD, Monsell S (1995): Costs of a predictable switch between simple cognitive tasks. *Journal of Experimental Psychology: General*, 124, 207-231. Doi: 10.1037/0096-3445.124.2.207.
- [118] Rolls ET (2000): The orbitofrontal cortex and reward. *Cerebral Cortex*, 10, 284-294.
- [119] Romanski LM (2004): Domain specificity in the primate prefrontal cortex. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 4, 421-429.
- [120] Romero JR, Anshel D, Sparing R, Gangitano M, Pascual-Leone A (2002): Subthreshold low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation selectively decreases facilitation in the motor cortex. *Clinical Neurophysiology*, 113, 101-107. Doi: 10.1016/S1388-2457(01)00693-9.
- [121] Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A, The Safety of TMS Consensus Group (2009): Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clinical Neurophysiology*, 120, 2008-2039. Doi: 10.1016/j.clinph.2009.08.016.

- [122] Roth JK, Serences JT, Courtney SM (2006): Neural System for Controlling the Contents of Object Working Memory in Humans. *Cerebral Cortex*, 16, 1595-1603. Doi: 10.1093/cercor/bhj096.
- [123] Rushworth MFS, Ellison A, Walsh V (2001): Complementary localization and lateralization of orienting and motor attention. *Nature Neuroscience*, 4, 656-661. Doi: 10.1038/88492.
- [124] Rushworth MFS, Hadland KA, Paus T, Sipila PK (2002): Role of the human medial frontal cortex in task switching: A combined fMRI and TMS study. *Journal of Neurophysiology*, 87, 2577-2592.
- [125] Sakagami M, Pan X, Uttl B (2006): Behavioral inhibition and prefrontal cortex in decision-making. *Neural Networks*, 19, 1255-1265.
- [126] Sakai K, Passingham RE (2003): Prefrontal interactions reflect future task operations. *Nature Neuroscience*, 6, 75-81. Doi: 10.1038/nn987.
- [127] Sakai K (2008): Task Set and Prefrontal Cortex. *The Annual Review of Neuroscience*, 31, 219-245. Doi: 10.1146/annurev.neuro.31.060407.125642.
- [128] Sandrini M, Rossini PM, Miniussi C (2008): Lateralized contribution of prefrontal cortex in controlling task-irrelevant information during verbal and spatial working memory tasks: rTMS evidence. *Neuropsychologia*, 46, 2056-2063. Doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2008.02.003.
- [129] Sanides F (1972): Representation in the cerebral cortex and its areal lamination patterns. In: Bourne GH (Hrsg.): *The Structure and Function of the Nervous System*. Academic Press, New York, 329-453.
- [130] Schleicher A, Morosan P, Amunts K, Zilles K (2009): Quantitative architectural analysis: a new approach to cortical mapping. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 39, 1568-1581. Doi: 10.1007/s10803-009-0790-8.
- [131] Schünke M, Schulte E, Schumacher U (2009): *Prometheus: Kopf, Hals und Neuroanatomie*. 2. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
- [132] Solway A, Diuk C, Córdova N, Yee D, Barto AG, Niv Y, Botvinick MM (2014): Optimal behavioral hierarchy. *PLoS Computational Biology*, 10: e1003779. Doi: 10.1371/journal.pcbi.1003779.
- [133] Sternberg S (2004): Reaction-Time Experimentation. *Psychology* 600-301. Proseminar in Psychological Methods, Spring Semester.
- [134] Stewart L, Walsh V (2006): Transcranial Magnetic Stimulation in Human Cognition. In: Senior C, Russell T, Gazzaniga MS (Hrsg.): *Methods in Mind*. MIT Press, Cambridge, 1-26.
- [135] Tanaka D Jr. (1987): Neostriatal projections from cytoarchitectonically defined gyri in the prefrontal cortex of the dog. *The Journal of Comparative Neurology*, 261, 48-73.

- [136] Tenenback CC, Nahas Z, Speer AM, Molloy M, Stallings LE, Spicer KM, Risch SC, George MS (1999): Changes in prefrontal cortex and paralimbic activity in depression following two weeks of daily left prefrontal TMS. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 11, 426-435.
- [137] Thier P (2006): Die funktionelle Architektur des präfrontalen Kortex. In: Karnath HO, Thier P (Hrsg.): *Neuropsychologie*. 2. Auflage, Springer-Verlag, Berlin, Kapitel 43, 471-478. Doi: 10.1007/3-540-28449-4_43.
- [138] Toga AW, Thompson PM, Mori S, Amunts K, Zilles K (2006): Towards multi-modal atlases of the human brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 7, 952-966. Doi: 10.1038/nrn2012.
- [139] Ungerleider LG, Mishkin M (1982): Two cortical visual systems. In: Ingle DJ, Goodale MA, Mansfield RJW (Hrsg.): *The Analysis of Visual Behavior*. MIT Press, Cambridge, Kapitel 18, 549-586.
- [140] Venkatraman V, Rosati AG, Taren AA, Huettel SA (2009): Resolving Response, Decision, and Strategic Control: Evidence for a Functional Topography in Dorsomedial Prefrontal Cortex. *The Journal of Neuroscience*, 29, 13158-13164. Doi: 10.1523/JNEUROSCI.2708-09.2009.
- [141] Viskontas IV, Morrison RG, Holyoak KJ, Hummel JE, Knowlton BJ (2004): Relational integration, inhibition, and analogical reasoning in older adults. *Psychology and Aging*, 19, 581-591. Doi: 10.1037/0882-7974.19.4.581.
- [142] Viskontas IV, Holyoak KJ, Knowlton BJ (2005): Relational integration in older adults. *Thinking and Reasoning*, 11, 390-410. Doi: 10.1080.13546780542000014.
- [143] Volle E, Gonen-Yaacovi G, Costello AL, Gilbert SJ, Burgess PW (2011): The role of rostral prefrontal cortex in prospective memory: A voxel-based lesion study. *Neuropsychologia*, 49, 2185-2198. Doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2011.02.045.
- [144] Wedeen VJ, Rosene DL, Wang R, Dai G, Mortazavi F, Hagmann P, Kaas JH, Tseng WY (2012): The Geometric Structure of the Brain Fiber Pathways. *Science*, 335, 1628-1634. Doi: 10.1126/science.1215280.
- [145] Wylie G, Allport A (2000): Task switching and the measurement of “switch costs”. *Psychological Research*, 63, 212-233.
- [146] Yildiz A, Beste C (2014): Parallel and serial processing in dual-tasking differentially involves mechanisms in the striatum and the lateral prefrontal cortex. *Brain Structure and Function*, Springer-Verlag, Berlin. Doi: 10.1007/s00429-014-0847-0.
- [147] Zilles K, Amunts K (2009): Receptor mapping: architecture of the human cerebral cortex. *Current Opinion in Neurology*, 22, 331-339. Doi: 10.1097/WCO.0b013e32832d95db.

7 Anhang

7.1 Votum der Ethikkommission



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Universität zu Lübeck · Ratzeburger Allee 160 · 23538 Lübeck

Herrn
Dr. med. Jörg Bahlmann
Klinik für Neurologie

im Hause

Ethik-Kommission

Vorsitzender:
Herr Prof. Dr. med. Dr. phil. H. Raspe
Stellv. Vorsitzender:
Herr Prof. Dr. med. F. Gieseler

Universität zu Lübeck
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck

Geschäftsstelle:
Frau Dr. Angelika Hüppe
Tel.: +49 451 500 5854
Fax: +49 451 500 5872
Angelika.Hueppe@uk-sh.de

Aktenzeichen: 13-022

Datum: 18.02.2013

Betreff: Votum zur Vorlage bei der DFG

Hierarchical organization of the lateral frontal cortex in dependency of stimulus information and motivation

Sehr geehrter Herr Dr. Bahlmann,

nach Durchsicht des vorgelegten o.g. DFG-Antrags bestehen gegenüber Ihrem Forschungsvorhaben keine ethischen Bedenken. Dieses Votum ist abschließend, insofern es sich auf alle im Antrag beschriebenen Experimente (Verhaltensexperimente, fMRT-Experimente und TMS Experimente) bezieht.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Raspe'.

Mit freundlichem Gruß

Prof. Dr. med. Dr. phil. Heiner Raspe
Vorsitzender

7.2 Einverständniserklärung (Muster)



UNIVERSITÄTSKLINIKUM Schleswig-Holstein
Campus Lübeck □ Ratzeburger Allee 160 □ 23538 Lübeck

UNIVERSITÄTSKLINIKUM
Schleswig-Holstein



Campus Lübeck

Klinik für Neurologie

(Direktor: Prof. Dr. med. T.F. Münte)

mit Sektion Klinische und Molekulare Neurogenetik

(Prof. Dr. med. Ch. Klein)

Prof. Dr. Münte / B-O

Tel: 0451 / 500-2925

Fax: 0451 / 500-5457

Aufklärungsbogen für Probanden

Neurale Mechanismen der Interaktion von kognitiver Kontrolle und Motivation

Transkranielle Magnetstimulation bei Kontrollpersonen

Sehr geehrte Frau, sehr geehrter Herr,

Vielen Dank für Ihr Interesse an unserer Studie. Wir weisen darauf hin, dass Sie aus der Teilnahme an der Studie keinen Nutzen für die eigene Person haben. Die Untersuchungen dürfen erst beginnen, wenn Sie das Informationsblatt für Probanden gelesen und den Probandenfragebogen sowie die Einverständniserklärung ausgefüllt und unterschrieben haben.

Die bei den Untersuchungen mit Ihnen gewonnenen Daten werden mit Computern weiterverarbeitet und sollen für wissenschaftliche Veröffentlichungen verwendet werden. Die Verarbeitung und Veröffentlichung erfolgt in anonymisierter Form, damit ist eine Zuordnung zu Ihrer Person nicht möglich.

Für Ihren Weg zur und von der Untersuchung besteht kein Unfallversicherungsschutz.

Beschreibung des Stimulationsverfahrens

Transkranielle Magnetstimulation

Seit einigen Jahren wird in der Hirnforschung die sog. repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) eingesetzt. Bei diesem Verfahren wird – ohne Kontakt mit der Kopfhaut – eine Spule über dem Gehirn positioniert. Wird über diese Spule ein Strom

...2...

entladen, baut sich ein Magnetfeld auf, welches die direkt unter der Spule liegenden Hirnregionen beeinflussen kann. Je nach Stimulationsrate wird entweder eine leichte Hemmung oder eine Aktivierung der zugrundeliegenden Areale erzeugt. Diese Effekte dauern maximal bis zu einer Stunde an. Durch die in dieser Studie erzeugten hemmenden Effekte erwarten wir Aufschlüsse über die Art und Weise, wie von unserem Hirn die Erregbarkeit des motorischen Systems moduliert wird.

Mögliche Nebenwirkungen:

Das Verfahren der transkraniellen Magnetstimulation hat eine breite klinische Anwendung in der Diagnostik und Therapie gefunden. Sie hat sich dabei als allgemein sehr sichere Methode gezeigt.

Als Nebenwirkungen der TMS werden manchmal leichte Kopfschmerzen berichtet, die durch die Kontraktion von Muskeln der Kopfhaut bedingt sind.

In sehr seltenen Fällen ist insbesondere bei Personen, bei denen in der Vorgeschichte schon einmal epileptische Anfälle aufgetreten waren, die Auslösung eines Anfalles beschrieben worden. Solche Anfälle sind also nicht zu erwarten, wenn Sie bisher keine gehabt haben. Sicherheitshalber sollten Sie aber auch dann nicht an der Studie teilnehmen, wenn jemand in Ihrer Familie an einer Epilepsie erkrankt ist, wenn Sie aufgrund von Nervenerkrankungen Medikamente einnehmen oder wenn Sie ganz allgemein an einer neurologischen Erkrankung (Hirnerkrankung) leiden oder gelitten haben.

Für den unwahrscheinlichen Fall, dass es im Rahmen der Untersuchung doch zu einem Anfall kommen sollte, ist während der Untersuchung ein Arzt anwesend, der die erforderlichen Maßnahmen ergreifen wird.

Ziel und Umfang der Untersuchung

Ziel der Untersuchung, an der Sie teilnehmen werden, ist es, Erkenntnisse über die Bedeutung von bestimmten Hirnteilen bei unterschiedlichen Gedächtnisprozessen zu gewinnen. Es handelt sich also um eine grundlagenwissenschaftliche Studie, die für Sie keinen unmittelbaren Nutzen haben wird.

Die Untersuchung wird insgesamt ca. 4 Stunden in Anspruch nehmen, wobei ein Teil dieser Zeit für die Positionierung der Spule und die genaue Instruktion erforderlich ist. Die Zeit für die Durchführung der Aufgabe beträgt ca. 90 Minuten, wobei mehrere kurze Pausen (alle 10 Minuten) vorgesehen sind. Während der Untersuchung sitzen Sie in einem speziellen Stuhl, an dem die Spule befestigt ist. Die Positionierung der Spule erfolgt anhand hirnanatomischer Daten.

Nach der Stimulation werden Sie eine einfache Aufgabe am Computer machen. Der genaue Ablauf wird Ihnen von dem Versuchsleiter erläutert.

Datenschutz

...3...

Die gewonnenen Daten werden in anonymisierter Form gespeichert und nicht an Dritte weitergegeben.

Aufwandsentschädigung

Für die Teilnahme an der Untersuchung erhalten Sie eine Aufwandsentschädigung von €8 pro Stunde.

Rücktrittsmöglichkeit

Die Teilnahme an dieser Untersuchung ist freiwillig. Sie können diese Untersuchung jederzeit und ohne Nennung von Gründen abbrechen, ohne dass Ihnen hierdurch Nachteile entstehen.

Bitte nutzen Sie die Gelegenheit, noch Fragen zu stellen, bevor Sie die Einverständniserklärung unterzeichnen.

Haftung

Tritt im Rahmen der Studiendurchführung ein Schaden auf, der dem Studienteilnehmer durch das schuldhafte Verhalten eines Beschäftigten des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein (UK-SH) zugefügt wurde, haftet die gesetzliche Haftpflicht des UK-SH.

...4...

Einverständniserklärung zur Studie „Neurale Mechanismen der Interaktion von kognitiver Kontrolle und Motivation – Eine TMS-Studie“

Wenn Sie sich ausreichend aufgeklärt fühlen, möchten wir Sie bitten, die folgende Einverständniserklärung sorgfältig zu lesen und zu unterschreiben:

Ich habe das Aufklärungsblatt durchgelesen. Hierdurch und durch den Versuchsleiter wurde ich ausführlich darüber aufgeklärt, dass bei mir eine Magnetstimulation am Kopf geplant ist.

Mir ist bekannt, dass die beabsichtigte Magnetstimulation in seltenen Einzelfällen einen epileptischen Anfall auslösen kann, insbesondere wenn in der Vergangenheit bereits solche Anfälle aufgetreten sind. Bei der Magnetstimulation wird immer ein Arzt anwesend sein, der bei einem evtl. auftretenden Anfall sofort die notwendigen Maßnahmen treffen wird.

Bitte beantworten Sie folgende Fragen: Sollten Sie eine der Fragen mit „ja“ beantworten, sollten Sie an der Studie nicht teilnehmen.

Bei mir liegen vor:

epileptische Anfälle in der Vorgeschichte	ja / nein
Familienmitglied mit Epilepsie	ja / nein
Derzeitig Einnahme zentral-nervös wirksamer Medikamente ¹	ja / nein
Schädel-Hirn-Trauma in der Vorgeschichte	ja / nein
Schlaganfall in der Vorgeschichte	ja / nein
Andere neurologische Erkrankung	ja / nein

Für Frauen:

Schwangerschaft	ja / nein
-----------------	-----------

¹Wenn Sie nicht sicher sind, ob von Ihnen eingenommene Medikamente auf das Gehirn wirken, wenden Sie sich an den aufklärenden Arzt.

Ich weiß, dass die Teilnahme freiwillig ist und dass ich mein Einverständnis zur Teilnahme an der Studie jederzeit und ohne Angabe von Gründen zurückziehen kann, ohne dass mir daraus Nachteile erwachsen. Dies gilt insbesondere für Vergütung, die ich auch bei einem Abbruch in voller Höhe erhalte.

...5...

Weitere Bemerkungen oder Absprachen:

Ich fühle mich ausreichend über mögliche Risiken und Nebenwirkungen der geplanten Magnetstimulation informiert und erkläre hiermit meine Bereitschaft zur Teilnahme an der Untersuchung.

Lübeck, den _____

Unterschrift des Probanden: _____

Unterschrift des aufklärenden Arztes: _____

7.3 Die Aufgaben (Anleitung)

Die Aufgabenstellung

In den folgenden 3 Durchgängen werden verschiedene Aufgaben gelernt. Die Aufgaben sind sehr einfach. Es werden Zahlen auf dem Bildschirm gezeigt und du sollst bewerten, ob sie GRÖßER oder KLEINER als 5 oder GERADE oder UNGERADE sind.

- 2 und 4 sind KLEINER und 7 und 9 sind GRÖßER als 5
- 2 und 4 sind GERADE und 7 und 9 sind UNGERADE

Durchgang 1

Der Durchgang hat 2 Teile.

Teil 1: Bewerte die Zahlen danach, ob sie KLEINER oder GRÖßER als 5 sind.

Teil 2: Bewerte die Zahlen danach, ob sie GERADE oder UNGERADE sind.

Die Farbe der Zahlen wechselt von Zeit zu Zeit. Das hat aber keine Bedeutung.

Durchgang 2

In diesem Durchgang hat die Farbe der Zahl eine Bedeutung.

Die Farbe GELB bedeutet, dass du die KLEINER/GRÖßER Aufgabe durchführen sollst.

Die Farbe BLAU bedeutet, dass du die GERADE/UNGERADE Aufgabe durchführen sollst.

Durchgang 3

In diesem Durchgang kommt zu der Farbe ein weiterer Hinweisreiz dazu.

Wie du bereits festgestellt hast, ist ein Durchgang immer in kleine Blöcke unterteilt mit 4 Aufgaben pro Block.

Jetzt wird am Anfang jedes Blocks ein Dreieck gezeigt. Das Dreieck bedeutet folgendes:

Das Dreieck mit der Spitze nach oben sagt:

- ROT = KLEINER/GRÖßER Aufgabe
- GRÜN = GERADE/UNGERADE Aufgabe

Das Dreieck mit der Spitze nach unten sagt:

- ROT = GERADE/UNGERADE Aufgabe
- GRÜN = KLEINER/GRÖßER Aufgabe



ROT

KLEINER/GRÖßER

GRÜN

GERADE/UNGERADE



ROT

GERADE/UNGERADE

GRÜN

KLEINER/GRÖßER

7.4 Post-experimenteller Fragebogen (Muster)

Nachbefragung TMS-Studie

Bitte lies die folgenden Aussagen und kreuze an, ob du mit der Aussage übereinstimmst oder nicht.

	Stimmt	Stimmt etwas	Weder noch	Stimmt kaum	Stimmt nicht
Ich konnte mich bei allen 3 Durchgängen gut konzentrieren.					
Bei einem der Durchgänge konnte ich mich weniger gut konzentrieren. (Falls ja, welcher Durchgang? 1-2-3?)					
Bei einem der Durchgänge konnte ich mich besser konzentrieren. (Falls ja, welcher Durchgang? 1-2-3?)					
Mein Auge/ Gesichtsmuskel hat gezuckt. (Falls ja, welcher Durchgang? 1-2-3?)					
Die 3 Gedächtnisaufgaben sind mir leicht gefallen.					

Hast du eine bestimmte Strategie benutzt, um die Aufgaben durchzuführen?

Weitere Kommentare?

8 Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die hier vorliegende Dissertation selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel verwendet habe.

Weiterhin versichere ich, dass ich weder vorher, noch gleichzeitig andernorts einen Zulassungsantrag gestellt oder diese Dissertation vorgelegt habe. Ich habe mich bisher noch keinem Promotionsverfahren unterzogen.

Lübeck, 05.12.2015

Imke Beckmann

9 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei Professor Dr. med. Thomas F. Münte für die Möglichkeit der Durchführung dieser Arbeit, für die Bereitstellung von Arbeitsplatz und Arbeitsmitteln und für die vertrauensvolle Überlassung des von mir verwendeten Materials bedanken.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Doktorvater PD Dr. rer. nat. habil. Jörg Bahlmann für die Überlassung des interessanten Themas und vor allem für die spitzenmäßige Betreuung, die stets freundliche, engagierte und motivierende Beratung, die wertvollen Ratschläge und Ideen und die geduldige Unterstützung bei der Auswertung der Daten.

Weiterhin möchte ich mich beim Institut für Robotik und Kognitive Systeme in Lübeck für die Möglichkeit der Mitbenutzung des TMS-Systems und weiterer Räumlichkeiten bedanken. Dabei gilt mein besonderer Dank Ivo Kuhlemann, der geduldig unzählige Stunden mit den Probanden und mir im TMS-Labor zugebracht hat und sich immer zuverlässig und gewissenhaft um die Steuerung des TMS-Roboters gekümmert hat und stets für eine angenehme und freundliche Stimmung sorgte.

Ein großer Dank gebührt auch allen Probanden, die mit viel Engagement und Geduld teilgenommen haben.

Bei Keno Bergholz möchte ich mich ganz herzlich für die unzähligen Diskussionen bezüglich aller sprachlicher Fragen (Level, Levels, Leveln,...), für die vielen kreativen Ratschläge und vor allem für seine unglaubliche Geduld mit mir bedanken.

Ein weiterer wichtiger Dank gilt meinem Bruder Arne Beckmann, der mir sowohl beim Layout als auch menschlich immer zur Seite gestanden hat und ohne dessen Hilfe diese Arbeit niemals so professionell und übersichtlich geworden wäre. Danke!

Außerdem möchte ich mich bei meinem Bruder Malte Beckmann für sein Verständnis und für die vielen humorvollen Aufmunterungen zwischendurch bedanken, mit denen er es stets geschafft hat, mich zum Lachen zu bringen.

Ein besonders herzlicher Dank gilt schließlich meinen Eltern, für ihr stets offenes Ohr, die wunderbare Motivation, ihre Liebe und ihren Glauben an mich.

10 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Imke Beckmann
Geburtsdatum	21.06.1991
Geburtsort	Emden



Schul Ausbildung

Juni 2010	Allgemeine Hochschulreife am Johannes-Althusius-Gymnasium, Emden
-----------	---

Studium

seit Oktober 2010	Studium der Humanmedizin an der Universität zu Lübeck
Juli 2012	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Oktober 2015	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Dissertation

Juni 2013	Annahme als Doktorandin in der Klinik für Neurologie der Universität zu Lübeck
Juni - Dezember 2013	Datenerhebung/ experimentelle Phase der Dissertation

11 Publikationen

Aus der Arbeit an der vorliegenden Studie ist bisher folgende Publikation hervorgegangen:

Bahlmann J, **Beckmann I**, Kuhlemann I, Schweikard A, Münte TF (2015): Transcranial magnetic stimulation reveals complex cognitive control representations in the rostral frontal cortex. *Neuroscience*, 300, 425-431. Doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.05.058.