

Prefrontal Korteks

PREFRONTAL CORTEX: REVIEW

Dr. İsmail ZARARSIZ,^a Dr. Mustafa SARSILMAZ^a

^aAnatomi AD, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, ELAZIĞ

Özet

Prefrontal korteks gyrus frontalis superior, gyrus frontalis medius ve gyrus frontalis inferiorun büyük bir kısmı ile gyri orbitales ve gyrus cingulinin ön yarısını kapsar. Öğrenme, hafıza, bilgilerin analizi, motor cevabın planlanması ve düşüncelerin olgunlaştırılması gibi fonksiyonlardan sorumludur. Kişilik ve davranışların düzenlenmesi, yazılan sözcüklerin tanınması ve kontrol etme gibi kognitif görevleri vardır.

Prefrontal assosiyasyon alanı düşüncelerin işlenmesi ve olgunlaştırılması için önemli bir yapı olarak tanımlanmaktadır. Her yeni bilginin beyne ulaşması ve bu bilginin analizi için gerekli olan çalışan belleğin oluşturulmasında rolü olduğu düşünülmektedir. Prefrontal korteksin yapı ve fonksiyonlarının detaylı olarak bilinmesi, bu bölgede oluşan lezyonların tanınması açısından önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Prefrontal korteks, fonksiyon

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2005, 25:232-237

Abstract

The prefrontal cortex comprises a great portion of the gyri frontalis superior, frontalis medius and frontalis inferior, as well as half of the frontal gyrus cinguli. It is responsible for such cognitive functions as learning, memory, motor response planning, the recognition of written words, and the analysis of knowledge. In addition, it plays a key role in the regulation of behaviour and personality.

The prefrontal association area has been shown to be an important structure for the processing of ideas. It is thought to play a role in conveying new information to the brain and in the formation of the working memory necessary for the analysis of this information. Detailed knowledge of the structure and function of the prefrontal cortex is essential for the accurate diagnosis of damages caused by lesions in this region.

Key Words: Prefrontal cortex, physiology

Öğrenme, hafıza, bilgilerin analizi, motor cevabın planlanması ve kortekse ulaşan duyuşsal bilgilerin bütünleştirilmesi gibi bir çok fonksiyon üstlenen prefrontal korteks; frontal lobta yerleşmiş olup, premotor alanın önünde bulunur (Şekil 1).^{1,2}

Gelişim ve Yapısı

İnsanda sinir sistemi 3. haftada beliren nöral plak olarak adlandırılan embriyonik ektodermden gelişir. Dördüncü haftada 3 ilkel beyin vezikülü oluşur. Bunlar; prosencephalon, mesencephalon,

rhombencephalonudur.³ Serebral veziküller olarak adlandırılan bir çift divertikül, dorsal ve rostral olarak ortaya çıkar. Bunlar serebral hemisferlerin primordial şekilleridirler. Ön beyinin rostral bölümü telencephalonu, kaudal kısmı ise diencephalonu oluşturur.⁴

Serebral hemisfer 5. hafta başında prosencephalonun lateral duvarının bilateral dışa çıkıntısı şeklinde ortaya çıkar. Hemisferlerin anterior, dorsal ve inferior yönlerde büyümeye devam etmesi sonucu frontal, temporal ve oksipital loblar şekillenir. Serebral hemisfer nöroepiteli, başlangıçta nöral tüpün diğer bölümlerine benzer çoğalma, göç etme ve farklanmayla bilinen erişkin korteksi oluşturur. Fötal hayatın sonlarında serebral hemisferlerin yüzeyi o denli hızla büyür ki, fissürlerle ve sulcuslarla ayrılan pek çok gyrus hemisferlerin yüzeyinde görülür.^{3,4}

Geliş Tarihi/Received: 07.04.2004

Kabul Tarihi/Accepted: 11.01.2005

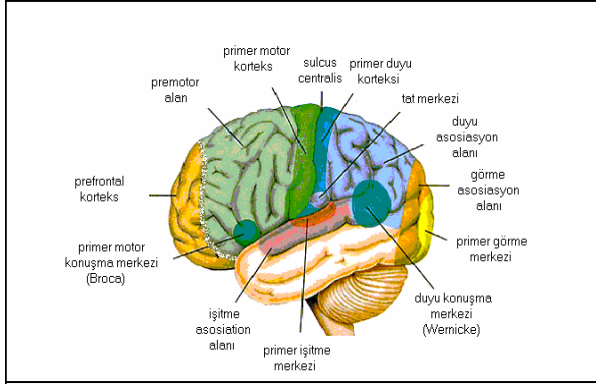
Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Mustafa SARSILMAZ

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi

Anatomi AD, ELAZIĞ

msarsilmaz@firat.edu.tr

Copyright © 2005 by Türkiye Klinikleri



Şekil 1. Serebral korteks üzerinde fonksiyonel bölgeler (sol hemisfer) ve prefrontal korteksin lokalizasyonu (Valerie C. 2002'den değiştirilerek çizilmiştir).¹³

Prefrontal korteks histolojik olarak 6 tabakadan meydana gelir. Bu tabakalar yüzeyden derine doğru şu şekilde sıralanır:

1. Moleküler tabaka: Çoğunlukla beyin diğer bölgelerinden gelen sinirlerin sonlandığı horizontal hücreler ve nöroglial hücrelerin bulunduğu tabakadır. Bu tabaka korteksin önemli bir snaptik sahasıdır.

2. Eksternal granüler tabaka: Granüler (stellat) hücreler, küçük sepet hücresi ve nöroglial hücrelerin olduğu bu tabaka hücre sayısı bakımından zengindir.

3. Eksternal piramidal tabaka: Korteksin en kalın tabakası olup, nöroglial hücreler, “Chandelier hücresi” ve piramidal hücrelerinin olduğu tabakadır.

4. İnternal granüler tabaka: Küçük granüler hücreler, büyük sepet hücresi, nöroglial hücrelerden oluşur.

5. İnternal piramidal tabaka: Cortex cerebri için karakteristik olan uzun piramidal hücrelerin (Betz hücreleri) yer aldığı tabakadır.

6. Multiform tabaka: Değişik multiform hücrelerin oluşturduğu “Martinotti hücreleri” ve nöroglial hücrelerin yer aldığı en derindeki tabakadır.^{2,5}

Anatomisi ve Bağlantı Yolları

Hemisferlerin lateral yüzünde premotor sahanın (Brodmann 6-8) önünde yer alan frontal

lob kısmına “prefrontal korteks” denilir. Prefrontal korteks gyrus frontalis superior, gyrus frontalis medius ve gyrus frontalis inferiorun büyük bir kısmı ile gyri orbitales ve gyrus cinguli'nin ön yarısını kapsar.^{1,6}

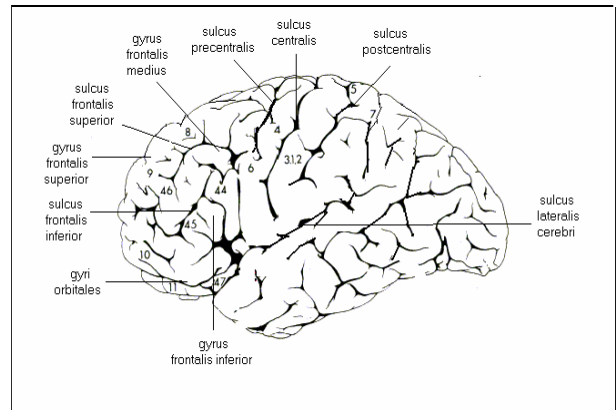
Prefrontal korteks makroskopik olarak 3 bölümde incelenmektedir:

a. Dorsolateral prefrontal korteks: Brodmann'ın 9, 10 ve 46 numaralı alanlarını içerir. Bazı kaynaklara göre Brodmann'ın 9 no.lu alanı mid-dorsal, Brodmann'ın 46 no.lu alanı ise dorsolateral alan olarak ayrı değerlendirilmiştir.^{1,7}

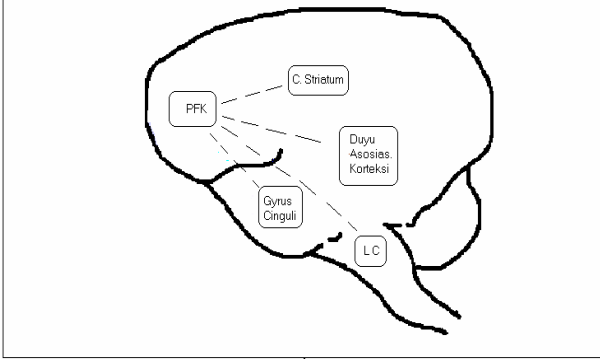
b. Medial prefrontal korteks: Klasik kitaplarda medial prefrontal korteksi Brodmann'ın 24 no.lu alanı ile gyrus cinguli'nin anterior kısmının oluşturduğu ifade edilirken, daha sonra yayınlanan literatürlerde Brodmann'ın 25, 32 ve 33 no.lu alanlarını da kapsadığı belirtilmiştir.^{1,8}

c. Orbitofrontal korteks: Brodmann 11 ve 12 no.lu alanlarını kapsar. Prefrontal korteksin en önünde, sulcus orbitalis medialis ve lateralis çevreleyecek şekilde uzanan alandır (Şekil 2).¹

Çalışan bellek, bilinç, duygulanım gibi çok sayıda kognitif fonksiyonu içeren prefrontal korteks; subkortikal yapıların aktivite ve hiyerarşik kontrolünü sağlamaktadır. Prefrontal korteks beyin sapı aminojerjik nükleuslarından düzenleyici impulslar almaktadır ve bağlantı kurduğu corpus striatum, hypothalamus, locus caeruleus arasında dopaminojerjik, noradrenerjik, serotonojerjik sinir



Şekil 2. Prefrontal korteksi oluşturan Brodmann 9, 10, 11, 46 no.lu alanların lateralden şematik görünüşü.



Şekil 3. Prefrontal korteksin (PFK) bağlantı sağladığı merkezler: Duyu assosiasyon korteksi, Locus Caeruleus (LC), Corpus Striatum (C. Striatum) ve Gyrus Cinguli'nin şematik olarak gösterilmesi.

yolları vardır. Dopamin, noradrenalin ve serotonin gibi monoaminler davranışların düzenlenmesinde önemli role sahiptir.^{9,10} Sinyal integrasyonu piramidal nöronlarda çeşitli hücresel seviyelerde sağlanmaktadır. Burada anahtar rolü uzun apikal dendritler sağlamaktadır. Bunlar serotonerjik 5-HT₂ reseptörleri ve uzun, orta büyüklükteki GABAerjik internöronlar tarafından lokal küçük devrelerle pramidal nöronların aktivitelerinin kontrolünü sağlarlar (Şekil 3).¹⁰⁻¹³

Prefrontal korteksin bağlantı yolları:

A. Afferentleri: Mezensefalonda nukleus interpeduncularis, area ventralis tegmentalis ve substansia nigranın prefrontal korteks ile bağlantısı olduğu tespit edilmiştir. Mezensefalonda bulunan dopamin hücre grupları, dorsolateral prefrontal korteksin çalışan bellek fonksiyonu üzerindeki rolünü düzenler.^{10,14}

Ponsta yer alan locus caeruleus ve periaqueductal gri cevherden prefrontal kortekse lifler gelmektedir.¹⁴

Medial prefrontal korteksin 25 ve 32 no.lu alanlarına, hipokampusun CA1 sahasından afferent impulslar gelmektedir. Yine formatio hippocampiden direk projeksiyon lifleri medial prefrontal korteks ve orbitofrontal kortekse ulaşmaktadır. Bu bağlantı bize uzun süreli bellek fonksiyonunda prefrontal korteksin rolünü açıklamaktadır.¹⁵⁻¹⁷

Dorsolateral prefrontal korteks talamusun

majör afferentlerini kabul eder. Bu alan nucleus centralis medialis, nuclei anteriores thalami, nucleus paracentralis, nuclei pulvinares, nucleus ventralis anterior ve nucleus ventralis intermedius lateralisten lifler alır.¹⁴

Ayrıca prefrontal korteksin hipotalamus, basal gangliyonlar (nukleus caudatus ve putamen), nucleus amygdaloideum, periventriküler nukleus ve zona inserta ile bağlantısı vardır.¹⁴

B. Efferentleri: Medial prefrontal korteksten orijin alan efferent lifler diencephalon ve mesencephalon yapılarına projekte olmaktadır. Talamusun nucleus medialis dorsalis, nucleus habenularis, substantia nigra, colliculus superior ve mezensefalunun ventro-medial tegmentumu uyarılır. Efferent lifler esas olarak prefrontal korteksin 4-5. tabakasında bulunan nöronlarla bağlantı kurarlar.¹⁸

Prefrontal korteks, limbik sistemle gyrus cinguli aracılığıyla bağlantı kurar. Lateral prefrontal korteksten peririnal ve parahipokampal kortekse retrograd lifler gelir.^{8,19}

Prefrontal korteks tractus frontopontinus aracılığı ile pons (nucleus pontis) ve cerebellum ile bağlantı kurmaktadır.⁷

Prefrontal assosiyasyon alanı: Brodmann'ın 6 no.lu sahasının rostralinde yer alan anterior assosiyasyon alanıdır. Motor korteks ile yakın ilişki içinde olup, hareketlerin karmaşık kalıbını ve sırasını tasarlamak üzere işlev yapmaktadır. Prefrontal assosiyasyon alanı çoğu zaman düşüncelerin işlenmesi ve olgunlaştırılması için önemli bir yapı olarak tanımlanmaktadır. Her yeni düşüncenin beyne girmesi sırasında analizi için gerekli olan "çalışan bellek" in oluşturulmasında rolü olduğu düşünülmektedir.^{20,21}

Kortikal assosiyasyon yolları gyrus temporalis inferior'dan, gyrus temporalis superiorun ön kısmından, polus temporalisten ve sulcus temporalis superiorun ön kısmından prefrontal kortekse ulaşmaktadır. Ayrıca parietal korteks, insula ve temporal operculumdan da assosiyasyon lifleri gelmektedir.^{22,23}

Kommissural bağlantılar forceps minor ve genu

corporis callosum aracılığı ile homolog saha ve kontralateral inferior parietal korteks arasındadır. Kortekste yer alan bütün bu bağlantılar karşılıklıdır.²⁴

Frontal lob içerisinde, medial prefrontal korteks, ventrolateral prefrontal korteks medial motor saha ve polus frontalis arasında bağlantılar vardır. Yine orbitofrontal korteksin ön kısmına frontal göz sahasından ve premotor korteksten lifler gelir.^{22,23,25}

Fonksiyonları

Prefrontal korteksin fonksiyonları hakkında detaylı bilgi, ancak cerrahi girişim ve patolojik hasar oluşturularak elde edilebilmektedir. Prefrontal korteks, bireyin kişilik ve davranışları ile ilgili hayati rol oynayan merkezler içerir. Prefrontal alanların; dikkatin sürdürülmesi, yazılan sözcüklerin tanınması, çalışan bellek, anlamsal bellek ve kısa süreli bellek, planlama ve kontrol etme gibi çok değişik kognitif fonksiyonları vardır. Ayrıca duygunun kontrolü ve konuşma kabiliyeti üzerine de etkilidir.²⁶⁻³⁴

Zihinsel faaliyetlerin amaca yönelik sıralanmasında prefrontal korteks önemli rol oynar. Bu faaliyetler arasında geleceği tahmin etme, gelen duyuşal sinyallere cevabı geciktirerek en iyi olduğuna karar verilen cevabın hazırlanması, motor hareketlerin uygulanmadan sonucunun kestirilmesi, komplike matematik ve karmaşık soyut problemlerin çözülmesi, işlevlerin toplumsal kurallara göre denetlenmesini içerir.^{26,28,31}

Bir eylemin başarılı olabilmesi için, eylemin tutarlı, sıralı, mental aktivitenin bazı seçici hedeflere yönelmesi gereklidir. Bazen hayati komponentlerin ihmal edilmesi, beklenmedik bir şekilde araya giren konu dışı materyaller bozulmaya sebebiyet verir. Bu kişilerde mental fonksiyonlarda yavaşlama, hareketsizlik ya da dikkat dağınıklığı gözlenmektedir. Hızlı cevap seçme, problem çözme ve labirente yön bulma gibi birçok biçimsel testte bozukluk göstermektedir. Prefrontal korteksin bilinç üzerindeki rolü, yaygın kullanılan zeka

testlerindeki prefrontal aktivasyon ile tespit edilmiştir.^{31,35}

Lezyonları

Primat ve insanlarda çok iyi gelişmiş olan prefrontal alanların lezyonu oldukça sık görülmektedir. Genetik faktör, hormonal etki ve enfeksiyonlar, toksinler ile travma; nöron ve glial hücreleri hasara uğratmaktadır.^{36,37}

Düşüncenin şekillenmesinde görev alan prefrontal alanlar, kortikal ve subkortikal kaynaklardan çok sayıda lif almasından dolayı kişinin olaylar karşısında duyarlılığını tayin eder. Aynı zamanda bireysel girişim, karar verme ve şahsiyet üzerinde etkilidir. Prefrontal korteks lezyonunda; dikkat dağınıklığı oluşur, bilgi belleğe aktarılamaz, eylem ve düşünce yapısında tutarsızlık gözlenmektedir. Kişinin görüş açısı ve ufku daralır, sosyal yönü zayıflar, eleştirilere duyarsız kalır.^{31,35,38}

Prefrontal alanları beynin diğer alanlarına bağlayan liflerin kesildiği (prefrontal lobotomi) hastalarda; karmaşık problem çözme yetenekleri kaybolmuş ve belirli hedefe ulaşmak için gerekli görev sıralamasını yapamadıkları görülmüştür. Aynı anda, birden fazla görevi paralel biçimde yürütmeyi öğrenememektedirler. Ahlaki değerlerini kaybetmelerine bağlı olarak, cinsellik ve dışkılama davranışları sosyal yaşamla uyumsuz olmaktadır.^{21,31}

Prefrontal korteks lezyonları tutulan bölgeye göre 3 kısımda incelenmektedir:

1- Dorsolateral Prefrontal Korteks Sendromu: Planlamak, organize etmek, değiştirmek, kopyalamak ve yeni bilgileri işleme koyma gibi yönetici fonksiyonlarda bozulma ile karakterizedir. Çalışan bellek fonksiyon göremez. Hastaların genel olarak dikkat ve motivasyon güçlükleri vardır. Duygulanım bozulur ve depresif semptomlar gözlenir.^{8,39,40}

2- Orbitofrontal Korteks Sendromu: Bu bölgeyi etkileyen lezyonlarda sosyal düzeni bozucu, sınır tanımaz davranışlar görülür. Dikkat kaybı/hiperaktivite sendromu görülür ve dikkat çabucak dağılabileceği için iletişim güçlüğüle

sağlanır. Davranışların sonuçları değerlendirilemez, ölçsüz ve aşırı tavır oluşur.^{41,42}

3- Medial Frontal Sendrom: Bu bölgeyi ilgilendiren lezyonlarda, duyuşal, motor ve kognitif fonksiyonlarda bozukluk ortaya çıkar. Duyuşal fonksiyonlarda bozukluk kendini bazen anksiyete, bazen de apati şeklinde gösterir. Hareketleri yavaşlamış ve motivasyon kaybı görülmektedir. Duygusuzluk ve yapay iyilik hali vardır. Bilinç durumları herhangi bir hedefe yönelik plan yapmalarına uygun değildir. Uyanık halde, sessiz ve hareketsiz dururlar.^{43,44}

KAYNAKLAR

- Gray H. Gray's anatomy. 38th ed. London: Churchill Livingstone; 1995. p.1164-5.
- Gartner LP, Hiatt JL. Color Textbook of Histology. Philadelphia: WB Saunders Co; 1997. p.183-4.
- Şeftalioğlu A. Genel & özel insan embriyolojisi. 3. Baskı. Ankara: Ferya Matbacılık; 1998. p.499-536.
- Moore KL. The developing human. Clinically Oriented Embryology. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 1988. p.379-90.
- Arıncı K, Şakül BU, Elhan A, Karan O. Brodmann'a göre cortex cerebrinin topografik haritası (1-6. sahaların önem ve fonksiyonları). Optimal Tıp Dergisi 1988;1:33-9.
- Arıncı K, Elhan A. Anatomi. 2. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 1997. p.386-9.
- Miller EK, Cohen JD. An integrative theory of prefrontal cortex function. Annu Rev Neurosci 2001;24:167-202.
- Steele JD, Lawrie SM. Segregation of cognitive and emotional function in the prefrontal cortex: A stereotactic meta-analysis. Neurolmage 2004;21:868-75.
- Ahmet N. Yaşamda ve hekimde fizyoloji. 10. Baskı. Ankara: Meteksan Anonim Şirketi; 1998. p.301-2.
- Gonzalez-Burgos G, Kroner S, Krimer LS, et al. Dopamine modulation of neuronal function in the monkey prefrontal cortex. Physiol Behav 2002;77:537-43.
- Puig MV, Celada P, Díaz-Mataix L, Artigas F. In vivo modulation of the activity of pyramidal neurons in the rat medial prefrontal cortex by 5-HT_{2A} receptors: Relationship to thalamocortical afferents. Cereb Cortex 2003;13:870-82.
- Perez-Vega MI, Feria-Velasco A, Gonzalez-Burgos I. Prefrontocortical serotonin depletion results in plastic changes of prefrontocortical pyramidal neurons, underlying a greater efficiency of short-term memory. Brain Res Bull 2000;53:291-300.
- Valerie C, Tina S, Dunlap J. Essential of Anatomy and Physiology; 2002. p. 210.
- Vives F, Gayoso MJ, Osorio C, Mora F. Afferent pathways to points of self-stimulation in the medial prefrontal cortex of the rat as revealed by the horseradish peroxidase technique. Behav Brain Res 1983;8:23-32.
- Gabbott P, Headlam A, Busby S. Morphological evidence that CA1 hippocampal afferents monosynaptically innervate PV-containing neurons and NADPH-diaphorase reactive cells in the medial prefrontal cortex (Areas 25/32) of the rat. Brain Res 2002;946:314-22.
- Doyere V, Burette F, Negro CR, Laroche S. Long-term potentiation of hippocampal afferents and efferents to prefrontal cortex: Implications for associative learning. Neuropsychologia 1993;31:1031-53.
- Barbas H, Blatt GJ. Topographically specific hippocampal projections target functionally distinct prefrontal areas in the rhesus monkey. Hippocampus 1995;5:511-33.
- Thierry AM, Chevalier G, Ferron A, Glowinski J. Diencephalic and mesencephalic efferents of the medial prefrontal cortex in the rat: Electrophysiological evidence for the existence of branched axons. Exp Brain Res 1983; 50:275-82.
- Petrides M, Pandya DN. Comparative cytoarchitectonic analysis of the human and the macaque ventrolateral prefrontal cortex and corticocortical connection patterns in the monkey. Eur J Neurosci 2002;16:291-310.
- Taner D. Fonksiyonel nöroanatomi. 2. Baskı. Ankara: METU Press; 1999. p.270-1.
- Guyton AC. Textbook of Medical Physiology. 1. Baskı. İstanbul: Merck Yayıncılık; 1987. p.942-3.
- Seltzer B, Pandya DN. Frontal lobe connections of the superior temporal sulcus in the rhesus monkey. J Comp Neurol 1989;281:97-113.
- Barbas H, Pandya DN. Architecture and intrinsic connections of the prefrontal cortex in the rhesus monkey. J Comp Neurol 1989;286:353-75.
- Barbas H, Pandya DN. Topography of commissural fibers of the prefrontal cortex in the rhesus monkey. Exp Brain Res 1984;55:187-91.
- Bates JF, Goldman-Rakic PS. Prefrontal connections of medial motor areas in the rhesus monkey. J Comp Neurol 1993;336:211-28.
- Ranganath C, Johnson MK, D'Espisoto M. Prefrontal activity associated with working memory and episodic long-term memory. Neuropsychology 2003;41:378-89.
- Nyberg L, Marklund P, Persson J, et al. Common prefrontal activations during working memory, episodic memory, and semantic memory. Neuropsychology 2003; 41:371-7.
- Duncan J. An adaptive coding model of neural function in prefrontal cortex. Nat Rev Neurosci 2001;2:820-9.
- Tanji J, Hoshi E. Behavioral planning in the prefrontal cortex. Curr Opin Neurobiol 2001;11:164-70.
- Nagahama Y, Okada T, Katsumi Y. Dissociable mechanism of attentional shifts within the human prefrontal cortex. Cereb Cortex 2001;11:85-92.
- Ganong WF. Tibbi fizyoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2002. p.249-68.

32. Levy R, Goldman-Rakic PS. Segregation of working memory functions within the dorsolateral prefrontal cortex. *Exp Brain Res* 2000;133:23-32.
33. Fuster JM. Frontal lobe and cognitive development. *J Neurocytol* 2002;31:373-85.
34. Gabrieli JD, Poldrack RA, Desmond JE. The role of left prefrontal cortex in language and memory. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:906-13.
35. Koechlin E, Corrado G, Pietrini P, Grafman J. Dissociating the role of the medial and lateral anterior prefrontal cortex in human planning. *Psychology* 2000; 97:7651-6.
36. Arıncı K, Şakül BU, Elhan A, Karan O. Brodmann'a göre cortex cerebri'nin topografik haritası (7-52. sahaların önem ve fonksiyonları). *Optimal Tıp Dergisi* 1989;2:27-33.
37. Kanemura H, Aihara M, Aoki S, Araki T, Nakazawa S. Development of the prefrontal lobe in infants and children: A three-dimensional magnetic resonance volumetric study. *Brain Dev* 2003;25:195-9.
38. Sarsılmaz M. *Anatomi*. Ankara: Nobel Yayın Dağıtım; 2000. p.67-8.
39. Rossini PM, Dal Forno G. Integrated technology for evaluation of brain function and neural plasticity. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2004;15:263-306.
40. Manes F, Sahakian B, Clark L, et al. Decision-making processes following damage to the prefrontal cortex. *Brain* 2002;125:624-39.
41. Itami S, Uno H. Orbitofrontal cortex dysfunction in attention-deficit hyperactivity disorder revealed by reversal and extinction tasks. *Neuroreport* 2002;13: 2453-7.
42. Berlin HA, Rolls ET, Kischka U. Impulsivity, time perception, emotion and reinforcement sensitivity in patients with orbitofrontal cortex lesions. *Brain* 2004; 127:1108-26.
43. Paradiso S, Chemerinski E, Yazici KM, Tartaro A, Robinson RG. Frontal lobe syndrome reassessed: Comparison of patients with lateral or medial frontal braindamage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67:664-7.
44. Christakou A, Robbins TW, Everitt BJ. Prefrontal cortical-ventral striatal interactions involved in affective modulation of attentional performance: Implications for corticostriatal circuit function. *J Neurosci* 2004;24:773-80.