

Aus dem C. und O. Vogt Institut für Hirnforschung
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. K. Zilles

**Zytoarchitektonische und
rezeptorautoradiographische Kartierung
des inferioren Parietallappens des Menschen**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der
Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

vorgelegt von
Svenja Inga Verena Caspers

2008

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.: Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf

Dekan

Referent: Univ.-Prof. Dr. med. K. Zilles

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. med. J.K. Mai

Meinen Eltern gewidmet:

Prof. Dr. h.c. Dr. med. Hans-Peter Caspers

Monika Caspers, geb. van Heemskerk

Danksagung

Meinem Doktorvater Herrn Universitätsprofessor Dr. med. Karl Zilles möchte ich für seine mannigfaltige Unterstützung bei der Realisation dieser Dissertation sehr herzlich danken. Seine Persönlichkeit und sein umfangreiches Wissen weit über die fachlichen Kenntnisse hinaus haben mich zutiefst beeindruckt und vom ersten Moment an für die Forschung begeistert. In vielen anregenden Gesprächen, für die er sich immer wieder Zeit nahm, zeigte er mir stets neue interessante Möglichkeiten auf, die mich auf meinem Weg voran brachten. Für seine aufbauende Kritik und wertvollen Ratschläge bin ich ihm zu großem Dank verpflichtet.

Herrn Privatdozent Dr. med. Stefan Geyer bin ich für seine gute Betreuung bei der Durchführung der zytoarchitektonischen Studie und dem Verfassen meines ersten Forschungsartikels sowie für die Freiräume, die er mir ließ, sehr dankbar.

Ebenfalls recht herzlich bedanken möchte ich mich bei Frau Universitätsprofessorin Dr. med. Katrin Amunts. Ihre Unterstützung beim Verfassen meiner ersten Forschungsartikel und der Auswertung der zytoarchitektonischen Ergebnisse war für mich von sehr großem Wert.

Herrn Dr. ing. Axel Schleicher danke ich sehr für die vielfältigen Anregungen und Diskussionen, durch die er mir mit großer Geduld und Kompetenz die Umsetzung statistischer und methodischer Fragestellungen ermöglichte.

Frau Dr. rer. nat. Nicola Palomero-Gallagher möchte ich für ihre Hilfe bei Fragen zur Rezeptorautoradiographie und für viele lebhaftige Diskussionen danken.

Herrn Diplom-Physiker Hartmut Mohlberg danke ich für seine Hilfe bei der räumlichen Anpassung und Visualisierung der zytoarchitektonischen Daten.

Weiterhin möchte ich mich bei meinen Doktorandenkollegen Frau Dr. med. Hi-Jae Choi, Herrn Dr. med. Simon Eickhoff, Herrn Dr. med. Christian Grefkes, Frau Martina Haeck, Herrn Dr. med. Milenko Kújovic, Herrn Florian Kurth, Frau Claudia Rottschy und Herrn Dr. med. Filip Scheperjans für die tolle Arbeitsatmosphäre und die bereitwillige Unterstützung bedanken.

Frau Ursula Blohm, Frau Nadine Dechering und Frau Nicole Delhaes danke ich für die technische Verarbeitung der zytoarchitektonischen und rezeptorautoradiographischen Schnitte.

Mein größter Dank gilt von ganzem Herzen meinen Eltern Frau Monika Caspers und Herrn Prof. Dr. h.c. Dr. med. Hans-Peter Caspers. Ihre liebevolle und unermüdliche Unterstützung ermöglichten mir mein Medizin- und wirtschaftswissenschaftliches Studium und die Umsetzung dieser Dissertationsarbeit. Ihnen, meinem Bruder Julian und meinen Großeltern bin ich für ihren fortwährenden Glauben an mich unendlich dankbar.

Inhaltsverzeichnis		Seite
	DANKSAGUNG	
	INHALTSVERZEICHNIS	I
	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	III
	TABELLENVERZEICHNIS	IV
	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	V
1	EINLEITUNG	1
	1.1 Entwicklung der Hirnkartierung	1
	1.1.1 Klassische Hirnkarten und resultierende Probleme	1
	1.1.2 Moderne Kartierungsverfahren	4
	1.2 Funktionelle Bedeutung des IPL	5
	1.2.1 Ergebnisse beim Menschen	5
	1.2.2 Erkenntnisse von Untersuchungen am Makaken	7
	1.3 Zielsetzung und Aufbau der Arbeit	8
2	MATERIAL UND METHODEN	11
	2.1 Zytoarchitektonik	11
	2.1.1 Gewinnung der Histologie	11
	2.1.2 Digitale Bildverarbeitung der histologischen Schnitte	13
	2.1.3 Untersucherunabhängige Auffindung kortikaler Grenzen	14
	2.1.4 3-D Rekonstruktion der Gehirne	16
	2.1.5 Berechnung der Wahrscheinlichkeitskarten	16
	2.1.6 Volumetrische und stereotaktische Analyse	18
	2.2 Rezeptorautoradiographie	19
	2.2.1 Gewinnung des Gewebes	19
	2.2.2 Inkubation mit Tritium [³ H]-markierten Liganden	20
	2.2.3 Digitalisierung und automatische Bildverarbeitung	23
	2.2.4 Mapping an Rezeptorschnitten	25
	2.2.5 Mittlere und laminäre Rezeptordichten	26
	2.2.6 Rezeptor-Fingerprints	26
	2.2.7 Statistische Auswertung der Rezeptordaten	27
3	ERGEBNISSE	29
	3.1 Zytoarchitektonik	29
	3.1.1 Untersucherunabhängiges Mapping – Ein Beispiel	29
	3.1.2 Zytoarchitektonische Eigenschaften IPL-Areale	30
	3.1.3 Grenzen zwischen den IPL-Arealen und umliegenden Gebieten	36
	3.1.4 Topographische Beziehungen der IPL-Areale	45

	Seite	
3.1.5	Wahrscheinlichkeitskarten und Variabilität im Raum	49
3.1.6	Volumetrische Analyse	55
3.2	Rezeptorautoradiographie	57
3.2.1	Rezeptor-Fingerprints der IPL-Areale	57
3.2.2	Unterschiede in den mittleren Rezeptordichten	63
3.2.3	Laminäres Verteilungsmuster der Rezeptoren	67
3.2.4	Statistische Auswertung der IPL-Rezeptordaten	74
3.2.5	Vergleich mit anderen kortikalen Gebieten	80
4	DISKUSSION	83
4.1	Vergleich mit "klassischen" Hirnkarten	84
4.1.1	Vergleich mit Brodmann (1909)	84
4.1.2	Vergleich mit von Economo und Koskinas (1925)	84
4.1.3	Vergleich mit weiteren zyto- und myeloarchitektonischen Karten	86
4.2	Variabilität und Asymmetrien	88
4.2.1	Interindividuelle topographische Variabilität	88
4.2.2	Wahrscheinlichkeitskarten und Variabilität	89
4.2.3	Volumetrische Seiten- und Geschlechtsasymmetrien	90
4.3	Vergleich mit IPL-Karten des Makaken	92
4.4	Rezeptorarchitektonik	95
4.4.1	Verschiedene Neurotransmittersysteme	96
4.4.2	Hinweise auf Struktur-Funktionsbeziehungen	98
4.5	Offene Fragen und Ausblick	101
5	ZUSAMMENFASSUNG	105
6	LITERATURVERZEICHNIS	107
	LEBENS LAUF	119

Abbildungsverzeichnis	Seite
Abbildung 1: Schematische Zeichnungen der "klassischen" Hirnkarten	3
Abbildung 2: Beispiel des Untersucher-unabhängigen Mapping-Verfahrens	12
Abbildung 3: Prinzip der Rezeptorautoradiographie im IPL	24
Abbildung 4: Zytoarchitektur der Areale PFop und PFt	31
Abbildung 5: Zytoarchitektur der Areale PF und PFm	33
Abbildung 6: Zytoarchitektur des Areals PFcm	34
Abbildung 7: Zytoarchitektur der Areale PGa und PGp	35
Abbildung 8: Grenzen zwischen PFt / PFop, PFop / OP4 und PFop / PFcm	37
Abbildung 9: Grenzen zwischen BA 2 / PFt, PFt / PF und PF / PFm	38
Abbildung 10: Grenzen zwischen PF / PFcm und PFm / hIP1	39
Abbildung 11: Grenzen zwischen PFm / PGa, PFcm / OP1 und PGa / IPS	41
Abbildung 12: Grenzen zwischen PGp / IPS und PGp / PGa	42
Abbildung 13: Grenzen zwischen PGa / Occ und PGp / Occ	43
Abbildung 14: Rostro-kaudale Schnittserie einer Hemisphäre	44
Abbildung 15: Interindividuelle Variabilität der IPL-Areale in fünf Gehirnen	48
Abbildung 16: Wahrscheinlichkeitskarten der rostralen IPL-Gebiete	49
Abbildung 17: Wahrscheinlichkeitskarten der kaudalen IPL-Gebiete	50
Abbildung 18: Wahrscheinlichkeitsverteilungen der IPL-Areale	50
Abbildung 19: Maximale Wahrscheinlichkeitskarten (MPMs) der IPL-Areale	52
Abbildung 20: Laterale Ansicht der MPMs	53
Abbildung 21: Variabilität der stereotaktischen Koordinaten	54
Abbildung 22: Volumina und Variationskoeffizienten der IPL-Areale	56
Abbildung 23: Rezeptor-Fingerprints der gemittelten mittleren Rezeptordichten	58
Abbildung 24: Rezeptor-Fingerprints der normalisierten mittleren Rezeptordichten	59
Abbildung 25: Rezeptor-Fingerprints der Laminae I, II / III und IV	61
Abbildung 26: Rezeptor-Fingerprints der Laminae V und VI	63
Abbildung 27: Abweichungen der mittleren Rezeptordichten vom Mittelwert	65
Abbildung 28: Abweichung der laminären Rezeptordichten vom Mittelwert	68
Abbildung 29: Pseudo-farbkodierte Autoradiogramme rostraler IPL (PFt, PFop, PF)	70
Abbildung 30: Pseudo-farbkodierte Autoradiogramme rostraler IPL (PF, PFcm)	71
Abbildung 31: Pseudo-farbkodierte Autoradiogramme rostraler IPL (PF, PFm)	73
Abbildung 32: Pseudo-farbkodierte Autoradiogramme kaudaler IPL (PGa, PGp)	74
Abbildung 33: Cluster- und Multidimensional Scaling-Analyse der IPL-Rezeptordichten	76
Abbildung 34: Kanonische Diskriminanzanalyse der Rezeptordichten	77
Abbildung 35: Trennschärfste Schicht und kanonische Analyse Lamina II / III	79
Abbildung 36: Clusteranalyse verschiedener kortikaler Gebiete	81

Tabellenverzeichnis		Seite
Tabelle 1:	Gehirne für die zytoarchitektonische Untersuchung des IPL	11
Tabelle 2:	Gehirne für die rezeptorautoradiographische Untersuchung des IPL	19
Tabelle 3:	Bindungsprotokolle der rezeptorautoradiographischen Untersuchung	22
Tabelle 4:	Makroanatomische Beziehungen der IPL-Areale zu umgebenden Gebieten und Landmarken in 20 Hemisphären	45
Tabelle 5:	Schwerpunktkoordinaten der IPL-Areale nach nicht-linearer Normalisierung in der linken und rechten Hemisphäre	51
Tabelle 6:	Volumetrische Daten der IPL-Areale	55
Tabelle 7:	Mittlere Rezeptordichten der IPL-Areale	64

Abkürzungsverzeichnis

BA	Brodmanns Area
CS	Sulcus centralis
EC	entorhinaler Kortex (Amunts et al. 2005)
hIP1, hIP2	Areale des ventralen Sulcus intraparietalis (Choi et al. 2006)
hOc3v, hOc4v	Areale des ventralen sekundären visuellen Kortex (Rottschy et al. 2007)
hOc 5	Areal des tertiären visuellen Kortex (Malikovic et al. 2007)
IPL	inferiorer Parietallappen
IPS	Sulcus intraparietalis
MPM	maximale Wahrscheinlichkeitskarte (maximum probability map)
Occ	Okzipitalkortex
OP1-OP4	Areale des SII-Kortex auf dem parietalen Operculum (Eickhoff et al. 2006b,c)
SF	Sylvische Fissur
SPO	Sulcus postcentralis
SPL	superiorer Parietallappen
SUB, CA, FD	Areale des Hippocampus und der Amygdala (Amunts et al. 2005)
TE 1.0-TE3	Areale des primären auditorischen Kortex (Morosan et al. 2001)
TPJ	Temporo-parietale Junctionszone

1 Einleitung

Die menschliche Großhirnrinde ist in sich nicht homogen, sondern lässt sich sowohl anhand morphologischer als auch funktioneller Gesichtspunkte in eine Vielzahl verschiedener Areale untergliedern. Diese Areale sind funktionell hierarchisch in primäre, sekundäre und höhere kortikale Gebiete gegliedert. Der inferiore Parietallappen des Menschen (IPL) gehört zur Gruppe der höheren kortikalen Gebiete. Er stellt ein Assoziationsgebiet dar, das in die Integration verschiedener motorischer, visueller, somatosensorischer und auditorischer Informationen involviert ist.

1.1 Entwicklung der Hirnkartierung

1.1.1 Klassische Hirnkarten und resultierende Probleme

Bereits zu Beginn bis ungefähr in die Mitte des letzten Jahrhunderts wurden die ersten so genannten "klassischen" Hirnkarten entwickelt. Diese basierten auf zyto- und myeloarchitektonischen Untersuchungen. Eine der ersten war die von Alfred W. Campbell (1905), der eine recht grobe Einteilung fand. Der IPL umfasste die Gyri supramarginalis und angularis, war aber noch nicht weiter unterteilt. Die wohl bekannteste "klassische" Hirnkarte ist die von Korbinian Brodmann (1909; s. Abb. 1A). Den weiten Bekanntheitsgrad und die auch heute noch starke Nutzung dieser Karte zur Funktionslokalisierung im Gehirn lässt sich unter anderem auf deren Integration in den stereotaktischen Atlas von Talairach und Tournoux (1988) zurückführen, anhand dessen die von Brodmann definierten Areale räumlich lokalisierbar sind. Der IPL war bei Brodmann, im Gegensatz zu Campbell, in zwei Gebiete unterteilt. Der rostrale Teil (BA 40) lag auf dem Gyrus supramarginalis und erstreckte sich bis in die Sylvische Fissur, der kaudale Anteil (BA 39) umfasste den Gyrus angularis. Nach diesen beiden zytoarchitektonisch basierten Karten veröffentlichten Cecile und Oskar Vogt (1919) zehn Jahre später eine neue Karte, basierend auf ihren myeloarchitektonischen Untersuchungen der menschlichen Großhirnrinde (s. Abb. 1B). Hier war der IPL bereits stärker unterteilt, in drei Gebiete auf der freien Oberfläche (88, 89, 90) und zwei Gebiete auf dem Operculum parietale im Dach der Sylvischen Fissur (73, 74).

Eine weitere zytoarchitektonische Karte wurde 1925 von Konstantin von Economo und George Koskinas publiziert, in der die bisher feinste Untergliederung des IPL zu finden ist (s. Abb. 1C, D). Auch sie fanden zunächst zwei Hauptgebiete im IPL, PF rostral und PG kaudal. PF konnten sie weiter unterteilen. Sie sahen in diesen zusätzlichen Arealen PFt, PFop, PFcm und PFm aber lediglich Unterformen des Hauptareals PF. PG wurde nicht weiter unterteilt. Die Nomenklatur der verschiedenen PF-Unterformen basierte auf den markanten zytoarchitektonischen Kriterien jedes Areals: PFt stand für "tenuicorticalis" aufgrund des relativ dünnen Kortex in diesem Gebiet; PFop für "opercular", da es auf dem Operculum

parietale gelegen war; PFCm für "columnata magnacellularis" aufgrund der säulenförmigen Anordnung und der Größe der Pyramidenzellen; PFM stand für "magnacellularis" aufgrund der Pyramidenzellgröße.

In Anlehnung an die Hirnkarte von Vogt und Vogt (1919) entstanden eine weitere zytoarchitektonische (Gerhardt 1940) bzw. myeloarchitektonische Karte (Batsch 1956). Beide Karten konnten im Prinzip die Unterteilung des IPL von Vogt und Vogt (1919) bestätigen. Es gab lediglich geringe Differenzen. Ebenfalls aus der Vogt-Schule entstand Mitte der 1950er Jahre die letzte der "klassischen" Hirnkarten. Sarkissov et al. (1955) folgten in ihrer Karte weitgehend der Einteilung Brodmanns. Im IPL fanden sie einige lokale Variationen der beiden Hauptgebiete 40 und 39 (s. Abb. 1E).

Anhand dieser Beschreibung der verschiedenen "klassischen" Hirnkarten des letzten Jahrhunderts ist unmittelbar ersichtlich, welche deutliche Unterschiede und zum Teil Widersprüche zwischen den Autoren bezüglich der Untergliederung des IPL und der übrigen Großhirnrinde herrschten. Wenn man die Gründe für diese Unterschiede näher betrachtet, werden auch die Nachteile der "klassischen" Hirnkarten evident. Die verschiedenen Parzellierungen beruhten auf rein subjektiven Kriterien der jeweiligen Untersucher, die teilweise nicht einmal nachvollzogen werden konnten. Brodmann beispielsweise veröffentlichte weder Beschreibungen noch Abbildungen, anhand derer seine zytoarchitektonischen Kriterien hätten reproduziert werden können. Ein weiterer Grund, der zu den deutlichen Unterschieden der verschiedenen Karten beiträgt, ist die interindividuelle Variabilität. Da lediglich ein oder zwei Gehirne, im Extremfall sogar nur eine Hemisphäre (Gerhardt 1940) untersucht wurden, konnten biologisch vorhandene Unterschiede zwischen verschiedenen Gehirnen nicht berücksichtigt werden. Es fehlt bisher somit insbesondere für den menschlichen IPL eine Studie, die eine größere Anzahl Gehirne einschließt, um die natürlicherweise vorhandene Variabilität zu berücksichtigen und quantitativ erfassbar zu machen. Ein weiteres Problem ergibt sich aus den klassischen Hirnkarten dadurch, dass sie lediglich als zweidimensionale schematische Zeichnungen verfügbar sind, so dass sie sich nicht mit Daten funktioneller Studien überlagern lassen, um exakte anatomische Lokalisationen der verschiedenen Funktionen des IPL zu erhalten. Das impliziert weiterhin, dass die Sulci nicht in ausreichendem Maße berücksichtigt werden. Da sich zwei Drittel der menschlichen Großhirnrinde in der Tiefe der Sulci befinden (Zilles et al. 1988), kann durch diese Darstellungsweise über große Teile des Kortex keine hinreichende Aussage getroffen werden.

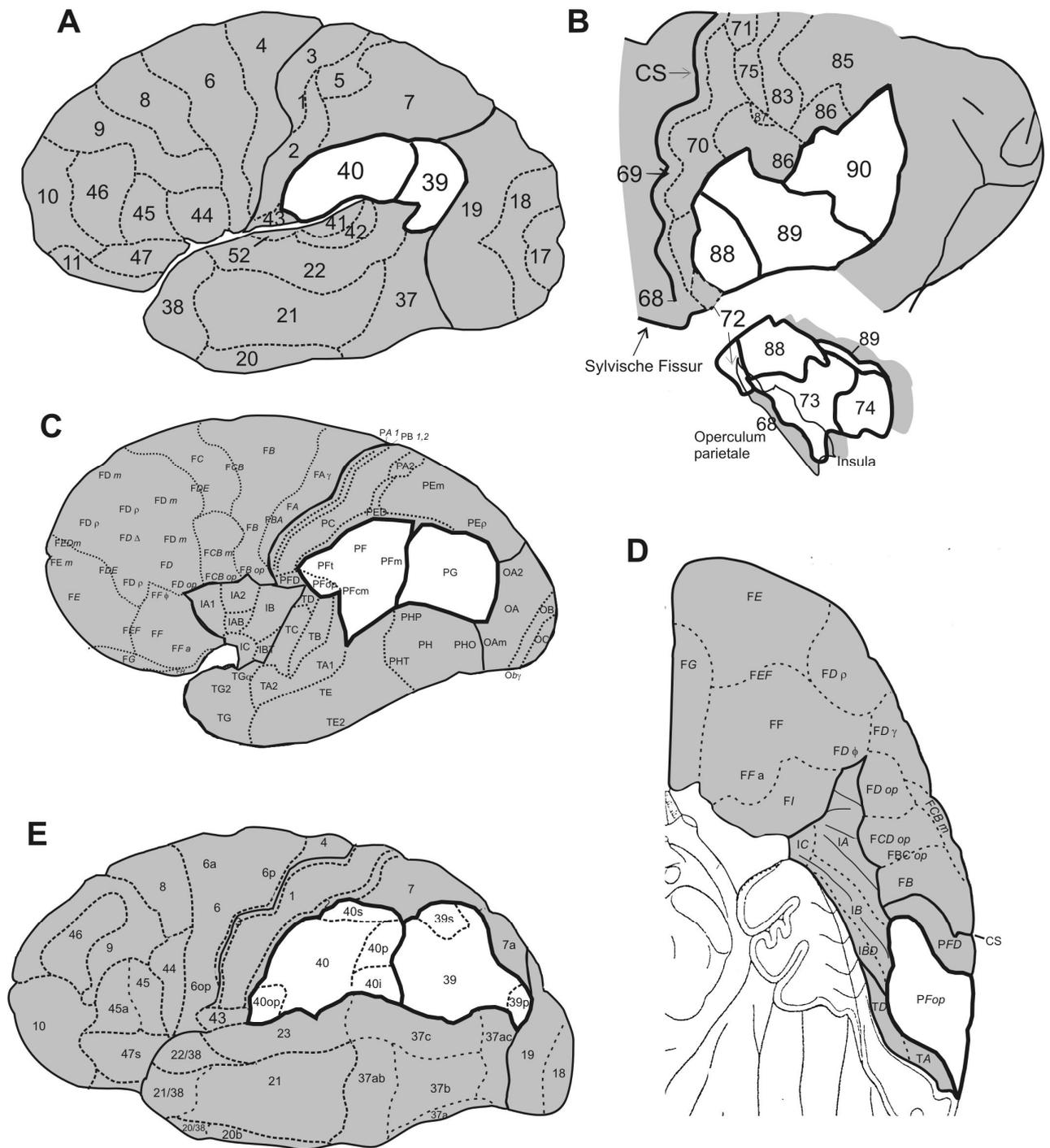


Abbildung 1: Schematische Zeichnungen der "klassischen" Hirnkarten nach (A) Brodmann (1909), (B) Vogt und Vogt (1919; Ausschnitt: ventrale Sicht auf das Operculum parietale, CS: Sulcus centralis), (C, D) von Economo und Koskinas (1925; C: laterale Ansicht, D: ventrale Ansicht nach Entfernung des Temporallappens) und (E) Sarkissov et al. (1955). Die Gebiete des IPL sind in weiß hervorgehoben.

1.1.2 Moderne Kartierungsverfahren

Diese Probleme führten zu verschiedenen Bestrebungen, neue Methoden zur Hirnkartierung zu finden. Eine Kartierungsmöglichkeit wurde in der Untersuchung hochauflösender Magnetresonanztomographieaufnahmen gesehen, mit denen Hirnkarten lebender Menschen individuell erstellt werden könnten. Diese würden im weiteren Verlauf mit Daten funktioneller Bildgebungsexperimente im selben Probanden verglichen. Auf diese Weise könnte das Problem der Nicht-Vergleichbarkeit zwischen anatomischer Kartierung und funktionellen Untersuchungen umgangen werden. Die praktische Anwendung dieses Verfahrens ist allerdings aufgrund technischer Probleme zur Zeit noch nicht möglich (Barbier et al. 2002; Eickhoff et al. 2005a; Fatterpekar et al. 2002; Walters et al. 2003, 2006).

Im Gegensatz zu diesem möglichen in vivo-Verfahren wurde ein neues in vitro-Kartierungsverfahren entwickelt, das eine zytoarchitektonische probabilistische Kartierung der menschlichen Großhirnrinde ermöglicht (Schleicher et al. 1999, 2000, 2005; Zilles et al. 2002a). Hierbei werden in einer Stichprobe von zehn post-mortem Gehirnen kortikale Areale mit Hilfe eines untersucherunabhängigen Grenzfindungsalgorithmus voneinander abgegrenzt. Die Zellkörper gefärbten histologischen Schnitte werden zu diesem Zweck nach mikroskopischer Inspektion digitalisiert und können so auf Unterschiede in der Zellkörperdichte untersucherunabhängig analysiert werden. Die auf diese Weise abgegrenzten Areale werden anschließend auf einen digitalen 3D-Datensatz desselben Gehirns übertragen. Durch Anpassung der zehn Einzelgehirne an ein Referenzgehirn können die Areale miteinander überlagert werden und so dreidimensionale Wahrscheinlichkeitskarten jedes Areals berechnet werden. Diese Karten geben für jedes Voxel die Wahrscheinlichkeit der Zugehörigkeit zu einem bestimmten kortikalen Areal an. Dieses Verfahren umgeht aufgrund der untersucherunabhängigen Analysemethoden die Probleme der Subjektivität der "klassischen" Hirnkarten. Durch die Stichprobe von zehn post-mortem Gehirnen werden verschiedene Aspekte interindividueller Variabilität umfassend berücksichtigt. Da die resultierenden Wahrscheinlichkeitskarten in einem allgemein verfügbaren Referenzraum erstellt werden, lassen sich die anatomischen post-mortem Daten unmittelbar mit funktionellen Daten, die in denselben Referenzraum transformiert werden, vergleichen. Die Wahrscheinlichkeitskarten stellen eine solide anatomische Grundlage für die Zuordnung funktioneller Daten zu anatomischen Hirnregionen dar. Die Probleme und Nachteile können mit diesem untersucherunabhängigen Hirnkartierungsverfahren somit vollständig umgangen werden. Verschiedene Studien haben die gute Anwendbarkeit dieses Verfahrens in der zytoarchitektonischen Analyse kortikaler Regionen gezeigt (Amunts et al. 1999, 2000, 2005; Caspers et al. 2006; Choi et al. 2006; Eickhoff et al. 2006b,c; Geyer 2004; Geyer et al. 1996, 2000; Grekes et al. 2001; Malikovic et al. 2007; Morosan et al. 2001; Rottschy et al. 2007; Scheperjans et al. 2008a,b).

Das untersucherunabhängige Kartierungsverfahren lässt sich zusätzlich auf rezeptorautoradiographische Kartierungsmethoden anwenden. Mit Hilfe der Rezeptorautoradiographie wird das Verteilungsmuster verschiedener Rezeptoren in der menschlichen Großhirnrinde und in subkortikalen Strukturen untersucht. Die unterschiedliche Dichte der Rezeptoren in verschiedenen kortikalen Gebieten wird zu deren Abgrenzung voneinander genutzt (Eickhoff et al. 2007a; Morosan et al. 2005; Scheperjans et al. 2005a,b; Zilles et al. 2002a). Durch Anwendung des untersucherunabhängigen Kartierungsverfahrens werden signifikante Rezeptordichteunterschiede benachbarter Areale objektiv erfasst. Diese zweite Kartierungsmethode stellt in Kombination mit der zytoarchitektonischen Kartierung ein weitergehendes, auf die Funktionen der Areale ausgerichtetes Verfahren dar. Die Ergebnisse dieser multimodalen Kartierung der menschlichen Großhirnrinde ermöglichen eine Unterteilung in funktionell relevante kortikale Gebiete. Die Rezeptorarchitektonik stellt eine enge Korrelation zwischen Architektur und funktioneller Bedeutung der kortikalen Areale dar. Areale mit ähnlicher Rezeptorverteilung ähneln sich auch in ihrer Funktion (Zilles et al. 1991; Zilles et al. 2002a,b; Zilles et al. 2004a). Durch einen multimodalen Kartierungsansatz lassen sich so weitreichende Einblicke in die architektonische Aufteilung des menschlichen Kortex, im Speziellen des IPL, erzielen.

1.2 Funktionelle Bedeutung des IPL

1.2.1 Ergebnisse beim Menschen

Um die Bedeutung einer untersucherunabhängigen zyto- und rezeptorarchitektonischen Studie des menschlichen IPL, die die anatomische Grundlage für die Zuordnung funktioneller Daten zu anatomischen Hirnregionen darstellt, abschätzen zu können, sollen einige Beispiele aus bisherigen Funktionsuntersuchungen des IPL dargestellt werden.

Der menschliche IPL ist als multimodales Assoziationsgebiet Gegenstand vieler funktioneller Bildgebungsexperimente gewesen. Anhand dieser Studien lässt sich erkennen, dass der IPL in die Ausführung vieler verschiedener Funktionen involviert ist. Dabei zeigte sich häufig eine Lateralisierung der Funktionen. Im rechten IPL finden beispielsweise räumliche Aufmerksamkeitsprozesse statt, während der linke IPL vermehrt Aktivierungen bei motorischen Aufmerksamkeits- und Planungsaufgaben zeigt (vgl. z.B. Astafiev et al. 2003; Corbetta and Shulman 2002; Hesse et al. 2006; Rushworth et al. 2001a,b). Außerdem ist vorwiegend der linke rostrale IPL im Mirror-neuron-System, das ein Netzwerk vieler zusätzlicher kortikaler Gebiete umfasst, involviert (vgl. z.B. Aziz-Zadeh et al. 2006; Muhlau et al. 2005; Gazzola et al. 2006, 2007; Iacoboni 2006; Iacoboni und Dapretto 2006). Ebenfalls links-lateralisiert sind Sprachfunktionen, in die vorwiegend der kaudale IPL im Bereich des

Gyrus angularis involviert ist (vgl. z.B. Binder et al. 2003; Newman und Twieg 2001; Price 2000; Raettig und Kotz 2008). Diese Daten funktioneller Studien an gesunden Probanden werden weiterhin durch klinische Studien an Patienten mit Apoplex im Bereich des IPL unterstützt. Läsionen im Bereich des linken Parietallappens sind häufig mit Apraxie und sensorischer Aphasie assoziiert (vgl. z.B. Abo et al. 2004; Blank et al. 2002; Geschwind 1975; Jodzio et al. 2003), während Läsionen im rechten IPL vorzugsweise mit räumlichem Neglekt einhergehen (vgl. z.B. Fink und Heide 2004; Kerkhoff 2001; Marshall et al. 2001; Vallar 2001). In derartigen Studien zeigten sich bei Patienten mit sensorischer Aphasie zusätzlich Geschlechtsunterschiede bei Läsionen im linken IPL (vgl. z.B. Di Carlo et al. 2003; Lang und Moser 2003; Kimura 1983). Im Bezug auf Geschlechtsunterschiede ist die Datenlage allerdings nicht eindeutig. In anderen klinischen Studien wurden keine derartigen Geschlechtsunterschiede in Ausprägung oder Häufigkeit der sensorischen Aphasie gefunden (vgl. z.B. Godefroy et al. 2002; Kertesz und Benke 1999; Lendrem und Lincoln 1985; Miceli et al. 1981; Pedersen et al. 2004). Bei gesunden Probanden wurden für bestimmte Aufgaben ebenfalls Geschlechtsunterschiede im IPL gefunden, insbesondere für affektive Erregtheit, Bewegungsplanung und kognitive Kontrolle (vgl. z.B. Bell et al. 2006; Boghi et al. 2006; Smith et al. 1987).

Die IPL-bezogenen Lokalisationsangaben in diesen Studien basierten meist, wie bereits oben näher ausgeführt, auf der Karte von Brodmann (1909) mit den Bezeichnungen BA 40 bzw. BA 39 oder auf der rein anatomischen Beschreibung als Gyrus supramarginalis bzw. Gyrus angularis. Aufgrund der Größe dieser beiden Gyri sind diese Lokalisationsbeschreibungen zwangsläufig recht unpräzise. Des Weiteren richten sich diese Angaben nach makroanatomischen Landmarken, anhand derer diese Gyri abgegrenzt werden. Die Zuordnung architektonischer kortikaler Areale zu bestimmten makroanatomisch erkennbaren Landmarken ist nur selten möglich. Die Abgrenzung kortikaler Areale kann typischerweise nur anhand architektonisch definierter Kriterien vorgenommen werden (Amunts et al. 2007a; Zilles et al. 2002a). Daraus resultiert eine weitere Ungenauigkeit in den Lokalisationsangaben der funktionellen Studien, in denen der IPL lediglich in zwei Gebiete (rostral und kaudal) untergliedert wird. Aus der Vielzahl an Funktionen, die im IPL lokalisiert sind, und der Unmöglichkeit der genauen Zuordnung zu bestimmten architektonisch klar voneinander abgrenzbaren Gebieten ergibt sich die Notwendigkeit der neuen Kartierung des IPL mit Hilfe der oben beschriebenen untersucherunabhängigen Analyseverfahren. Mit den daraus resultierenden Wahrscheinlichkeitskarten lassen sich die Funktionen des IPL voneinander trennen und einzelnen Gebieten zuordnen. Insbesondere kann diese Zuordnung unabhängig von makroanatomischen Landmarken geschehen. Die Einbeziehung multimodaler Daten mit Hilfe probabilistischer Karten stellt das derzeit bestmögliche

Verfahren zur Untersuchung von Struktur-Funktions-Beziehungen im menschlichen Gehirndar (Toga et al. 2006).

1.2.2 Erkenntnisse von Untersuchungen am Makaken

Um Anhaltspunkte für genauere Struktur-Funktions-Beziehungen im IPL zu erhalten, eignen sich tierexperimentelle Studien, besonders an Makaken. Neben zytoarchitektonischen Studien sind hier insbesondere die elektrophysiologischen und die Tracerstudien in Kombination mit funktionellen Studien zu nennen, die es ermöglichen, sehr detaillierte Informationen über die Struktur und verschiedene Funktionen in ein und demselben Tier zu erhalten. In Tracerstudien wird in das interessierende Hirngebiet eine radioaktiv markierte Tracersubstanz injiziert, deren Verteilung durch anterograden und retrograden axonalen Transport in mit den IPL-Arealen vernetzte kortikale Gebiete nach einigen Tagen nach Tötung des Tieres gemessen werden kann. Auf diese Weise wird die Konnektivität der Areale untersucht.

Der IPL des Makaken wurde, ähnlich wie der des Menschen, bereits im letzten Jahrhundert eingehend zytoarchitektonisch untersucht. Diese ersten Karten zeigten zunächst lediglich ein Gebiet (BA 7 nach Brodmann, 1905) bzw. zwei Gebiete bei Vogt und Vogt (1919; 7a und 7b) und von Bonin and Bailey (1947; PF und PG). Später wurde eine deutlich feinere Unterteilung in vier rostro-kaudal angeordnete Gebiete auf der freien Oberfläche (PF, PFG, PG und OPT) und zwei kleinere Gebiete im Dach der Sylvischen Fissur (PFcm, PGcm) von Pandya und Seltzer (1982) gefunden, die bis heute aufrecht erhalten wird (vgl. z.B. Gregoriou et al. 2006; Rozzi et al. 2006). Neben diesen architektonischen Untersuchungen sprachen auch funktionelle und elektrophysiologische Studien sowie unterschiedliche Konnektivitäten in Tracerstudien für eine Unterteilung in zumindest zwei Hauptgebiete (vgl. z.B. Andersen et al. 1990; Cavada und Goldman-Rakic 1989a,b; Jones und Powell 1987; Petrides und Pandya 1984; Seltzer und Pandya 1984). Einige Untersuchungen deuteten aber bereits auf eine weitergehende funktionelle Unterteilung hin (Hyvärinen 1981, 1982; Hyvärinen und Shelepin 1979; Leinonen et al. 1979). In neueren Tracerstudien konnte ebenfalls die Parzellierung in vier unterschiedliche Areale auf der freien Oberfläche des IPL anhand deren unterschiedlicher Konnektivität gezeigt werden (vgl. z.B. Ding et al. 2000; Gregoriou et al. 2006; Rozzi et al. 2006; Zhong und Rockland 2003).

Diese verschiedenartigen Untersuchungsverfahren beschrieben im Makaken somit alle eine Unterteilung des IPL in mehrere architektonisch und funktionell unterschiedliche Areale, vier davon auf der freien Oberfläche, zwei im Dach der Sylvischen Fissur. Bei dem Versuch, daraus Implikationen für Struktur und Funktion des IPL beim Menschen zu ziehen, stößt man allerdings auf einige Schwierigkeiten. Zum einen sind elektrophysiologische und Tracerstudien beim Menschen aus ethischen Gründen nicht durchführbar, weswegen sich

diese Untersuchungen nicht mit vergleichbarer Zielsetzung an beiden Spezies durchführen lassen. Zum anderen sind funktionelle Studien, die zwar beim Menschen durchführbar sind, nicht direkt mit denen am Makaken vergleichbar. Um dieses letzte Problem zu umgehen und damit Funktionen in beiden Spezies miteinander vergleichen zu können, kann auf die Theorie der "homologen Areale" zurückgegriffen werden. Diese Theorie besagt, dass Areale, die durch ein vergleichbares funktionelles Paradigma beim Menschen und beim Makaken aktiviert werden, homolog zueinander sind und das entsprechende Korrelat für das jeweilige Gebiet in der anderen Spezies darstellen. Einige Studien haben bereits zeigen können, dass korrespondierende Areale in unterschiedlichen Spezies vergleichbare Funktionen ausüben (Bremmer et al. 2001; Grefkes et al. 2001; Eickhoff et al. 2006d). Diese Ergebnisse deuten daraufhin, dass auch im IPL solche homologen Areale gefunden werden könnten. Daraus ließen sich anhand der bekannten funktionellen Zuordnung der IPL-Areale im Makaken Rückschlüsse auf die Funktionen der menschlichen IPL-Areale ziehen. Auch im Hinblick auf die Entwicklung bestimmter "Mensch-spezifischer" Funktionen sind solche Homologien von großer Bedeutung. Dieser Aspekt scheint besonders vor dem Hintergrund von Interesse, dass beispielsweise Brodmann (1905) den IPL des Makaken mit BA 7 bezeichnet hat, während er beim Menschen (1909) die gleiche Region, ventral des Sulcus intraparietalis, mit zwei völlig neuen Bezeichnungen, BA 40 und BA 39, versehen hat. BA 7 hat er beim Menschen im superioren Parietallappen lokalisiert. Das führt zu der Frage, ob sich beim Menschen ein vollkommen neues Gebiet entwickelt hat und das "Areal BA 7" des Makaken nach dorsal verschoben hat oder ob es lediglich eine Umbenennung seitens Brodmanns gab. Anhand von Untersuchungen zu Homologien ließe sich eine derartige Frage klären, wenn funktionell vergleichbare Areale identifiziert werden könnten.

Daraus ergibt sich wiederum, wie auch bei den Studien am Menschen, die Notwendigkeit einer Karte des menschlichen IPL, die sich durch ihre probabilistischen Eigenschaften im dreidimensionalen Raum mit funktionellen Daten überlagern lässt und damit die Grundlage für eine derartige Vergleichbarkeit zwischen Mensch und Makake bilden könnte.

1.3 Zielsetzung und Gliederung der Arbeit

Vor dem Hintergrund der beschriebenen funktionellen Vielfalt des menschlichen IPL mit vergleichbarer Vielfalt im IPL des Makaken ergibt sich als Zielsetzung dieser Arbeit, die Architektonik des menschlichen IPL mit Hilfe zweier moderner Kartierungsverfahren zu untersuchen. Mit Hilfe der untersucherunabhängigen zytoarchitektonischen und rezeptorautoradiographischen Kartierung kann die Anatomie dieses funktionell so heterogenen Assoziationsgebietes dargestellt werden. Diese Ergebnisse bilden eine

profunde anatomische Basis für spätere funktionelle Studien, die die eindeutige Zuordnung funktioneller Ergebnisse zu bestimmten anatomischen Gebieten des IPL ermöglicht, unabhängig von makroanatomischen Landmarken. Daraus sich ergebende Fragen sollen anhand der vorliegenden Arbeit beantwortet werden. Eine erste und für weitere Untersuchungen entscheidende Frage ist die nach der Anzahl zytoarchitektonisch klar voneinander abgrenzbarer Areale auf dem IPL. Im Hinblick auf spätere funktionelle Studien schließt sich daran die Überlegung an, ob diese zytoarchitektonischen Areale in der Rezeptorarchitektur, die eine enge Korrelation zur Funktion der Areale hat, bestätigt werden oder ob anhand der Rezeptorarchitektur weitere Unterteilungen möglich sind. Darauf aufbauend stellt sich die Frage, wie ausgeprägt verschiedene Aspekte anatomischer Variabilität sind. Vor dem Hintergrund der funktionellen Lateralisation und der uneinheitlichen Datenlage bezüglich Geschlechtsunterschieden lässt sich vermuten, dass sich solche Art Asymmetrien auf anatomischer Basis widerspiegeln.

Die Daten der rezeptorautoradiographischen Untersuchung sollen dahingehend untersucht werden, welche Areale rezeptorarchitektonisch die größten Ähnlichkeiten untereinander aufweisen, im Hinblick auf Implikationen bezüglich funktionell ähnlicher Aufgaben. Daraus ergeben sich weitere Fragen: Welche Rezeptoren tragen am meisten zur Unterscheidung zwischen verschiedenen Arealen oder Gruppen von ähnlichen Arealen bei? In welcher Schicht unterscheiden sich die Areale am meisten voneinander? Welche Hinweise auf mögliche Funktionen lassen sich daraus ableiten?

Aus diesen unterschiedlichen Fragestellungen ergibt sich die Gliederung der vorliegenden Arbeit:

In einem ersten Experiment wurde die Zytoarchitektur des IPL mit Hilfe des untersucherunabhängigen Kartierungsverfahrens in einer Stichprobe von zehn post-mortem Gehirnen untersucht. Für jedes zytoarchitektonisch definierte IPL-Areal wurden dreidimensionale Wahrscheinlichkeitskarten in einem anatomischen Referenzraum erstellt, die die Zuordnung funktioneller Daten zu anatomischen Gebieten ermöglichen. Die zytoarchitektonischen Gebiete wurden im Hinblick auf ihre interindividuelle topographische, räumliche und Größenvariabilität sowie anatomische Seiten- und Geschlechtsunterschiede untersucht.

In einem zweiten Experiment wurde die Rezeptorarchitektur der IPL-Areale von 16 verschiedenen Rezeptoren aus sechs unterschiedlichen Neurotransmittersystemen untersucht und die mittleren und laminären Rezeptordichten für jedes Areal bestimmt. Für jedes Areal wurden sowohl für die mittleren als auch für die laminären Dichten so genannte Rezeptor-Fingerprints erstellt, anhand derer die Ähnlichkeit zwischen verschiedenen Gebieten veranschaulicht werden konnte. Die rezeptorarchitektonischen Ähnlichkeiten zwischen den IPL-Gebieten wurden mittels verschiedener statistischer Verfahren weiter

untersucht, um daraus erste Hinweise auf die funktionelle Bedeutung der verschiedenen IPL-Areale zu erhalten. Zusätzliche Hinweise lassen sich aus dem Vergleich mit der Rezeptorarchitektur anderer kortikaler Areale ableiten. Zu diesem Zweck wurden die Rezeptorkonzentrationen der IPL-Areale mit den Konzentrationen umliegender kortikaler Areale in einer Clusteranalyse verglichen.

2 Material und Methoden

2.1 Zytoarchitektonik

2.1.1 Gewinnung der Histologie

Es wurden zehn menschliche Gehirne (fünf weibliche, fünf männliche, s. Tabelle 1) post-mortem untersucht. Die Gehirne stammten aus dem Körperspenderprogramm der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. Es wurden nur Gehirne von Körperspendern verwendet, bei denen keine neurologischen und/oder psychiatrischen Krankheiten bekannt waren. Die Gehirne stammten von Menschen im Alter zwischen 37 und 86 Jahren. Tabelle 1 gibt die Daten der zehn Gehirne an, wie sie dem Autopsiebericht zu entnehmen waren.

Gehirn-Nr.	Geschlecht	Alter	Todesursache	Fixierung
14/94	Weiblich	43	Lungenembolie	Formalin
68/95	Weiblich	79	Kardiorespiratorische Insuffizienz	Bodian
71/86	Weiblich	86	Kardiorespiratorische Insuffizienz	Formalin
2/95	Weiblich	85	Mesenterialinfarkt	Bodian
382/81	Weiblich	59	Kardiorespiratorische Insuffizienz	Formalin
16/96	Männlich	54	Myokardinfarkt	Fomalin
139/95	Männlich	74	Myokardinfarkt	Formalin
146/86	Männlich	37	Rechtsherzversagen	Formalin
207/84	Männlich	75	Toxische Glomerulonephritis	Formalin
2431	Männlich	39	Ertrunken	Formalin

Tabelle 1: Gehirne für die zytoarchitektonische Untersuchung des IPL

Nach Entnahme aus dem Schädel wurden die Gehirne für fünf Monate alternativ in 4%iger Formaldehydlösung oder in Bodian'scher Fixierlösung (90 ml 80%iges Ethanol, 5 ml 37%iges Formaldehyd, 5 ml Eisessig) fixiert. Dazu wurden sie in einem Kunststoffbehälter an der Arteria basilaris aufgehängt, um Verformungen, die durch das Eigengewicht des Gehirns über die fünf Monate Fixierzeit hätten entstehen können, zu vermeiden. In einem nächsten Schritt wurde von den fixierten Gehirnen mit einem 1,5 T Siemens Magnetom® SP Scanner jeweils ein T1-gewichtetes Kernspintomogramm (MRT; technische Daten: 3-D FLASH Sequenz (FLASH: fast low angle shot), Flip-Winkel = 40°, TR = 40 ms, TE = 5 ms, Größe eines Voxels = 1,17 mm (x) x 1mm (y) x 1mm (z)) angefertigt, um die ursprüngliche Form und Größe der Gehirne zu erfassen. Diese Datensätze wurden später verwendet, um durch die weitere histologische Verarbeitung eventuell entstandene Formveränderungen korrigieren zu können. Zusätzlich wurden von den fixierten Gehirnen Fotos von dorsal, ventral und rechts und links lateral angefertigt, um bei der histologischen Analyse die anatomische Orientierung zu erleichtern (Abb. 2A).

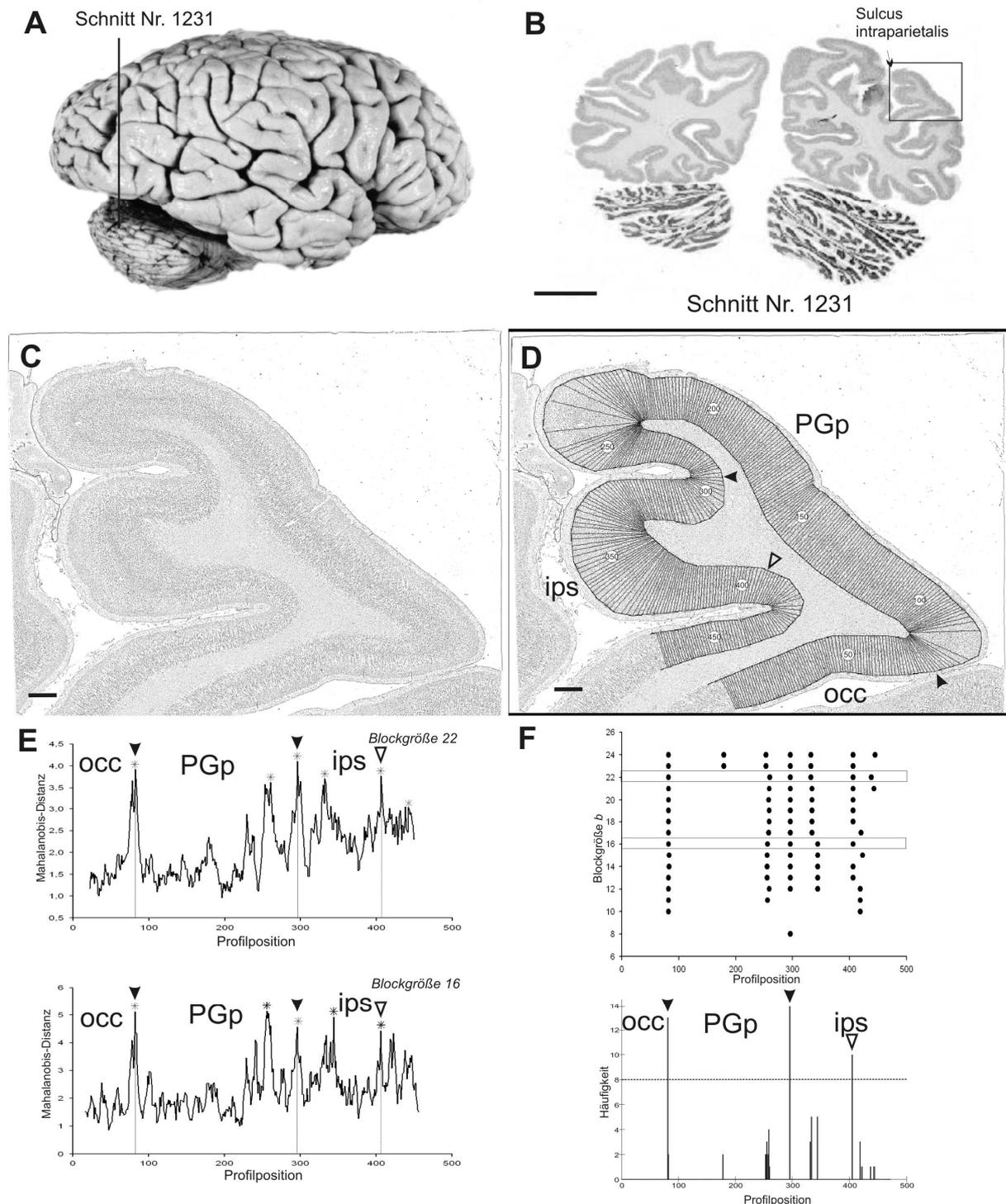


Abbildung 2: Beispiel des untersucherunabhängigen Mapping-Verfahrens. (A) Laterale Ansicht der rechten Hemisphäre eines der zehn verwendeten Gehirne mit Schnittposition Nr. 1231. (B) Koronarer Ganzhirnschnitt Nr. 1231, zellkörpergefärbt. Die ROI (Box) kennzeichnet den untersuchten Ausschnitt. Maßstab: 20mm. (C) Invertiertes GLI-Bild der ROI, Maßstab: 1mm. (D) Invertiertes GLI-Bild der ROI mit äußerer und innerer Konturlinie sowie GLI-Profilen. Arabische Zahlen kennzeichnen jedes 50. Profil. Pfeilköpfe: Grenzen des Areals PGp mit dem Okzipitalkortex (Occ, rechter Pfeilkopf) und mit dem Sulcus intraparietalis (IPS, linker Pfeilkopf). Nicht ausgefüllter Pfeilkopf: Grenze innerhalb des IPS in zytoarchitektonisch bisher nicht kartiertem Gebiet, Maßstab: 1mm. (E) Mahalanobis-Distanzfunktionen für Blockgrößen 16 (unten) und 22 (oben). Signifikante Maxima sind mit Sternchen gekennzeichnet, die zu D korrespondierenden Grenzen mit Pfeilköpfen und vertikalen Linien. (F) Oben: Positionen signifikanter Maxima für verschiedene Blockgrößen. Rahmen zeigen Mahalanobis-Distanzfunktionen aus E. Unten: Häufigkeit signifikanter Maxima. Häufigkeiten > 8 (gestrichelte Linie) wurden als anatomische Grenzen akzeptiert. Für weitere Details, s. Text.

Anschließend wurden die Gehirne in einer aufsteigenden Alkoholreihe entwässert und in Paraffin eingebettet. Aus diesen Paraffinblöcken wurden mit einem Großschnitt-Mikrotom 20 µm dicke koronare Schnittserien erstellt. Mit einer über dem Mikrotom fest installierten CCD-Kamera (XC-75, Sony, Japan, Bildmatrix: 256 x 256 Pixel, Farbtiefe: 256 Graustufen) wurde jeder 60. Schnitt digitalisiert. Die entstehenden „block-face images“ dienten später zusammen mit den MR-Datensätzen der digitalen Rekonstruktion der Gehirne. Schließlich wurde jeder 15. Schnitt auf einen mit Gelatine beschichteten Glasträger aufgezogen. Diese Schnitte wurden mit einer nach Merker (1983) modifizierten Nissl-Färbung gefärbt, um die Zellkörper darzustellen (Abb. 2B). Die Färbemethode nach Merker eignete sich hierzu besonders, da ein sehr guter Kontrast zwischen dunkel gefärbten Zellkörpern und umgebendem weiß bis braun gefärbtem Neuropil entstand. Dieser Effekt war neben der besseren visuellen Erfassung für die weitere digitale Bildverarbeitung wichtig.

2.1.2 Digitale Bildverarbeitung der histologischen Schnitte

Für die histologische Analyse des IPL wurden in jedem der zehn Gehirne in jeder Hemisphäre 30 bis 40 Schnitte (ca. jeder 60.) zunächst visuell mit Hilfe eines Mikroskops (Optovar®: 1,25 – 2,5) untersucht. Auf diese Weise wurde die interessierende Region, der IPL, auf jedem Schnitt lokalisiert und als *Region of Interest* (ROI) markiert. Sie umfassten im Fall des IPL den Gyrus supramarginalis und den Gyrus angularis. Um diese beiden Gyri sicher zu identifizieren, wurden grobe makro- und mikroanatomische Leitstrukturen herangezogen. Der IPL wurde dorsal vom Sulcus intraparietalis mit den zytoarchitektonisch bereits bekannten Arealen HIP1 und HIP2 (Choi et al. 2006), im Bereich der Sylvischen Fissur im rostralen Anteil von den Arealen OP1-OP4 (Eickhoff et al. 2006b,c) und nach rostral durch die Area 2 nach Brodmann (Grefkes et al. 2001) begrenzt.

Die ROIs wurden mit Hilfe eines computergesteuerten Mikroskops, das mit einer CCD-Kamera (XC-75®, Sony, Japan), einem motorisierten Objektisch und einem Autofokus ausgestattet war, in einer mäanderförmigen Sequenz mit einer Auflösung von 1µm pro Pixel eingescannt (Objektiv Zeiss Planapo® 6,3; Optovar® 1,25). Die Einzelbilder der Größe 756µm x 544µm wurden mit der Bildverarbeitungssoftware KS400® (Zeiss, Deutschland) weiter analysiert.

Zunächst wurde jedes Einzelbild mittels adaptiver Schwellenwertbestimmung in ein Binärbild mit schwarzem Bildhintergrund und weißen Zellkörperanschnitten umgewandelt. Diesem Binärbild wurde dann ein Gitter aus 16µm x 16µm großen Messfeldern überlagert (Schleicher et al. 1999). In jedem Messfeld wurde der Anteil der Zellkörper an der Gesamtfläche bestimmt und als Grauwertindex (GLI-Wert = gray level index) gespeichert (Schleicher und Zilles 1990; Zilles et al. 2002a). Die adaptive Schwellenwertbestimmung war

der festen Grauwertschwelle überlegen, da so für jedes Einzelbild eine individuelle, optimierte Schwelle festgelegt wurde (weitere Erläuterungen s. u.). Definitionsgemäß erhielt ein Messfeld, in dem sich nur Neuropil befand, den GLI-Wert 0% (= schwarz) und ein vollständig mit Zellkörpern gefülltes Messfeld den GLI-Wert 100% (= weiß). Aus den GLI-Werten jedes Einzelbildes wurde das GLI-Bild der ROI zusammengesetzt (Abb. 2C zeigt ein invertiertes GLI-Bild).

Der Vorteil des GLI-Verfahrens im Gegensatz zu anderen optischen Zelldichtebestimmungen lag in dessen Unempfindlichkeit gegenüber Unterschieden in der Farbeintensität sowohl zwischen verschiedenen Schnitten als auch innerhalb eines Schnittes. Diese Inhomogenitäten waren auch durch hoch standardisierte histologische Verfahren unvermeidbar. Trotz der Reduktion der Ortsauflösung bei der GLI-Bestimmung blieb eine für die zytoarchitektonische Analyse hinreichende Auflösung erhalten. Die GLI-Daten waren hoch mit der Volumendichte der Neurone korreliert, da die übrigen Zellen, wie endotheliale und Gliazellen, über die verschiedenen kortikalen Schichten relativ gleich verteilt waren und somit deutliche Unterschiede nur in der laminären Verteilung der Nervenzellen bestanden (Schleicher et al. 2000; Tower und Young 1973; Wree et al. 1982).

2.1.3 Untersucherunabhängige Auffindung kortikaler Grenzen

In einem nächsten Schritt wurden aus jedem GLI-Bild Zelldichteprofile (GLI-Profile) extrahiert. Dazu wurden mit einem MATLAB® Programm (The Math Works Inc., Natick, MA, USA) in die GLI-Bilder eine äußere Konturlinie entlang der Grenze zwischen Lamina I und Lamina II des Kortex und eine innere Konturlinie entlang der Grenze zwischen Lamina VI und weißer Substanz eingezeichnet. Die Grenze zwischen Lamina I und II wurde an Stelle der Grenze zwischen pialer Oberfläche und Lamina I gewählt, da diese Grenze häufig durch Schnittartefakte, die während der histologischen Verarbeitung entstanden waren, beschädigt war. Mit Hilfe eines physikalischen Modells zur Theorie elektrischer Felder (Jones et al. 2000) wurden zwischen diesen beiden Konturlinien lineare GLI-Profile extrahiert. Die äußere Konturlinie diente dabei für jedes Profil als Startpunkt, die innere Konturlinie als Endpunkt (Schmitt und Böhme 2002). Die Geraden zwischen Start- und Endpunkt der Profile (Traversen) verliefen dabei annähernd parallel zu den Zellsäulen des Kortex. Entlang jeder Traverse wurden GLI-Dichteprofile extrahiert. Jedes Dichteprofil spiegelte somit die GLI-Verteilung entlang der Schichten II bis VI des Kortex wieder. Dadurch wurde das laminäre Muster des kortikalen Gebietes, von dem das entsprechende Profil extrahiert wurde, quantifiziert. Da der Kortex an verschiedenen Stellen unterschiedlich dick war, wurden alle Profile mittels linearer Interpolation auf eine Länge von 101 GLI-Werten, entsprechend einer kortikalen Dicke von 100%, standardisiert (Abb. 2D).

Die Form jeder Profilkurve wurde durch einen Merkmalsvektor \mathbf{X} mit zehn Elementen beschrieben: Lage des Schwerpunkts in x- und in y-Richtung, Standardabweichung, Schiefe und Kurtosis, berechnet vom Profil und von Absolutwerten seiner ersten Ableitung. Aus diesen zehn Eigenschaften setzte sich der Eigenschaftsvektor \mathbf{X} jedes Profils zusammen. Um verschiedene Profile und damit verschiedene laminäre Muster vergleichen zu können, mussten diese Eigenschaftsvektoren miteinander verglichen werden.

Zur Verbesserung des Signal-zu-Rausch-Verhältnisses wurden aus den Merkmalsvektoren b benachbarter Profile Mittelwertsvektoren gebildet. Eine Gruppe von b benachbarten Profilen wird als ein Block bezeichnet; b ist die Blockgröße. Zwei benachbarte Profilblöcke wurden in Inkrementen von je einem Profilabstand entlang des kortikalen Bandes in Form eines *sliding windows* bewegt. Bei einer Blockgröße von beispielsweise $b = 22$ fasste der verwendete Algorithmus die Profile 1 bis 22 zu einem Block, und damit deren Merkmalsvektoren zu einem mittleren Merkmalsvektor \mathbf{X}_1 zusammen und die Profile 23 bis 44 zu einem zweiten Block mit einem Mittelwertsvektor \mathbf{X}_2 . Als Maß für die Ähnlichkeit bzw. Unähnlichkeit zweier Mittelwertsvektoren \mathbf{X}_i und \mathbf{X}_{i+1} diente die Mahalanobis-Distanz D^2 (Mahalanobis et al. 1949):

$$D^2_i = (\mathbf{X}_i - \mathbf{X}_{i+1})' \cdot \mathbf{C}^{-1}_{i,i+1} \cdot (\mathbf{X}_i - \mathbf{X}_{i+1})$$

Dabei war $\mathbf{C}^{-1}_{i,i+1}$ die Inverse der Varianz-Covarianz-Matrix der Merkmalsvektoren aus dem ersten und zweiten Profilblock.

Der Wert der Mahalanobis-Distanz D^2 nahm mit dem Grad der Unähnlichkeit der Mittelwertsvektoren und damit der beiden laminären Muster zu. Wenn die beiden Profilblöcke genau über der Grenze zwischen zwei kortikalen Arealen lagen, erreichte D^2 ein lokales Maximum. Dieses Maximum gab einen ersten Hinweis auf eine mögliche Grenze zwischen zwei kortikalen Arealen (Abb. 2E).

Diese potentiellen Grenzen wurden mit einem Hotelling T^2 -Test auf statistische Signifikanz (Bartels 1981) mit einer Bonferroni-Anpassung der zugehörigen p-Werte für multiple Vergleiche getestet (Dixon et al. 1988).

Das Ergebnis der Grenzfindung wurde in einem Graph wiedergegeben, bei dem auf der Ordinate die Blockgrößen b ($8 \leq b \leq 24$) und auf der Abszisse die Positionen der Profile entlang des Kortex abgetragen waren. In dieser Darstellung waren für jede Blockgröße die signifikanten Maxima an ihrer Profilposition als Datenpunkte dargestellt. Je mehr Maxima an einer bestimmten Profilposition bei verschiedenen Blockgrößen gefunden wurden, desto eindeutiger war die Grenze (Abb. 2F). Die Auflösung der Grenzfindung hing dabei von der gewählten Blockgröße b ab. Zwei Areale konnten demnach nur dann als unterschiedlich identifiziert werden, wenn sie eine größere Ausdehnung als die Blockgröße hatten.

Die durch den Algorithmus gefundenen Grenzen wurden mit dem zytoarchitektonischen Muster der histologischen Schnitte visuell verglichen. Dieser Schritt

war erforderlich, da dem Algorithmus Grenzen durch Artefakte wie Risse oder anatomische Strukturen (Gefäße, atypische Zellanhäufungen) vorgetäuscht werden konnten. Für weitere Details zur Methodik siehe Schleicher et al. (2005) und Zilles et al. (2002a).

2.1.4 3-D Rekonstruktion der Gehirne

Die 3-D Rekonstruktion der Gehirne diente dazu, die topographische Anordnung der Areale des IPL zu visualisieren, und bildete die Grundlage für die Erstellung einer Wahrscheinlichkeitskarte jedes Areals. Dafür wurde jeder 60. Schnitt von jedem der verwendeten zehn Gehirne mit Hilfe eines Leuchtpultes, das mit einer CCD-Kamera (Bildmatrix: 256 x 256 Pixel, Farbtiefe: 256 Graustufen) ausgestattet war, über die KS400-Software digitalisiert. Jeder digitalisierte Schnitt wurde mit einer Bildverarbeitungssoftware an seinen Nachbarschnitt in horizontaler und vertikaler Richtung ausgerichtet. Zusammen mit den Informationen aus den „blockface images“ (s.o.) und dem MR-Datensatz des entsprechenden Gehirns wurde daraus jedes Gehirn 3-D rekonstruiert. Zur Korrektur entstandener Verzerrungen wurden lineare und nicht-lineare Verfahren angewendet (Amunts et al. 2004; Hömke 2006).

In jeden digitalisierten Schnitt dieses 3-D Datensatzes wurden die Areale des IPL aus den histologischen Schnitten mittels KS400-Software interaktiv übertragen. Für fünf der zehn Gehirne wurden für jeweils beide Hemisphären Oberflächen-Rekonstruktionen vorgenommen, auf der die Areale des IPL durch unterschiedliche Farben dargestellt wurden. Dazu wurde die Oberfläche dieser Gehirne zunächst mit Hilfe eines isotropen Gauss-Filters (1,2 mm FWHM (full width half maximum)) geglättet. Anschließend konnten über die Software AVS-Express (AVS Inc., Waltham, MA, USA) die Oberflächen der Gehirne und die Areale des IPL berechnet und dargestellt werden.

2.1.5 Berechnung der Wahrscheinlichkeitskarten des IPL

Ein Ziel der vorliegenden Arbeit war es, eine Wahrscheinlichkeitskarte des IPL auf der Basis von zehn Gehirnen zu erstellen, um Ergebnisse funktioneller Studien genauer bestimmten kortikalen Arealen zuzuordnen (s. Einleitung). Die zehn Gehirne unterschieden sich in Gewicht und Größe und Konfiguration der Gyri und Sulci erheblich voneinander. Daher wurden die zehn Gehirne räumlich normalisiert. Dazu wurden die 3-D rekonstruierten Volumina der Gehirne an das anatomische Referenzgehirn des Montreal Neurological Institute (MNI) angepasst (Amunts et al. 2005).

Die zytoarchitektonisch abgegrenzten Areale wurden zunächst in hochauflösende koronare digitalisierte Bilder der histologischen Schnitte (Auflösung: 7000 x 6000 Pixel, 21µm/Pixel) in jedem Gehirn eingezeichnet. Dazu wurde das KS400-System (Zeiss, Deutschland) und hausinterne Software (Section Tracer; Amunts et al. 2007b) verwendet.

Diese Bilder mit den eingezeichneten zytoarchitektonischen IPL-Arealen wurden mit Hilfe affiner, nicht-linearer elastischer Transformationen in einem Multiskalierungs-Verfahren an das anatomische MNI-Referenzgehirn angepasst (Hömke 2006). Die Orientierung erfolgte hierbei an großen weitestgehend invarianten Sulci. Das anatomische MNI-Referenzgehirn wurde anstelle des ursprünglichen T1-gewichteten MNI-Referenzgehirns (Evans et al. 1992; Collins et al. 1994; Holmes et al. 1998) verwendet, um die zehn Einzelgehirne an der Commissura anterior als Ursprung des Koordinatensystems (0,0,0) in Höhe des Interhemisphärenspaltes auszurichten. Das anatomische Referenzgehirn unterscheidet sich von dem ursprünglichen MNI-Referenzgehirn durch eine lineare Verschiebung des Koordinatenursprungs um 4mm nach kaudal (y-Achse) und 5 mm nach dorsal (z-Achse), so dass der Ursprung des anatomischen Referenzgehirns auf der Commissura anterior liegt.

Nach dieser Normalisierung wurde jedes Areal des IPL aus allen zehn Gehirnen im 3-D Raum des anatomischen MNI-Referenzgehirns mit diesem überlagert. Die hierbei entstandene Überlagerung jedes einzelnen Areals stellte die zugehörige Wahrscheinlichkeitskarte für dieses Areal dar. Diese gibt durch eine Farbkodierung über die Zugehörigkeitswahrscheinlichkeit eines Voxels zu einem bestimmten Areal Auskunft. Blau gefärbte Voxel in der Wahrscheinlichkeitskarte bedeuten, dass das Areal nur in einem von zehn Gehirnen an dieser Stelle gefunden wurde. Die Wahrscheinlichkeit, in einem beliebigen Gehirn an vergleichbarer Stelle dieses Areal zu finden, beträgt daher nur 10%. Über mehrere Zwischenstufen endete die Farbskala mit rot (höchste Wahrscheinlichkeit) mit einer vollständigen Überlagerung aller zehn Gehirne. Für jede Karte wurden die Schwerpunktkoordinaten errechnet, um so die Lokalisation eines Gebietes im anatomischen MNI-Referenzraum anzugeben. Diese Koordinaten werden für funktionelle Studien benötigt.

Die Wahrscheinlichkeitskarten spiegelten die interindividuelle Variabilität der Areale des IPL wieder. Durch diese Berücksichtigung der Variabilität können die Wahrscheinlichkeitskarten mit Daten funktioneller Studien überlagert werden, um bestimmte Funktionen einzelnen Arealen des IPL zuzuordnen.

Aufgrund der interindividuellen Variabilität überlappten die vollständigen Wahrscheinlichkeitskarten benachbarter Areale zu einem gewissen Grad. Es war beispielsweise möglich, dass ein Areal in einem Voxel eine Wahrscheinlichkeit von 60% und gleichzeitig zwei benachbarte Areale jeweils eine Wahrscheinlichkeit von 20% aufwiesen. Für eine Visualisierung und den Vergleich mit funktionellen Daten bedurfte es aber einer eindeutigen Zuordnung jedes Voxels zu einem bestimmten Areal. Aus diesem Grund wurden maximale Wahrscheinlichkeitskarten (MPM) berechnet, die eine nichtüberlappende Unterteilung des menschlichen Gehirns ermöglichten. Die MPMs basierten auf den zugehörigen zytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarten (Eickhoff et al. 2005, 2006b). Der Vorteil der MPMs gegenüber anderen Methoden war es, dass keine Überlappungen

entstanden, wie sie zum Beispiel aus dem einfachen Setzen eines Schwellenwertes in der ursprünglichen Wahrscheinlichkeitskarte resultierten. Damit gaben die MPMs das Volumen und die Lokalisation eines Areals präziser wieder (Eickhoff et al. 2006b). Das Prinzip der Berechnung einer MPM ist die Zuordnung eines Voxels zu dem wahrscheinlichsten Gebiet an dieser Position. Ist die Wahrscheinlichkeit zweier Gebiete in einem Voxel gleich, wird dieses Voxel demjenigen Gebiet zugeordnet, dass in den umgebenden Voxeln die höhere Durchschnittswahrscheinlichkeit hat. Sollte durch diesen Zuordnungs-Algorithmus keine eindeutige Zuordnung möglich sein, wird dieser Vorgang in den jeweiligen Wahrscheinlichkeitskarten, die zuvor mit einem isotropen 6mm Gauss-Filter geglättet wurden, wiederholt (Eickhoff et al. 2005).

Die MPMs wurden somit für jedes IPL-Areal berechnet, um eine zusammenhängende, nichtüberlappende Karte des IPL zu erhalten. Diese Karte kann für die Zuordnung funktioneller Daten zu einem bestimmten Gebiet genutzt werden.

2.1.6 Volumetrische und stereotaktische Analyse der IPL-Areale

Signifikante Seitenunterschiede in den stereotaktischen Schwerpunktkoordinaten wurden für jede Raumrichtung einzeln mit Hilfe eines paarweisen Permutationstests ermittelt. Im ersten Schritt wurden die 20 Werte (zehn für jede Hemisphäre) entsprechend ihres Ursprungs (linke oder rechte Hemisphäre) gruppiert. Zwischen den Mittelwerten dieser Gruppen wurde eine Unterschiedsschätzung für den Haupteffekt "Hemisphäre" berechnet. Im zweiten Schritt wurden die 20 Werte zufällig auf die beiden Gruppen verteilt. Dieser Vorgang wurde eine Million-mal wiederholt, um eine nicht-parametrische Schätzung der Nullhypothese für jeden Unterschied zu erhalten. Unterschiede zwischen zwei Arealen wurden als signifikant angesehen, wenn die Unterschiedsschätzung des wahren Vergleichs größer war als 95% der Werte der Nullhypothese ($p < 0,05$) (vgl. Scheperjans et al. 2008b). Die interindividuelle Variabilität der stereotaktischen Schwerpunktkoordinaten wurde durch die Berechnung der entsprechenden Standardabweichungen ermittelt.

Für die volumetrische Analyse wurden die bereits oben erwähnten hochauflösenden koronaren Bilder mit den abgegrenzten IPL-Arealen verwendet. Je nach rostro-kaudaler Ausdehnung des IPL in verschiedenen Hemisphären wurden bis zu 25 Bilder benötigt. Basierend auf der Abgrenzung der IPL-Areale wurde das entsprechende Volumen wie folgt berechnet:

$$V = s \cdot T \cdot x \cdot y \cdot \sum A_i \cdot F$$

wobei V das Volumen eines kortikalen Areals in mm^3 , s die Anzahl der Schnitte zwischen zwei verwendeten Schnitten (60), T die Dicke eines Schnittes (20 μm), x die Breite eines Pixels (21,2 μm), y die Höhe eines Pixels (21,2 μm), $\sum A_i$ die Fläche eines kortikalen Gebietes in Pixeln über alle i gemessenen Schnitte und F den Schrumpfungsfaktor jedes

einzelnen Gehirns angibt. Mit der Schrumpfungskorrektur wurden die durch die verschiedenen Verarbeitungsschritte des Hirngewebes, wie zum Beispiel die Dehydrierung in einer aufsteigenden Alkoholreihe und die Einbettung in Paraffin, verursachten Gewebeschrumpfungen korrigiert (Amunts et al. 2005).

Die so korrigierten absoluten Volumina wurden anschließend mit einem vergleichbaren paarweisen Permutationstest, wie oben für die stereotaktischen Koordinaten beschrieben, auf Geschlechts- und Seitenunterschiede untersucht.

Um die Variabilität der Volumina zu quantifizieren wurde als ein Variabilitätsmaß der Variationskoeffizient (CV) berechnet:

$$CV = s / \bar{x}$$

wobei \bar{x} das mittlere Volumen eines jeden IPL-Areals, gemittelt über alle zehn untersuchten Gehirne, und s die Standardabweichung in diesen zehn Gehirnen angibt. Durch den Variationskoeffizienten konnte die Volumenvariabilität der verschiedenen IPL-Areale abgeschätzt werden: Je kleiner der Wert des Variationskoeffizienten ist, desto stabiler und weniger variabel ist das jeweilige Volumen über die zehn untersuchten Gehirne.

2.2 Rezeptorautoradiographie

2.2.1 Gewinnung des Gewebes

Für die rezeptorautoradiographische Analyse des IPL wurden vier menschliche Hemisphären (drei rechte, eine linke) post-mortem untersucht. Wie schon bei der zytoarchitektonischen Analyse (s. 2.2) stammten auch diese Hemisphären aus dem Körperspenderprogramm der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. Auch von diesen Körperspendern waren keine neurologischen und/oder psychiatrischen Erkrankungen bekannt. Es handelte sich um zwei weibliche und ein männliches Gehirn (von einem weiblichen und dem männlichen Gehirn wurde jeweils nur eine Hemisphäre verwendet) mit einer Altersspanne von 72 bis 77 Jahren. Tabelle 2 gibt die Daten der verwendeten Gehirne an, wie sie dem Autopsiebericht zu entnehmen waren.

Gehirn-Nr.	Geschlecht	Alter	Todesursache	Zeit (post mortem)
HG 01/00 li	Weiblich	77	KHK, Cor pulmonale	10 h
HG 05/00 li	Männlich	72	Herzinsuffizienz, malignes Melanom	8 h
HG 02/01 bds	Weiblich	77	Lungenödem	18 h

Tabelle 2: Gehirne für die rezeptorautoradiographische Untersuchung des IPL

Die post-mortem Zeit sollte dabei so kurz wie möglich sein, da Zellstoffwechselforgänge noch nicht vollständig zum Erliegen gekommen sein dürfen, um

die Inkubation mit den Liganden noch zu ermöglichen (s. u.). Das post-mortem Verhalten ist je nach Ligand unterschiedlich. Die Gehirne wurden dem Schädel im Ganzen entnommen, anschließend wurden Hirnstamm und Kleinhirn entfernt und die beiden Großhirnhemisphären durch Schnitt am Corpus callosum voneinander getrennt.

Jede Hemisphäre wurde nun zunächst in sechs etwa gleich große Scheiben von jeweils ca. 25 mm Dicke zerteilt (Abb. 3A; meistens war die sechste Scheibe etwas dicker, um den gesamten Okzipitallappen auf einer Scheibe zu erhalten). Für die Analyse des IPL waren die vierte, fünfte und sechste Scheibe relevant, woraus sich auch die Auswahl der verwendeten Hemisphären ergab. Auf der vierten Scheibe waren große Teile der Sylvischen Fissur, der Gyrus postcentralis und der rostrale Anteil des Sulcus intraparietalis zu finden, auf der sechsten Scheibe fand sich hauptsächlich der Okzipitallappen mit nach rostral gelegenen Anteilen des für diese Studie interessierenden kaudalen IPL, die fünfte Scheibe stellte das Zwischenstück dar. Diese sechs Scheiben jeder Hemisphäre wurden nach der Vorbereitung für zehn Minuten in flüssigem Isopentan bei ca. -50°C schockgefroren, um das Auftreten von Gefrierartefakten zu vermeiden, wie zum Beispiel die Entstehung von Eiskristallen, die das Gewebe zerstören würden. Anschließend wurden die Scheiben bei ca. -70°C in einer Tiefkühltruhe bis zur weiteren Verarbeitung gelagert. Dazu waren sie in luftdicht verschlossenen Plastiktüten verpackt, um Gefrierschäden am Gewebe zu vermeiden. Am Abend vor der weiteren Verarbeitung wurden die Scheiben bei ca. -20°C zwischengelagert, um sie für das Schneiden am nächsten Tag anzutauen.

Die Scheiben wurden mit Hilfe eines Gefrierklebers auf einem Kryostat-Mikrotom für große Schnitte (PolyCryocut, Reichert-Jung / Leica, Wien, Österreich) fixiert und bei ca. -20°C in 20 μm dicke koronare Schnittserien hergestellt (Abb. 3B). Die Schnitte wurden anschließend auf vorgekühlte, mit Gelatine beschichtete Objektträger aufgezogen, unter Zufuhr von kalter Luft vorgetrocknet und über Nacht in einem mit Trockenperlen (Silica-Gel) gefüllten luftdichten Behälter bei Raumtemperatur gelagert.

2.2.2 Inkubation mit Tritium [^3H]-markierten Liganden

Für die quantitative in-vitro Rezeptorautoradiographie wurden Tritium-markierte Liganden verwendet, um die verschiedenen Rezeptorbindungsstellen sichtbar zu machen. Tritium hat sich, im Vergleich zu anderen für die Markierung möglichen Isotopen, wie zum Beispiel ^{125}I oder ^{14}C , für dieses in-vitro Verfahren als geeigneter erwiesen, da es eine bessere lokale Auflösung ermöglicht.

Die Inkubation erfolgte in drei Schritten: Vorinkubation, Hauptinkubation und Waschvorgang. Diese Vorgänge wurden anhand standardisierter Protokolle durchgeführt (Zilles 2004; Zilles und Palomero-Gallagher 2001; Zilles et al. 2002b).

Die Vorinkubation wurde mit Hilfe eines speziellen Puffers mit verschiedenen Zeiten und Temperaturen, je nach Ligand, durchgeführt (Details s. Tabelle 3). Dieser Schritt dient dazu im Gewebe befindliche endogene Substanzen, wie zum Beispiel Transmitter, die noch an den Rezeptoren binden und damit die entsprechende Bindungsstelle für den [³H]-Liganden blockieren können, aus dem Gewebe auszuwaschen.

Die darauf folgende Hauptinkubation diente dazu, die Schnitte mit dem jeweiligen [³H]-Ligand zu versetzen. Dabei war zu beachten, dass der Ligand immer sowohl den spezifischen Rezeptor als auch unspezifische Bindungsstellen im Gewebe belegt. Man spricht in diesem Zusammenhang auch von der Gesamtbindung eines Liganden im Gewebe. In drei der insgesamt zehn Gruppen von Schnitten, wobei eine Gruppe eine Serie aufeinanderfolgender Schnitte umfasste, von denen jeder mit einem anderen Liganden inkubiert wurde (insgesamt zehn Gruppen pro Scheibe), musste daher das Ausmaß der unspezifischen Bindung bestimmt werden.

Dafür wurde die doppelte Anzahl an Schnitten in dieser Gruppe angefertigt, da zu jedem Ligand an einem benachbarten Schnitt die Inkubation für die Bestimmung der unspezifischen Bindung durchgeführt wurde. Diese Schnitte wurden dazu sowohl mit dem [³H]-markierten Liganden als auch mit einem entsprechenden nicht-markierten Liganden inkubiert. Dieser nicht-markierte Ligand war ein Kompetitor des markierten Liganden am zu untersuchenden Rezeptor, an den er mit sehr hoher Affinität gebunden hat. Ligand und Kompetitor konkurrierten um die gleiche Bindungsstelle. Um dieses Gleichgewicht zu Gunsten des Kompetitors zu verschieben und damit den [³H]-Ligand von seiner Rezeptor-spezifischen Bindungsstelle zu verdrängen, wurde der jeweilige Kompetitor in 1000- bis 10000-facher Konzentration auf den Schnitt gegeben (vgl. die Konzentrationen in den Spalten „Ligand“ und „Kompetitor“ in Tabelle 3). Durch diese Blockade der spezifischen Bindungsstellen markierte der Ligand somit nur noch die unspezifischen Bindungsstellen im Gewebe. Die spezifische Bindung eines Liganden konnte nun als Differenz der Gesamtbindung und der unspezifischen Bindung errechnet werden.

Transmitter systeme	Ligand (Konz. in nM)	Rezeptor	Pharmakologie	Kompetitor (Konz. in nM)	Inkubationspuffer	Vorinkubation	Hauptinkubation	Exposition (Wochen)
Glutamaterg	[³ H]-AMPA (10)	AMPA	Agonist	Guisqualate (10 ⁵)	50 mM Tris-acetat (pH 7,2) [+ 100 mM KSCN]*	3x10 min, 4°C	45 min, 4°C	10
	[³ H]-Kainat (9,4)	KAINAT	Agonist	Syn 2081 (10 ⁵)	50 mM Tris-acetat (pH 7,1) [+ 10 mM Ca-acetat]*	3x10 min, 4°C	45 min, 4°C	10
GABAerg	[³ H]-MK-801 (5)	NMDA	Antagonist	(+)-MK-801 (10 ⁵)	50 mM Tris-HCl (pH 7,2) [+ 30 µM Glycin + 50 µM Spermidin]*	15 min, 22°C	60 min, 22°C	10
	[³ H]-Muscimol (7,7)	GABA _A	Agonist	GABA (10 ⁵)	50 mM Tris-citrat (pH 7,0)	3x5 min, 4°C	40 min, 4°C	10
Cholinerg	[³ H]-CGP 54626 (1,5)	GABA _B	Antagonist	CGP 55845 (10 ⁵)	50 mM Tris-HCl (pH 7,2) + 2,5 mM CaCl ₂	3x5 min, 4°C	60 min, 4°C	8
	[³ H]-Flumazenil (1)	Benzodiazepin	Kompetitiver Antagonist	Clonazepam (2x10 ⁻⁵)	170 mM Tris-HCl (pH 7,4)	15 min, 4°C	60 min, 4°C	8
Adrenerg	[³ H]-(-)-Epibatidin (0,5)	Nikotin	Agonist	(-)-Nicotinyndrogenitartrat (10 ⁵)	15 mM Hepes-Tris (pH 7,5) + 120 mM NaCl + 5,4 mM KCl + 0,8 mM MgCl ₂ + 1,8 mM CaCl ₂	20 min, 22°C	90 min, 22°C	15
	[³ H]-Pirenzepin (1)	M ₁	Antagonist	Pirenzepin (10 ⁵)	Mod. Krebs-Ringer (pH 7,4)	20 min, 22°C	60 min, 22°C	10
Adrenerg	[³ H]-Oxotremorin (0,8)	M ₂	Agonist	Carbachol (10 ⁵)	20 mM Hepes-Tris (pH 7,5) + 10 mM MgCl ₂	20 min, 22°C	60 min, 22°C	12
	[³ H]-4-DAMP (1)	M ₃	Antagonist	Atropinsulfat (10 ⁵)	50 mM Tris-HCl (pH 7,4) [+ 1 mM EDTA + 0,1 mM PSMF]	15 min, 22°C	45 min, 22°C	8
Adrenerg	[³ H]-Prazosin (0,4)	α ₁	Antagonist	Phentolaminmesylat (10 ⁵)	NaK-Phosphatpuffer (pH 7,4)	15 min, 22°C	60 min, 22°C	12
	[³ H]-RX-821002 (6)	α ₂	Antagonist	Epineprinbitartrat (10 ⁵)	50 mM Tris-HCl (pH 7,4) + 1 mM MgCl ₂ + 0,1 % Ascorbat [+ 0,3 µM 8-OH-DPAT]	30 min, 22°C	30 min, 22°C	18
Serotoninerger	[³ H]-8-OH-DPAT (1)	5-HT _{1A}	Agonist	5-Hydroxytryptamin (10 ⁵)	170 mM Tris-HCl (pH 7,6) + 4 mM CaCl ₂ + 0,01 % Ascorbat	30 min, 22°C	60 min, 22°C	15
Dopaminerg	[³ H]-Ketanserin (1,14)	5-HT ₂	Antagonist	Mianserin (10 ⁵)	170 mM Tris-HCl (pH 7,7)	30 min, 22°C	120 min, 22°C	12
	[³ H]-SCH-23390 (1,67)	D ₁	Antagonist	SKF 83566 (10 ⁻⁵)	50 mM Tris-HCl (pH 7,4) + 120 mM NaCl + 5 mM KCl + 2 mM CaCl ₂ + 1 mM MgCl ₂	20 min, 22°C	90 min, 22°C	12
Adenosinerg	[³ H]-DPCPX (1)	A ₁	Antagonist	R-PIA (10 ⁵)	170 mM Tris-HCl (pH 7,4) + 2 U/l Adenosin-desaminase + 1 mM MgCl ₂ [+ 100 µM GppP]	15 min, 4°C	120 min, 22°C	8

Tabelle 3: Bindungsprotokolle für die 16 untersuchten Rezeptoren mit [³H]-markierten Liganden und Kompetitoren (s. Zilles et al. 2002a,b, 2004)

Außerdem wurden in jeder Gruppe Schnitte nach modifizierter Nissl-Zellkörperfärbung (Merker 1983) und in Myelinscheiden-Färbung (Gallyas 1979) angefertigt. Die histologisch angefärbten Schnitte dienten bei der Analyse der Abgrenzung der IPL-Areale und der Bestimmung der einzelnen Laminae für die weitere Analyse der Rezeptorschnitte (s.u.). Hierbei wurden die gleichen zytoarchitektonischen Kriterien zugrunde gelegt wie bei der zytoarchitektonischen Studie an den zehn post-mortem Gehirnen (s.o.).

Der letzte Schritt war der Waschvorgang mit einem weiteren Puffer und Aqua bidestillata (bzw. für AMPA und Kainat: Aceton/Glutaraldehyd-Lösung), mit dem überschüssige ungebundene Liganden und Puffersalze von den Schnitten entfernt wurden. Diese hätten Artefakte bei der weiteren Verarbeitung (s.u.) hervorrufen können.

Für die Analyse des IPL wurden die folgenden 16 Rezeptoren autoradiographisch untersucht: Glutamaterge (AMPA, KAINAT, NMDA) mit [³H]-AMPA, [³H]-KAINAT bzw. [³H]-MK-801, GABAerge (GABA_A, GABA_B, Benzodiazepin) mit [³H]-Muscimol, [³H]-CGP-54626 bzw. [³H]-Flumazenil, cholinerge (nikotinische, M₁, M₂, M₃) mit [³H]-(\pm)-Epibatidin, [³H]-Pirenzepin, [³H]-Oxotremorin bzw. [³H]-4-DAMP, adrenerge (α_1 , α_2) mit [³H]-Prazosin bzw. [³H]-RX-821002, serotoninerge (5-HT_{1A}, 5-HT₂) mit [³H]-8-OH-DPAT bzw. [³H]-Ketanserin, dopaminerge (D₁) mit [³H]-SCH-23390 und adenosinerge (A₁) Rezeptoren mit [³H]-DPCPX.

2.2.3 Digitalisierung und automatische Bildverarbeitung

Die inkubierten und damit β -Strahlen emittierenden Schnitte wurden zusammen mit Tritium-markierten Eichstandards mit variierender, aber bekannter Konzentration (Microscales®, Amersham, Braunschweig), über mehrere Wochen bei 4°C im Dunkeln auf β -strahlenempfindliche Filme (Biomax MR®, Easterman Kodak Company, New York, USA) exponiert. Nach der Exposition wurden die Filme entwickelt (Entwickler: Kodak developer® D-19 CAT 1464593), fixiert (Fixierer: Kodak Polymax® CAT 5211388) und luftgetrocknet. Die Schwärzung des Films war umso stärker, je höher die Rezeptordichte an der entsprechenden Stelle war. Diese Abbilder der Schnitte auf den Filmen werden als Autoradiogramme bezeichnet.

Um die Höhe der jeweiligen Rezeptordichte quantitativ zu bestimmen, wurde ein video-basiertes Densitometrie-Verfahren eingesetzt (Loats und Links 1991; Zilles und Schleicher 1991, 1995). Die Konzentrationen der Autoradiogramme wurden anhand der bekannten Konzentrationen der Eichstandards bestimmt.

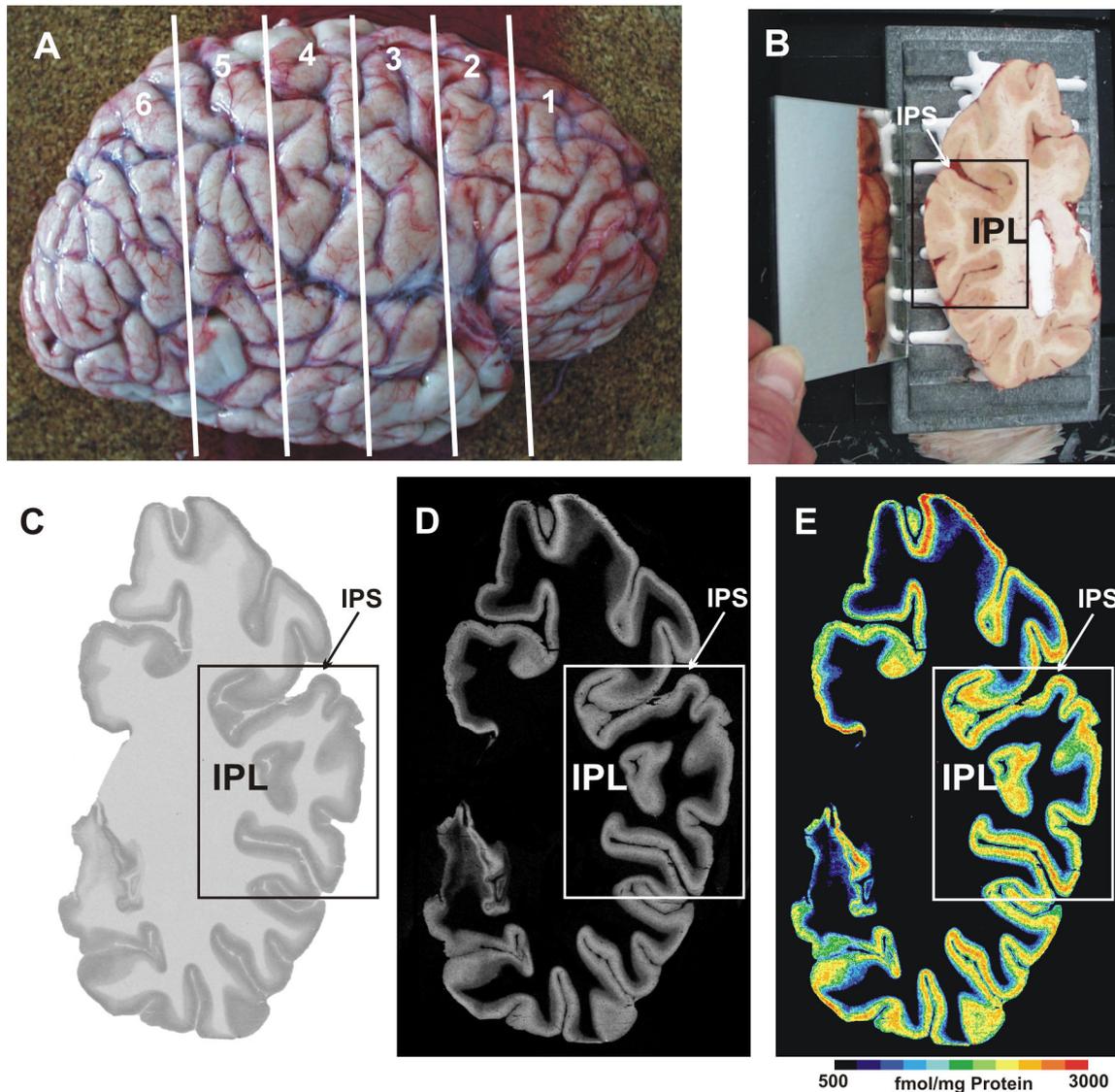


Abbildung 3: Prinzip der Rezeptorautoradiographie im inferioren Parietallappen. (A) Lateralansicht einer rechten frischen Hemisphäre vor weiterer Verarbeitung. Weiße Linien markieren die Schnittpositionen für die sechs Scheiben, in die jede Hemisphäre zunächst zerteilt wurde. (B) Aufsicht auf die tiefgefrorene 5. Hirnscheibe während Verarbeitung im Kryostat-Mikrotom. Die ROI (Box) markiert den untersuchten Ausschnitt. (C) Digitalisiertes Autoradiogramm (hier am Beispiel des GABA_A-Rezeptors nach Inkubation mit Muscimol, s. Tabelle 3). Gleiche ROI wie in B. (D) Linearisiertes Bild des Autoradiogramms aus C nach Umrechnung der Grauwerte anhand von Transformationstabellen, basierend auf Eichstandards. Gleiche ROI wie in B. (E) Pseudo-farbkodierte Autoradiogramm aus C. Eine diskrete Farbskala von blau für niedrige bis rot für hohe Konzentrationen zeigt die Rezeptorkonzentrationen (hier des GABA_A-Rezeptors) im Kortex an. Gleiche ROI wie in B (für weitere Details, s. Text). IPS: Sulcus intraparietalis, IPL: inferiorer Parietallappen.

Dazu wurden die Autoradiogramme zunächst mit Hilfe eines Leuchtpultes und einer CCD-Kamera (Sony, Japan; Auflösung: 1924 x 1450 Pixel, 27,2µm/Pixel, Farbtiefe: 256 Graustufen), digitalisiert. Die resultierenden Grauwerte reichten von 0, schwarz, bis 255, weiß (Abb. 3C). Aus den Grauwerten der Eichstandards wurde für jeden Film eine nichtlineare Transformationskurve erstellt. Mit Hilfe dieser Transformationskurve konnten die Grauwerte der Autoradiogramme in Rezeptorkonzentrationen umgerechnet und damit linearisiert werden (Abb. 3D). Die errechneten Rezeptorkonzentrationen wurden

anschließend auf Sättigungsbedingung korrigiert (Schleicher et al. 2001; Schleicher et al. 2005; Zilles und Schleicher 1995):

$$C_{KB} = C_B \cdot (K_D + L) / L$$

- C_{KB} : korrigierte Rezeptorkonzentration unter Sättigungsbedingungen
 C_B : Rezeptorkonzentration unter Inkubationsbedingungen
 K_D : Dissoziationskonstante nach dem Massenwirkungsgesetz
L: Ligandenkonzentration während Inkubation

Aus jedem Pixel des Autoradiogramms konnte nun auf die Konzentrationen der Rezeptoren (in fmol/mg Protein) im untersuchten Hirngebiet geschlossen werden. Für weitere Details siehe Zilles et al. 2002a.

2.2.4 Mapping an Rezeptorschnitten

Zur weiteren Beurteilung der Autoradiogramme wurden diese linear kontrastverstärkt. Ziel war es, für den jeweiligen Rezeptor ein Bild mit optimierten Kontrasten zwischen den Konzentrationen innerhalb des Kortex zu erhalten. Dazu wurden in dem zuvor digitalisierten Bild diejenigen Grauwerte bestimmt, die für die Markierung des Kortex keine oder nur geringe Relevanz besaßen, wie zum Beispiel die der weißen Substanz oder des Bilduntergrunds. Die verbleibenden Grauwerte wurden mit Hilfe linearer Interpolation kontrastverstärkt.

Zur Visualisierung der Dichteunterschiede des so verbesserten Autoradiogramms wurde jedes Pixel des Bildes entsprechend seinem Grauwert pseudo-farbkodiert. Diese Kodierung erfolgte mit Hilfe einer diskreten Farbskala mit einem Spektrum von blau für geringe Rezeptorkonzentrationen bis hin zu rot für hohe Rezeptorkonzentrationen (jeweils in fmol/mg Protein) (Abb. 3E). Diese Farbskala wurde für die Autoradiogramme jedes untersuchten Gehirns und jedes Rezeptors individuell angefertigt, da erhebliche Unterschiede in der Höhe der Rezeptorkonzentrationen bestanden, insbesondere zwischen verschiedenen Rezeptoren.

Die linearisierten Autoradiogramme wurden zur Analyse des IPL verwendet, um die verschiedenen Areale visuell abzugrenzen. Mit der gleichen untersucherunabhängigen Methode wie in der zytoarchitektonischen Analyse wurden areale Grenzen validiert (s.o. Material und Methoden: 2.1.3 Untersucherunabhängige Auffindung kortikaler Grenzen). Im Unterschied zu den zytoarchitektonischen Schnitten wurden die Konturlinien in den Autoradiogrammen entlang der äußeren und der inneren Kortexgrenze gezogen. Bei der Bestimmung der arealen Grenzen wurde die Irrtumswahrscheinlichkeit des Hotelling T^2 -Tests bei $\alpha = 0,01$ angesetzt.

Die gefundenen Grenzen wurden an den pseudo-kontrastverstärkten Autoradiogrammen visualisiert.

2.2.5 Mittlere und laminäre Rezeptordichten

Anschließend wurden zur rezeptorarchitektonischen Charakterisierung jedes IPL-Areals die mittleren und laminären Rezeptorkonzentrationen in jeder Hemisphäre bestimmt.

Für die Messung der mittleren Rezeptordichten wurden ca. 15-20 Rezeptordichteprofile pro Hemisphäre und Areal ausgewählt und daraus die Gesamtmittelwerte über alle Hemisphären für jedes IPL-Areal und jeden Transmitterrezeptor errechnet.

Die Auswertung der laminären Rezeptorkonzentrationen erfolgte in einem zweiten Schritt. Anhand der zytoarchitektonischen Schnitte wurden für jedes Areal in der jeweiligen ROI die Dicken der Laminae I-VI als relative Werte der gesamten Kortexdicke bestimmt. Mit dieser laminären Unterteilung ließen sich Anfangs- und Endpunkt jeder Lamina in den Profilen der ROIs festlegen. Die Laminae II und III wurden aufgrund der relativ undeutlichen Abgrenzbarkeit voneinander als eine Schicht betrachtet. Mit einer angepassten MATLAB®-Prozedur wurden so die nach Laminae getrennten Dichten für jedes Areal und jede Hemisphäre bestimmt und aus den Einzelergebnissen zur Charakterisierung jedes Areals und jedes Transmitterrezeptors über alle Hemisphären gemittelte laminäre Rezeptordichten errechnet.

Zur besseren Vergleichbarkeit der Hemisphären wurden sowohl die mittleren als auch die laminären Rezeptordichten normalisiert, da die absoluten Rezeptordichten in den verschiedenen Hemisphären, z.B. bedingt durch unterschiedlich lange post-mortem Zeiten, erheblich variierten. Als Bezugswert wurden die über die Areale gemittelten mittleren bzw. laminären Rezeptorkonzentrationen verwendet. Für jeden Rezeptor errechnete sich so ein Gesamtmittelwert des IPL. Dieser Wert wurde gleich 100% gesetzt. Die Einzelwerte wurden somit als relative Werte in Bezug auf den gemittelten Wert angegeben.

2.2.6 Rezeptor-Fingerprints

Zur graphischen Darstellung der rezeptorarchitektonischen Charakteristika der Areale wurden Rezeptor-Fingerprints erstellt. In einem polaren Koordinatensystem wurden die über alle Hemisphären gemittelten absoluten gemittelten Konzentrationen jedes Rezeptors aufgetragen. Durch Verbindungslinien zwischen den Dichtewerten für die 16 verschiedenen Rezeptoren ergab sich so der für jedes Areal charakteristische Rezeptor-Fingerprint. Die Fingerprints wurden anhand ihrer Form und Größe beurteilt. Durch die Benutzung eines einheitlichen Koordinatensystems war der Vergleich der Fingerprints verschiedener kortikaler Areale möglich. Es ließen sich so Ähnlichkeiten und Unterschiede zwischen primären, sekundären und höheren kortikalen Gebieten beurteilen und mögliche Verwandtschaftsbeziehungen zwischen verschiedenen Arealen untersuchen. Ähnlichkeiten in den Fingerprints lassen auf vergleichbare funktionelle Eigenschaften der Areale schließen

(Morosan et al. 2005; Zilles et al. 2002b). Die Fingerprints wurden sowohl für die mittleren als auch für die laminären Rezeptorkonzentrationen erstellt.

2.2.7 Statistische Auswertung der Rezeptordaten

Die in den Fingerprints dargestellten Ähnlichkeiten und Unterschiede zwischen den IPL-Arealen wurden mit einer multivariaten Distanzanalyse der normalisierten gemittelten mittleren und laminären Rezeptordichten weiter untersucht. Als Maß für die Unähnlichkeit wurde in diesem Fall die Euklidische Distanz verwendet. Dafür wurde für alle Arealpaarungen die Euklidische Distanz auf der Grundlage von Merkmalsvektoren berechnet, wobei jedem Element des Merkmalsvektors einer der 16 untersuchten Rezeptoren entsprach. Die Merkmalsvektoren jedes Areals wurden über die Gehirne gemittelt. Im Gegensatz zur Mahalanobis-Distanz wurde die Euklidische Distanz nicht von der Variabilität innerhalb der Areale beeinflusst (Schleicher et al. 2000; Schleicher et al. 2005). Durch eine z-Transformation wurden die Rezeptordichten standardisiert, um bei der nachfolgenden Analyse jeden Rezeptor gleich zu gewichten. Diese z-scores ergaben für jedes Areal einen Merkmalsvektor, der das Verteilungsmuster der Rezeptoren dieses Areals widerspiegelte.

Diese Ähnlichkeiten bzw. Unterschiede zwischen den Arealen wurden mittels eines *Multidimensional Scaling*-Verfahrens und einer hierarchischen Clusteranalyse veranschaulicht. Das *Multidimensional Scaling* ermöglichte die Darstellung vieler Dimensionen, da Datenstrukturen mit einer höheren Dimension graphisch in nur zwei Dimensionen dargestellt wurden (Schleicher et al. 2000; Schleicher et al. 2005). Die Clusteranalyse stellte eine alternative Visualisierungsform dar, bei der die Euklidischen Distanzen basierend auf der *ward linkage*-Methode (MATLAB®, Statistics Toolbox, The MathWorks Inc.) dazu verwendet wurden, Ähnlichkeiten zwischen Arealen hierarchisch geordnet darzustellen. Je geringer die Distanzen zwischen zwei Arealen, desto ähnlicher waren sich diese und desto früher bildeten sie in der hierarchischen Clusteranalyse eine Gruppe. Unähnlichere Areale gruppierten sich erst später miteinander oder mit bestehenden Clustern. Es wurden diejenigen Areale verschiedenen Gruppen zugeordnet, die einen plötzlichen Anstieg in der Gesamtvarianz eines Clusters (lokales Maximum in der 2. Ableitung) hervorriefen. Das resultierende Dendrogramm bildete diese Clusterbildung ab (Schleicher et al. 2000; Schleicher et al. 2005).

Die Euklidischen Distanzen zwischen allen Arealen wurden anschließend nach kortikalen Schichten getrennt ausgewertet. Eingeteilt in 5 Schichten, wobei die 2. und 3. Schicht zusammengefasst wurden (s.o.), wurden die mittleren Euklidischen Distanzen für die jeweilige Schicht, gemittelt über alle vier Hemisphären, miteinander verglichen. Die Schicht

mit der größten Euklidischen Distanz war die Schicht, die am deutlichsten zur Unterscheidung zwischen den verschiedenen IPL-Arealen beigetragen hatte.

Aufbauend auf der Clusteranalyse wurden die drei sich für den IPL ergebenden Cluster weiter untersucht, sowohl für die mittleren als auch für die laminären Rezeptordichten. In einer multivariaten Diskriminanzanalyse wurden die Distanzen zwischen den drei Clustern berechnet und bei einem Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$ als signifikant bewertet.

Das Ergebnis dieser Auswertung wurde mit einer kanonischen Analyse für die mittleren und laminären Rezeptordichten graphisch dargestellt. Gleichzeitig erlaubte es dieses Verfahren festzustellen, welche Rezeptoren am meisten zur Unterscheidung zwischen den Clustern untereinander beitrugen.

In einer weiteren Clusteranalyse wurden die IPL-Areale mit anderen rezeptorautoradiographisch untersuchten kortikalen Arealen verglichen. Die Clusteranalyse wurde ebenfalls nach dem *ward linkage*-Verfahren durchgeführt. Als Abstandsmaße wurden auch in dieser Clusteranalyse die Euklidischen Distanzen verwendet.

3 Ergebnisse

3.1 Zytoarchitektonik

3.1.1 Untersucherunabhängiges Mapping – Ein Beispiel

Anhand eines Beispiels der Untersuchung des IPL soll gezeigt werden, wie die einzelnen Schritte der untersucherunabhängigen Auffindung kortikaler Grenzen aufeinander folgten.

Abbildung 2A zeigt die seitliche Ansicht eines der zehn Gehirne, die für die Untersuchung verwendet wurden, nachdem es in Formalin fixiert worden war. In Abbildung 2B ist der histologische koronare Schnitt Nr. 1231 dieses Gehirns abgebildet. Dieser Schnitt findet sich ungefähr in Höhe der vertikalen Linie in Abbildung 2A. Die rechteckige Box in Abbildung 2B markiert die ROI, die in diesem Schnitt untersucht wurde. In dieser ROI wurden die GLI-Profile extrahiert. Das zugehörige invertierte GLI-Bild (Erläuterungen s. oben) ist in höherer Vergrößerung in Abbildung 2C dargestellt. Eine Visualisierung der extrahierten GLI-Profile, die weitestgehend senkrecht zu den kortikalen Schichten verliefen, wie oben bereits beschrieben, ist in Abbildung 2D gezeigt. Die daraus berechneten Mahalanobis-Distanz-Funktionen sind für zwei verschiedene Blockgrößen b in Abbildung 2E als Funktionen der Profilpositionen entlang des Kortex dargestellt. Wie bereits oben erläutert, ließen sich die signifikanten Maxima für jede Blockgröße an ihrer Profilposition als einzelne Datenpunkte darstellen (s. Abb. 2F). In diesem „Ameisenplot“ sind die beiden Blockgrößen, für die die einzelnen Mahalanobis-Distanz-Funktionen in Abbildung 2E abgebildet sind, durch horizontale Balken markiert. In Abbildung 2F sind statistisch signifikante Maxima ($p < 0,05$) durch Sternchen gekennzeichnet. Beim Vergleich zweier größerer Blockgrößen $b = 16$ (Abb. 2F unten) und $b = 22$ (Abb. 2F oben) wird deutlich, wie sich eine Vergrößerung der Blockgröße auf die Mahalanobis-Distanz-Funktion auswirkt. Wie zu erkennen ist, glättet sich die Funktion mit zunehmender Blockgröße. Die Hauptmaxima stellten sich deutlicher dar, da die bei kleinerer Blockgröße noch zusätzlich gefundenen Maxima wegfielen bzw. mehrere zu einem Maximum verschmolzen. Die Position der Maxima blieb dabei stabil.

Diese Darstellung zeigte für jede Profilposition, für wie viele Blockgrößen signifikante Maxima gefunden wurden. Wenn bei mindestens acht Blockgrößen signifikante Maxima gefunden wurden, angezeigt durch die gestrichelte Linie in Abbildung 2F unten, wurden diese Profilpositionen als Grenzen akzeptiert. Durch die Festlegung einer Mindestmenge signifikanter Maxima an einer Profilposition wurde die Sensitivität des Verfahrens der Grenzfindung bestimmt. Diese Mindestgrenze war nicht für alle kortikalen Regionen gleich, sondern musste je nach Art des untersuchten Kortextbereiches angepasst werden, wobei durchschnittliche Dicke des Kortex und laminäres Muster eine Rolle spielten.

Die Positionen der gefundenen Grenzen wurden über mehrere aufeinander folgende Schnitte verglichen, so dass falsch positive Ergebnisse minimiert werden konnten.

Die gefundenen Grenzen des Beispiels aus Abbildung 2 befinden sich an Profilposition 78, 296 und 406. Diese möglichen Arealgrenzen wurden durch visuellen Vergleich mit der Zytoarchitektur auf den histologischen Schnitten bestätigt. Die Grenze an Profilposition 78 fiel mit der sichtbaren zytoarchitektonischen Grenze zwischen dem IPL-Areal PGp und dem Okzipitalkortex (occ) und die Grenze an Profilposition 296 mit der Grenze zwischen PGp und dem Sulcus intraparietalis (IPS) zusammen. Die Grenze an Profilposition 406 war innerhalb des IPS lokalisiert, womit sie für die vorliegende Studie nicht relevant war.

3.1.2 Zytoarchitektonische Eigenschaften der IPL-Areale

Auf der Grundlage der beschriebenen Verfahren konnten sieben Areale im IPL voneinander abgegrenzt werden. Fünf Gebiete befanden sich auf dem Gyrus supramarginalis, was ungefähr der Area 40 nach Brodmann entsprach. Die beiden anderen Gebiete lagen auf dem Gyrus angularis, etwa der Area 39 nach Brodmann entsprechend. Bei der Benennung der Areale wurde, soweit möglich, die Nomenklatur von Economo und Koskinas (1925) übernommen (vgl. Abb. 1C und 1D). Die fünf Regionen PFop, PFt, PF, PFm und PFcm auf dem Gyrus supramarginalis waren in zwei rostro-kaudalen Reihen angeordnet: eine dorsale Reihe mit drei Gebieten (PFt – PF – PFm) und eine ventrale Reihe mit zwei kleineren Gebieten, PFop – PFcm. Auf dem Gyrus angularis, auf dem sowohl Brodmann (1909) als auch von Economo und Koskinas (1925) jeweils nur ein Areal definierten (BA 39 bzw. PG), konnte nun eine rostrale (PGa) und eine kaudale Region (PGp) unterschieden werden.

Das Areal **PFop** fand sich rostro-ventral im IPL. Das zytoarchitektonische Erscheinungsbild von PFop war sehr homogen (Abb. 4A). Die kortikalen Schichten waren schwer voneinander abzugrenzen, die Größe der Pyramidenzellen variierte nicht sehr stark zwischen den verschiedenen Schichten. Die Zelldichte in Schicht II war relativ gering. Von den oberflächlichen zu den tiefen Anteilen der Schicht III nahm die Größe der Pyramidenzellen zu, dieser Effekt war allerdings nicht sehr deutlich ausgeprägt. Schicht IV war schwach entwickelt, Schicht V war relativ homogen und ließ sich nicht weiter untergliedern. Die Grenze zwischen Schicht VI und der weißen Substanz war deutlich sichtbar.

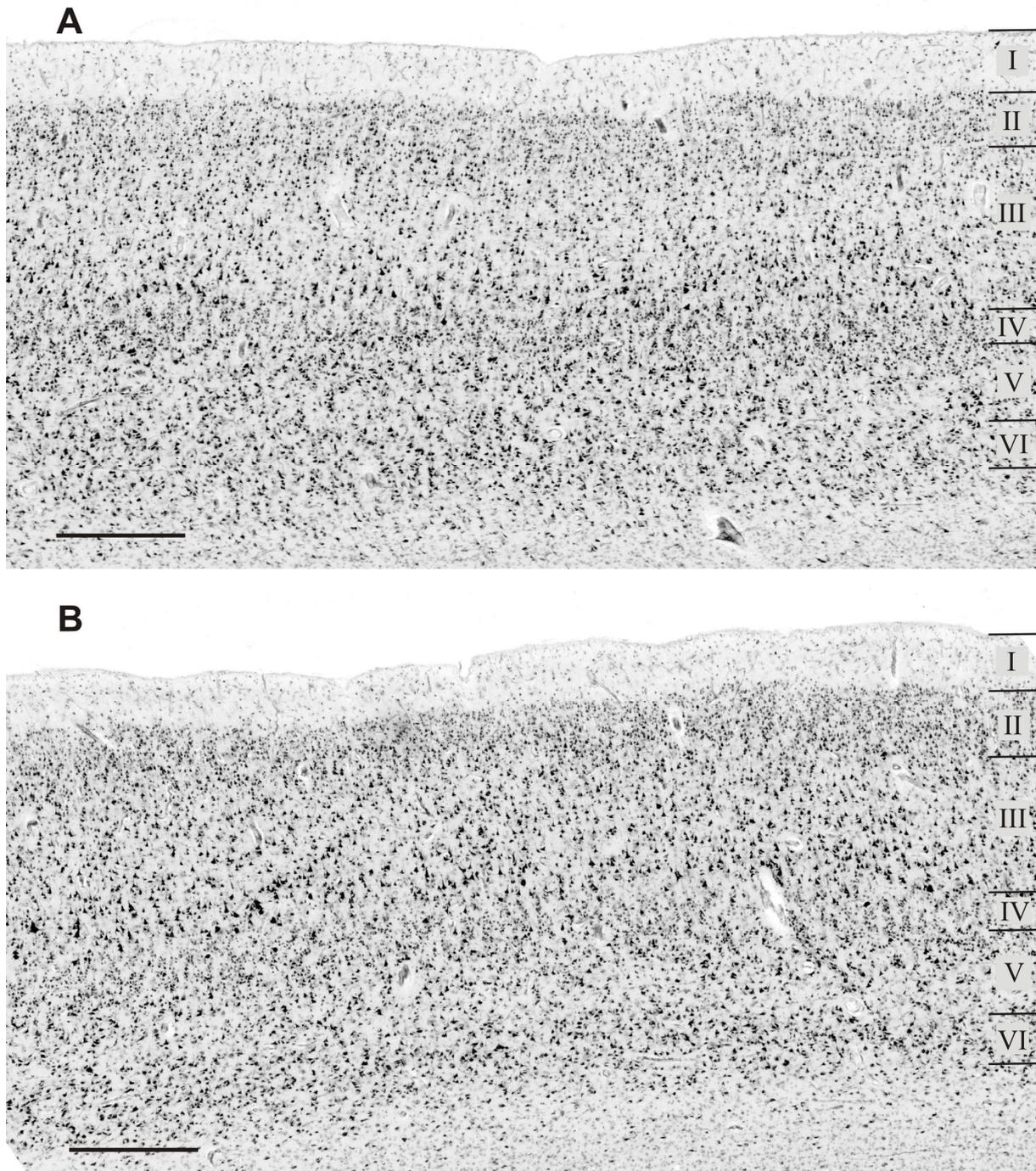


Abbildung 4: (A) Zytoarchitektur des Areals PFop. (B) Zytoarchitektur des Areals PFt. Römische Zahlen bezeichnen die kortikalen Schichten. Maßstab (A, B): 500µm.

Das Areal **PFt** lag dorsal von PFop. Die kortikalen Schichten von PFt waren deutlicher voneinander zu trennen als in PFop (Abb. 4B). Schicht II hatte in PFt eine höhere Zelldichte als in PFop. Die großen Pyramidenzellen der tiefen Schicht III waren sehr prominent. Die Größe der Pyramidenzellen nahm von oberflächlichen zu tiefen Anteilen der Schicht III kontinuierlich zu. Die großen Pyramidenzellen in Schicht IIIc bildeten eine scharfe Grenze zur darunter liegenden Schicht IV. Diese hob sich zwar deutlicher von ihren umgebenden Schichten III und V ab als im Areal PFop, war aber ebenfalls relativ dünn. Schicht V konnte

in einen oberflächlicher liegenden Teil (Schicht Va), der durch eine höhere Zelldichte gekennzeichnet war, und einen tiefer liegenden Teil mit geringerer Zelldichte (Schicht Vb) unterteilt werden. Schicht VI war durch ihre scharfen Grenzen zu Schicht Vb und der weißen Substanz deutlich abgrenzbar.

Das Areal **PF**, das größte Gebiet des rostralen Anteils des IPL (Gyrus supramarginalis, BA 40) lag kaudal von Pft. PF hatte einen sehr breiten Kortex, alle Schichten waren sehr zell dicht (Abb. 5A). Schicht II ließ sich nur schwer gegen den oberen Anteil der Schicht III abgrenzen, da die Körnerzellen der Schicht II sich mit den kleinen Pyramidenzellen der oberen Schicht III vermischten. Schicht III stellte den größten Anteil der kortikalen Breite; die Pyramidenzellen der Schicht III zeigten eine ausgeprägte Größenprogredienz von oberflächlichen zu tiefen Anteilen. Schicht IV war deutlich sichtbar, wurde aber von vertikalen Strängen, die aus der tiefen Schicht III herab- und aus der oberen Schicht V heraufzogen (markiert durch Pfeile in Abb. 5A) unterbrochen. Dadurch entstand der Eindruck, Schicht IV sei in einzelne Körnerzellcluster zerfallen. Die mittelgroßen Pyramidenzellen in Schicht V waren relativ gleichmäßig über die gesamte Schicht verteilt, so dass sich keine weitere Unterteilung in Unterschichten finden ließ. Die Grenze von Schicht V zu Schicht VI war schwer auszumachen. Die Grenze zwischen Schicht VI und der weißen Substanz war nicht so scharf wie im Areal PFop oder Pft. In den Schichten IIIb bis VI ließ sich eine dezente Säulenbildung der Zellen erkennen.

Das Areal **PFm** (Abb. 5B) grenzte kaudal an PF. Die zytoarchitektonischen Eigenschaften des rostralen und kaudalen IPL (BA 40 und BA 39) trafen hier zusammen und vermischten sich zum Teil. Somit konnte dieses Gebiet als eine Übergangszone zwischen den PF- und den PG-Arealen interpretiert werden. Wie in PF war auch in PFm der Kortex sehr breit. Ebenso wie in PF ließ sich auch in PFm Schicht II nur sehr schlecht von Schicht III abgrenzen, da auch hier die Zellen beider Schichten ineinander griffen. Die Pyramidenzellen zeigten eine ausgeprägte Größenzunahme von oberflächlichen zu tiefen Anteilen. Einige Pyramidenzellen der Schicht IIIc in PFm waren größer als in PF. Auch in PFm zeigten die Zellen der Schichten IIIb bis VI eine Säulenordnung. Schicht IV ließ sich besser von den umgebenden Schichten III und V abgrenzen. Dies war unter anderem ein Charakteristikum des kaudalen IPL (BA 39 bzw. PG-Areale). Die Grenze zwischen Schichten V und VI war nur schwach sichtbar, ähnlich wie in PF. Die Grenze der Schicht VI gegen die weiße Substanz war nicht sehr deutlich.

Neben der recht stark ausgeprägten Schicht IV hatte PFm noch weitere Gemeinsamkeiten mit dem kaudalen IPL (BA 39 bzw. PG). Die Zelldichte in Schicht V in beiden Gebieten war gering und es fanden sich nur kleine Pyramidenzellen. Dadurch erschien Schicht V sehr hell, insbesondere im Gegensatz zu der durch die hohe Zelldichte hervorgerufenen dunklen Schicht III.

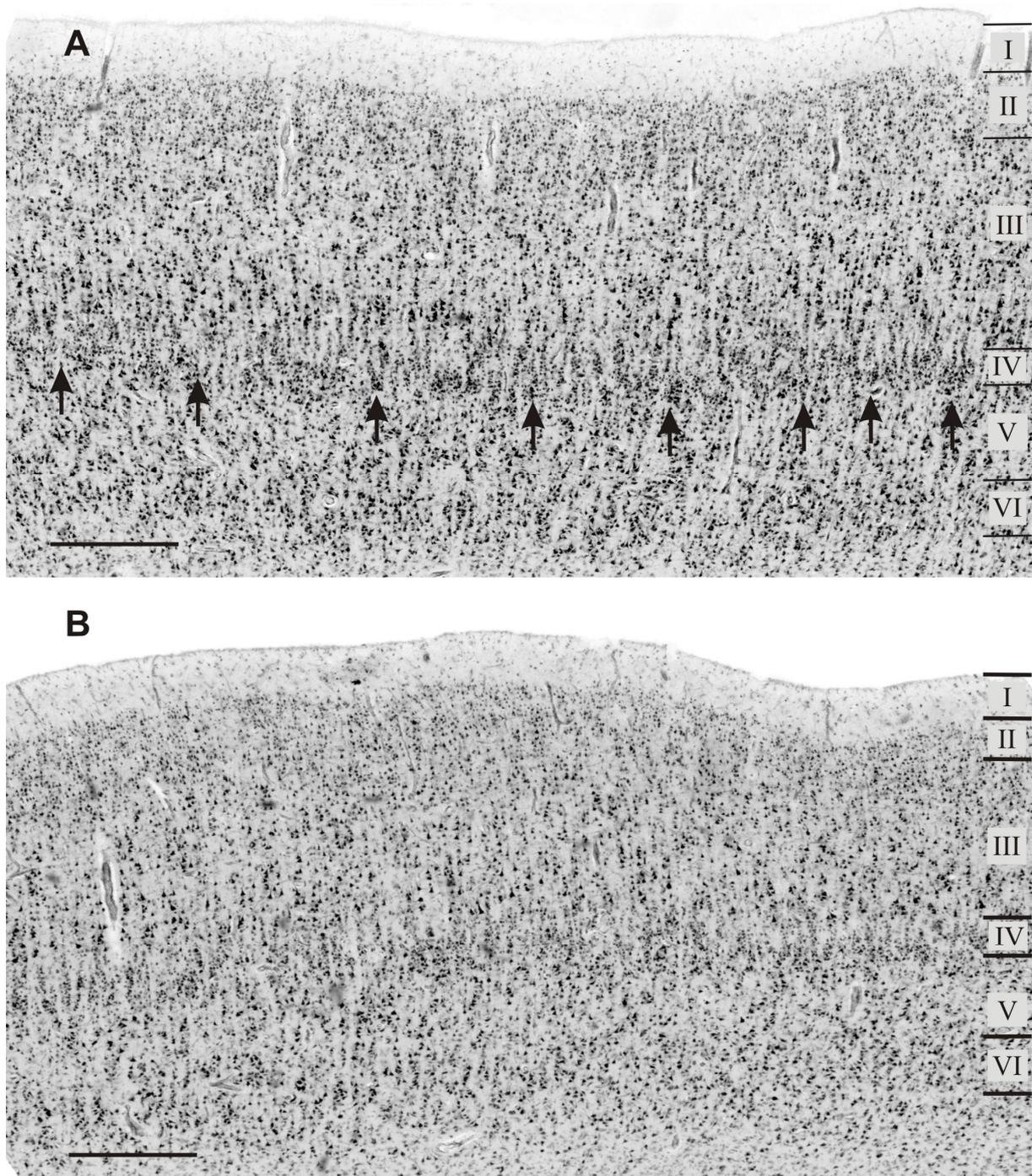


Abbildung 5: (A) Zytoarchitektur des Areals PF. Pyramidenzellstränge, die sich von Lamina III durch die vierte Schicht bis in Lamina V erstreckten, sind durch Pfeile markiert. (B) Zytoarchitektur des Areals PFm. Römische Zahlen bezeichnen die kortikalen Schichten. Maßstab (A, B): 500µm.

Die fünfte Region des rostralen IPL war das Areal **PFcm** (Abb. 6). Dieses Gebiet lag in der Tiefe der Sylvischen Fissur, auf dem kaudalen Anteil des Operculum parietale Rolandi, ventral zu PF und kaudal von PFop. Der Kortex von PFcm war wesentlich schmaler, die Zelldichte in allen Schichten geringer als in PF oder PFm. Schicht II war schmal, aber deutlich abgrenzbar von Schicht III. Ein weiteres markantes Charakteristikum von PFcm waren die großen Pyramidenzellen in der unteren Schicht III, ähnlich zum Gebiet PFt. Die beiden Gebiete unterschieden sich dahingehend, dass in PFcm die Zellen der Schichten III

bis VI in deutlich sichtbaren Säulen angeordnet waren. Schicht IV war nur schwach entwickelt. In Schicht V waren die Pyramidenzellen gleichmäßig über die gesamte Schicht verteilt, so dass sich keine weitere Unterteilung in Unterschichten erkennen ließ. Die Grenze zwischen Schicht VI und der weißen Substanz war sehr scharf.

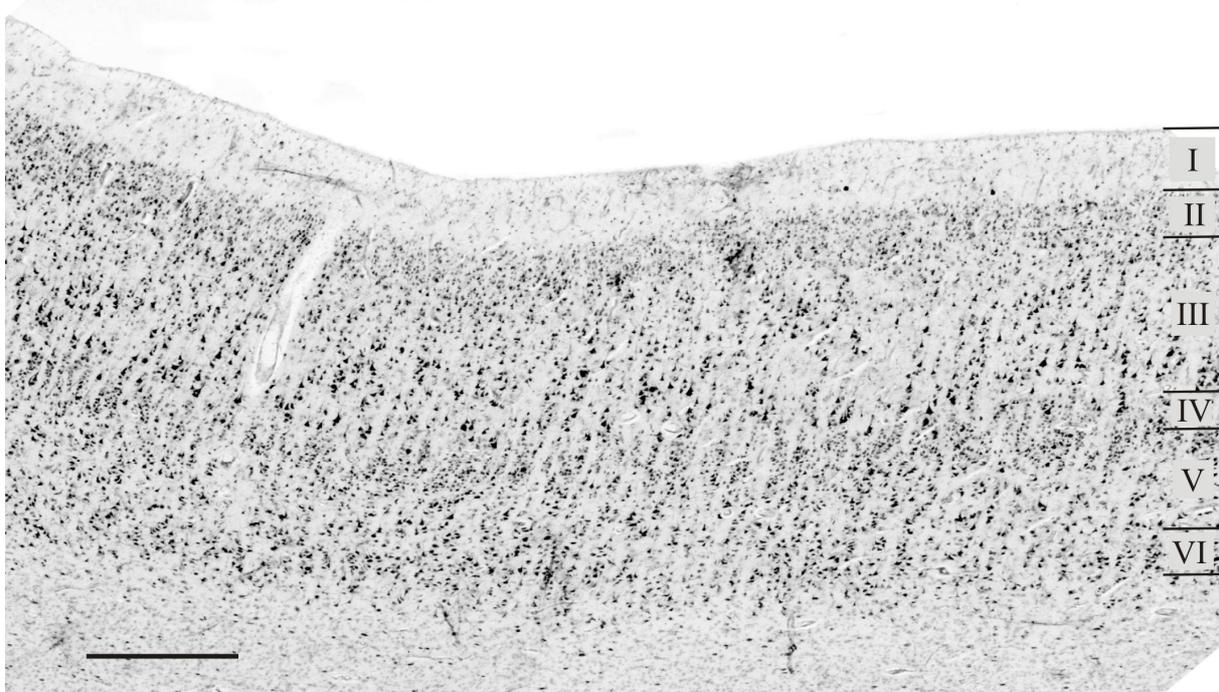


Abbildung 6: Zytoarchitektur des Areals PFcm. In den Schichten III bis VI ist eine ausgeprägte säulenförmige Anordnung der Zellen erkennbar. Römische Zahlen bezeichnen die kortikalen Schichten. Maßstab: 500µm.

Der kaudale IPL begann okzipital von PFm. Er bestand aus zwei Arealen, PGa (rostral) und PGp (kaudal).

In **PGa** (Abb. 7A) war die sehr prominente Schicht IV im Gegensatz zum rostralen IPL mehr in Richtung Oberfläche verschoben. Dadurch wurde der Kortex in zwei etwa gleich breite Teile unterteilt, ein supragranuläres und ein infragranuläres Band. Weitere Charakteristika von PGa waren: eine sehr schmale Schicht II, eine abrupte Größenzunahme der Pyramidenzellen von oberflächlichen zu tiefen Anteilen der Schicht III, eine geringe Zelldichte in Schicht V, eine relativ dunkel erscheinende Schicht VI, was die höhere Zelldichte widerspiegelte und sie deutlich von Schicht V abgrenzte, und eine unscheinbare Grenze zwischen Schicht VI und der weißen Substanz.

Das kaudale Areal, **PGp** (Abb. 7B), hatte eine etwas breitere Schicht II als PGa. Ihre Körnerzellen vermischten sich mit den kleinen Pyramidenzellen der oberen Schicht III, so dass die Grenze zwischen den Schichten II und III schwer zu sehen war. Schicht III erschien insgesamt recht homogen, wobei die Pyramidenzellen eine sehr dezente Größenzunahme von oberflächlichen zu tiefen Anteilen zeigten. Schicht IV befand sich wieder auf einer tiefer liegenden Ebene im Kortex, wodurch Schicht III breiter wurde als in PGa. Aber wie in PGa

war auch in PGp Schicht IV sehr deutlich sichtbar und gut entwickelt. Schicht V hatte eine ausgesprochen geringe Zelldichte und erschien dadurch als ein heller Streifen zwischen den dunkleren Schichten IV und VI. Dabei war die Zelldichte der Schicht VI nicht so hoch wie die der Schicht VI in PGa. Die Grenze zwischen Schicht VI und der weißen Substanz war scharf.

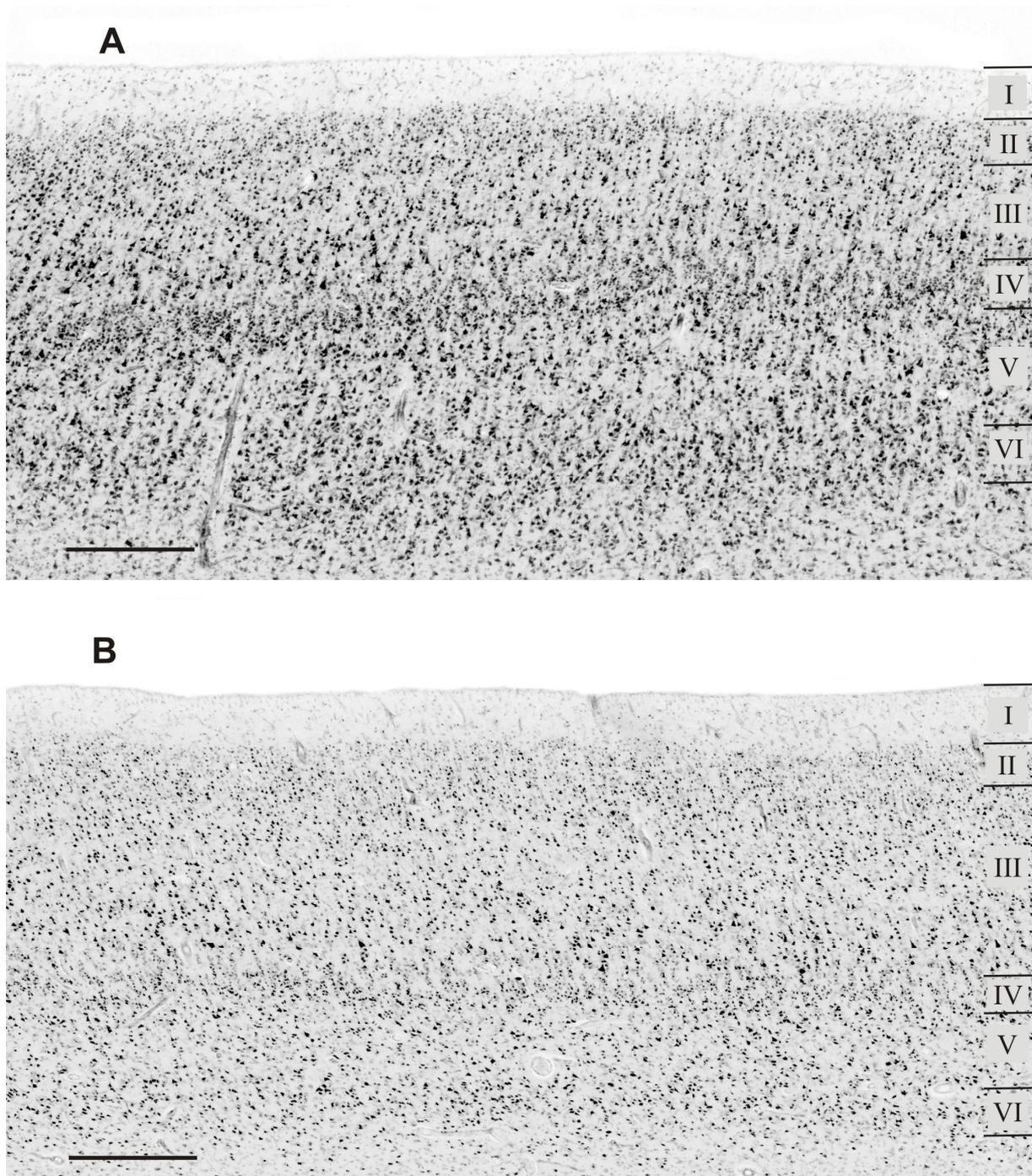


Abbildung 7: (A) Zytoarchitektur des Areals PGa. (B) Zytoarchitektur des Areals PGp. Römische Zahlen bezeichnen die kortikalen Schichten. Maßstab (A, B): 500µm.

3.1.3 Grenzen zwischen den IPL-Arealen und zu umliegenden Gebieten

Die am weitesten rostral liegenden Areale des IPL waren PFop und PFt. PFop fand sich am lateralen Rand der Sylvischen Fissur zwischen dem Operculum Rolandi und der freien Oberfläche des IPL. Dort wies es eine gemeinsame Grenze mit PFt auf (Abb. 8A). Von PFt zu PFop hin wurde der Kortex homogener, in Schicht V erschienen größere Pyramidenzellen, Schicht VI wurde zellreicher, die Grenze zwischen Schicht VI und der weißen Substanz wurde verschwommener. Des Weiteren hatte PFop eine gemeinsame Grenze mit dem Areal OP4 des sekundären somatosensorischen Kortex (Eickhoff et al. 2006b,c), das auf dem Operculum parietale Rolandi lag (Abb. 8B). Am Übergang von PFop zu OP4 nahm die Kortexdicke ab, die Pyramidenzellen der tiefen Schicht III nahmen an Größe zu und eine Säulenordnung der Pyramidenzellen der Schichten III bis V wurde sichtbar. Diese Grenze konnte mit Hilfe der untersucherunabhängigen Methode an Profilposition 60 in Abb. 8B bestätigt werden.

PFop hatte außerdem eine gemeinsame Grenze mit PFcm, das kaudal von PFop lag (Abb. 8C). Von PFop in Richtung PFcm wurde der Kortex dünner, die Schichten waren deutlicher voneinander getrennt, die obere Schicht III erschien heller, da die Zelldichte abnahm, und in der unteren Schicht III gab es größere Pyramidenzellen. Die Grenze konnte an Profilposition 59 (Abb. 8C) bestätigt werden.

Das Areal PFt war eine kleine Region dorsal von PFop. PFt fand sich auf dem rostralsten Anteil des IPL und grenzte diesen von der somatosensorischen Area 2 nach Brodmann ab (Grefkes et al. 2001). BA 2 war charakterisiert durch große Pyramidenzellen in der tiefen Schicht III und eine auffallende Schicht V, die zwischen den dunkleren Schichten IV und VI hell erschien. Der Übergang von BA 2 zu PFt ist in Abbildung 9A zu sehen, die Grenze konnte durch die statistische Auswertung an Profilposition 45 bestätigt werden. Die großen Pyramidenzellen in der tiefen Schicht III, die in BA 2 noch vorhanden waren, verschwanden in PFt. Schicht II wurde zellreicher, und in Schicht V erschienen größere Pyramidenzellen. Ventral hatte PFt eine gemeinsame Grenze mit PFop. Diese Grenze wurde bereits oben beschrieben. Des Weiteren lag PFt rostral von PF. Die Grenze zwischen PFt und PF fiel mit Profilposition 60 in Abbildung 9B zusammen. Im Gegensatz zum Areal PFt waren die Schichten in PF nicht so deutlich voneinander abgrenzbar.

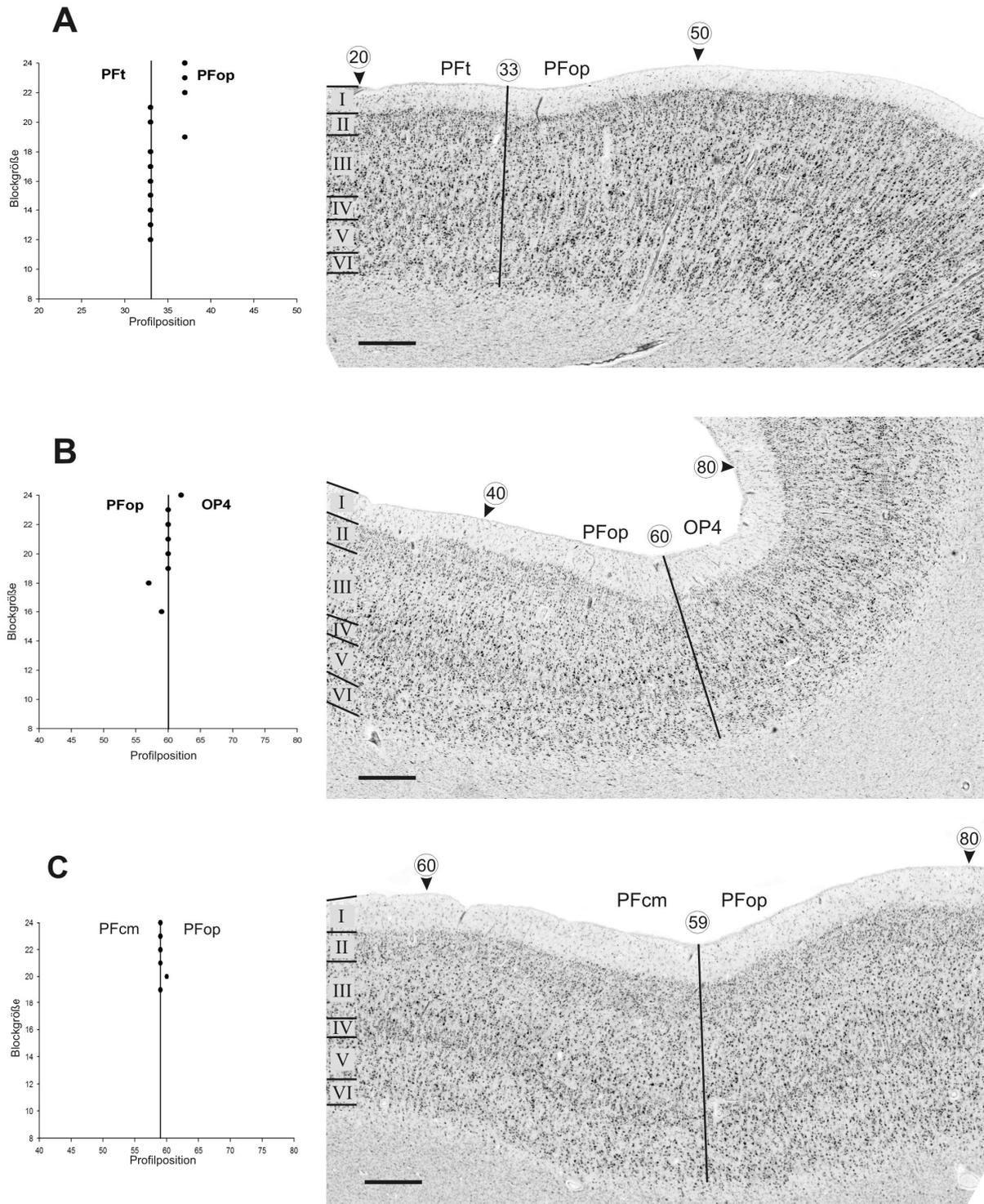


Abbildung 8: (A) Grenze zwischen den Arealen PFT und PFop. Das signifikante ($p < 0,05$) Maximum an Profilposition 33 (links; vertikale Linie) markiert die zytoarchitektonische Grenze (rechts; vertikale Linie). (B) Grenze zwischen den Arealen PFop und OP4 des SII-Kortex (Eickhoff et al. 2006c) an Profilposition 60. (C) Grenze zwischen den Arealen PFop und PFcm an Profilposition 59. Römische Zahlen bezeichnen die kortikalen Schichten, arabische Zahlen in Kreisen zeigen Profilpositionen an, Pfeilköpfe markieren Start- und Endpunkt des kortikalen Bereiches, der durch den Graph auf der jeweils linken Seite des mikroskopischen Bildes erfasst wird. Weitere Konventionen, s. Abb. 2. Maßstab (A-C): 500 μ m.

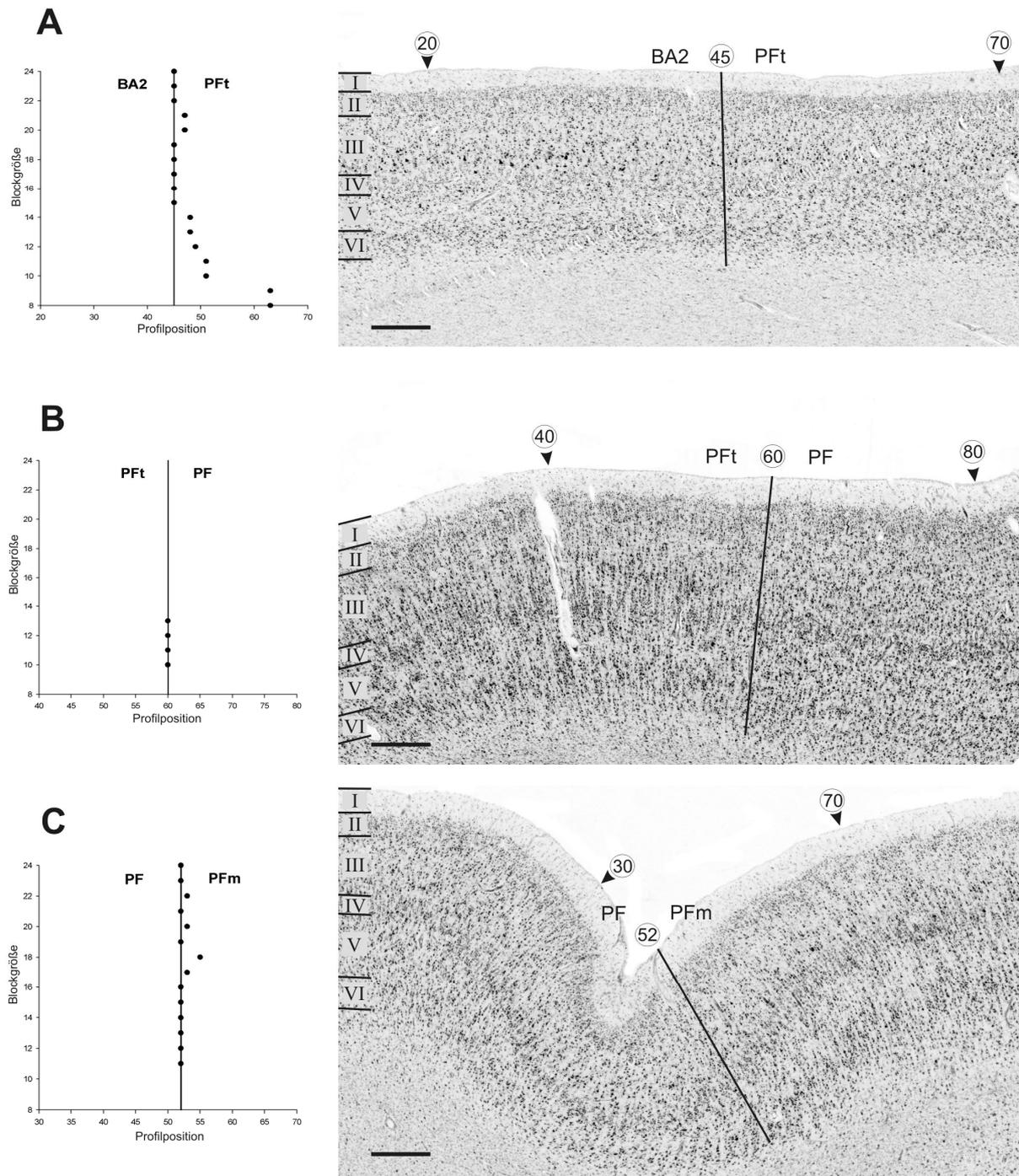


Abbildung 9: (A) Grenze zwischen den Arealen BA 2 (Grefkes et al. 2001) und Pft an Profilposition 45. (B) Grenze zwischen den Arealen Pft und PF an Profilposition 60. (C) Grenze zwischen den Arealen PF und PFm an Profilposition 52. Weitere Konventionen, s. Abb. 2 und 8. Maßstab (A-C): 500 μ m.

PF nahm den größten Teil des Gyrus supramarginalis ein. In den Fällen, in denen die rostro-kaudale Ausdehnung der Sylvischen Fissur sehr kurz war, konnte das Areal PF auf den Gyrus temporalis superior übergehen. PF war rostral von Pft, ventral von PFcm und kaudal von PFm umgeben. Die Grenze zwischen PF und PFm (Abb. 9C) konnte keinesfalls anhand makroanatomischer Landmarken bestimmt werden. Der untersucherunabhängige

Algorithmus hatte diese Grenze an Profilposition 52 gefunden. Von PF zu PFm hin trat das laminäre Muster des Kortex deutlicher hervor: Schicht IV war ausgeprägter, Schicht V war heller und insgesamt waren die Zellen dichter gepackt.

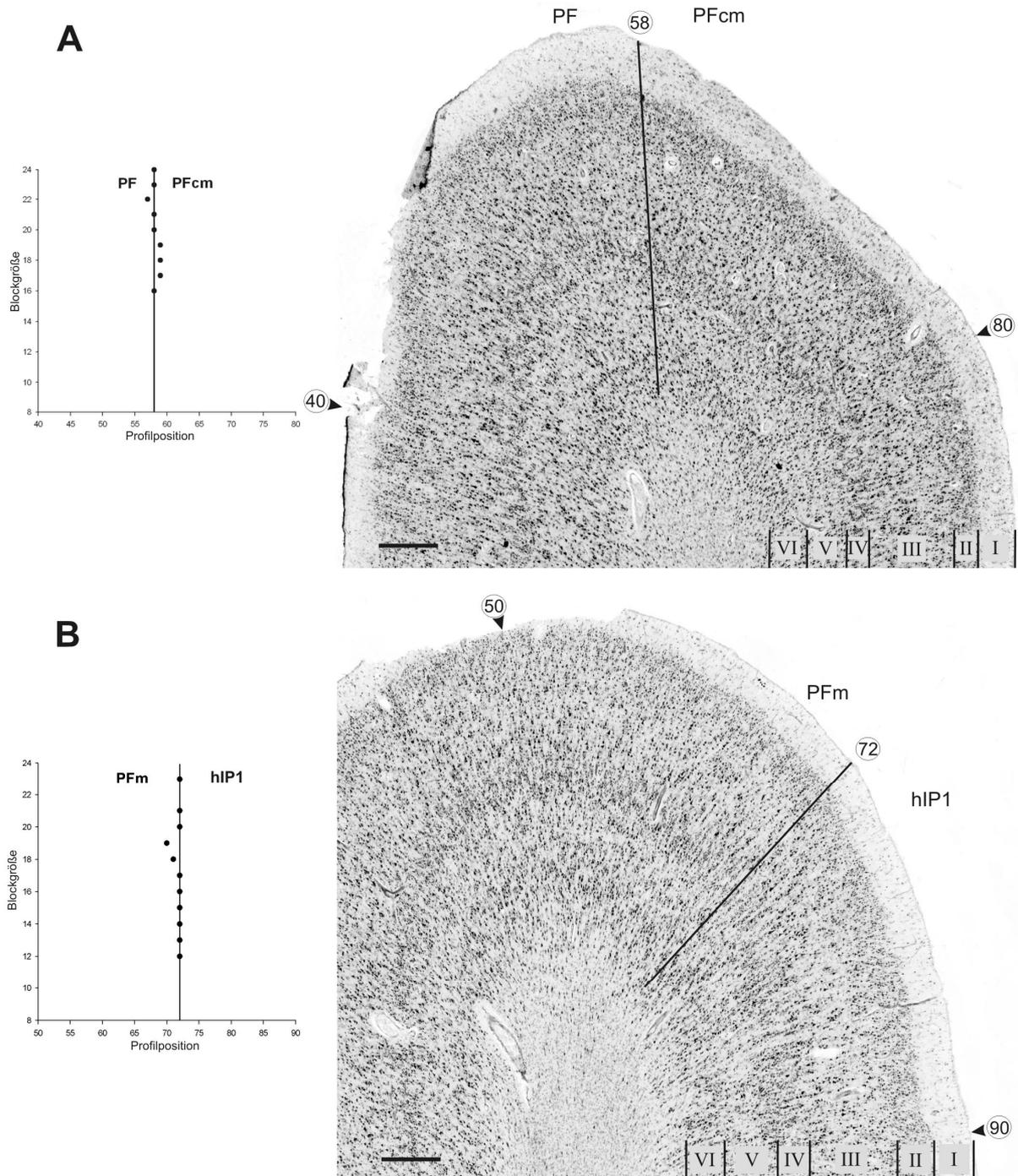


Abbildung 10: (A) Grenze zwischen den Arealen PF und PFcm an Profilposition 58. (B) Grenze zwischen den Arealen PFm und hIP1 (Choi et al. 2006). Weitere Konventionen, s. Abb. 2 und 8. Maßstab (A, B): 500µm.

Die Grenze zwischen PF und PFcm zeigt Abbildung 10A. In den meisten Hemisphären fand sich diese Grenze am Umschlag der freien Oberfläche auf das Operculum parietale.

Der Kortex wurde in PFcm dünner im Vergleich zu PF, der Kontrast zwischen Schicht IV und ihren umgebenden Schichten III und V nahm zu und Schicht V wurde heller (vgl. Profilposition 58).

PFm grenzte nach rostral an PF, nach dorsal an das ventrale intraparietale Areal (hIP1; Choi et al. 2006) des Sulcus intraparietalis und nach kaudal an PGa. Der Übergang von PFM zu hIP1 ist in Abbildung 10B an Profilposition 72 gezeigt. An dieser Grenze nahm insgesamt die Zelldichte ab, Schichten III bis V wurden heller. In hIP1 fielen mittelgroße Pyramidenzellen in der tiefen Schicht III auf, während die obere Schicht III sehr zellarm war.

Die wichtigste Grenze des IPL war der Übergang vom rostralen zum kaudalen IPL, nämlich die Grenze zwischen PFM und PGa (Abb. 11A). Die entsprechende Profilposition 42 ließ sich sehr gut durch mikroskopisch sichtbare zytoarchitektonische Veränderungen als Grenze bestätigen. Von PFM zu PGa hin erschien Schicht IV deutlich prominenter und verschob sich vom unteren Drittel zur Mitte des Kortex. Schicht III ließ sich im Prinzip in zwei Hälften unterteilen, eine helle relativ zellarme obere und eine dunklere mit großen Pyramidenzellen versehene untere Hälfte. Es gab keine makroskopische Struktur, die als sichere anatomische Landmarke für diese Grenze dienen konnte.

Die am weitesten kaudo-ventral liegende Region des rostralen IPL, das Areal PFcm, war umgeben von PF dorsal, PFop rostral und von OP1 (Eickhoff et al. 2006b,c) medial. Die Grenzen zu PFop und PF wurden bereits weiter oben beschrieben. Die Grenze zwischen PFcm und OP1 ist in Abbildung 11B gezeigt. Der untersucherunabhängige Algorithmus konnte diese Grenze an Profilposition 54 bestätigen, was sich gut an sichtbaren Veränderungen der Zytoarchitektur nachvollziehen ließ: der Kortex in OP1 war dicker und enthielt weniger mittelgroße Pyramidenzellen als PFcm. Diese Grenze lag in der Tiefe des Operculum Rolandi zwischen dessen mittlerem und innerstem Drittel, benachbart zur Inselrinde.

Die Areale PGa und PGp hatten gemeinsame Grenzen mit den kortikalen Arealen des Sulcus intraparietalis (IPS) dorsal und mit dem Okzipitalkortex ventral. Die PGa/IPS- und die PGp/IPS-Grenzen sind in Abbildungen 11C und 12A dargestellt. In Abbildung 11C zeigte die Profilposition 38 die Grenze zwischen PGa und dem Kortex des IPS an. Im IPS war Schicht V heller als in PGa. In Abbildung 12A zeigte die Profilposition 48 die Grenze zwischen PGp und dem IPS an: der Kortex des IPS war schmaler, und die Zellen der Schicht III nahmen an Größe zu. In den meisten Gehirnen lagen beide Grenzen auf oder nahe an der Kuppe, an der die freie Oberfläche in den IPS überging. In einigen Fällen fand sich die PGa/IPS-Grenze auch auf der freien Oberfläche, insbesondere, wenn der IPS in zwei oder mehr Teile zerfallen war. Hierbei gelangten die Areale des IPS an die freie Oberfläche, bevor sie wieder in einem zweiten Teil des IPS verschwanden.

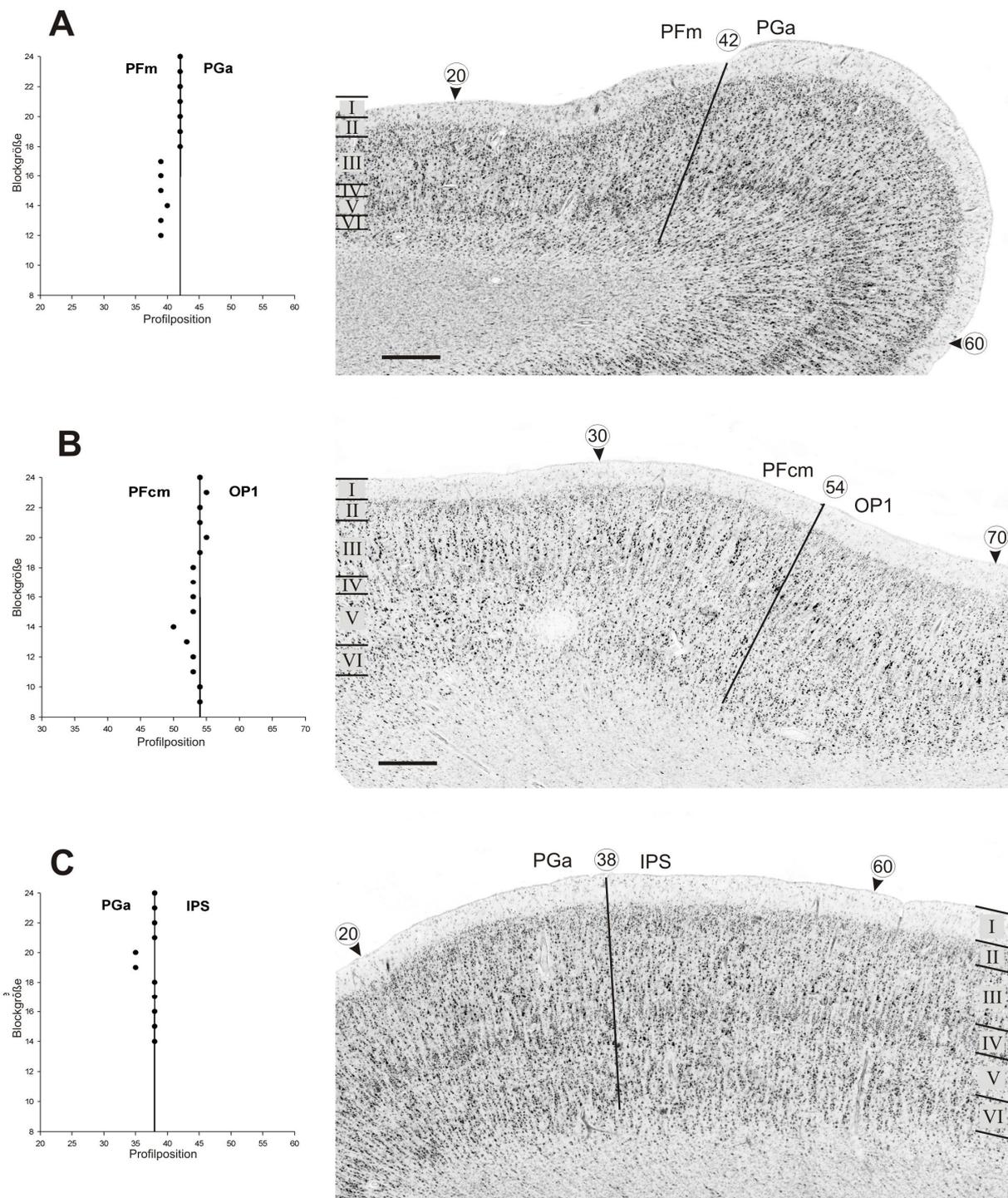


Abbildung 11: (A) Grenze zwischen den Arealen PFm und PGa an Profilposition 42. (B) Grenze zwischen den Arealen PFcm und OP1 (Eickhoff et al. 2006c) an Profilposition 54. (C) Grenze zwischen dem Areal PGa und dem Kortex des Sulcus intraparietalis (IPS) an Profilposition 38. Weitere Konventionen, s. Abb. 2 und 8. Maßstab (A-C): 500µm.

Die Grenze zwischen den beiden Arealen des kaudalen IPL, PGa und PGp, ist in Abbildung 12B dargestellt, an Profilposition 61. In PGp waren die Zellen in allen Schichten kleiner als in PGa, Schicht V stellte sich in PGa heller dar als in PGp. Diese Grenze befand

sich häufig im Sulcus angularis, welcher die Fortsetzung des Sulcus temporalis superior in den kaudalen IPL hinein bildete.

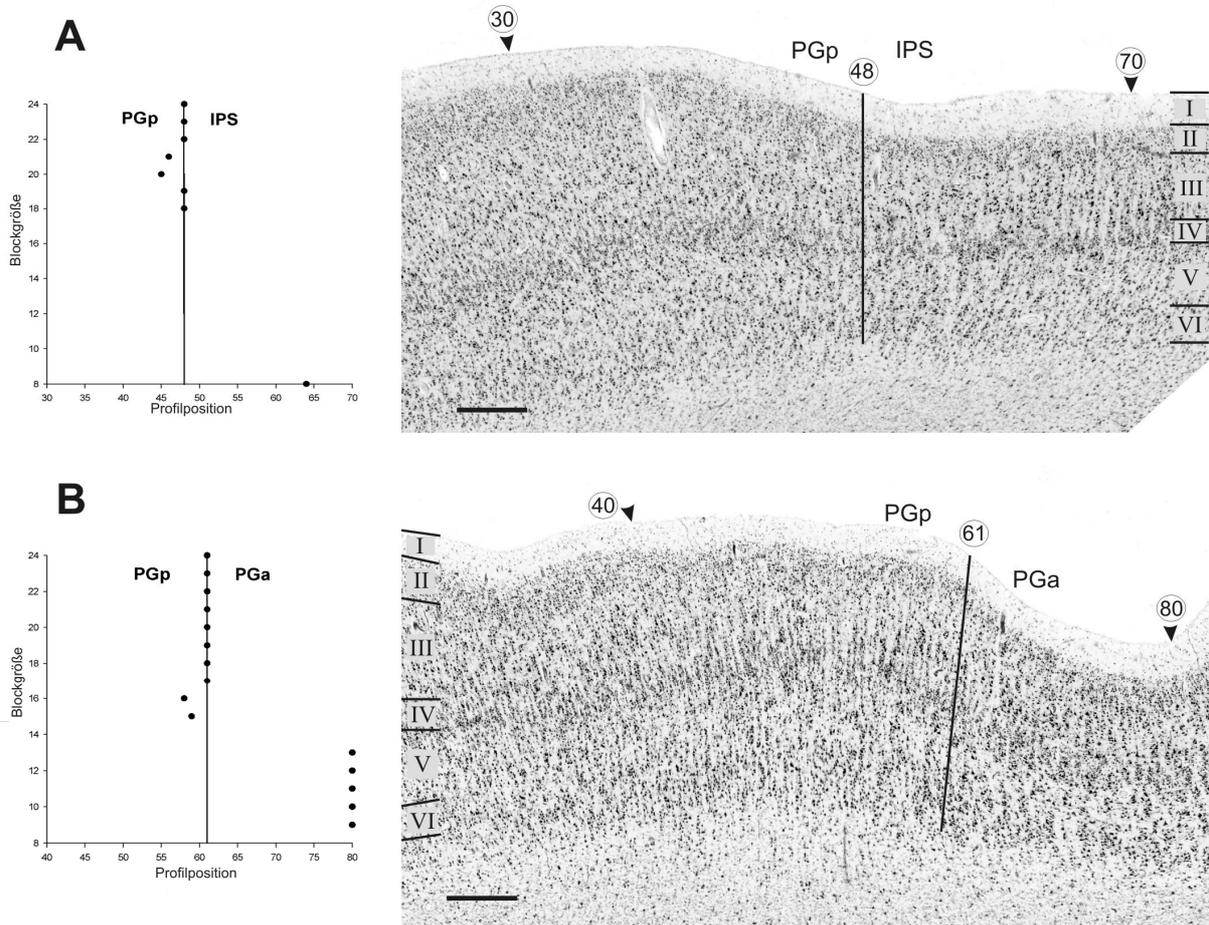


Abbildung 12: (A) Grenze zwischen dem Areal PGp und dem Kortex des Sulcus intraparietalis (IPS) an Profilposition 48. (B) Grenze zwischen den Arealen PGa und PGp an Profilposition 61. Weitere Konventionen, s. Abb. 2 und 8. Maßstab (A, B): 500µm.

Die Übergänge von PGa bzw. PGp zum Okzipitalkortex (Occ) sind in Abbildungen 13A bzw. 13B gezeigt. Der Kortex des Okzipitallappens war relativ schmaler. Die Pyramidenzellen der tiefen Schicht III und V waren größer als in beiden PG-Arealen. Die Unterschiede in der Pyramidenzellgröße waren deutlicher an der Grenze zu PGp erkennbar als an der zu PGa. Insgesamt zeichnete sich der „Okzipital-Typ“ des Kortex, wie er von von Economo und Koskinas (1925) beschrieben wurde, hauptsächlich durch große Pyramidenzellen in Schicht III aus. Diese Beobachtungen wurden durch das untersucherunabhängige Verfahren bestätigt (die PGa/Occ-Grenze an Profilposition 61 in Abbildung 13A und die PGp/Occ-Grenze an Profilposition 69 in Abbildung 13B).

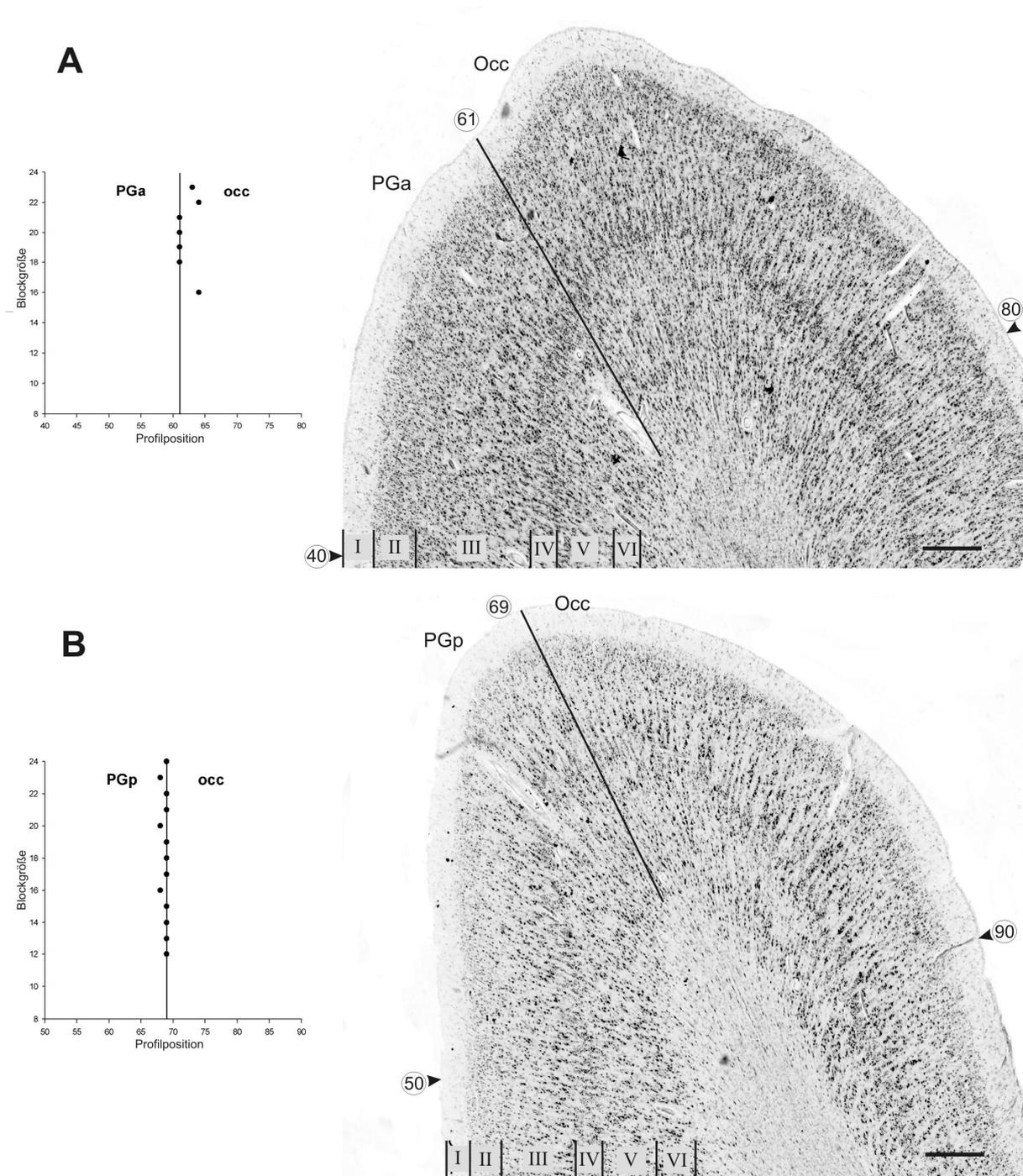


Abbildung 13: (A) Grenze zwischen dem Areal PGa und dem Okzipitalkortex (Occ) an Profilposition 61. (B) Grenze zwischen dem Areal PGp und dem Okzipitalkortex (Occ) an Profilposition 69. Weitere Konventionen, s. Abb. 2 und 8. Maßstab (A, B): 500µm.

Zur weiteren Veranschaulichung der Arealgrenzen zeigt Abbildung 14 die Unterteilung des rostralen IPL in einer Schnittserie von elf koronaren Schnitten eines der zehn untersuchten Gehirne als MR-Rekonstruktionen. Diese Schnittserie stammte aus der rechten Hemisphäre desselben Gehirns, das auch für die zytoarchitektonischen Abbildungen 2 und 4-13 verwendet wurde. Die Areale des rostralen IPL (korrespondierend zu BA 40) sind ebenso wie die benachbarten Areale OP1 und OP2 (Eickhoff et al. 2006b,c), BA 2 (Grefkes et al. 2001) und hIP2 (Choi et al. 2006) dargestellt. Die den IPL begrenzenden Sulci, wie der

Sulcus postcentralis (SPO), der Sulcus intraparietalis (IPS) und die Sylvische Fissur (SF), in die sich die benachbarten Gebiete erstreckten, sind entsprechend bezeichnet.

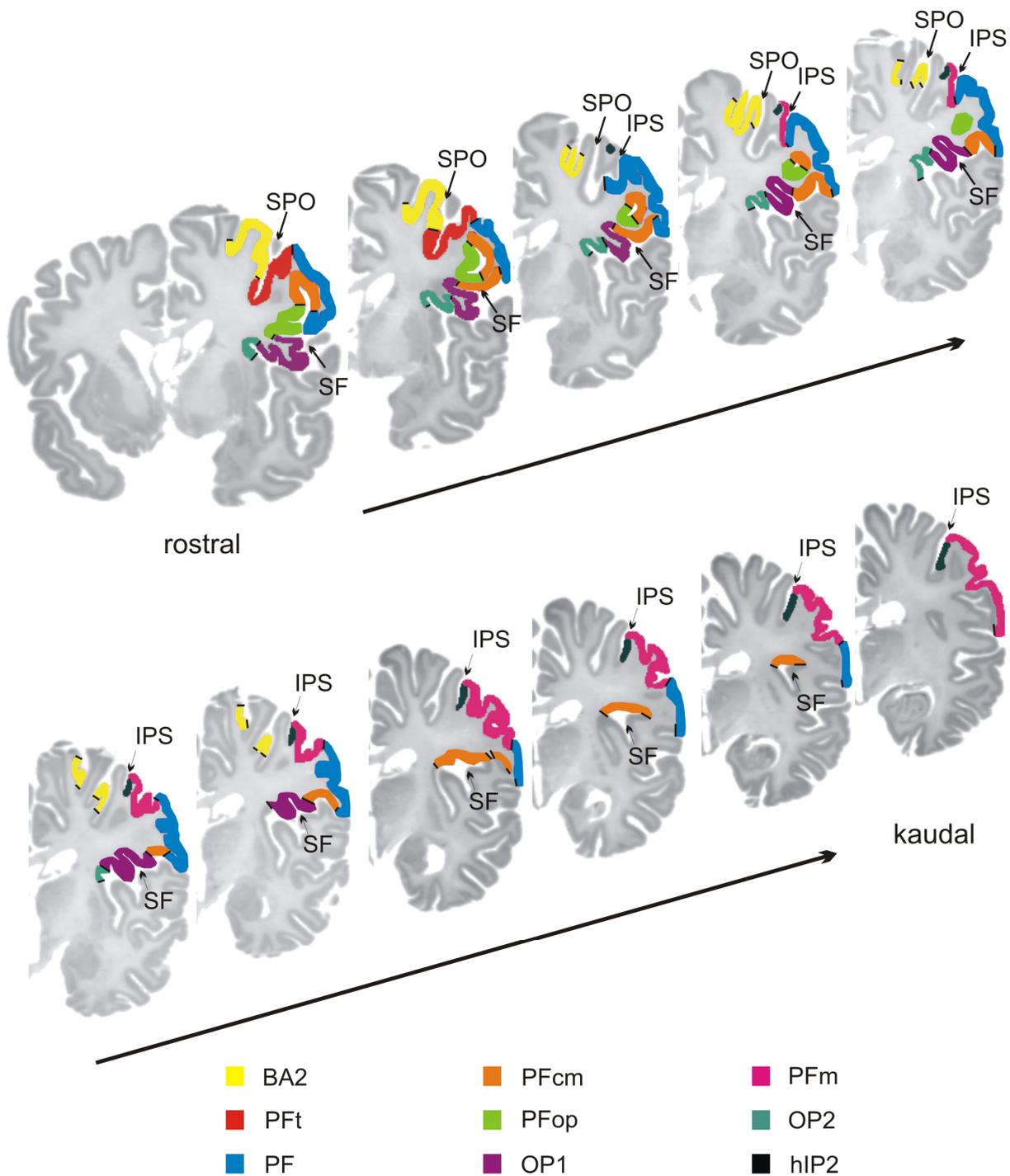


Abbildung 14: Rostro-kaudale Schnittserie von elf benachbarten koronaren MR-Schnitten durch die rechte Hemisphäre desselben Gehirns wie in den Abbildungen 2 und 4-13. Die Areale des rostralen IPL (PFop, PFT, PF, PFcm und PFm) sowie benachbarte Areale (OP1, OP2 (Eickhoff et al. 2006c), BA 2 (Grefkes et al. 2001) und hIP2 (Choi et al. 2006)) sind in verschiedenen Farben hervorgehoben. SPO: Sulcus postcentralis, IPS: Sulcus intraparietalis, SF: Sylvische Fissur. Abstand zwischen zwei Schnitten 1,2 mm.

3.1.4 Topographische Beziehungen der IPL-Areale

In Beziehung zu makroanatomischen Landmarken und benachbarten kortikalen Gebieten zeigte sich eine ausgeprägte interindividuelle Variabilität. Tabelle 4 gibt einen Überblick:

	Anzahl der Hemi-sphären		Anzahl der Hemi-sphären		Anzahl der Hemi-sphären
PFop		PFcm		PFm	
freie Oberfläche	18	OP1	11	hIP2	11
Sylvische Fissur	17	OP2	2	hIP1	13
OP4	10	PFop	17	PF	20
OP1	19	PF	20	PGa	20
OP2	1	PFm	2	PFcm	2
BA2	6	freie Oberfläche	6	IPS (Kante)	20
am weitesten rostral	9			IPS (Tiefe)	7
PFt		PF			
Sylvische Fissur	6	hIP2	13		
OP4	3	hIP1	2		
OP1	1	PFcm	20		
PFop	20	PFm	20		
PF	20	PFop	14		
BA2	19	IPS (Kante)	20		
hIP2	3	IPS (Tiefe)	7		
dorsale Wand des SPO	12	BA2	1		
am weitesten rostral	6	OP1	3		
		Pga	3		
		GTS	4		
PGa		PGp			
hIP2	2	hIP2	0		
hIP1	10	hIP1	0		
PF	3	IPS (Kante)	20		
PFm	20	IPS (Tiefe)	4		
IPS (Kante)	20	PGa	20		
IPS (Tiefe)	6	hOc5	0		

Tabelle 4: Makroanatomische Beziehungen der IPL-Areale zu umgebenden Gebieten und Landmarken in 20 Hemisphären. Die Gebiete sind entsprechend ihrer Publikation benannt: BA2 (Grefkes et al. 2001); hIP1, hIP2 (Choi et al. 2006); OP1-OP4 (Eickhoff et al. 2006c); PFop, PFt, PF, PFm, PFcm, PGa, PGp (Caspers et al. 2006); hOc5 (Malikovic et al. 2007). IPS: intraparietaler Sulcus ohne hIP1 und hIP2, SPO: Sulcus postcentralis, GTS: Gyrus temporalis superior.

Die beiden rostralen Areale PFop und PFt grenzten in allen Hemisphären aneinander. PFop war in 9 von 20 Hemisphären (9 /20) das am weitesten rostral liegende Gebiet des IPL, PFt in sechs Hemisphären. In den übrigen fünf Hemisphären reichten beide Gebiete ungefähr gleich weit nach rostral. PFop reichte häufig bis in die Sylvische Fissur, war aber nur selten vollständig in ihrer Tiefe lokalisiert (2 / 20). PFop grenzte immer an die Areale des parietalen Operculums, den SII-Kortex (Eickhoff et al. 2006c), am häufigsten an die Areale

OP1 und OP4 (s. Tabelle 4). Da das Areal OP2 tiefer in der Sylvischen Fissur lokalisiert war, war es in allen außer einer Hemisphäre durch OP1 von PFop getrennt.

PFt befand sich immer auf der freien Oberfläche des Gyrus supramarginalis und erstreckte sich zusätzlich auf die posteriore Wand des Sulcus postcentralis, wo es in 19 Hemisphären an BA 2 (Grefkes et al. 2001) grenzte. In nur vier Hemisphären reichte Pft bis in die Sylvische Fissur, wo es an den sekundären somatosensorischen Kortex (Areale OP4 und OP1) grenzte.

PF auf der freien Oberfläche des Gyrus supramarginalis reichte in seiner dorso-ventralen Ausdehnung vom Sulcus intraparietalis (IPS) bis zur Sylvischen Fissur bzw. zur temporo-parietalen Übergangszone. In vier Hemisphären erreichte PF den Gyrus temporalis superior (s. Tabelle 4). PF grenzte immer an Pft, PFm, PFcm und meistens auch an PFop. Von den Arealen, die bis in den IPS reichten (PF, PFm, PGa und PGp), war PF das am weitesten rostral gelegene und grenzte dort häufig (13 / 20) an das anteriore intraparietale Areal hIP2 (Choi et al. 2006).

PFcm befand sich kaudal von PFop im Dach der Sylvischen Fissur und ventral von PF im ventralen Bereich des Gyrus supramarginalis, teilweise mit Kontakt zur freien Oberfläche. PFcm grenzte immer an PF, nur in zwei Hemisphären zusätzlich an PFm und selten an den SII-Kortex (OP1, s. Tabelle 4).

PFm befand sich kaudal von PF, zum größten Teil auf dem Gyrus supramarginalis und zu einem geringeren Teil auf dem Gyrus angularis. Pfm reichte immer in den IPS hinein und dehnte sich bis auf dessen ventrale Wand aus (7 / 20). Im IPS grenzte Pfm sehr häufig an die anterioren intraparietalen Areale hIP1 und hIP2 (Choi et al. 2006; s. Tabelle 4).

Kaudal von Pfm befand sich PGa auf dem Gyrus angularis. PGa erstreckte sich immer bis in die Tiefe des IPS, wo es an hIP1 und hIP2 grenzte, allerdings weniger häufig als Pfm (s. Tabelle 4). Zusätzlich grenzte es, ebenso wie PF und Pfm, an zytoarchitektonisch bisher nicht untersuchte Gebiete des IPS. Das kaudale Ende des Sulcus temporalis superior war eine Orientierungshilfe, um die ventrale Ausdehnung von PGa abschätzen zu können. Nach kaudal grenzte PGa immer an PGp. Meistens lag diese Grenze in der Tiefe des Sulcus angularis, der dorsalen Fortsetzung des Sulcus temporalis superior.

Das am weitesten kaudal gelegene Areal des IPL, PGp, reichte nie bis zur Sylvischen Fissur, die weiter rostral lokalisiert war. Es reichte aber, ebenso wie die Areale PF, Pfm und PGa, bis in den IPS, wo es allerdings nie an die Areale hIP1 oder hIP2 grenzte. Die kaudale Begrenzung von PGp stellte normalerweise die Fortsetzung des Sulcus occipitalis anterior am kaudalen Rand des Gyrus angularis dar. Die ventrale Ausdehnung von PGp war sehr variabel. PGp endete aber immer dorsal des Sulcus temporalis inferior. Wenn der Sulcus occipitalis anterior, als posteriores Ende oder als superiores Segment eines doppelt angelegten Sulcus temporalis superior, mit dem Ende des Sulcus temporalis superior verbunden war (was nach Ono et al. (1990) in 40% der rechten Hemisphären und in 52% der

linken Hemisphären der Fall war), stellte diese Verbindung makroanatomisch einen Anhalt für den ventro-kaudalen Rand von PGp dar. Insgesamt war PGp umgeben von kortikalen Gebieten, die zytoarchitektonisch bisher noch nicht kartiert wurden. In der Hirnkarte von Brodmann (1909) waren diese Gebiete mit BA 19 und BA 37 bezeichnet. Am kaudalen Ende von PGp war auf denselben Schnitten ein Gebiet des visuellen Kortex zu sehen, hOc5 (Malikovic et al. 2007), mit dem PGp aber keine gemeinsame Grenze aufwies.

Zur weiteren Veranschaulichung dieser topographischen Variabilität der IPL-Areale dient Abbildung 15. Hier ist ausschnittsweise der Parietallappen von fünf der zehn untersuchten Gehirne in linker und rechter Lateralansicht dargestellt. Die IPL-Areale wiesen in allen zehn Gehirnen eine vergleichbare topographische Anordnung auf: zwei parallele rostro-kaudale Reihen: dorsal die Areale PFt, PF und PFm und ventral die Areale PFop und PFcm. Weiter kaudal befanden sich die beiden verbleibenden Areale: PGa rostraler und PGp am weitesten kaudal. Es wurden allerdings auch Unterschiede hinsichtlich Position und Ausdehnung der Areale, sowohl zwischen verschiedenen Individuen als auch zwischen rechter und linker Hemisphäre eines Individuums beobachtet. Ein eindrucksvolles Beispiel war das Areal PFcm. In den meisten Fällen fand es sich im Dach der Sylvischen Fissur. In einigen Gehirnen (z.B. in Abb. 15A rechte Hemisphäre oder in Abb. 15B beide Hemisphären) erstreckte sich PFcm allerdings bis auf die freie Oberfläche des IPL. In anderen Fällen war es in der Tiefe der Sylvischen Fissur gelegen und somit von außen nicht sichtbar (z.B. Abb. 15A linke Hemisphäre). Ein anderes Beispiel für die topographische Variabilität war die ventrale Grenze des Areals PF in Richtung des Gyrus temporalis superior. In einigen Fällen (z.B. in Abb. 15C und 15D rechte Hemisphären) erstreckte sich der ventrale Anteil von PF bis auf das kaudale Ende des Gyrus temporalis superior, während dies in anderen Fällen (z.B. Abb. 15A, D und E linke Hemisphären und Abb. 15E rechte Hemisphäre) nicht so war.

Auch anhand dieser Abbildung 15 lässt sich deutlich erkennen, dass makroanatomische Landmarken keine verlässlichen Kriterien darstellen, um zytoarchitektonische Grenzen zu detektieren.

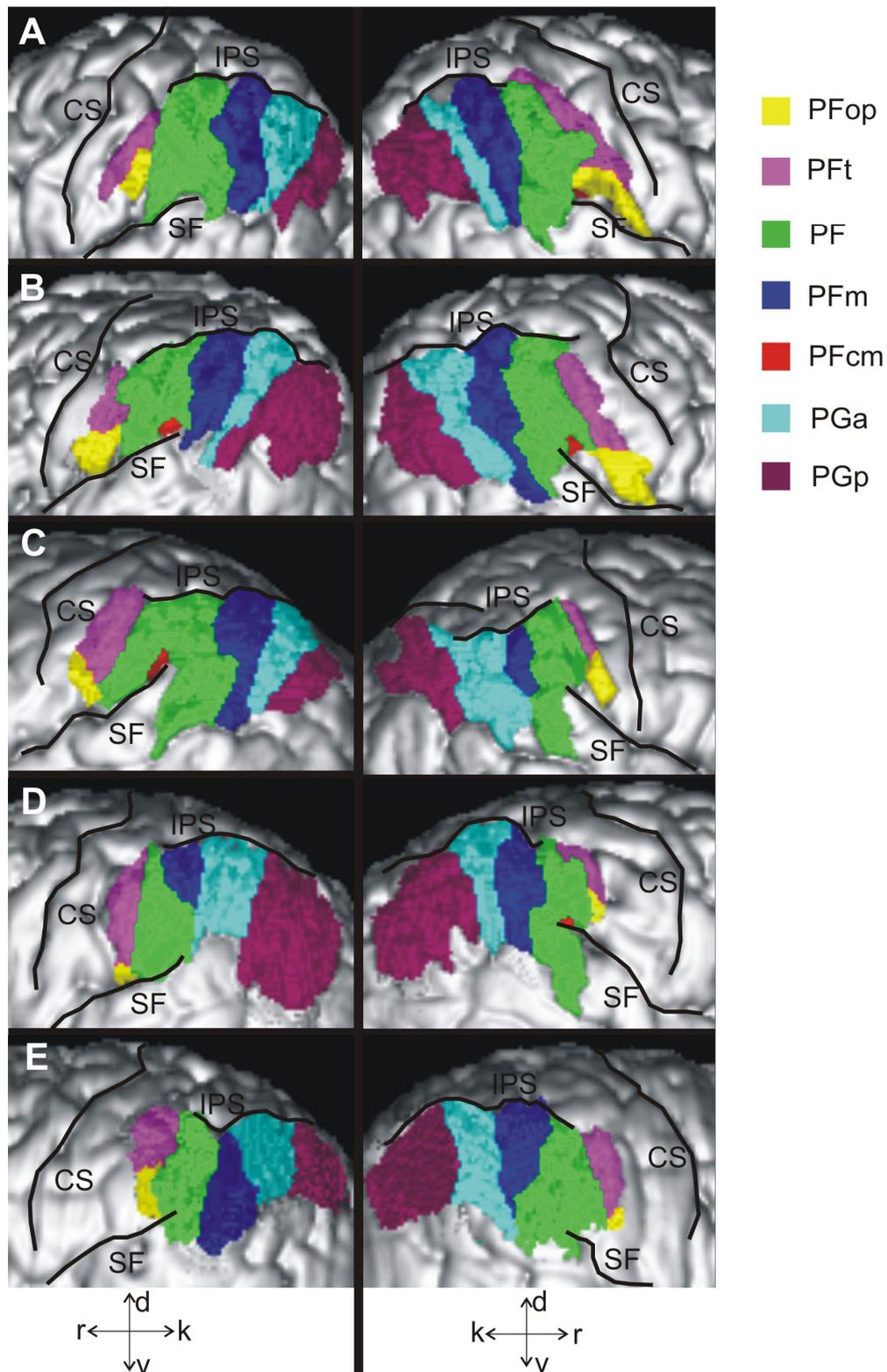


Abbildung 15: Topographische Variabilität der IPL-Areale. 3D-Rekonstruktionen von fünf der zehn untersuchten Gehirne zeigen die Variabilität der Größe und Ausdehnung der Areale. Linke Hemisphären sind in der linken Spalte, rechte Hemisphären in der rechten Spalte gezeigt. Das Areal PFcm ist nicht in allen Hemisphären in der Lateralansicht zu sehen, da der größte Anteil in der Sylvischen Fissur liegt. Es gibt keine eindeutigen Lagebeziehungen zwischen makroanatomischen Landmarken und zytoarchitektonischen Grenzen. k: kaudale Richtung, r: rostrale Richtung, v: ventrale Richtung, d: dorsale Richtung, SF: Sylvische Fissur, CS: Sulcus centralis, IPS: Sulcus intraparietalis.

3.1.5 Wahrscheinlichkeitskarten und Variabilität im Raum

Diese topographische Variabilität ließ sich im stereotaktischen Raum anhand von Wahrscheinlichkeitskarten für jedes der IPL-Gebiete weiter quantifizieren (Abb. 16 und 17).

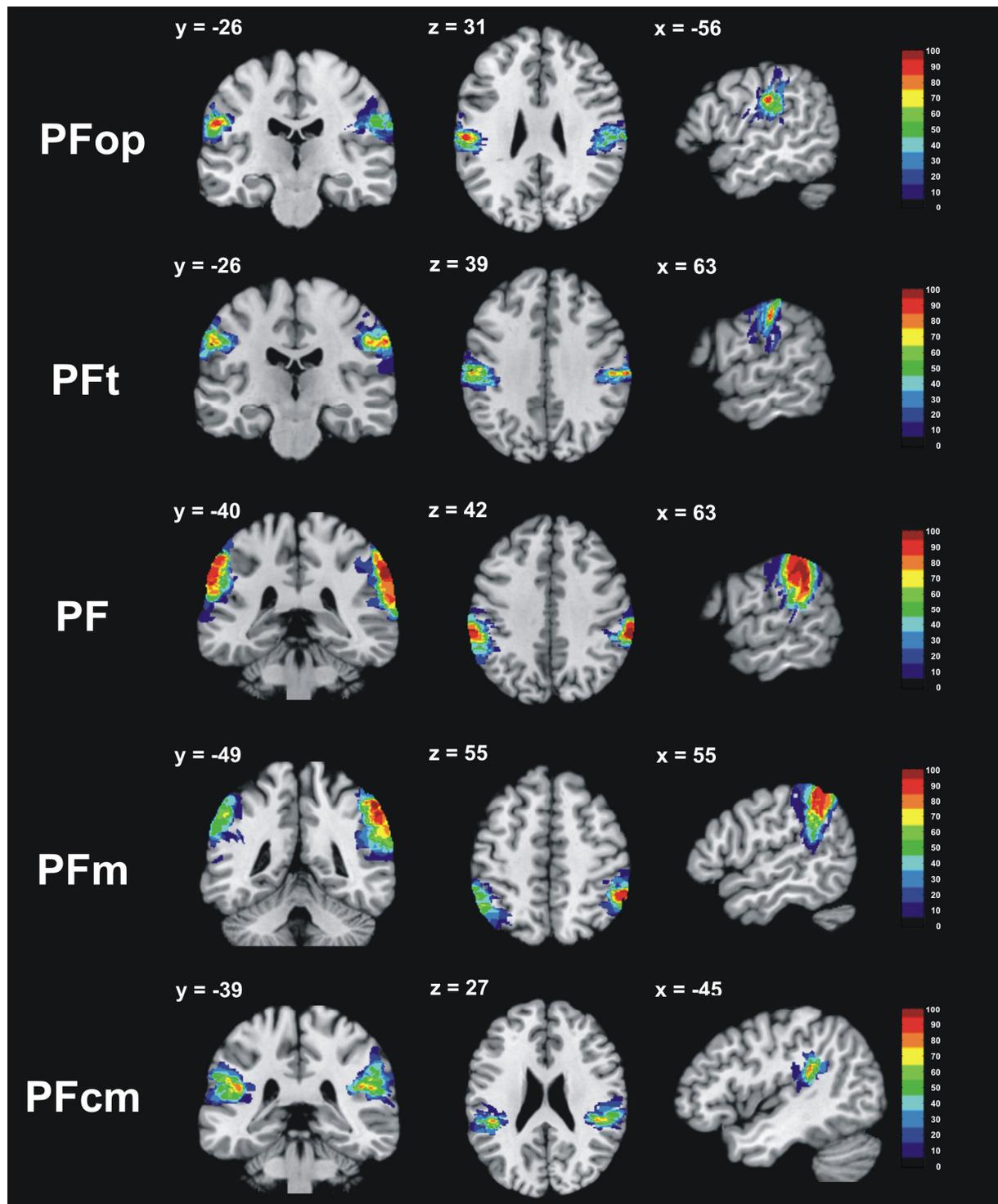


Abbildung 16: Orthogonale Schnitte durch das anatomische MNI-Referenzgehirn, die die Wahrscheinlichkeitskarten der rostralen IPL-Areale PFop, PFt, PF, PFm und PFcm (etwa BA 40) zeigen, abgebildet in drei Ebenen (von links nach rechts: koronar (y-Achse), horizontal (z-Achse), sagittal (x-Achse)). Die diskrete Farbskala zeigt niedrige Wahrscheinlichkeiten in dunkelblau (Areal in einem von zehn Gehirnen vorhanden) bis hin zu hohen Wahrscheinlichkeiten in dunkelrot (Areal in allen zehn Gehirnen vorhanden) an.

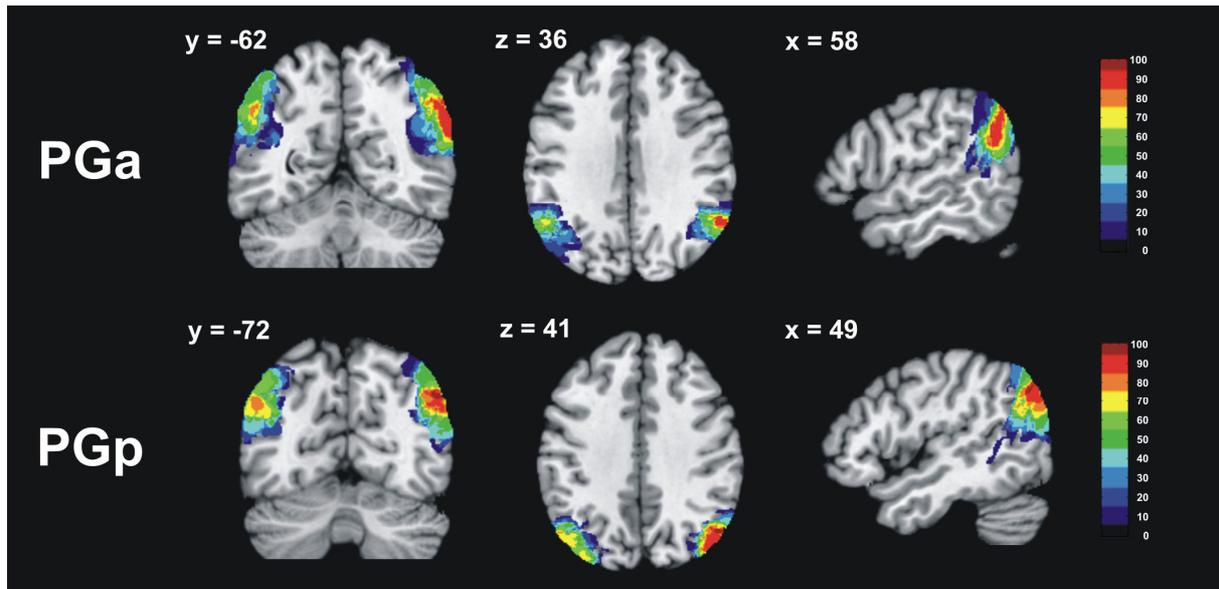


Abbildung 17: Orthogonale Schnitte durch das anatomische MNI-Referenzgehirn, die die Wahrscheinlichkeitskarten der kaudalen IPL-Areale PGa und PGp (etwa BA 39) zeigen. Weitere Konventionen, s. Abb. 16.

Hohe Wahrscheinlichkeiten, also Wahrscheinlichkeiten für Voxel, in denen ein bestimmtes Areal in acht oder mehr der zehn Gehirne zu finden war, fanden sich nur in einer geringen Anzahl von Voxeln. Niedrige Wahrscheinlichkeiten hingegen, bei denen ein bestimmtes Areal nur in einem bis drei Gehirnen (10-30%) gefunden werden konnte, traten in einer sehr viel größeren Anzahl von Voxeln auf. Die über zehn Gehirne gemittelte Wahrscheinlichkeitsverteilung für jedes IPL-Areal, getrennt in linke und rechte Hemisphären, ist in Abbildung 18 zu sehen.

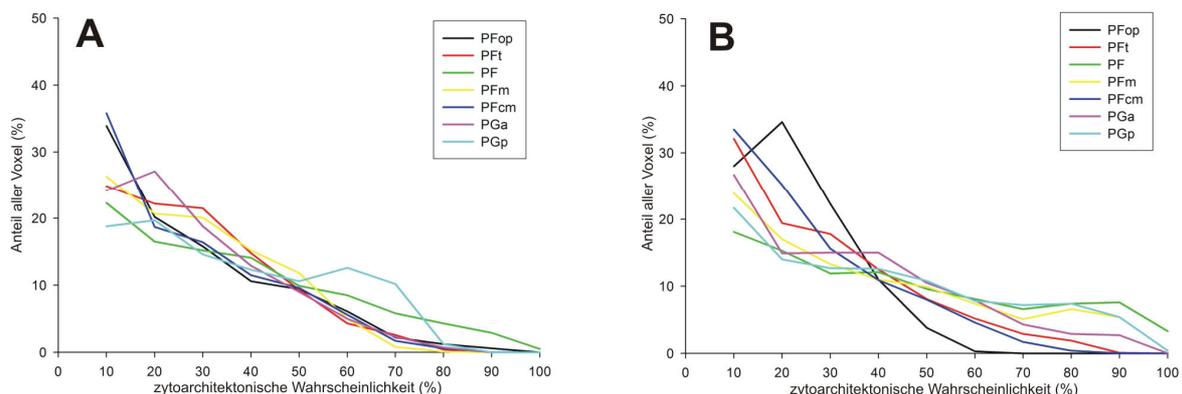


Abbildung 18: Prozentualer Anteil der Voxel jedes IPL-Areals abgetragen gegen die zytoarchitektonische Wahrscheinlichkeit von 10% (Areal in einem von zehn Gehirnen vorhanden) bis 100% (Areal in allen zehn Gehirnen vorhanden), für alle IPL-Areale in linker (A) und rechter Hemisphäre (B). Die Graphen zeigen die Wahrscheinlichkeitsverteilungen innerhalb einer Wahrscheinlichkeitskarte als einen Aspekt der Variabilität: Je steiler die Kurve, desto variabler das betreffende Areal.

Diese Wahrscheinlichkeitskarten und die dazugehörigen Wahrscheinlichkeitsverteilungen spiegelten die interindividuelle Variabilität eines bestimmten Areals wider. In den meisten IPL-Arealen fanden sich Überlappungen von mindestens 80% (das betreffende Areal fand sich in diesen Voxeln somit in mindestens acht von zehn Gehirnen) in beiden Hemisphären (Abb. 18). In den rechten Hemisphären überlappten die Areale sogar mit 100%. Ein Ausnahme stellte Areal PFop in der rechten Hemisphäre mit lediglich 60% Überlappung dar (Abb. 18B). Die Wahrscheinlichkeitsverteilungen der verschiedenen IPL-Areale der linken Hemisphären glichen sich mehr als diejenigen der rechten Hemisphären. Insgesamt zeigten alle IPL-Areale eine deutliche Variabilität bei gleichzeitiger Stabilität, was sich in den hohen Überlappungswahrscheinlichkeiten von 80%-100% für viele Voxel zeigte. Bei diesen Betrachtungen musste zusätzlich die Größe eines Areals berücksichtigt werden. Die größeren Areale PF, PFm, PGa und PGp waren stabiler, d.h. sie hatten mehr Voxel mit hohen Überlappungswahrscheinlichkeiten, als die kleineren Areale PFop, PFt und PFcm (vgl. Abb. 18).

Diese Variabilität führte zu einer nicht zu vernachlässigenden Überlappung benachbarter Areale, besonders in den Voxeln mit geringen Wahrscheinlichkeiten (10%-30%). Aus diesem Grund wurden maximale Wahrscheinlichkeitskarten (MPMs) für alle IPL- und umgebende Areale berechnet. Diese gewährleisteten eine zusammenhängende, nicht-überlappende Unterteilung der Hirnrinde (Abb. 19).

Areal	Linke Hemisphäre			Rechte Hemisphäre		
	x	y	z	x	y	z
PFop	-57 ± 2,9	-26 ± 5,9	31 ± 4,7	56 ± 3,7	-24 ± 6,1	31 ± 5,7
MPM	-57	-30	30	55	-26	32
PFt	-54 ± 2,9	-29 ± 4,9	43 ± 6,3	55 ± 4,5	-29 ± 3,9	45 ± 6,6
MPM	-52	-29	40	53	-31	44
PF	-57 ± 2,1	-41 ± 5,5	41 ± 4,3	61 ± 1,9	-38 ± 2,9	38 ± 4,8
MPM	-58	-43	39	62	-39	35
PFm	-53 ± 4,3	-54 ± 6,7	44 ± 6,1	55 ± 1,6	-49 ± 3,8	45 ± 5,7
MPM	-52	-56	45	54	-50	42
PFcm	-51 ± 2,8	-39 ± 3,6	30 ± 4,7	53 ± 2,8	-36 ± 4,2	30 ± 5,3
MPM	-49	-42	28	51	-38	29
PGa	-46 ± 5,8	-65 ± 6,7	43 ± 5,2	52 ± 3,5	-59 ± 2,9	39 ± 7,2
MPM	-46	-65	44	51	-60	38
PGp	-43 ± 3,9	-76 ± 6,0	37 ± 4,8	47 ± 3,0	-73 ± 4,1	38 ± 6,7
MPM	-43	-78	35	46	-75	34

Tabelle 5: Schwerpunktkoordinaten der IPL-Areale nach nicht-linearer Normalisierung in der linken und rechten Hemisphäre. Koordinaten angegeben im anatomischen MNI-Raum. Mittelwerte (± Standardabweichung) basierend auf den Daten der 10 post-mortem Gehirne. MPM zeigt die Schwerpunktkoordinaten der korrespondierenden maximalen Wahrscheinlichkeitskarten (Eickhoff et al. 2006b).

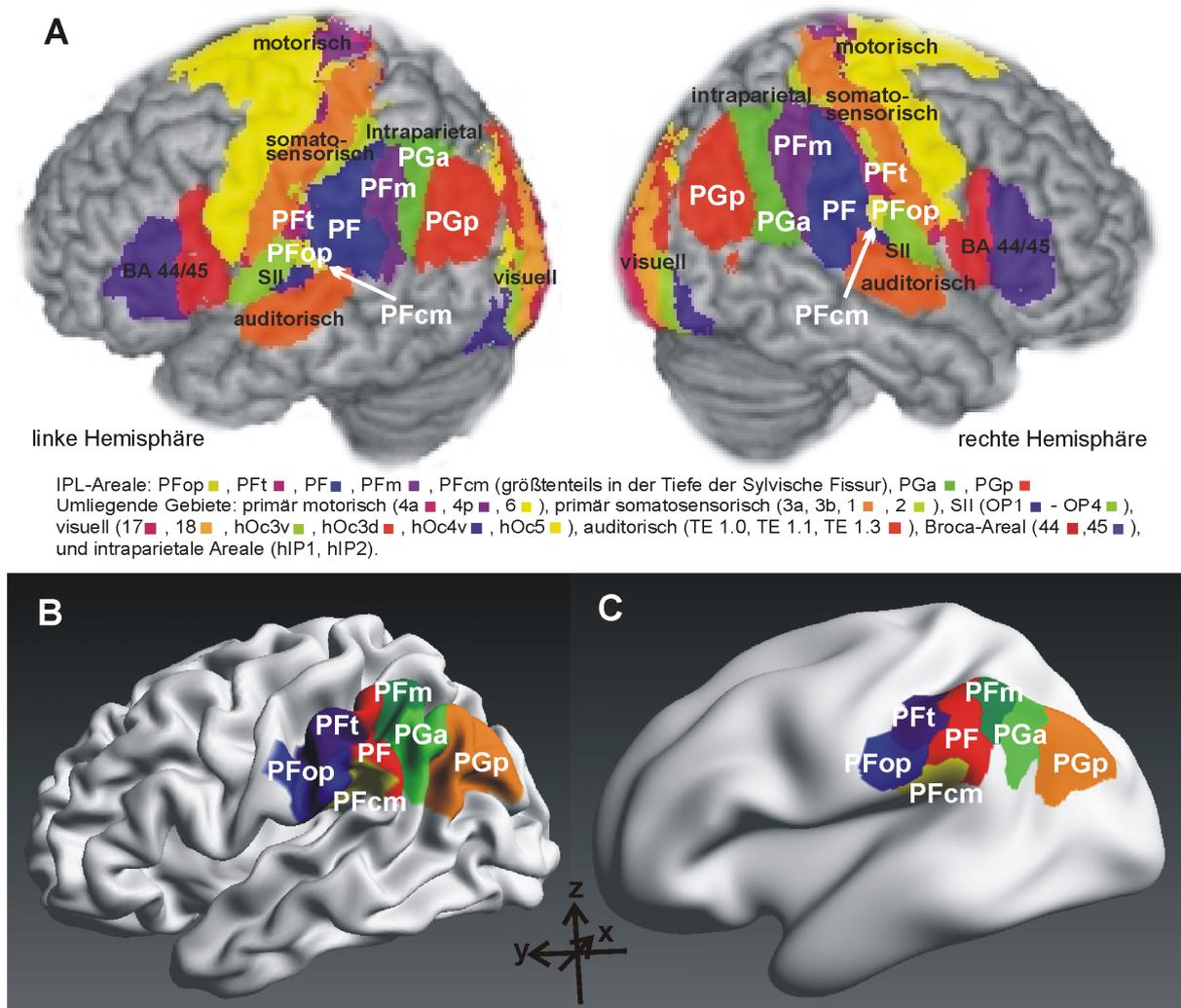


Abbildung 20: (A) Lateralansichten der linken und rechten Hemisphäre des anatomischen MNI-Referenzgehirns. Die Farbgebung ist in der Abbildung erläutert. (B) Lateralansicht der linken Hemisphäre des anatomischen MNI-Referenzgehirns nach Entfernung der weißen Substanz. (C) Lateralansicht der linken Hemisphäre des anatomischen MNI-Referenzgehirns als „inflated brain“. Die maximalen Wahrscheinlichkeitskarten (MPMs) der sieben IPL-Areale (weiße Schrift) (A, B, C) und umgebender Regionen des primären und sekundären somatosensorischen, des primären motorischen und prämotorischen, des primären und sekundären visuellen und des primären auditorischen Kortex (schwarze Schrift; A) sind eingezeichnet. Das Koordinatenkreuz gibt die Ausrichtung der Achsen an.

Zusätzlich zur Variabilität wurden durch die maximalen Wahrscheinlichkeitskarten auch die topographischen Beziehungen der IPL-Areale zu benachbarten Gebieten, wie dem primären und sekundären somatosensorischen Kortex (Areale 3a, 3b, 1, 2, OP1-OP4), den intraparietalen Arealen hIP1 und hIP2 sowie den sekundären visuellen Arealen, insbesondere hOc5, verdeutlicht. Die maximalen Wahrscheinlichkeitskarten repräsentierten adäquat die zugrundeliegenden Wahrscheinlichkeitskarten: Die Schwerpunkte der maximalen Wahrscheinlichkeitskarten lagen innerhalb einer Standardabweichung der Schwerpunkte der Wahrscheinlichkeitskarten (s. Tabelle 5; Eickhoff et al. 2005).

Die 3D-Rekonstruktion dieser MPMs war eine weitere gute Veranschaulichung der IPL-Areale und ihrer Lagebeziehungen zu umliegenden Arealen. Im Gegensatz zu den

Einzelhirnen aus Abbildung 15 konnte so ein besserer Eindruck über die verschiedenen kortikalen Areale gewonnen werden (Abb. 20A). Durch die Projektion der MPMS auf die weiße Substanz ließ sich die Ausdehnung der IPL-Areale in die Sulci darstellen. Da sich zwei Drittel des menschlichen Kortex in der Tiefe der Sulci befinden (Zilles et al. 1988), konnte auf diese Weise auch dieser Anteil des Kortex besser veranschaulicht werden (Abb. 20B). In der Darstellung als „inflated brain“ verblieben lediglich die großen, invarianten Sulci auf der kortikalen Oberfläche sichtbar. Dadurch wurden Areale, die in der Tiefe eines Sulcus lokalisiert waren, wie beispielsweise das Areal PFcm in der Sylvischen Fissur, auf die Oberfläche projiziert und dadurch visualisiert (Abb. 20C).

Die interindividuelle Variabilität fand sich auch in den stereotaktischen Koordinaten der IPL-Areale, wobei die y-Koordinaten für den IPL am interessantesten waren, da die Areale zum größten Teil in rostro-kaudaler Richtung angeordnet waren (Abb. 21).

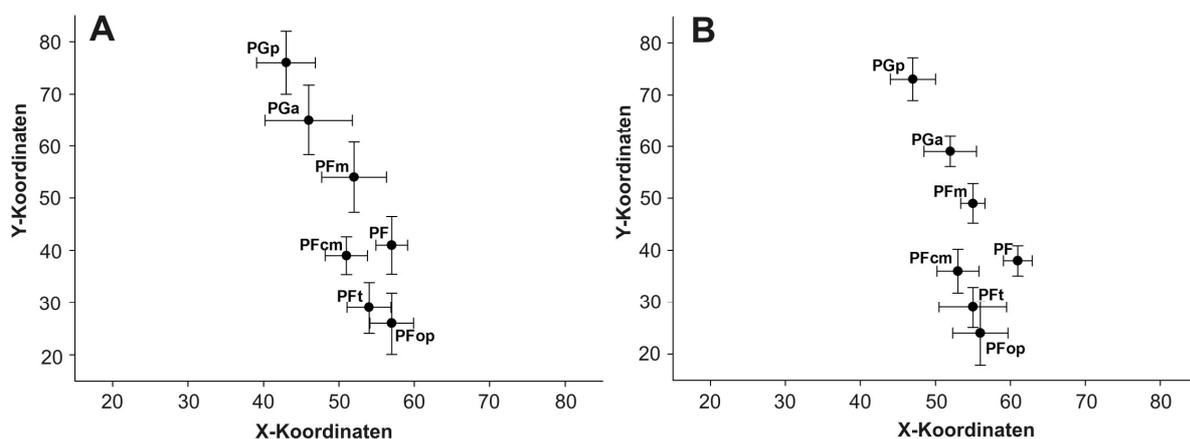


Abbildung 21: Punktediagramme, in denen die y-Koordinaten gegen die x-Koordinaten in linker (A) und rechter Hemisphäre (als absolute Werte; B) abgetragen sind. Standardabweichungen sind als horizontale (für x) bzw. vertikale Balken (für y) eingezeichnet. Alle Koordinaten beziehen sich auf den anatomischen MNI-Referenzraum.

Der paarweise Permutationstest der stereotaktischen Koordinaten bestätigte diese rostro-kaudale Anordnung: die meisten IPL-Areale unterschieden sich signifikant in ihren y-Werten. Lediglich die y-Koordinaten der Areale PFop und PFT bzw. PFcm und PF unterschieden sich nicht signifikant. Da die beiden Areale PFop bzw. PFcm allerdings ventral von PFT bzw. PF lagen, waren Unterschiede in den y-Werten nicht zwangsläufig zu erwarten. Die Koordinaten aller Raumrichtungen unterschieden sich nicht hinsichtlich ihrer Variabilität (für die x- und y-Koordinaten s. Abb. 21A und B). Im Vergleich der IPL-Areale untereinander konnten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede gefunden werden, die stereotaktische Lokalisation aller IPL-Areale war relativ stabil in allen Raumrichtungen.

3.1.6 Volumetrische Analyse

Ein weiterer Aspekt der Variabilität betraf den Vergleich von Volumina. Die Volumina variierten sowohl in kleineren (PFop, PFt, PFcm) als auch in größeren IPL-Arealen (PF, PFm, PGa, PGp) beträchtlich von Person zu Person (Tabelle 5).

Das Volumen von PF, als ein Beispiel für ein größeres Areal, variierte zwischen 1510 und 4420 mm³ in den linken und zwischen 1449 und 3245 mm³ in den rechten Hemisphären. Das Volumen von PFop, als ein Beispiel für ein kleineres Areal, variierte ebenfalls deutlich, zwischen 418 und 1667 mm³ in den linken und zwischen 475 und 1855 mm³ in den rechten Hemisphären. Diese Variabilität spiegelte sich in den Variationskoeffizienten wieder: die geringste Variabilität wies das Areal PGa mit Variationskoeffizienten von 0,23 in der linken bzw. 0,25 in der rechten Hemisphäre auf, maximale Variabilität zeigte sich bei PFop in der rechten und bei PFcm in der linken Hemisphäre mit Variationskoeffizienten von jeweils 0,51. Die kleineren Gebiete waren somit tendenziell variabler als die größeren. Zumindest für die mittleren Volumina waren die größeren Gebiete stabiler, ohne weitere Unterteilung nach Geschlecht oder Interaktionen zwischen Geschlecht und Seite.

	Linke Hemisphäre	Rechte Hemisphäre
PFop	941 ± 329,5	915 ± 468,0
CV	0,35	0,51
PFt	1430 ± 584,3	1454 ± 572,8
CV	0,41	0,39
PF	2891 ± 1175,3	2492 ± 592,8
CV	0,41	0,24
PFm	2363 ± 939,1	2356 ± 648,8
CV	0,40	0,28
PFcm	1041 ± 531,1	979 ± 399,2
CV	0,51	0,41
PGa	2666 ± 677,1	2830 ± 644,6
CV	0,25	0,23
PGp	2884 ± 1182,6	3221 ± 1150,0
CV	0,41	0,36

Tabelle 5: Volumetrische Daten der IPL-Areale. Mittlere Volumina (± Standardabweichung) in mm³ mit zugehörigen Variationskoeffizienten (CV) für jedes IPL-Areal. Eine individuelle Korrektur für die durch die histologische Verarbeitung entstehende Schrumpfung wurde durchgeführt nach Amunts et al. 2005.

Bei dem Permutationstest im Hinblick auf Geschlechts- oder Seitenunterschiede zeigte sich eine signifikante Asymmetrie für das Areal PFcm, das am weitesten ventro-kaudal gelegene IPL-Areal in der Sylvischen Fissur: PFcm war bei Männern größer als bei Frauen ($p < 0.001$). Obwohl das mittlere Gesamthirnvolumen der männlichen Gehirne in der vorliegenden Arbeit um den Faktor 1,2 größer war als das der weiblichen Gehirne (Amunts et al. 2007b), war diese Asymmetrie von PFcm deutlich ausgeprägter als aufgrund der Hirngrößenunterschiede zu erwarten gewesen wäre (Faktor 1,8). Das Areal PFm war

ebenfalls in männlichen Gehirnen signifikant größer als in weiblichen ($p < 0.05$). Diese Asymmetrie überstieg allerdings nicht die aufgrund der Hirngrößenunterschiede zu erwartende Asymmetrie (Faktor 1,3). Signifikante Seitenunterschiede wurden für keines der IPL-Areale gefunden. Die mittleren Volumina der IPL-Areale, aufgeteilt in geschlechts- und seitenspezifische Volumina, zeigt die Abb. 22A.

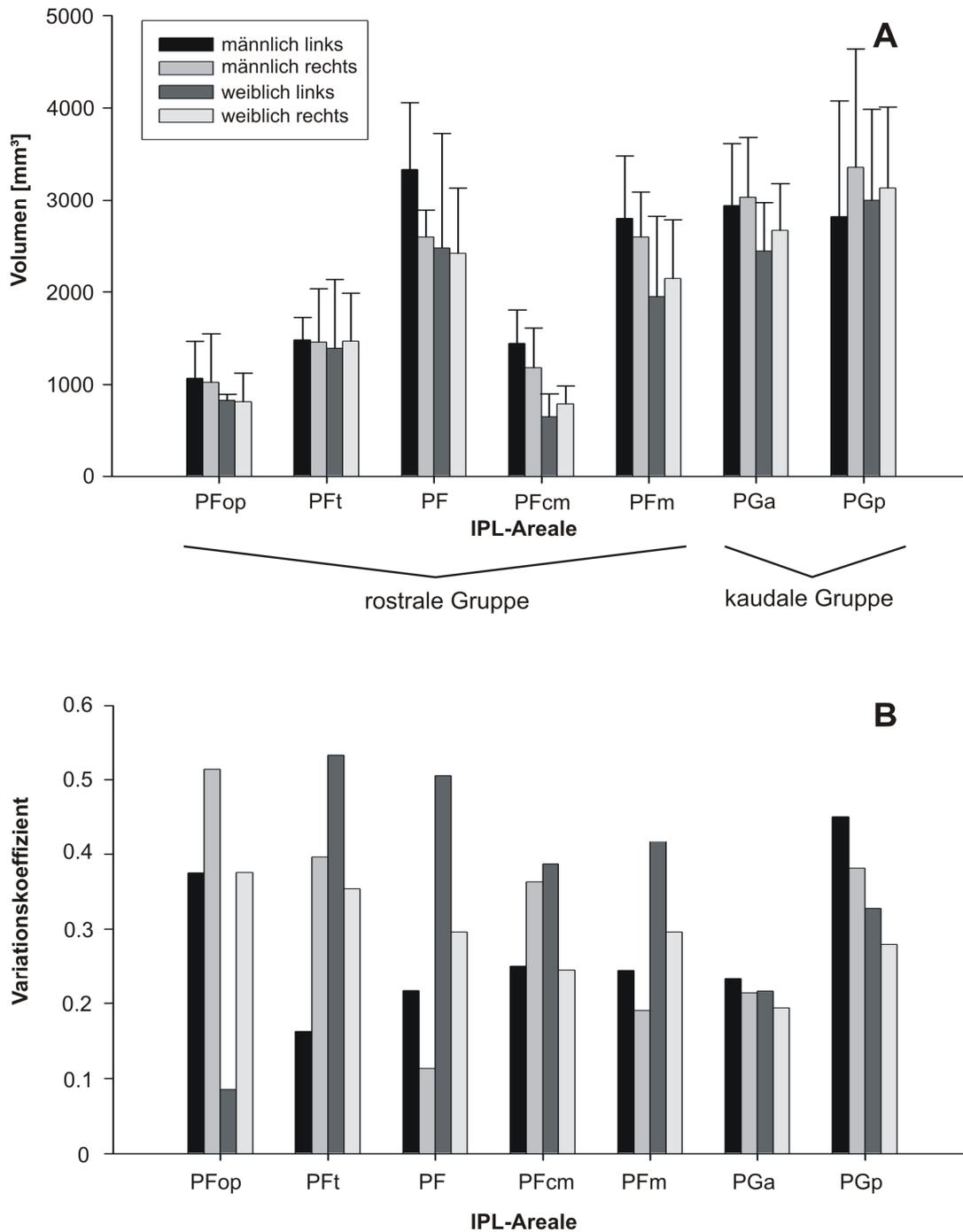


Abbildung 22: Säulendiagramm der Volumina \pm Standardabweichungen (A) und der Variationskoeffizienten (B) für alle IPL-Areale. Für jedes IPL-Areal sind vier Säulen abgebildet: männlich links, männlich rechts, weiblich links, weiblich rechts. Die zugehörigen Graustufen sind in der Abbildung bezeichnet.

Die geschlechts- und seitenspezifischen Variationskoeffizienten finden sich in Abb. 22B. Wie oben beschrieben waren für die mittleren Volumina (ohne Berücksichtigung des Geschlechts oder der Seite) die größeren Areale tendenziell stabiler und damit weniger variabel als die kleineren. Abb. 22B zeigt nun, dass sich die geschlechts- und seitenspezifischen Volumina zum Teil gegenteilig verhielten: PFop, als ein Beispiel für ein kleineres Areal, hatte in den weiblichen linken Hemisphären einen sehr kleinen Variationskoeffizient, war somit relativ stabil, wohingegen PGp oder PF, als Beispiele für größere Areale, in den männlichen linken bzw. weiblichen linken Hemisphären sehr hohe Variationskoeffizienten aufwiesen. Bei Gesamtbetrachtung der mittleren und der nach Seite und Geschlecht getrennten Volumina ließ sich kein eindeutiger Unterschied hinsichtlich der Volumenvariabilität im Vergleich der kleineren und größeren Areale feststellen.

3.2 Rezeptorautoradiographie

Die sieben zytoarchitektonisch definierten Areale wurden in diesem zweiten Experiment hinsichtlich ihrer Rezeptorarchitektonischen Eigenschaften in 16 Rezeptoren untersucht. Die 16 Rezeptoren wurden mit der gleichen untersucherunabhängigen Analyseverfahren untersucht wie die zehn Gehirne der zytoarchitektonischen Studie. Anhand dieser Rezeptorkartierung konnten signifikante Rezeptorarchitektonische Grenzen zwischen den Gebieten des IPL gefunden werden. Es ist wichtig anzumerken, dass nicht jeder Rezeptor jede zytoarchitektonisch gefundene Grenze bestätigte. Andererseits kann die Rezeptorarchitektonik neue Grenzen und damit Subparzellierungen aufweisen, die sich in der Zytoarchitektonik nicht gezeigt haben. Diese Unterschiede machen deutlich, dass zyto- und Rezeptorarchitektonische Untersuchungen zwei verschiedene, voneinander unabhängige Möglichkeiten darstellen, Architektonik im Kortex darzustellen. Sie können sich dabei wechselseitig ergänzen, um umfassende Einblicke in die Architektonik einer kortikalen Region zu erhalten (Morosan et al. 2005; Scheperjans et al. 2005a,b; Zilles et al. 2002a).

3.2.1 Rezeptor-Fingerprints der IPL-Areale

Die Rezeptorarchitektonik des IPL zeigte ebenfalls eine Unterteilung in sieben unterschiedliche Areale. Beim Vergleich mit den korrespondierenden zytoarchitektonischen Schnitten wurden die zytoarchitektonischen Grenzen durch die meisten Rezeptoren an der gleichen Stelle bestätigt. Die mittels Rezeptorautoradiographischer Methoden gefundenen Gebiete entsprachen somit den oben in der zytoarchitektonischen Analyse gefundenen sieben Gebieten des IPL. Es wurden keine weiteren Unterteilungen gefunden.

Die sieben IPL-Gebiete wiesen ein deutlich unterschiedliches Verteilungsmuster der verschiedenen Rezeptoren auf. Für eine erste Übersicht eigneten sich sehr gut die Rezeptor-

Fingerprints der sieben IPL-Areale (Abb. 23-25). Eine grobe Unterteilung in rostralen und kaudalen IPL (entsprechend BA 40 und BA 39) war bereits in den Fingerprints für die mittleren Rezeptordichten unmittelbar ersichtlich (s. Abb. 23).

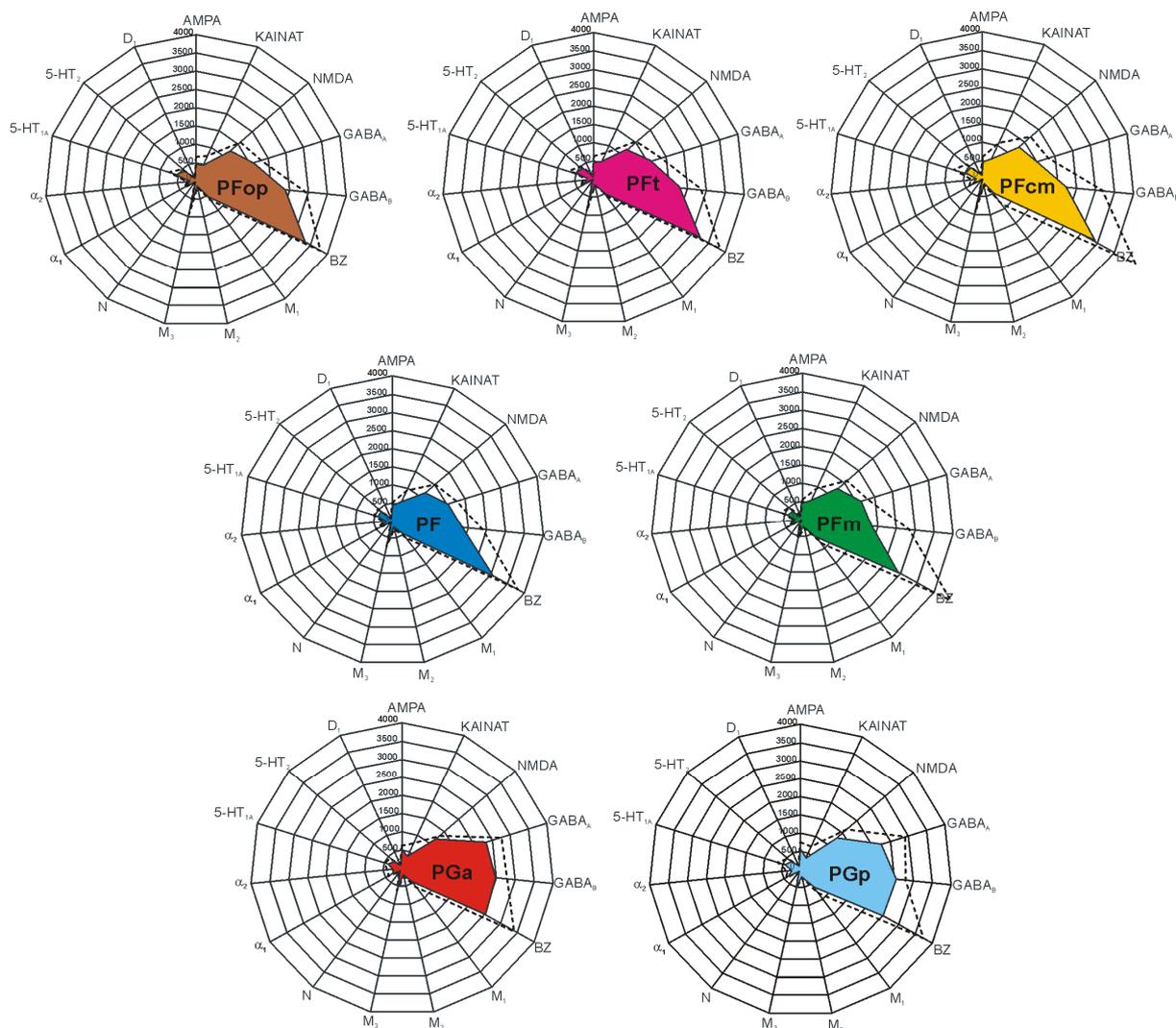


Abbildung 23: Rezeptor-Fingerprints der sieben IPL-Areale für die gemittelten mittleren Rezeptordichten in polaren Koordinatensystemen. Maßeinheit der Achsen: fmol/mg Protein. Die Größe und die Form der Fingerprints werden zur Unterscheidung der Areale herangezogen. Die gestrichelten Linien geben die Standardabweichung an.

Die Fingerprints der rostralen IPL-Areale (PFop, Pft, PF, PFcm und PFm) waren länglich mit hohen Konzentrationen für die Benzodiazepin-Bindungsstellen des GABA_A-Rezeptors, wohingegen die Fingerprints der kaudalen Areale (PGa und PGp) an dieser Stelle abgerundeter erschienen. Dieser Effekt kam zusätzlich durch deutlich höhere GABA_A- und GABA_B-Konzentrationen zustande. Bei Betrachtung der linksseitigen Ausläufer der Fingerprints sah man ebenfalls einen deutlichen Unterschied. Die kaudalen Areale wiesen deutlich höhere Konzentrationen im α_2 -Rezeptor auf, wodurch dieser Ausläufer der kaudalen Fingerprints im Gegensatz zu den Fingerprints der rostralen Areale breiter und weniger gefächert erschien. Zusätzlich waren die Anteile am 5-HT_{1A}- und 5-HT₂-Rezeptor im rostralen Bereich deutlich länger ausgezogen als im kaudalen IPL, einhergehend mit deutlich höheren

Konzentrationen für diese Rezeptoren in den rostralen IPL-Arealen. Die Konzentrationen stiegen über die mittleren Areale PF und PFm hin zu den rostralsten Arealen PFop, Pft und PFcm an. Im oberen Bereich wiesen die kaudalen Fingerprints allerdings eine deutlichere Kerbe auf als die rostralen, nämlich an der Stelle des KAINAT-Rezeptors, der im kaudalen Bereich deutlich niedrigere Konzentrationen aufwies als im rostralen Bereich. Die rostralen Areale ließen sich ebenfalls anhand der Fingerprints weiter unterteilen. Die obere Reihe in Abb. 23 unterscheidet sich sowohl in der Größe, als auch in der Form der Fingerprints von der mittleren Reihe. Die GABA_B-Rezeptoren wiesen bei den drei oberen Gebieten PFop, Pft und PFcm, die die kleinsten und am weitesten rostro-ventral gelegenen Gebiete des IPL darstellten, deutlich höhere Konzentrationen auf als die beiden mittleren Gebiete PF und PFm.

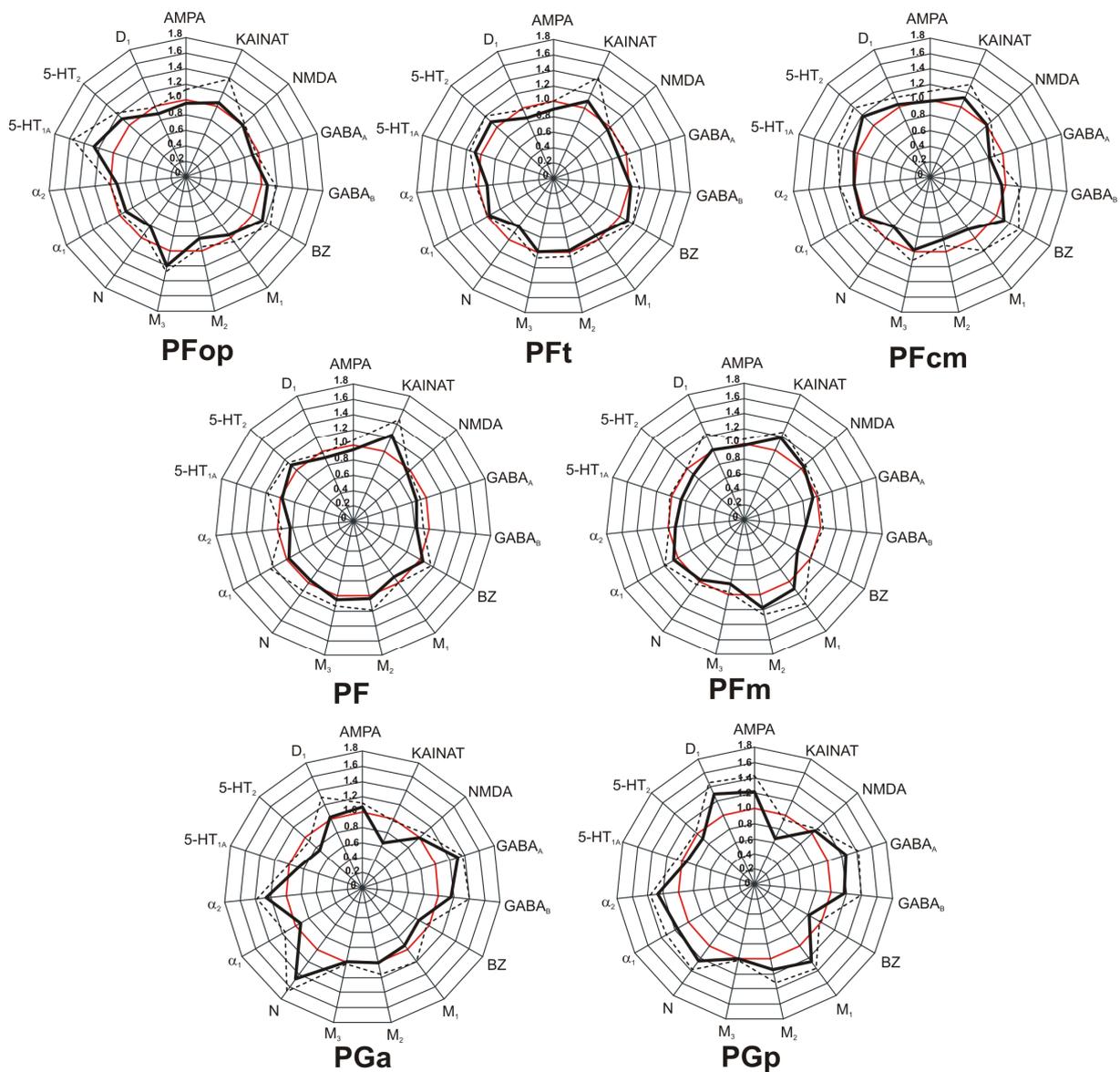


Abbildung 24: Normalisierte Rezeptor-Fingerprints der sieben IPL-Areale für die gemittelten mittleren Rezeptordichten. Die Normalisierung erfolgte am Gesamtmittelwert für jeden Rezeptor (= 1.0). Diese Gesamtmittelwertslinie ist rot hervorgehoben. Weitere Konventionen, s. Abb. 23.

Anhand der normalisierten Rezeptor-Fingerprints ließen sich Unterschiede in den Rezeptoren mit niedrigeren Konzentrationen erkennen (Abb. 24). Die Unterteilung in eine rostrale und kaudale Gruppe von IPL-Arealen wurde ebenfalls deutlich, wozu insbesondere der KAINAT-Rezeptor mit höheren und der α_2 -Rezeptor mit niedrigeren Konzentrationen im rostralen Bereich beitrugen. Die rostralen Areale PFop, PFt und PFcm unterschieden sich untereinander weiterhin in den M_3 -Rezeptorkonzentrationen, während sich die mittleren Areale PF und PFm insbesondere im M_2 -Rezeptor unterschieden. Zusätzlich waren deutliche Unterschiede in der Konzentration der Nikotin-, D_1 - und AMPA-Rezeptoren zwischen den beiden kaudalen Arealen PGa und PGp feststellbar.

Eine Ergänzung dieser noch recht groben Charakterisierung der Rezeptorarchitektur boten die Fingerprints für die laminären Rezeptordichten (s. Abb. 25 und 26). Die Fingerprints für Lamina I zeigten bereits deutlichere Unterschiede zwischen den Arealen auf (Abb. 25A). Die rostrale Gruppe aus PFop, PFt und PFcm blieb zunächst bestehen. Die Fingerprints waren hier vorwiegend größer und kastenförmiger. Auch die Fingerprints der kaudalen Areale ähnelten denen für die mittleren Rezeptordichten. Allerdings unterschieden sich die beiden kaudalen Areale PGa und PGp bereits deutlicher voneinander. Der Fingerprint für PGp lief spitzer zu, mit höheren Konzentrationen für $GABA_B$ - und niedrigeren für $GABA_A$ -Rezeptoren. Den ausgeprägtesten Unterschied sah man für die Fingerprints der mittleren IPL-Areale PF und PFm. Der Fingerprint von PFm hatte eine starke Ähnlichkeit mit denen des kaudalen IPL, während der von PF mehr den rostralen Arealen ähnelte.

Die Fingerprints für die zusammengefassten Laminae II und III (s.o.) ähnelten sehr stark denen für die mittleren Rezeptordichten. Insgesamt wiesen die meisten Rezeptoren höhere Konzentrationen auf, weswegen die Fingerprints größer erschienen (Abb. 25B). Die rostralen und die kaudalen Areale waren wiederum deutlich unterschiedlich. Die rostralen Areale ließen sich, wie schon für die mittleren Rezeptordichten, in zwei Gruppen unterteilen. In der rostralen Gruppe unterschieden sich die beiden Areale PFop und PFt allerdings deutlicher von dem dritten Gebiet dieser Gruppe, PFcm. Sie hatten höhere Konzentrationen der $GABA_A$ -Rezeptoren, wodurch diese Fingerprints abgerundeter erschienen als der von PFcm. Die Fingerprints der mittleren Areale PF und PFm hatten Ähnlichkeiten sowohl mit den Fingerprints der rostralen als auch der kaudalen Gruppe. Die Benzodiazepin-Bindungsstellen des $GABA_A$ -Rezeptors ließen die Ähnlichkeit mit der rostralen Gruppe größer erscheinen, während die Konzentrationsverteilung der $GABA_A$ - und $GABA_B$ -Rezeptoren eher mit denen der kaudalen Gebiete vergleichbar war.

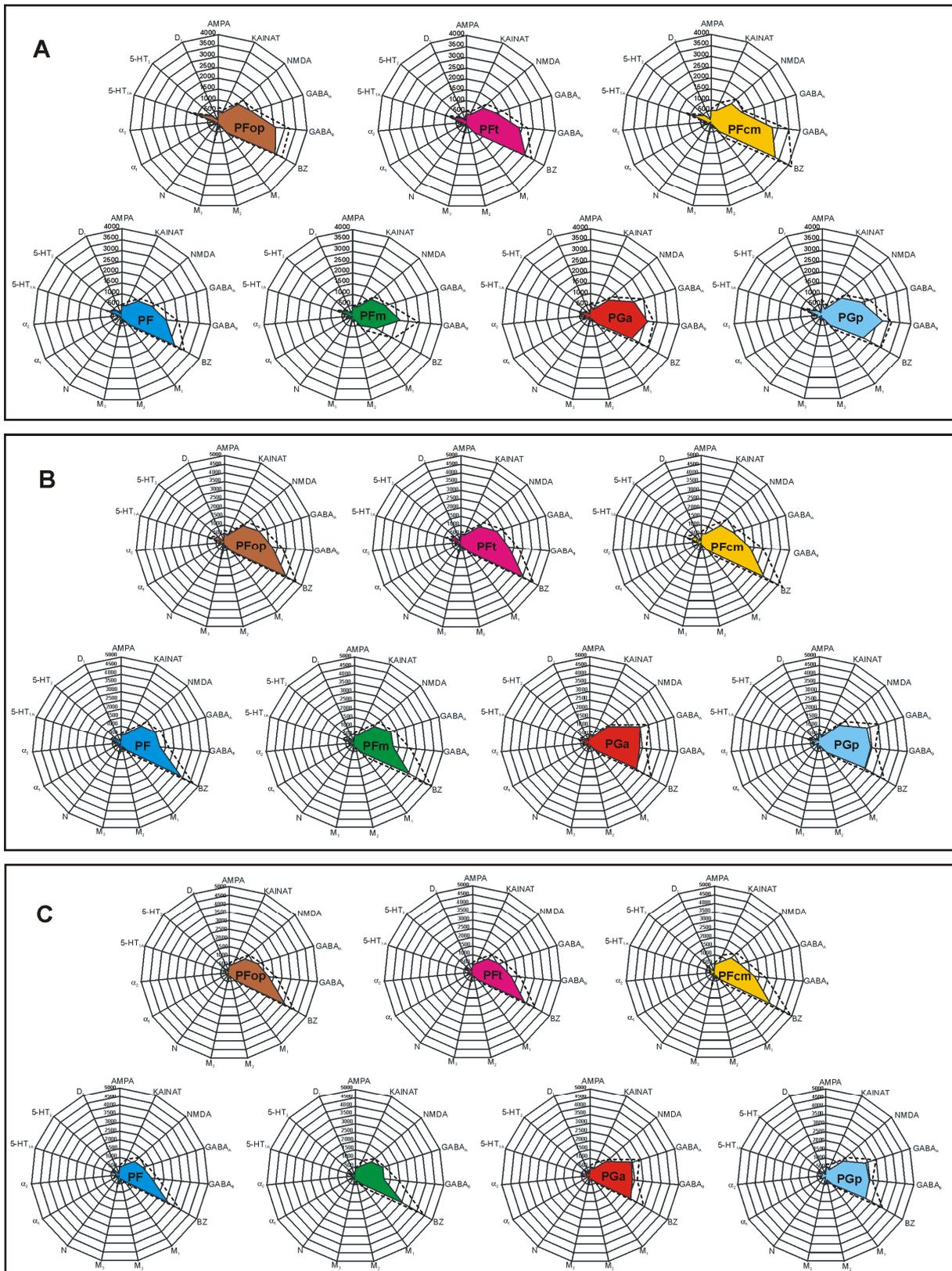


Abbildung 25: Rezeptor-Fingerprints der sieben IPL-Areale für die gemittelten laminären Rezeptordichten der Lamina I (A), Lamina II / III (B) und Lamina IV (C). Gleiche Farbgebung wie in Abb. 23. Weitere Konventionen, s. Abb. 23.

Bei den Fingerprints für die Rezeptordichten der Lamina IV zeigte sich ein ähnliches Bild (Abb. 25C). Sie waren insgesamt wieder kleiner als die für die Lamina II / III, ähnelten diesen aber stark in der Form. Bei allen wurde der linksseitige Ausläufer deutlich kleiner, da die Konzentrationen der 5-HT_{1A}- und 5-HT₂-Rezeptoren deutlich abnahmen. Die Fingerprints der rostralen Areale PFop, PFt und PFcm erschienen schmaler und länglicher, bedingt durch geringere Konzentrationen der NMDA- und GABA_A-Rezeptoren. Aus der mittleren Gruppe nahm der Fingerprint von PF eine vergleichbare Form an, während der des Areals Pfm durch die Abrundung wiederum größere Ähnlichkeit mit denen der kaudalen Areale aufwies. Dies war bedingt durch gleiche Verteilung der Benzodiazepin-Bindungsstellen des GABA_A-Rezeptors und der GABA_A- und GABA_B-Rezeptoren.

Die Fingerprints für die Rezeptordichten der Laminae V und VI ähnelten sich (Abb. 26A und 26B) mehr als den Fingerprints der anderen Schichten oder für die mittleren Rezeptordichten. In beiden Schichten waren die Fingerprints deutlich kleiner (Lamina VI noch kleiner als Lamina V). Auch die Formen wurden anders, wobei die grobe Untergliederung in rostralen und kaudalen IPL weiterhin deutlich sichtbar blieb. Die Fingerprints der rostralen Areale PFop, PFt und PFcm nahmen bereits in Lamina V eine andere Form an als in den höheren Schichten und in den mittleren Rezeptordichten (Abb. 26A). Diese Form trat in Lamina VI noch deutlicher hervor (Abb. 26B). Während die Konzentrationen der NMDA-Rezeptoren annähernd gleich blieben, sanken im Verhältnis dazu die Konzentrationen der GABA_A-Rezeptoren stärker ab, wodurch eine Spitze in den Fingerprints entstand. In Lamina VI fand sich diese Spitze auch bei den mittleren Arealen PF und Pfm, in Lamina V war sie für diese beiden Areale noch nicht erkennbar. Bei den kaudalen Arealen PGa und PGp fiel auf, dass die obere Einkerbung der Fingerprints weniger stark ausgeprägt war als bei den entsprechenden Fingerprints der Laminae I-IV bzw. der mittleren Rezeptordichten, bedingt durch eine weitgehende Angleichung der Konzentrationen der AMPA- und NMDA-Rezeptoren.

In den Rezeptor-Fingerprints der mittleren Dichten und für die einzelnen Laminae ließen sich offenbar bereits grobe Unterschiede zwischen den Arealen erkennen. Da die Rezeptordichten zwischen den einzelnen Rezeptoren allerdings stark schwankten (von ca. 50 fmol/mg Protein für Nikotin- und D₁-Rezeptoren bis zu über 4000 fmol/mg Protein für die Benzodiazepin-Bindungsstellen der GABA_A-Rezeptoren) ließen sich anhand der Fingerprints keine ausreichend genauen Aussagen über alle untersuchten Rezeptoren treffen. Um alle Rezeptoren zu berücksichtigen, wurden zunächst die mittleren Rezeptordichten näher betrachtet. In einem zweiten Schritt wurden diese Dichten weiter in gemittelte laminäre Rezeptordichten aufgetrennt, um die verschiedenen Gebiete näher zu untersuchen. In Verbindung mit den pseudo-farbkodierten Autoradiogrammen, an denen mit dem untersucherunabhängigen Grenzfindungsalgorithmus die signifikanten Grenzen zwischen

den IPL-Gebieten bestimmt wurden, konnte so jedes Areal und jede Grenze eindeutig charakterisiert werden.

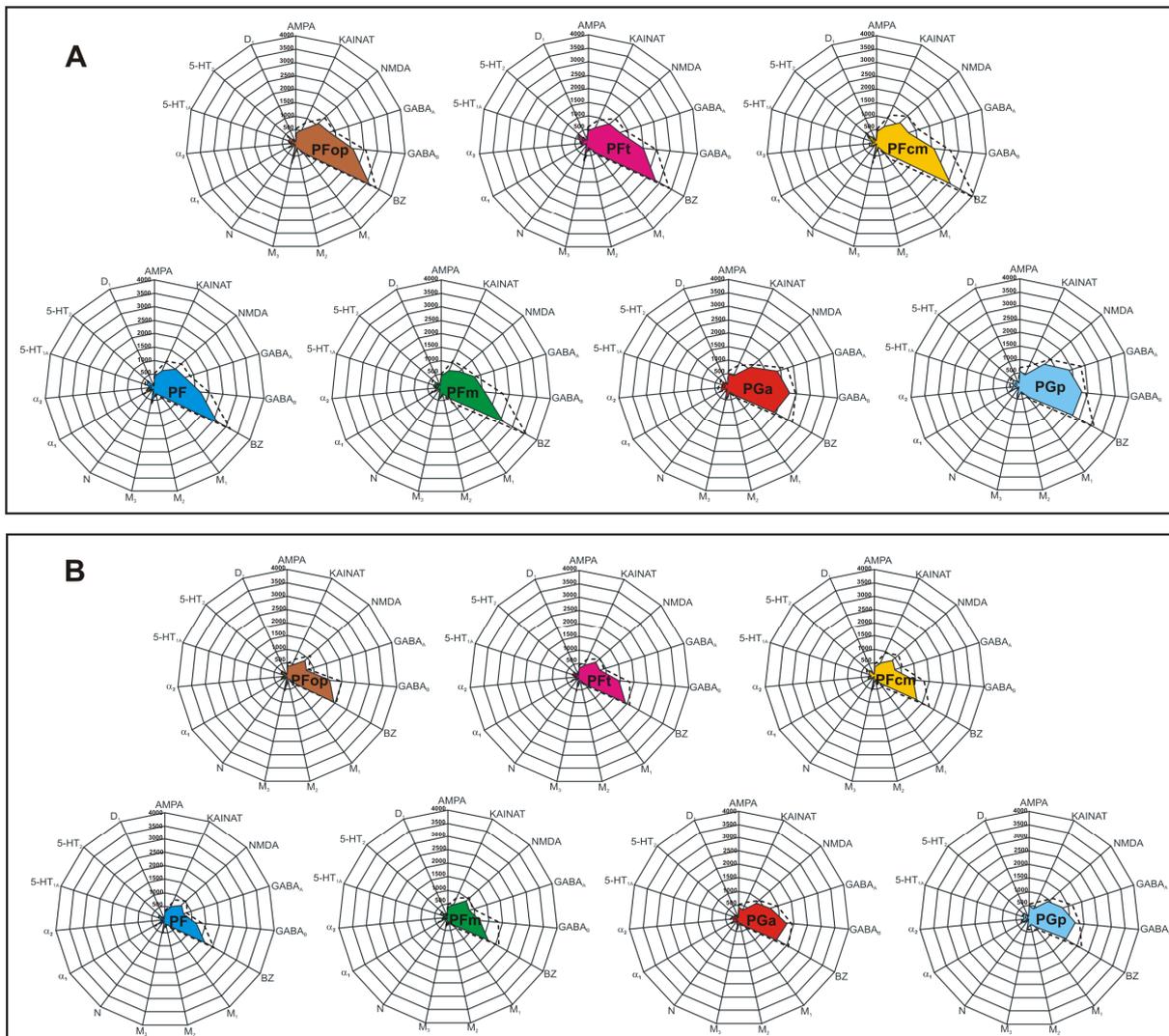


Abbildung 26: Rezeptor-Fingerprints der sieben IPL-Arelae für die gemittelten laminären Rezeptordichten der Lamina V (A) und VI (B). Gleiche Farbgebung wie in Abb. 23. Weitere Konventionen, s. Abb. 23.

3.2.2 Unterschiede in den mittleren Rezeptordichten

Die mittleren Rezeptordichten sind inklusive Standardabweichung für jedes Areal in Tabelle 7 angegeben. Für die weitere Untersuchung war es allerdings sinnvoll, die für jeden Rezeptor am Gesamtmittelwert des IPL normalisierten Rezeptordichten zu betrachten. Dadurch wurden sie zwischen den Arealen besser vergleichbar, da die Konzentrationen durch unterschiedlich lange post-mortem Zeiten der einzelnen Gehirne nicht nur zwischen verschiedenen Rezeptoren, sondern auch innerhalb eines Rezeptors stark unterschiedlich sein konnten. Dieses Phänomen wurde an den teilweise sehr hohen Standardabweichungen deutlich (vgl. Tab. 7).

	PFOp	PFT	PFcm	PF	PFm	PGa	PGp
AMPA	453,31 ± 200,86	426,71 ± 169,64	455,14 ± 126,93	427,83 ± 95,04	446,58 ± 89,22	501,03 ± 139,53	567,85 ± 177,37
KAINAT	478,38 ± 267,83	490,36 ± 252,49	582,40 ± 486,10	588,68 ± 339,44	567,07 ± 339,42	375,69 ± 391,03	360,38 ± 328,52
NMDA	1225,96 ± 347,99	1162,43 ± 334,08	1263,72 ± 431,26	1171,23 ± 341,27	1277,14 ± 291,04	1192,82 ± 165,62	1299,36 ± 333,22
GABA_A	1604,51 ± 203,09	1572,87 ± 254,30	1481,67 ± 324,71	1528,27 ± 259,30	1657,93 ± 115,21	2316,53 ± 437,17	2241,46 ± 650,93
GABA_B	2370,72 ± 545,71	2271,56 ± 571,86	2195,53 ± 965,03	1858,87 ± 524,33	1866,30 ± 939,71	2473,51 ± 303,65	2540,81 ± 254,61
BZ	3336,94 ± 462,73	3237,04 ± 601,98	3384,46 ± 1251,65	3077,38 ± 728,42	2936,88 ± 1559,40	2523,81 ± 883,74	2504,85 ± 1232,17
5-HT_{1A}	554,59 ± 192,58	484,93 ± 177,62	493,27 ± 289,60	416,48 ± 95,77	386,09 ± 181,47	380,72 ± 100,73	431,87 ± 202,79
5-HT₂	403,20 ± 92,70	391,73 ± 77,40	430,83 ± 148,49	395,03 ± 110,39	330,62 ± 153,67	277,85 ± 135,90	331,46 ± 121,44
M₁	536,69 ± 114,22	532,53 ± 107,56	512,00 ± 339,91	443,64 ± 161,79	579,05 ± 285,63	449,12 ± 173,74	603,15 ± 171,60
M₂	153,16 ± 35,77	177,46 ± 30,54	154,11 ± 38,20	192,49 ± 65,72	215,99 ± 55,25	181,41 ± 33,02	205,02 ± 20,34
M₃	744,64 ± 176,77	633,01 ± 277,67	633,42 ± 328,47	633,74 ± 90,65	512,53 ± 41,42	529,32 ± 87,32	528,66 ± 23,22
α₁	291,45 ± 64,79	310,10 ± 105,09	319,25 ± 75,98	319,47 ± 171,77	341,50 ± 146,73	295,33 ± 105,55	358,05 ± 62,02
α₂	168,48 ± 68,98	163,67 ± 73,68	185,54 ± 107,25	155,51 ± 68,53	161,28 ± 57,70	240,28 ± 134,58	236,36 ± 113,76
A₁	231,19 ± 93,87	206,07 ± 82,84	194,77 ± 90,72	425,91 ± 281,05	629,47 ± 514,23	575,21 ± 468,19	565,11 ± 460,22
D₁	70,87 ± 15,57	71,15 ± 30,80	84,18 ± 32,13	73,60 ± 22,66	80,32 ± 27,36	84,25 ± 32,18	102,61 ± 22,01
Nikotin	42,50 ± 17,95	41,24 ± 16,15	38,94 ± 3,65	47,60 ± 8,35	49,61 ± 14,84	76,45 ± 25,07	62,59 ± 12,94

Tabelle 7: Mittlere Rezeptorkonzentrationen der IPL-Areale für 16 Rezeptoren ± Standardabweichungen.

Die normalisierten mittleren Rezeptordichten sind als Abweichungen vom Gesamtmittelwert in Abbildung 27 veranschaulicht. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurde auf die Darstellung der Standardabweichung, wie sie bereits in den normalisierten Rezeptor-Fingerprints zu sehen war, verzichtet. Anhand dieses Abweichungsverhaltens ließen sich unmittelbar drei Gruppen von Rezeptoren bilden. Innerhalb dieser Gruppen zeigten sie ein ähnliches Verhalten bezüglich ihrer mittleren Rezeptordichten in den verschiedenen Arealen: Die erste Gruppe (Abb. 27A) beinhaltete die 5-HT_{1A}-, 5-HT₂- und KAINAT-Rezeptoren sowie die Benzodiazepin-Bindungsstellen (BZ) der GABA_A-Rezeptoren. Diese vier Rezeptoren zeigten im rostralen IPL höhere mittlere Konzentrationen als im kaudalen IPL. Die zweite Gruppe (Abb. 27B) umfasste die Rezeptoren AMPA, α₂, GABA_A, Nikotin, A₁ und D₁. Diese wiesen im rostralen IPL niedrigere Rezeptorkonzentrationen als im kaudalen IPL auf. Die dritte Gruppe schließlich (Abb. 27C) beinhaltete die Rezeptoren α₁, M₁, M₂, M₃, NMDA und GABA_B. In dieser Gruppe ließ sich eine Trennung in rostralen und kaudalen IPL nicht

vornehmen. Diese letzte Gruppe eignete sich somit besonders gut für die Unterscheidung benachbarter IPL-Areale.

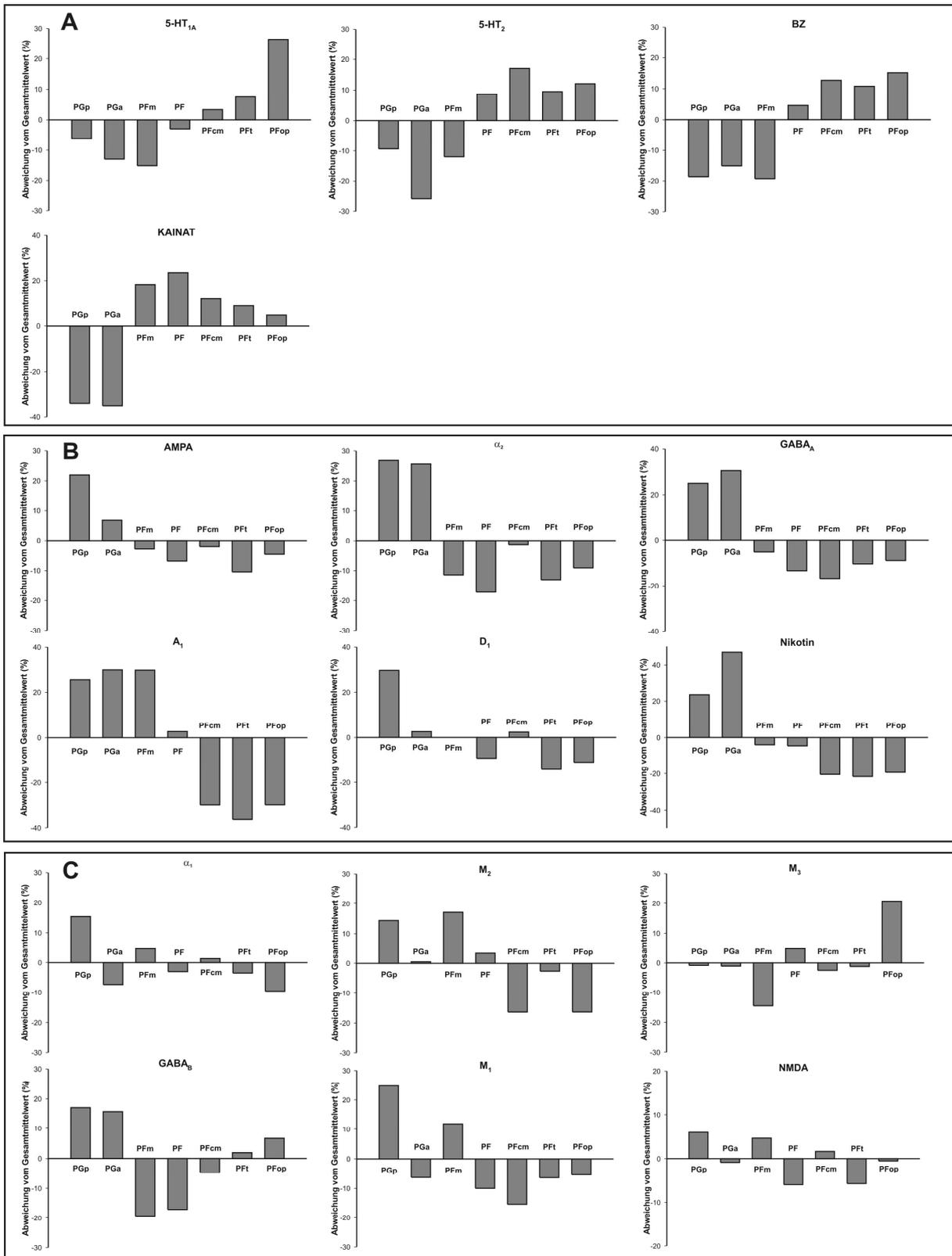


Abbildung 27: Abweichungen der normalisierten mittleren Rezeptordichten jedes IPL-Areals (in %) vom normalisierten Gesamtmittelwert (mittlere Konzentration des jeweiligen Rezeptors im gesamten IPL) für alle 16 untersuchten Rezeptoren. Gruppierung der Rezeptoren wie folgt: kaudaler IPL geringere Konzentrationen als rostraler IPL (A), kaudaler IPL höhere Konzentrationen als rostraler IPL (B), kaudaler und rostraler IPL nicht eindeutig gruppiert (C).

Das Areal PFop verhielt sich zunächst so wie die anderen rostralen IPL-Areale. Von diesen unterschied es sich aber bereits deutlich im 5-HT_{1A}-Rezeptor mit sehr viel höheren Konzentrationen (Abb. 27A) als seine Nachbarareale PFt, PFcm und PF. Das gleiche Verhältnis zeigte sich für den M₃-Rezeptor (Abb. 27C). Hinzu kamen Unterschiede bezüglich anderer Rezeptoren, durch die sich PFop von lediglich einem Nachbarareal unterschied, während es im Vergleich mit anderen Nachbarn ähnliche Konzentrationen in diesem Rezeptor aufwies. Im Unterschied zu PFt hatte PFop zusätzlich zu den Unterschieden im M₃- und 5-HT_{1A}-Rezeptor sehr niedrige normalisierte Konzentrationen des M₂-Rezeptors (Abb. 27C). Von PFcm unterschied es sich am meisten im α_1 - und D₁-Rezeptor mit deutlich niedrigeren und im GABA_B-Rezeptor mit höheren normalisierten Konzentrationen (Abb. 27B, C). Die größten Unterschiede zwischen PFop und PF fanden sich zusätzlich zu den anfangs beschriebenen (5-HT_{1A}- und M₃-Rezeptoren) bei den A₁- und M₂-Rezeptoren, in denen PFop deutlich niedrigere Konzentrationen aufwies als PF (Abb. 27B), und beim GABA_B-Rezeptor, der für PFop wesentlich höhere normalisierte Konzentrationen aufwies als PF (Abb. 27C).

Das davon dorsal gelegene rostrale Areal PFt verhielt sich hinsichtlich der allgemeinen Einteilung in rostrale und kaudale IPL-Gruppe (s.o.) ebenfalls ähnlich wie seine beiden Nachbarareale PFop und PF. Die Unterschiede zu PFop wurden bereits erläutert. Im Unterschied zu PF wies PFt höhere Konzentrationen des GABA_B- und des 5-HT_{1A}-Rezeptors (Abb. 27A, C) und deutlich niedrigere Konzentrationen des A₁-Rezeptors (Abb. 27B) auf.

Das zweite ventrale, aber kaudal von PFop gelegene Areal PFcm erschien ebenfalls zunächst als "typisches" rostrales Areal. Von seinen Nachbararealen PFop und PF ließ es sich anhand einiger Rezeptoren abgrenzen. Für PFop ist dieser Unterschied bereits beschrieben (s.o.). In Bezug auf PF wies PFcm deutlich niedrigere Konzentrationen im A₁-, Nikotin- und M₂-Rezeptor und höhere im α_2 - und D₁-Rezeptor auf (Abb. 27B, C).

Diese drei Areale der rostralen Gruppe hoben sich von den beiden anderen Arealen dieser Gruppe, PF und PFm, als eine Untergruppe ab. Am ausgeprägtesten zeigte dies das Verhalten der 5-HT_{1A}-, KAINAT-, Nikotin-, A₁-, M₂- und GABA_B-Rezeptoren (Abb. 27). In diesen Rezeptoren verhielten sich die Areale PFop, PFt und PFcm untereinander sehr ähnlich, während sie sich von den Arealen PF und PFm hinsichtlich der normalisierten Rezeptorkonzentrationen unterschieden (Abb. 27).

Das rostralere der beiden Areale der mittleren Gruppe, PF, wies die oben genannten Charakteristika bezüglich der rostralen IPL-Areale auf. Die Unterschiede zu den drei Nachbararealen PFop, PFt und PFcm wurden bereits beschrieben. Im Unterschied zu seinem kaudalen Nachbarn PFm zeigte PF höhere Konzentrationen des 5-HT_{1A}-, 5-HT₂-, GABA_A- (Abb. 27A) und M₃-Rezeptors (Abb. 27C) und niedrigere Konzentrationen des A₁- (Abb. 27B) und des NMDA-Rezeptors (Abb. 27C). Bei den Konzentrationen der anderen Rezeptoren wurden keine ausgeprägten Unterschiede zwischen PF und PFm deutlich.

Diese Beobachtung führte zu einer ambivalenten Charakterisierung der Rezeptorarchitektur des Areals PFm. In den Rezeptoren, in denen so deutliche Unterschiede zu PF auffielen, verhielt sich PFm zumeist wie die kaudalen Areale PGa und PGp, während es in anderen Rezeptoren (KAINAT-, AMPA-, α_2 -, GABA_A-, Nikotin- und GABA_B-Rezeptoren) eher Ähnlichkeiten mit den rostralen Arealen zeigte (s. Abb. 27). In diesen bestanden somit auch die deutlichsten Unterschiede zwischen PFm und seinem kaudalen Nachbarareal PGa. Zusätzliche Unterschiede wiesen die α_1 -, M₁-, M₂- und NMDA-Rezeptoren mit höheren und die M₃-Rezeptoren mit niedrigeren normalisierten Konzentrationen für PFm als für PGa auf (Abb. 27C).

Die beiden kaudalen Areale hoben sich, wie bereits erläutert, in den Rezeptoren der Abb. 27A und 27B deutlich von der rostralen Gruppe durch entgegengesetztes Verhalten der normalisierten Rezeptorkonzentrationen ab. Die Unterschiede zwischen PGa und seinem rostralen Nachbarareal PFm sind ebenfalls bereits beschrieben worden. Die beiden kaudalen Areale unterschieden sich untereinander am ausgeprägtesten in den D₁-, α_1 -, M₂-, NMDA- und M₁-Rezeptoren mit niedrigeren Konzentrationen im Areal PGa als in PGp (Abb. 27B, C).

3.2.3 Laminäres Verteilungsmuster der Rezeptoren

Anhand der mittleren Rezeptordichten ließ sich jedes Areal des IPL bereits näher charakterisieren als nur aufgrund der Rezeptor-Fingerprints. Im nun folgenden Schritt sollte die laminäre Rezeptorarchitektur jedes Areals näher untersucht werden. Anhand dessen konnten Unterschiede zwischen Arealen detektiert werden, die lediglich in einzelnen Laminae erkennbar waren, während die mittleren Rezeptordichten dort keine Unterschiede zeigten. Abbildung 28 verdeutlicht diese laminären Unterschiede in ähnlicher Weise wie Abb. 27 für die mittleren Rezeptordichten anhand der Abweichung vom Gesamtmittelwert. Auch in dieser Abbildung wurde auf die Darstellung der Standardabweichung verzichtet. Die Signifikanz der Unterschiede ergab sich aus der statistischen Auswertung (s.u.). Die Anordnung der Rezeptoren entspricht zur besseren Vergleichbarkeit der Gruppeneinteilung aus Abb. 27, auch wenn die laminären Unterschiede nicht für jeden Rezeptor die gleiche Gruppenzugehörigkeit bedeuteten. Zur weiteren Veranschaulichung dieser Unterschiede dienten die pseudo-farbkodierten Autoradiogramme in jedem Rezeptor, an denen die Ergebnisse des untersucherunabhängigen Kartierungsverfahrens gezeigt werden konnten (Abb. 29 – 31). In den Autoradiogrammen sind die absoluten Rezeptordichten dargestellt, während die Abweichungen vom Gesamtmittelwert wiederum auf den normalisierten Rezeptordichten basieren. Zusammengefasst kann mit Hilfe dieser Abbildungen die laminäre Rezeptorarchitektur umfassend dargestellt werden.

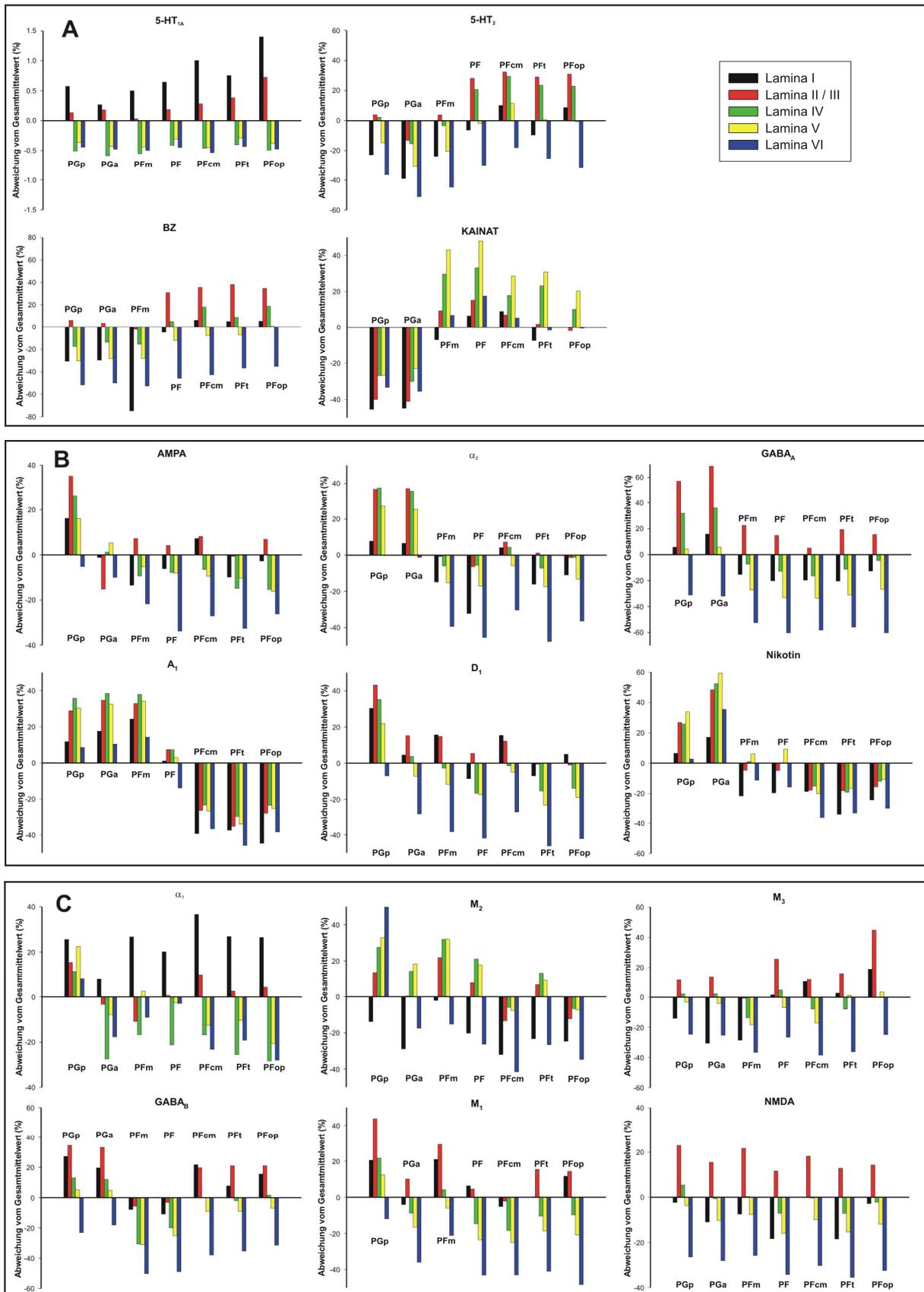


Abbildung 28: Abweichungen der normalisierten gemittelten Rezeptordichten jedes IPL-Areals (in%) vom normalisierten Gesamtmittelwert (mittlere Konzentration des jeweiligen Rezeptors im gesamten IPL) für alle 16 untersuchten Rezeptoren. Gleiche Anordnung wie in Abb. 27. Die Farbgebung ist in der Abbildung erläutert, die Laminae II und III sind zusammengefasst.

Zunächst war auch anhand der laminären Rezeptordichten eine grobe Unterteilung in rostrale und kaudale IPL-Areale in vielen Rezeptoren möglich. Im AMPA- und D₁-Rezeptor konnte die vorherige Gruppenzuordnung (kaudale Areale haben höhere Rezeptorkonzentrationen als die rostralen Areale in "B") allerdings bereits nicht vollständig aufrechterhalten werden (Abb. 28B).

Das Areal PFop wies wiederum die gleiche Zuordnung auf wie die übrigen rostralen IPL-Areale. Es gab allerdings Unterschiede zu den Nachbararealen PFt, PFcm und PF. Im Vergleich zu PFt hatte PFop in Lamina I höhere Konzentrationen im M₁-, M₃- und 5-HT_{1A}-Rezeptor und niedrigere im NMDA-Rezeptor. In Lamina II / III war der Unterschied am ausgeprägtesten im M₂- mit niedrigeren und in den M₃- und AMPA-Rezeptoren mit höheren Konzentrationen in PFop als in PFt. In den Laminae IV und V zeigte sich für den M₂-Rezeptor derselbe Unterschied wie in Lamina II / III. Weitere Unterschiede fanden sich in den infragranulären Schichten nicht.

Gegenüber PFcm wies PFop geringere Konzentrationen in den supragranulären Schichten im KAINAT-, α_2 - und D₁-Rezeptor auf (Abb. 28A, B), während sich dieses Verhältnis in den M₁- und M₃-Rezeptoren umkehrte (Abb. 28C). Beim AMPA-Rezeptor war lediglich in Lamina I die Konzentration in PFop deutlich geringer als in PFcm. In Lamina IV und V waren die Konzentrationen des D₁-Rezeptors in PFop geringer als in PFcm (Abb. 28B), während dies beim 5-HT₂-Rezeptor lediglich auf Lamina V zutraf (Abb. 28A). Beim M₃-Rezeptor war dieses Verhältnis sowohl für Lamina IV als auch Lamina V, ähnlich wie in den supragranulären Schichten, umgekehrt (Abb. 28C).

Der Unterschied zu PF war für die supragranulären Schichten am ausgeprägtesten beim M₂-Rezeptor mit niedrigeren Konzentrationen für PFop und beim M₁- und GABA_B-Rezeptor mit deutlich höheren Konzentrationen für PFop (Abb. 28C). Infragranulär wurden die Unterschiede am deutlichsten im M₂- und α_1 -Rezeptor. Dort waren die Konzentrationen für die Lamina IV und V (M₁) bzw. für die Laminae V und VI (α_1) in PFop deutlich niedriger als in PF (Abb. 28C). Diese Grenze ließ sich an den pseudo-farbkodierten Rezeptorautoradiogrammen in den genannten Rezeptoren ebenfalls nachvollziehen (Abb. 29). Besonders im Autoradiogramm des α_1 -Rezeptors hob sich die Lamina IV mit lediglich geringen Rezeptorkonzentrationen sehr stark ab, wodurch das bisträre Verteilungsmuster dieser Rezeptoren deutlich wurde. Beim 5-HT_{1A}-Rezeptor war diese Grenze ebenfalls gut zu erkennen, wengleich sich keine Unterschiede in den Abweichungen vom Mittelwert der normalisierten Rezeptordichten zeigten.

Das Areal PFt ließ sich in Abbildung 28 am besten in den Autoradiogrammen des AMPA-, KAINAT-, GABA_A-, GABA_B-, α_1 - und M₁-Rezeptors von seinem Nachbarareal PF abgrenzen. PFt wies supragranulär höhere Konzentrationen im KAINAT-, AMPA-, M₁- und GABA_B-Rezeptor auf als PF (Abb. 28), während dieses Verhältnis für den A₁- und D₁-

Rezeptor umgekehrt war (Abb. 28B). Infragranulär fielen besonders die Nikotin-, A_1 - und α_1 -Rezeptoren mit niedrigeren Konzentrationen in Laminae IV und V für PFt im Gegensatz zu PF auf. Das gleiche Verhältnis zeigte sich im M_3 -Rezeptor für Lamina V. Beim $GABA_B$ -Rezeptor war dieses Verhältnis umgekehrt (Abb. 28B, C).

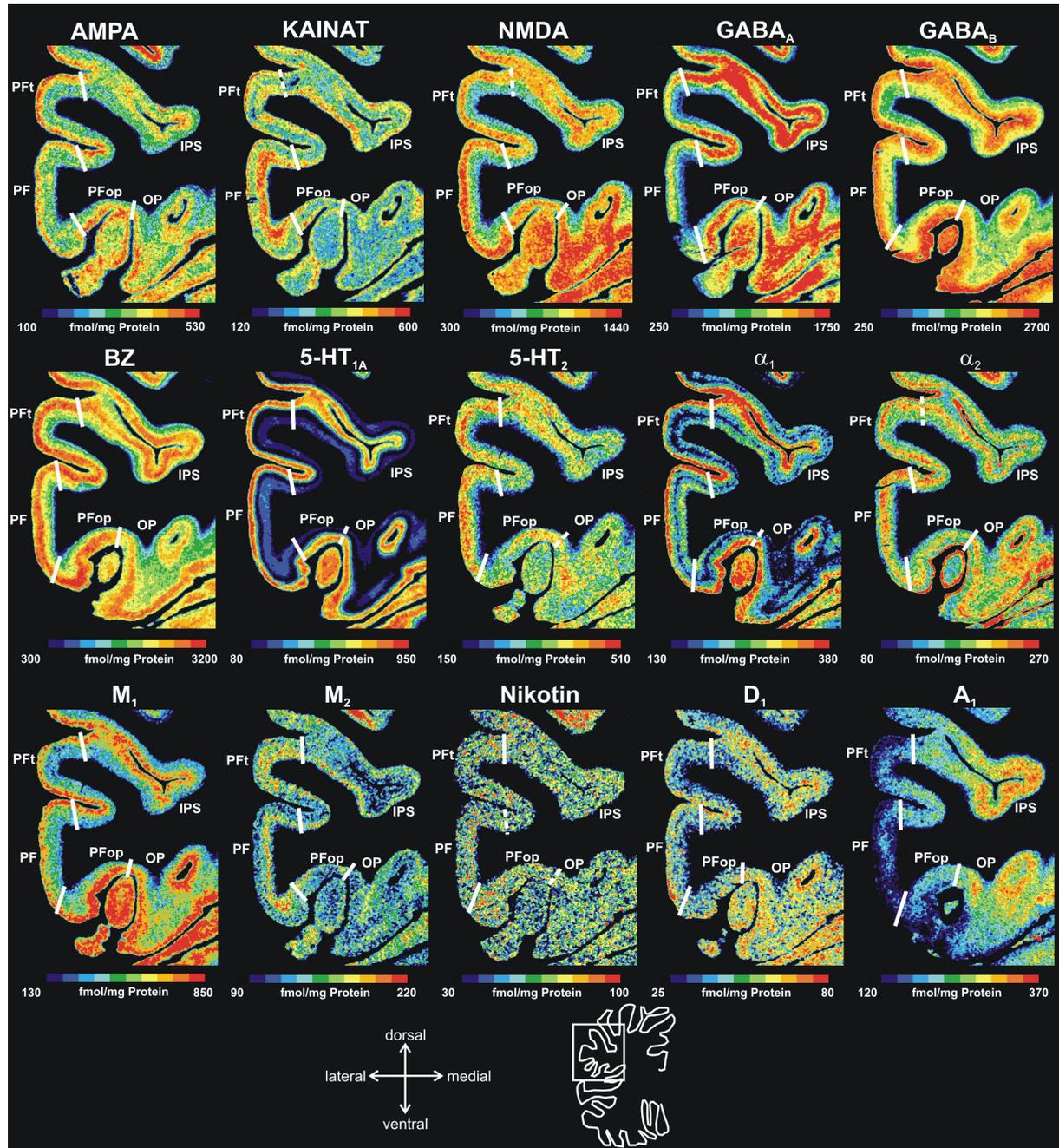


Abbildung 29: Pseudo-farbkodierte Autoradiogramme von 15 verschiedenen Rezeptoren (M_3 nicht vorhanden) in einer Schnittebene des rostralen IPL (Areale PFT, PF und PFop). Grenzen zwischen den Arealen sind mit weißen Balken markiert. Nicht jeder Rezeptor zeigt jede Grenze. Die gestrichelten weißen Linien zeigen zytoarchitektonische Grenzen an, die durch den jeweiligen Rezeptor nicht erfasst werden. Das schematische Übersichtsbild unten zeigt den Schnitt und die ROI (Box), der die Autoradiogramme entnommen wurden. Die diskrete Farbskala wurde für jeden Rezeptor separat ermittelt. IPS: Sulcus intraparietalis, OP: Operculum parietale.

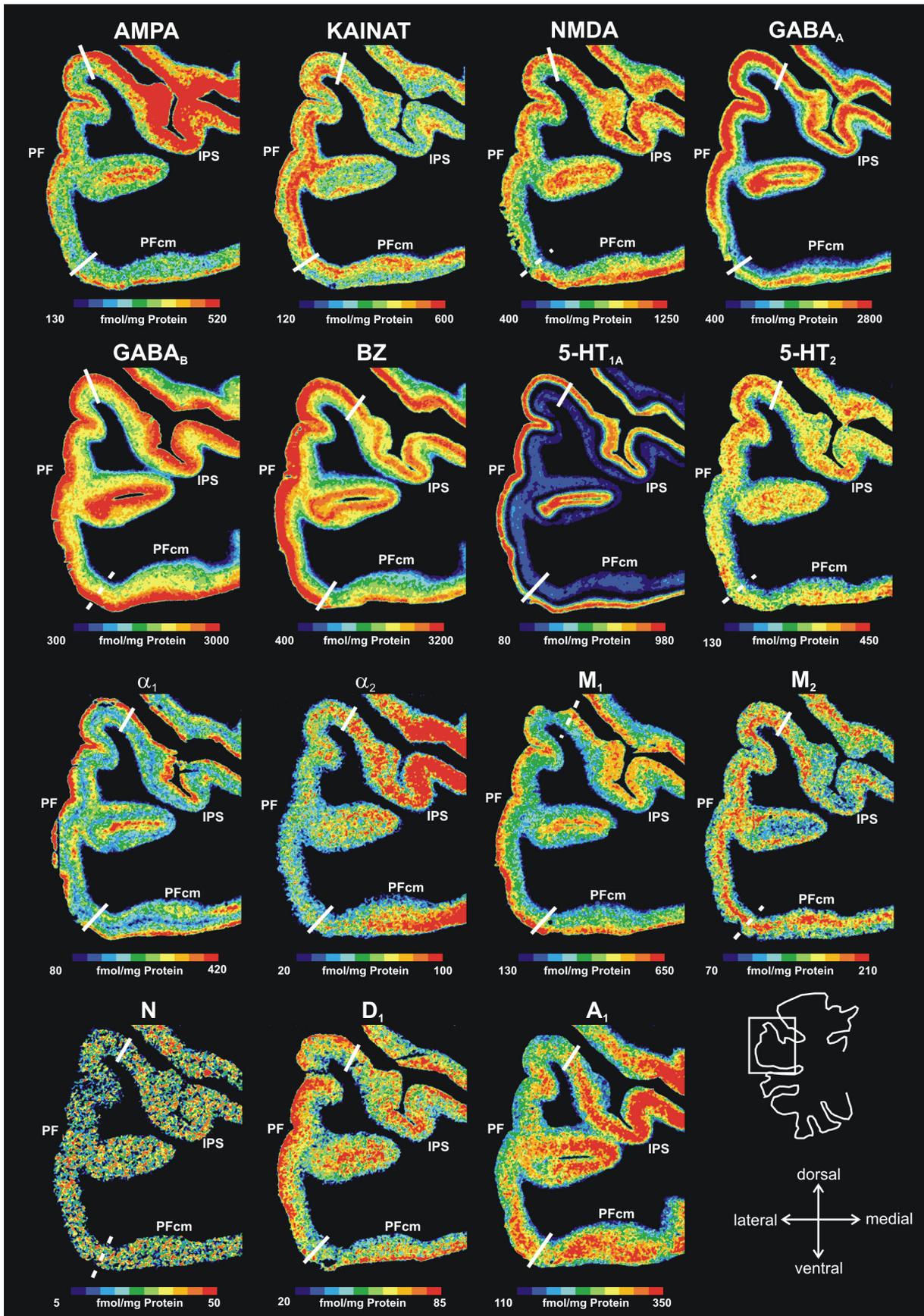


Abbildung 30: Pseudo-farbkodierte Autoradiogramme von 15 verschiedenen Rezeptoren (M_3 nicht vorhanden) in einer Schnittebene aus dem mittleren Bereich des IPL (Areale PF und PFcm). Weitere Konventionen, s. Abb. 29.

Die Grenze des rostralen Areals PFcm mit PFop wurde bereits beschrieben. Die zweite Grenze innerhalb des IPL hatte PFcm mit PF. In Lamina I zeigten sich für den 5-HT₂-, AMPA-, α_2 -, D₁- und NMDA-Rezeptor höhere Konzentrationen in PFcm als in PF, für den GABA_B-Rezeptor zusätzlich in Lamina II / III. Für den A₁- und M₂-Rezeptor kehrte sich dieses Verhältnis um und betraf insbesondere die Schichten II-V. Für die Laminae IV und V wies PFcm im Vergleich zu PF deutlich niedrigere Konzentrationen im Nikotin-Rezeptor und höhere Konzentrationen im GABA_B-Rezeptor auf. Die Grenze zeigt Abb. 30. Besonders deutlich ist die Grenze zwischen PFcm und PF im KAINAT-, GABA_A-, 5-HT_{1A}- und D₁-Rezeptor und den Benzodiazepin-Bindungsstellen des GABA_A-Rezeptors zu sehen.

PFt wies im Vergleich mit dem IPS höhere Konzentrationen des AMPA-, 5-HT_{1A}- und 5-HT₂-Rezeptors sowie der Benzodiazepinbindungsstellen des GABA_A-Rezeptors auf. Niedrigere Konzentrationen hatte Pft im GABA_A-, α_1 - und A₁-Rezeptor. Der Übergang von PFop zum Operculum parietale (OP) war durch einen Anstieg der NMDA-, α_2 -, D₁- und A₁- und eine Abnahme der GABA_B- und M₁-Rezeptorkonzentrationen sowie der Benzodiazepinbindungsstellen des GABA_A-Rezeptors gekennzeichnet.

PF hatte zusätzlich zu den bereits beschriebenen Grenzen zu PFop, Pft und PFcm eine weitere Grenze in kaudaler Richtung mit PFm. Dieser Übergang ist in Abbildung 31 für 15 Rezeptoren gezeigt. Diese Grenze ist am deutlichsten im KAINAT-, NMDA-, GABA_B-, α_2 -, D₁-, M₁- und M₃-Rezeptor zu sehen. Von PF zu PFm verringerten sich die Konzentrationen der 5-HT₂- und KAINAT-Rezeptoren supra- und besonders ausgeprägt infragranulär. In den Benzodiazepin-Bindungsstellen des GABA_A-Rezeptors und beim M₃-Rezeptor betraf diese Abnahme hauptsächlich die supragranulären Schichten und Lamina IV (Abb. 28A, C). Für den A₁- und D₁-Rezeptor war dieses Verhältnis in den supragranulären Schichten umgekehrt (Abb. 28B). Im A₁-Rezeptor betraf es zusätzlich die Laminae IV und V. Im M₁-Rezeptor zeigte sich ein Anstieg der Konzentrationen in den supragranulären Schichten und der Lamina IV (Abb. 28C). Der Übergang von PF zur temporo-parietalen Junktionszone (TPJ) zeigte sich besonders im AMPA- und M₂-Rezeptor in einem Anstieg der Konzentrationen und im GABA_B-, 5-HT_{1A}- und α_1 -Rezeptor in einer Abnahme der Rezeptorkonzentrationen, besonders supragranulär (Abb. 30). Der Übergang zum IPS zeichnete sich durch höhere Konzentrationen im AMPA-, KAINAT- und M₂-Rezeptor und niedrigere Konzentrationen im M₃- und D₁-Rezeptor für die IPL-Areale aus (Abb. 31).

Das Areal PFm hat zusätzlich zu der eben beschriebenen Grenze mit PF noch eine weitere Grenze innerhalb des IPL, mit PGa. Dieser Übergang von BA 40 in BA 39 machte sich bereits in deutlichen Unterschieden der mittleren Rezeptorkonzentrationen bemerkbar. Die laminären Rezeptordichten wiesen ebenfalls einige Besonderheiten auf. Von PFm zu PGa nahm die Konzentration der KAINAT-Rezeptoren in allen Schichten ab, während die der α_2 -, GABA_A-, Nikotin- und GABA_B-Rezeptoren deutlich zunahm (Abb. 28). In den

supragranulären Schichten nahm die Konzentration der AMPA-, M₁- und M₂-Rezeptoren von PFm nach PGa ab. In den Schichten IV und V zeigte sich für den AMPA-Rezeptor ein umgekehrtes Verhältnis (Abb. 28B).

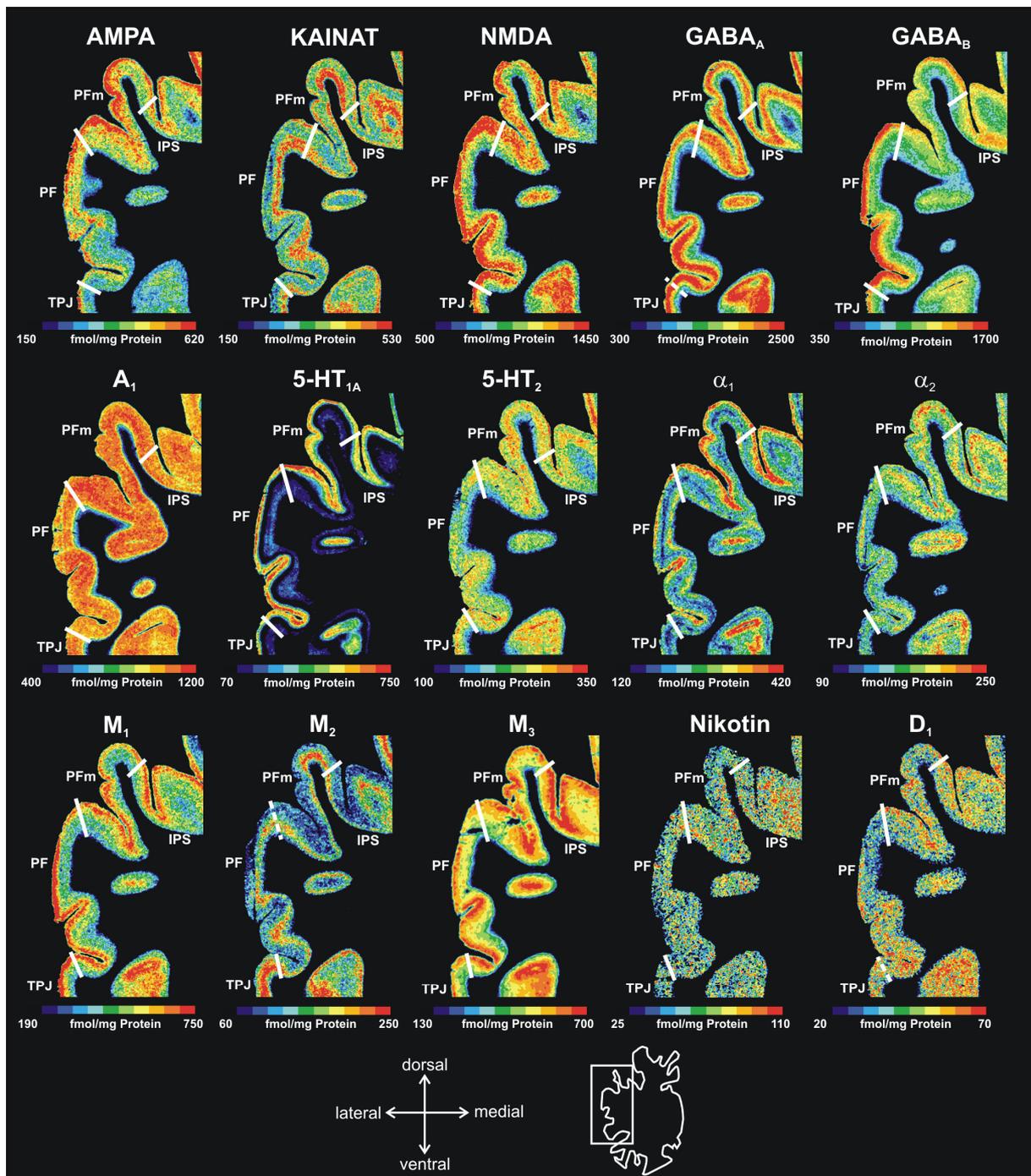


Abbildung 31: Pseudo-farbkodierte Autoradiogramme von 15 verschiedenen Rezeptoren (BZ nicht vorhanden) in einer Schnittebene aus dem mittleren Bereich des IPL (Areale PF und PFm). Weitere Konventionen, s. Abb. 29. TPJ: Temporo-parietale Junctionszone.

Die Areale des kaudalen IPL verhielten sich bereits in den mittleren Rezeptordichten größtenteils ähnlich zueinander und grenzten sich dadurch von den rostralen IPL-Arealen ab. Aber wie schon für die mittleren konnten auch für die laminären Rezeptorkonzentrationen Unterschiede zwischen diesen beiden Arealen gefunden werden. Die Konzentrationen der

5-HT₂- und AMPA-Rezeptoren nahmen von PGa nach PGp in den supragranulären Schichten und Lamina IV bzw. V (AMPA-Rezeptor) zu. Im D₁-Rezeptor betraf diese Zunahme lediglich die Lamina V. Der α_1 - und M₁-Rezeptor zeigte diese Zunahme in allen Schichten (Abb. 28C).

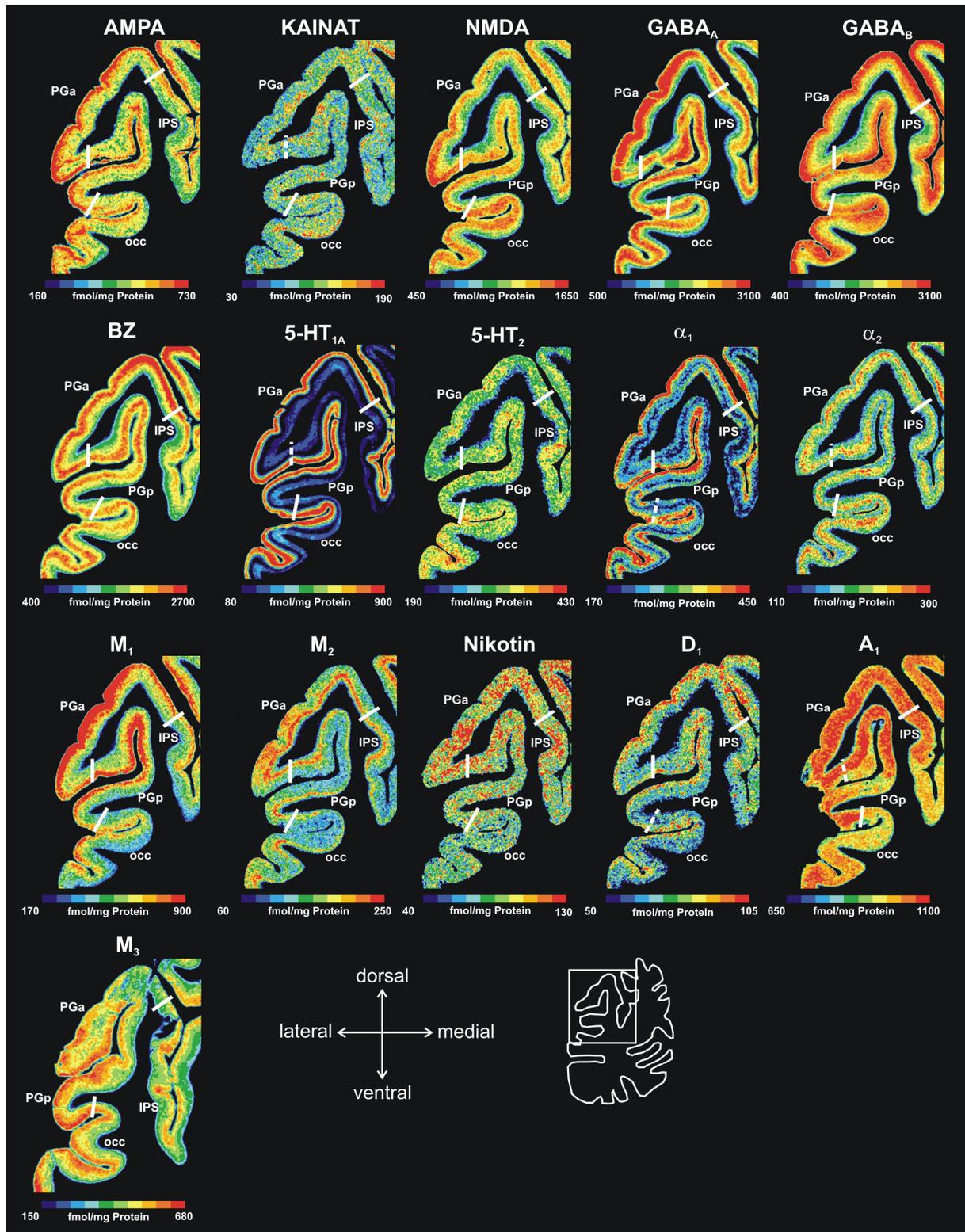


Abbildung 32: Pseudo-farbkodierte Autoradiogramme von 16 verschiedenen Rezeptoren in einer Schnittebene des kaudalen IPL (Areale PGa und PGp). Weitere Konventionen, s. Abb. 29. occ: Okzipitalkortex.

Der Übergang von PGa zu PGp ist in Abbildung 32 gezeigt. Besonders deutlich trat die Grenze im AMPA-, GABA_A-, M₁- und M₂-Rezeptor hervor. Die Grenze zwischen PGa und dem Sulcus intraparietalis bzw. zwischen PGp und dem Okzipitalkortex (occ) zeigte sich insbesondere im AMPA-, GABA_A-, GABA_B-, α_1 -, M₁- und M₂-Rezeptor sowie in den Benzodiazepin-Bindungsstellen des GABA_A-Rezeptors. Die kaudalen IPL-Areale hatten deutlich höhere Rezeptorkonzentrationen als der IPS bzw. der Okzipitalkortex, besonders in den supragranulären Schichten (s. Abb. 32).

Anhand der laminären Rezeptordichten in Kombination mit den Ergebnissen der untersucherunabhängigen Grenzfindung in den Autoradiogrammen konnten die Gemeinsamkeiten und Unterschiede zwischen den IPL-Arealen für die verschiedenen Rezeptoren näher charakterisiert werden. Zusammen mit den Ergebnissen, die sich aus den Rezeptor-Fingerprints und den mittleren Rezeptordichten ableiten ließen, bot sich so ein umfassendes Bild der Rezeptorarchitektur des menschlichen IPL.

3.2.4 Statistische Auswertung der IPL-Rezeptordaten

Die Ergebnisse, die anhand der mittleren und laminären Rezeptordichten gewonnen werden konnten, sollten in einem nächsten Schritt statistisch ausgewertet werden. Bereits im Abweichungsverhalten der normalisierten Rezeptorkonzentrationen vom Gesamtmittelwert deutete sich ein Gruppierungsmuster in mindestens eine rostrale und eine kaudale Gruppe an. Die Rezeptor-Fingerprints suggerierten bereits eine weitere Unterteilung der rostralen Gruppe.

Um dieses Gruppierungsverhalten der IPL-Areale näher zu untersuchen, wurde eine Clusteranalyse, basierend auf dem *ward linkage*-Verfahren, und eine Multidimensional Scaling-Analyse durchgeführt. In beiden Verfahren wurde die Euklidische Distanz als Abstandsmaß verwendet.

Die Clusteranalyse fasste solche Areale zu Clustern zusammen, die sich am ähnlichsten waren und grenzte sie von den unterschiedlicheren Arealen ab. Es zeigte sich eine Einteilung des IPL in drei signifikant unterschiedliche Gruppen. Das Cluster 1 umfasste die kaudalen Areale PGa und PGp. Cluster 2 beinhaltete die rostralen Areale PFop, Pft und PFcm. Dazwischen fand sich Cluster 3 mit den Arealen PF und PFm (Abb. 33). Die Cluster 2 und 3 schlossen sich auf einer höheren Ebene zu einem Gesamtcluster der rostralen Areale zusammen. Erst zuletzt gruppierten sich die rostralen und kaudalen Areale zu einem übergeordneten Cluster bei deutlich höheren Werten der Euklidischen Distanzen.

Das Multidimensional Scaling zeigte qualitativ ebenfalls eine derartige Unterteilung in drei Gruppen. Die IPL-Areale zeigten hierbei in der betrachteten Ebene zunächst kleinere oder größere Abstände untereinander. Im Vergleich mit der Cluster-Analyse konnten die näher aneinander liegenden Areale zu den gleichen Gruppen zusammengefasst werden.

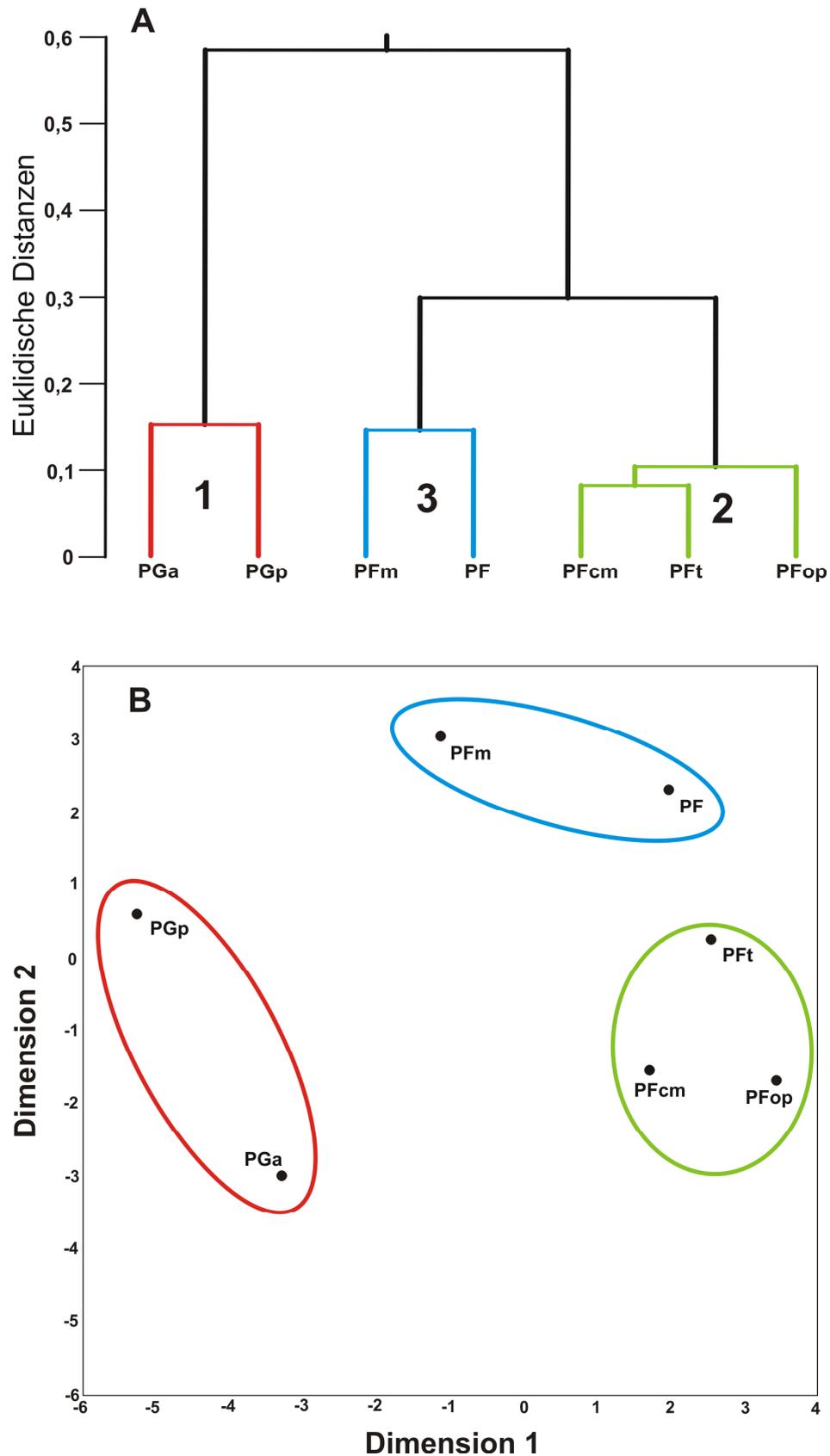


Abbildung 33: (A) Clusteranalyse nach dem *ward linkage*-Verfahren und (B) Multidimensional Scaling-Analyse (MDS) der sieben IPL-Areale für die mittleren Rezeptordichten aller 16 Rezeptoren. Die Farben der Umkreisungen in der MDS entsprechen den drei Clustern der Cluster-Analyse. Abstandsmaß für beide Analysen: Euklidische Distanzen.

Hierbei wurde zusätzlich deutlich, dass die rostralen Areale sehr viel größere Abstände zu den kaudalen Arealen als zu den mittleren Arealen PF und PFm aufwiesen. Daran zeigte sich ebenso wie in der Clusteranalyse die Zugehörigkeit der Cluster 2 und 3 zu einem übergeordneten Cluster, das eindeutig von den kaudalen Arealen PGa und PGp abgegrenzt werden konnte. Besonders der Unterschied zwischen dem kaudalsten Areal des rostralen IPL, PFm, und dem rostralen Areal des kaudalen IPL, PGa, war sehr ausgeprägt (Abb. 33).

Aufbauend auf der Clusteranalyse wurden die drei Cluster weiter untersucht. Mit Hilfe einer kanonischen Diskriminanzanalyse konnte festgestellt werden, welche Rezeptoren hauptsächlich zu der Unterteilung des IPL in drei Cluster von Arealen beigetragen hatten. Wie im Multidimensional Scaling-Verfahren wurden die betrachteten Variablen auf eine Ebene mit in diesem Fall zwei Faktoren projiziert. Jeder Faktor beinhaltete die 16 untersuchten Rezeptoren. Für jeden Faktor errechneten sich die Rezeptoren mit den höchsten Werten, die am meisten zur Differenzierung zwischen den Clustern beigetragen hatten. In diese kanonische Diskriminanzanalyse gingen alle Areale in allen Hemisphären einzeln ein. Alle diese Einzelwerte unterschieden sich hinsichtlich der gleichen Rezeptoren am meisten voneinander, so dass sich die gleichen Cluster wie in der Clusteranalyse ergaben. Diese Cluster unterschieden sich unter Berücksichtigung der 95%-Konfidenzintervalle signifikant voneinander (Abb. 34).

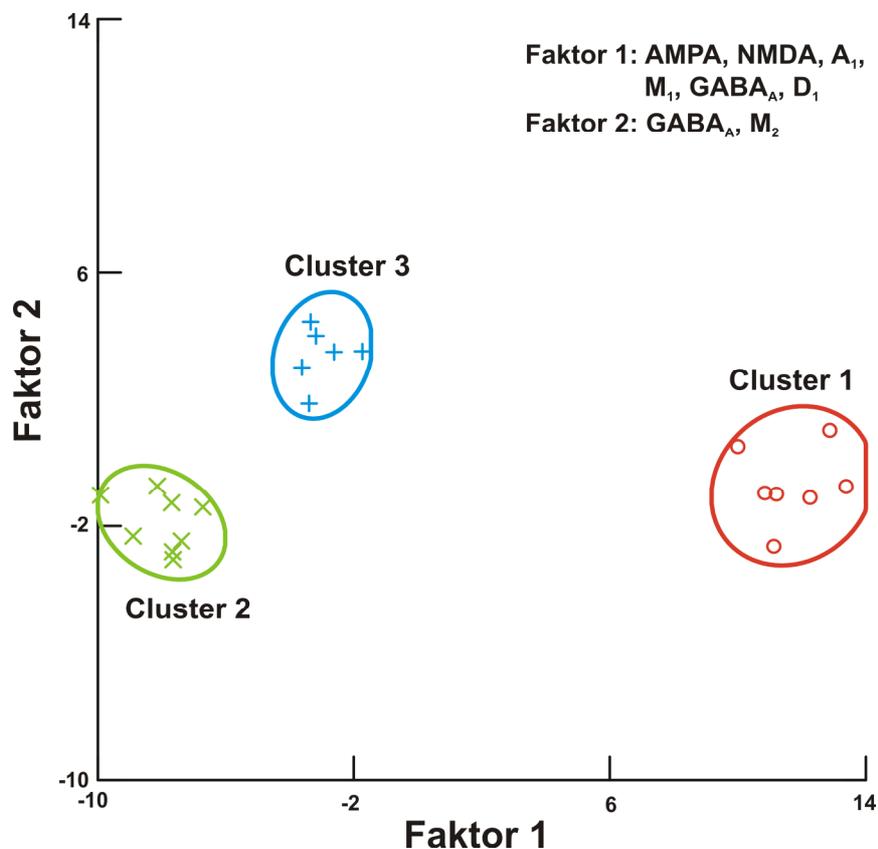


Abbildung 34: Kanonische Diskriminanzanalyse für die mittleren Rezeptordichten, aufbauend auf der Clusteranalyse. Gleiche Farbgebung wie in Abb. 31. Die einzelnen Punkte jedes Clusters geben die Einzelfälle (Hemisphäre + Areal) jedes Clusters an. Die Kreise zeigen die 95%-Konfidenzintervalle an. Die trennschärfsten Rezeptoren sind für beide Faktoren angegeben.

Für die Auftrennung im Faktor 1 und damit für die größten Abstände von links nach rechts waren insbesondere die AMPA-, NMDA-, A_1 -, M_1 -, $GABA_A$ - und D_1 -Rezeptoren verantwortlich. Von oben nach unten im Faktor 2 unterschieden sich die Cluster nicht so deutlich voneinander. Diesen Unterschied riefen vor allem die $GABA_A$ - und M_2 -Rezeptoren hervor (Abb. 34). Die Ergebnisse unterstützten die anhand der Abweichungen vom Gesamtmittelwert für die mittleren Rezeptordichten gefundenen Unterschiede. Diese Rezeptoren ließen sich für die meisten Areale, insbesondere zwischen den Clustern, zur Unterscheidung heranziehen (s.o.).

Die genannten statistischen Auswertungen basierten auf den mittleren Rezeptordichten. Um auch hier zu einer näheren Charakterisierung der Unterschiede zwischen den Clustern und damit den IPL-Arealen zu gelangen, wurden im Weiteren die laminären Rezeptordichten eingehender untersucht.

In einem ersten Schritt wurden die Euklidischen Abstände für jede Lamina und jedes IPL-Areal in allen Hemisphären berechnet und gemittelt. Daraus ließ sich die trennschärfste Schicht ermitteln, die am deutlichsten zur Unterscheidung zwischen den Clustern beigetragen hatte (s. Abb. 35A). Mit den höchsten Werten für die Euklidischen Distanzen wurde die zusammengefasste Lamina II / III als trennschärfste Schicht im IPL ermittelt. Die IPL-Areale unterschieden sich somit vorwiegend in der Lamina II / III. Auch dieses Ergebnis bestätigte die bereits anhand der Autoradiogramme und der Abweichungen der normalisierten laminären Rezeptordichten vom Gesamtmittelwert festgestellten Unterschiede. Besonders die supragranulären Schichten zeigten den Unterschied zwischen benachbarten Arealen sehr deutlich.

Die trennschärfste Lamina II / III wurde mittels einer kanonischen Diskriminanzanalyse, ähnlich wie die mittleren Rezeptorkonzentrationen, hinsichtlich derjenigen Rezeptoren untersucht, die diese Trennschärfe zwischen den Clustern verursachten. Die Diskriminierung im Faktor 1 war insbesondere durch die AMPA-, α_2 -, A_1 - und M_1 -Rezeptoren möglich, während die Unterscheidung in Richtung des Faktors 2 hauptsächlich durch den KAINAT-, A_1 - und M_2 -Rezeptor zustande kam (Abb. 35B). Vier dieser Rezeptoren (AMPA, A_1 , M_1 und M_2) führten auch zu der deutlichsten Unterscheidung in den mittleren Rezeptordichten, was das Ergebnis der Lamina II / III als trennschärfster Schicht unterstrich.

Die rezeptorarchitektonische Untersuchung konnte somit sieben verschiedene Areale, die auch in der zytoarchitektonischen Untersuchung gefunden wurden, voneinander abgrenzen. Die zytoarchitektonisch gewonnenen Ergebnisse wurden durch Ähnlichkeitsanalysen in der Rezeptorarchitektur der Areale ergänzt. Zusätzlich konnte eine trennschärfste Schicht (Lamina II / III) ermittelt werden, in der sich die Rezeptorkonzentrationen zwischen den Arealen am deutlichsten unterschieden.

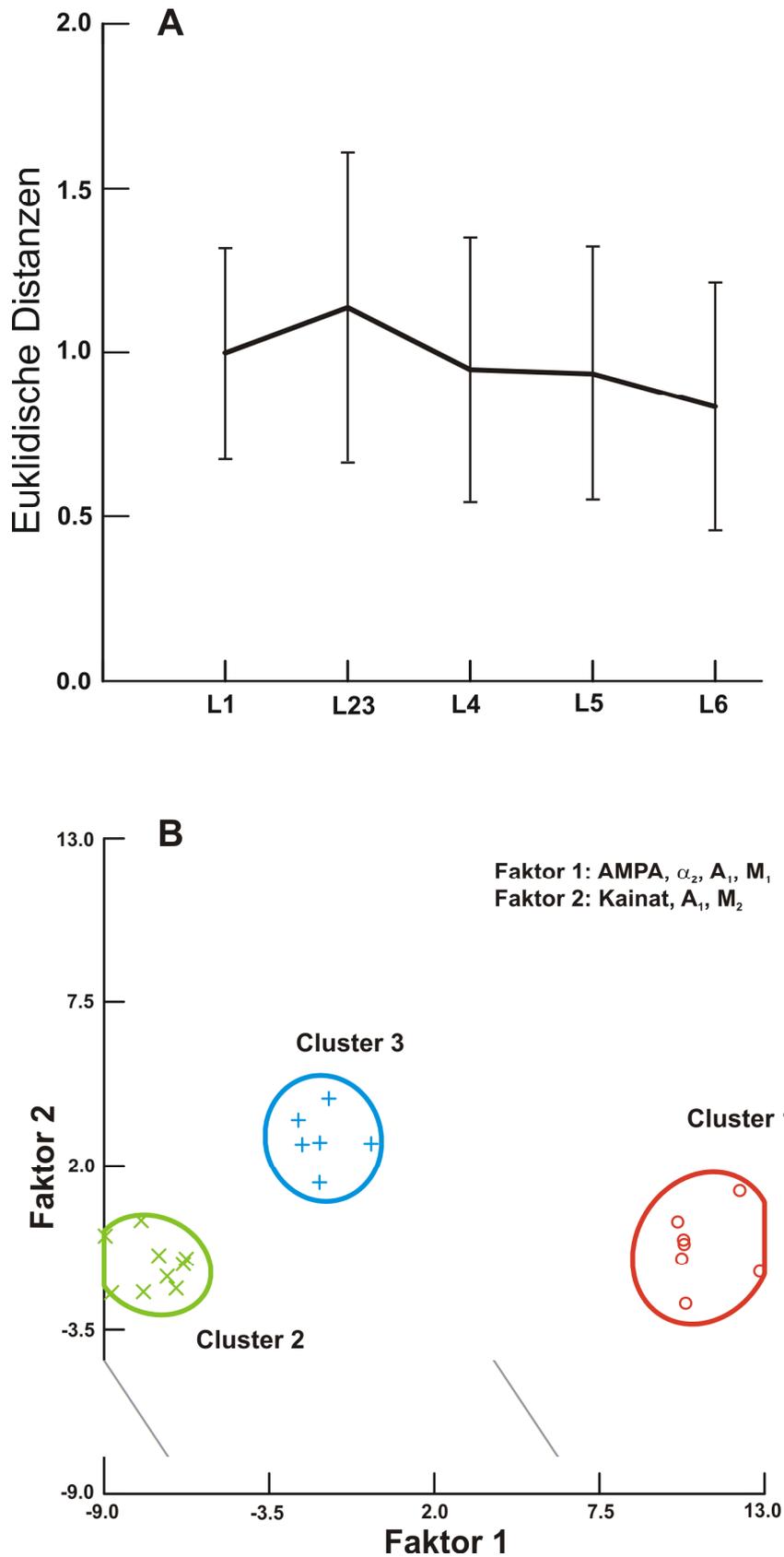


Abbildung 35: (A) Vergleich der über alle Hemisphären gemittelten Euklidischen Abstände der Laminae zwischen den IPL-Arealen zur Ermittlung der trennschärfsten Schicht für alle Rezeptoren. Vertikale Balken geben die Standardabweichung an. (B) Kanonische Diskriminanzanalyse für die trennschärfste Schicht II / III aus A. Weitere Konventionen, s. Abb. 33.

3.2.5 Vergleich mit anderen kortikalen Arealen

In einer weiteren Clusteranalyse wurden die Rezeptorautoradiographischen Daten der IPL-Areale mit denen anderer primärer, sekundärer und höherer kortikaler Areale verglichen. Die Clusteranalyse wurde ebenfalls nach dem *ward linkage*-Verfahren unter Verwendung Euklidischer Distanzen durchgeführt. Die Ähnlichkeit in der Rezeptorarchitektur könnte erste Hinweise auf funktionelle Ähnlichkeiten geben.

Zunächst gruppierten sich auch in der Gesamtclusteranalyse (Abb. 36) die IPL-Areale in gleicher Weise wie in der für den IPL isolierten Clusteranalyse (Abb. 33). Die IPL-Cluster waren somit in sich stabil.

Zusätzlich trennten sich die drei IPL-Cluster in der Gesamtclusteranalyse weiter voneinander, indem sie sich mit anderen kortikalen Arealen gruppierten. Das Arealcluster PFop, PFt und PFcm gruppierte sich auf erster Ebene mit den Arealen 5l und 5m des suprioren Parietallappens (SPL; Scheperjans et al. 2005a,b: Unterschiede zur Publikation ergeben sich durch Mittelung der Rezeptordichten der SPL-Areale) und mit BA 2 (Grefkes et al. 2001) des somatosensorischen Kortex (Abb. 36, grün). In einem dazu benachbarten Cluster gruppierten sich auf vergleichbarer Ebene die Areale PF und Pfm mit den Arealen 3a und 1 des primären somatosensorischen Kortex (Geyer et al. 1999; Abb. 36, blau). Diese beiden Gruppen wurden auf einer nächsthöheren Ebene zu einem Cluster vereint. Erst auf einer höheren Abstandsebene wurde dieses Cluster der rostralen IPL- und SPL-Areale sowie der somatosensorischen Areale mit einem benachbarten Cluster, bestehend aus dem verbliebenen somatosensorischen Areal 3b (Geyer et al. 1999) und den Arealen des akustischen Kortex Te1.0, Te2.1, Te3 und Te4 (Morosan et al. 2005), zusammen gruppiert. Die Zweiteilung des rostralen IPL in eine rostralere und kaudalere Arealgruppe zeigte sich somit durch die Ähnlichkeit zu unterschiedlichen kortikalen Arealen. Insgesamt fanden sich die rostralen Areale allerdings in eng benachbarten Clustern, die sich bereits auf einer frühen Ebene vereinigten (Abb. 36).

Davon klar zu trennen waren die Areale des kaudalen IPL, PGa und PGp. Diese gruppierten sich auf einer niedrigen Ebene zunächst mit den Arealen 7mp, 7lp, 7ma und 7la des SPL (Scheperjans et al. 2005a,b: Unterschiede zur Publikation ergaben sich auch für die kaudalen Areale durch Mittelung der Rezeptordichten der SPL-Areale; Abb. 36, rot). Auf einer nächsthöheren Ebene wurde diese parietale Arealgruppe mit den cingulären Arealen 31, 23c und 23d gruppiert. Dieses Arealcluster aus parietalen und cingulären Arealen gruppierte sich auf nächster Ebene mit den Arealen des visuellen Kortex (Eickhoff et al. 2007, 2008).

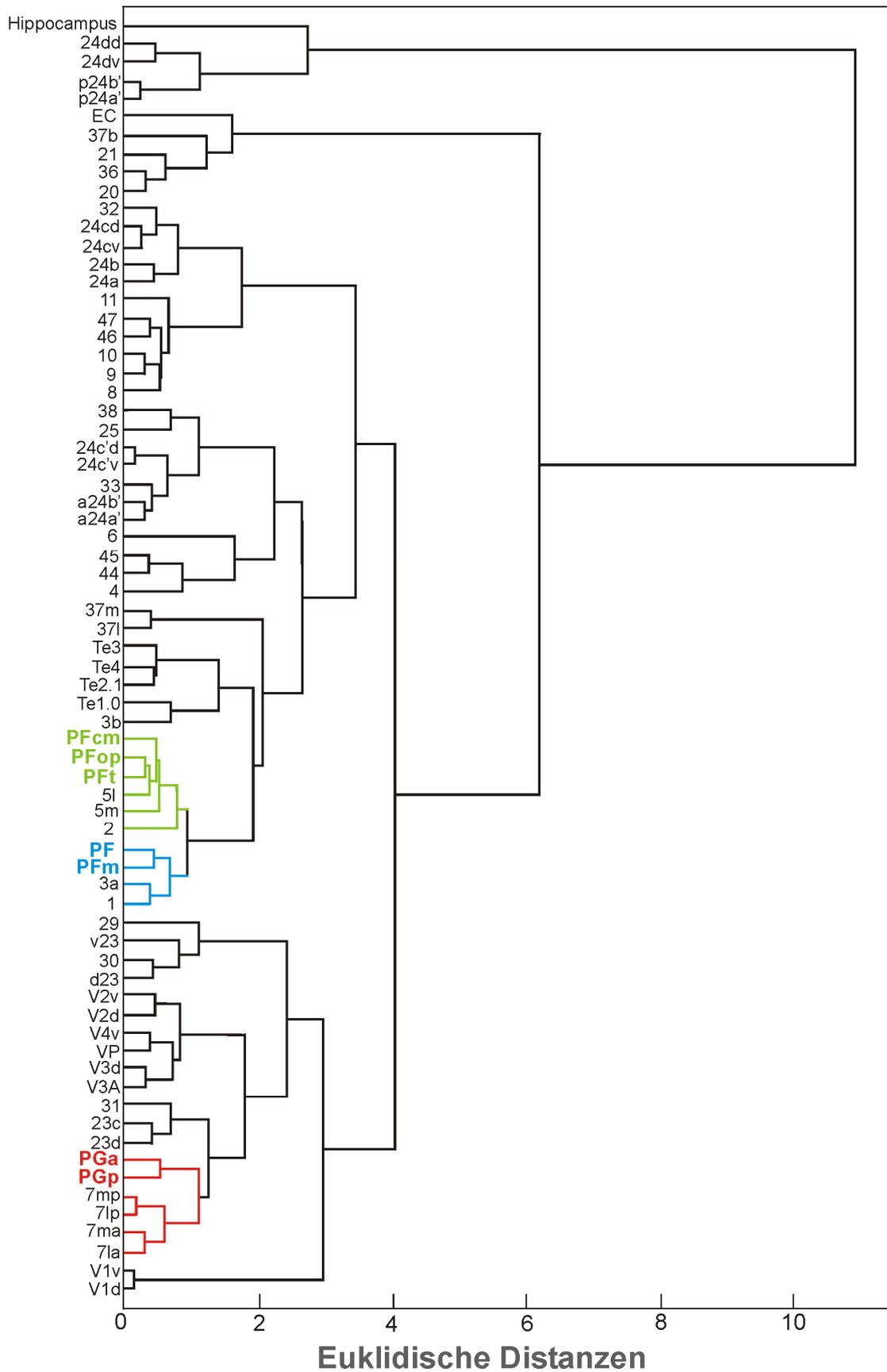


Abbildung 36: Clusteranalyse nach dem *ward linkage*-Verfahren zum Vergleich der IPL-Areale mit anderen kortikalen Arealen. Gleiche Farbgebung der drei Cluster der IPL-Areale wie in Abb. 33. Für weitere Details, s. Text.

Die Rezeptorarchitektur zeigte im Vergleich mit anderen kortikalen Arealen somit deutliche Unterschiede zwischen den rostralen und den kaudalen IPL-Arealen. Auf einer tiefen Ebene zeigte sich bereits eine deutliche Trennung, die den gesamten Parietallappen mit einschloss. Es bildeten sich zwei dorso-ventral orientierte Gruppen im IPL und SPL. Die rostralen IPL-Areale PFop, PFt und PFcm gruppierten sich mit den rostralen Arealen des SPL, 5l und 5m. Die kaudalen IPL-Areale PGa und PGp ähnelten hingegen mehr den kaudalen SPL-Arealen 7mp, 7lp, 7ma und 7la.

Diese Trennung wurde auf den höheren Ebenen durch die Ähnlichkeit zu unterschiedlichen kortikalen Arealen weiter verstärkt. Während die rostralen IPL-Areale den somatosensorischen und auditorischen Arealen ähnelten, zeigte sich für die kaudalen IPL-Areale eine größere Ähnlichkeit mit den visuellen Arealen.

4 Diskussion

Die vorliegende Arbeit beschäftigte sich mit der zytoarchitektonischen und rezeptorautoradiographischen Kartierung des inferioren Parietallappens beim Menschen. Hierbei konnten sieben zytoarchitektonisch unterschiedliche Areale im IPL voneinander abgegrenzt werden. Deren Grenzen wurden mit Hilfe eines untersucherunabhängigen Verfahrens bestätigt. Fünf dieser Areale (PFop, PFt, PF, PFcm, PFm) lagen auf dem Gyrus supramarginalis und entsprachen etwa Brodmann's Area 40. Die beiden kaudalen Areale (PGa, PGp) lagen auf dem Gyrus angularis in Brodmann's Area 39. Die zytoarchitektonischen Charakteristika dieser sieben Areale wurden ebenso beschrieben wie die Lagebeziehungen und Grenzverhältnisse der Areale untereinander und zu umgebenden Arealen und makroanatomischen Richtgrößen, wie der Sylvischen Fissur und dem Sulcus intraparietalis. Für jedes Areal wurden eine Wahrscheinlichkeitskarte und die entsprechende maximale Wahrscheinlichkeitskarte (MPM) berechnet. Diese Karten berücksichtigten die interindividuelle Variabilität, die je nach Areal sehr ausgeprägt war. Verschiedene weitere Aspekte von Variabilität wurden untersucht: Die Variabilität der Wahrscheinlichkeitskarten wurde quantifiziert sowie die stereotaktische und volumetrische Variabilität analysiert. Des Weiteren wurden die letztgenannten Daten auf Geschlechts- und Seitenunterschiede untersucht, wobei lediglich für das Areal PFcm ein signifikanter Größenunterschied zugunsten der männlichen Gehirne gefunden wurde.

Im zweiten Experiment wurde die Rezeptorarchitektur der IPL-Areale untersucht. Dieses Kartierungsverfahren zeigte ebenfalls sieben rezeptorarchitektonisch unterschiedliche Areale im IPL auf. Sie konnten durch Vergleich mit zytoarchitektonischen Schnitten als die sieben Areale der zytoarchitektonischen Studie identifiziert werden. Für jedes Areal wurden die mittleren und laminären Dichten berechnet, miteinander verglichen und anhand der charakteristischen Profile für jeden Rezeptor näher analysiert. Anhand von Rezeptor-Fingerprints wurden die rezeptorautoradiographischen Charakteristika jedes Areals veranschaulicht. Die weiteren statistischen Auswertungen, wie Clusteranalyse, Multidimensional Scaling und kanonische Diskriminanzanalyse konnten die Ähnlichkeiten und Unterschiede zwischen den IPL-Arealen weiter verdeutlichen. Um Ähnlichkeiten der IPL-Areale zu anderen kortikalen Arealen zu bestimmen, wurde eine zweite Clusteranalyse unter Einschluss der Rezeptordaten aller dieser Areale durchgeführt. Aus den rezeptorarchitektonischen Ähnlichkeiten lassen sich Hinweise auf ähnliche Funktionen der IPL-Areale finden.

4.1 Vergleich mit "klassischen" Hirnkarten

4.1.1 Vergleich mit Brodmann (1909)

Die bekannteste und noch heute in der funktionellen Bildgebung gebräuchlichste Karte ist die nach Brodmann (1909). Der Vergleich mit dieser Karte ist lediglich auf makroanatomischer Ebene möglich, da Brodmann seiner Publikation weder detaillierte zytoarchitektonische Beschreibungen seiner verschiedenen Areale noch entsprechende Abbildungen beigefügt hat. Er hat den IPL in zwei Areale unterteilt: BA 40 auf dem Gyrus supramarginalis, dessen rostro-kaudale Ausdehnung sich vom somatosensorischen Areal BA 2 bis zum Sulcus intermedius primus (auch Sulcus Janssen genannt) erstreckt, und BA 39 auf dem Gyrus angularis. Diese makroanatomische Beschreibung von BA 40 konnte in der vorliegenden Arbeit nicht nachvollzogen werden, da der Sulcus Janssen sehr variabel ist und nicht in allen Gehirnen zu finden war. Sofern er vorhanden war, lag die Grenze zwischen dem kaudalsten Gebiet von BA 40, P_{Fm}, und dem rostralen Gebiet von BA 39, P_{Ga}, meistens in der Tiefe dieses Sulcus. In den anderen Fällen lag diese Grenze entweder auf der freien Oberfläche oder in einem nicht näher zu bezeichnenden Sulcus, der, bezugnehmend auf Ono et al. (1990), nicht als Sulcus Janssen identifiziert werden konnte.

In dorso-ventraler Richtung reichte BA 40 vom Sulcus intraparietalis bis in die Tiefe der Sylvischen Fissur. Einige dieser opercularen Anteile wurden von Teilen des sekundären somatosensorischen Kortex, OP1 und OP2, bedeckt (Eickhoff et al. 2006b,c). Der restliche Anteil des parietalen Operculum stimmte mit den Gebieten P_{Fop} und P_{Fcm} der vorliegenden Studie überein. P_{Fop} lag dabei weiter rostral und erstreckte sich bis auf die freie Oberfläche. P_{Fcm} lag weiter kaudal und erstreckte sich von den insulären und retroinsulären Gebieten bis zur freien Oberfläche. Der übrige Teil von BA 40 lag nach Brodmann auf der freien Oberfläche des Gyrus supramarginalis. Die Areale P_{Ft}, P_F und P_{Fm} deckten sich mit dieser Lokalisation.

Kaudal des Areals P_{Fm} änderten sich die zytoarchitektonischen Charakteristika sehr deutlich. Diese Grenze zeigte somit den Übergang zwischen BA 40 und BA 39 nach Brodmann an, da alle P_F-Areale eine größere Ähnlichkeit untereinander aufwiesen als zu den P_G-Arealen. Wie auch BA 39 nach Brodmann erstreckten sich die Areale P_{Ga} und P_{Gp}, die diesem Bereich der Brodmann'schen Karte entsprachen, in dorso-ventraler Richtung vom Sulcus intraparietalis bis zur temporo-occipito-parietalen Übergangszone (im Fall von P_{Ga}) bzw. bis zum Okzipitallappen (im Fall von P_{Gp}).

4.1.2 Vergleich mit von Economo und Koskinas (1925)

Eine weitere, deutlich detailliertere Karte als die von Brodmann ist die nach von Economo und Koskinas (1925). Sie unterteilten den IPL in sechs zytoarchitektonische Gebiete. Fünf ihrer Gebiete lagen im Bereich von BA 40, das verbleibende sechste Gebiet

entsprach ungefähr BA 39. An dieser Beschreibung wird bereits deutlich, dass die Karte der vorliegenden Arbeit eher dieser Karte als der Karte nach Brodmann ähnelt. Die sieben Areale dieser Studie teilen sich auf in die fünf rostralen Areale, die den Arealen PFop, PFt, PF, PFm und PFcm nach von Economo und Koskinas ähnelten. Deren kaudales sechstes Gebiet PG konnte in dieser Arbeit weiter unterteilt werden, in einen rostralen und einen kaudalen Anteil, PGa und PGp.

Von Economo und Koskinas haben ihre zytoarchitektonischen Kriterien sehr ausführlich dargestellt. Ihr Areal PFt wurde beschrieben als ein schmales kortikales Band mit hell erscheinenden Laminae III und V, ausgeprägten Laminae IV und VI und einer dezenten säulenförmigen Anordnung der Zellen. Die letztgenannte Beobachtung sei auf der freien Oberfläche ausgeprägter gewesen als in den Wänden der Sulci. Diese zytoarchitektonischen Kriterien konnten gut nachvollzogen werden. Die makroanatomische Lokalisation des Areals PFt nach von Economo und Koskinas stimmte ebenfalls mit der Lokalisation des Areals PFt der vorliegenden Studie überein.

Das Areal PFop wurde bei von Economo und Koskinas nicht explizit beschrieben, lediglich, dass es eine ähnliche Zytoarchitektur wie PFt aufwies und sich bis ins parietale Operculum hinein erstreckt. Das Areal PFop der vorliegenden Arbeit stimmte somit nur teilweise mit dem gleichnamigen Areal von von Economo und Koskinas überein. Es stellte den kaudo-lateralen Anteil ihres PFop-Areals dar. Der übrige Anteil ähnelte den Gebieten des SII-Kortex, OP1-OP3 (Eickhoff et al. 2006b,c). Die zytoarchitektonischen Kriterien, die für PFop in der vorliegenden Arbeit erhoben werden konnten, unterschieden sich deutlich von denen für PFt, so dass diese beiden Areale klar voneinander abgegrenzt werden konnten.

Das Areal PF ist nach von Economo und Koskinas (1925) das Hauptareal im rostralen Bereich des IPL. Sie beschrieben die Zytoarchitektur als relativ homogen in Größe und Verteilung der Pyramidenzellen mit einer dezenten säulenförmigen Anordnung, kleinen Zellen in allen Schichten bei gleichzeitiger Größenzunahme der Pyramidenzellen von außen nach innen in Lamina III und ausgeprägt entwickelter Laminae II und IV. In der vorliegenden Studie konnten diese zytoarchitektonischen Kriterien ebenso nachvollzogen werden wie die Beobachtung, dass PF ein sehr großes Areal ist, das sich zum Teil bis auf den Gyrus temporalis superior erstreckte.

PFm nach von Economo und Koskinas (1925) wies deutlich größere Pyramidenzellen in der tiefen Schicht drei auf und lag kaudal von PF. Zusätzlich zu diesen Kriterien konnten mit Hilfe der vorliegenden Arbeit weitere zytoarchitektonische Charakteristika von PFm gefunden werden, wie zum Beispiel die sehr deutlich sichtbare Lamina IV und die im Gegensatz zu PF deutlich hellere Lamina V.

Die zytoarchitektonischen Kriterien von PFcm nach von Economo und Koskinas (1925) konnten ebenfalls nachvollzogen werden: große Pyramidenzellen in der tiefen Schicht III und eine ausgeprägte Säulenordnung der Zellen. Die Lokalisation von PFcm unterschied sich allerdings von der nach von Economo und Koskinas. In deren Karte lag PFcm kaudal der Sylvischen Fissur, am Übergang des Gyrus supramarginalis auf den Gyrus temporalis superior. PFcm fand sich in der vorliegenden Studie eher im kaudalen Anteil des parietalen Operculums und damit in der Tiefe der Sylvischen Fissur. Nur in einigen Hemisphären waren Teile von PFcm auf der freien Oberfläche am kaudalen Ende der Sylvischen Fissur zu sehen.

Im kaudalen Anteil des IPL haben von Economo und Koskinas nur ein Gebiet PG beschrieben. Die zytoarchitektonischen Kriterien waren: eine geringe kortikale Dicke, relativ schmale Laminae II und III, mittelgroße Pyramidenzellen in der tiefen Schicht III, eine breite und stark ausgeprägte Lamina IV und eine helle Schicht V. Diese Beschreibung deckte sich gut mit den Kriterien für PGa der vorliegenden Arbeit. Zusätzlich dazu wurde ein weiteres Areal, PGp, zytoarchitektonisch davon abgegrenzt.

Zusammenfassend haben auch von Economo und Koskinas zwei Hauptgebiete im IPL gefunden: PF rostral und PG kaudal. Die übrigen Gebiete (PFop, Pft, PFcm, PFm) waren ihrer Ansicht nach zytoarchitektonische Varianten des rostralen Hauptgebietes PF, wie bereits aus ihrer Namensgebung deutlich wird. In der vorliegenden Studie konnten zytoarchitektonisch eindeutig definierte Gebiete im IPL voneinander abgegrenzt und mit Hilfe des untersucherunabhängigen Analyseverfahrens bestätigt werden. Auch wenn sich einige der Gebiete in ihren zytoarchitektonischen Charakteristika mehr ähnelten als andere, ließen sich die einzelnen Gebiete sowohl untereinander als auch gegenüber umliegenden kortikalen Gebieten klar abgrenzen. Sie stellten keine Unterarten eines Hauptgebietes dar.

4.1.3 Vergleich mit weiteren zyto- und myeloarchitektonischen Karten

Eine weitere Karte des IPL wurde durch myeloarchitektonische Studien von Vogt und Vogt (1919) gefunden. Sie beschrieben drei Gebiete auf der freien Oberfläche des IPL (88, 89 und 90) und zwei weitere Gebiete im kaudalen Bereich des parietalen Operculums (73 und 74; s. Abb. 1B). Die Lokalisation von Areal 88, das sich zusätzlich bis in die rostralen Bereiche des parietalen Operculums erstreckt, stimmt weitgehend mit der Lokalisation der Areale Pft und PFop der vorliegenden Studie überein. Die Hauptregion des IPL nach Vogt und Vogt, das Areal 89, war auf der freien Oberfläche gelegen und damit am ehesten mit PF der vorliegenden Arbeit vergleichbar. Es reichte ebenso wie PF teilweise bis zum lateralen Rand des Operculum parietale. Das Areal 90 stimmte relativ gut mit dem Areal PG nach von Economo und Koskinas (1925) überein, was in der vorliegenden Arbeit den Arealen PGa und PGp entsprach. Ein mögliches Korrelat für das Areal PFcm dieser Arbeit könnte das Areal 74

und diejenigen Anteile des Areal 73 nach Vogt und Vogt sein, die im kaudalsten Bereich des Operculum parietale lagen und sich nicht bis auf die freie Oberfläche erstreckten.

Eine weitere Karte, basierend auf myeloarchitektonischen Untersuchungen, wurde von Batsch (1956) veröffentlicht. Diese hatte die gleiche Nomenklatur wie die Karte nach Vogt und Vogt und zeigte lediglich kleinere Abweichungen von deren Karte.

Gerhardt (1940) hatte ebenfalls eine der von Vogt und Vogt (1919) bzw. Batsch (1956) veröffentlichten Karten ähnliche kortikale Parzellierung gefunden, allerdings basierend auf zytoarchitektonischen Untersuchungen. Im Gegensatz zu Vogt und Vogt erstreckte sich ihr Areal 88 weiter auf die freie Oberfläche des IPL, aber nicht auf das Operculum parietale. Ihr Areal 74 lag größtenteils im parietalen Operculum, erstreckte sich aber zusätzlich auf die freie Oberfläche des IPL. Kaudal von Areal 88 lagen ihre Areale 89 und 90, die vergleichbar mit denen von Vogt und Vogt waren. Somit war die Karte des IPL in der vorliegenden Arbeit sowohl mit der Karte von Vogt und Vogt (1919) als auch der von Gerhardt (1940) vergleichbar.

Eine weitere zytoarchitektonisch basierte Karte wurde von Sarkissov et al. (1955) erstellt. Diese Karte folgte weitgehend der Karte nach Brodmann (1909) und griff deren Zweiteilung des IPL in ein rostrales und ein kaudales Gebiet (40 und 39) auf. Aber ähnlich wie von Economo und Koskinas (1925) beschrieben auch Sarkissov et al. mehrere Unterteilungen (s. Abb. 1E). Einige dieser Unterteilungen, wie zum Beispiel 40op oder 40p/40i, könnten mit den Arealen PFop bzw. PFm der vorliegenden Arbeit vergleichbar sein. Im Gegensatz dazu ließen sich die Unterteilungen des kaudalen IPL in 39, 39s und 39p nach Sarkissov et al. nicht eindeutig mit den kaudalen Arealen PGa und PGp der vorliegenden Studie vergleichen. Die Zytoarchitektonik der Areale 39s und 39p sei nach Sarkissov et al. vergleichbar mit der des Hauptgebietes 39, weise aber auch Ähnlichkeiten mit anderen umliegenden Gebieten auf. Da 39p nach Sarkissov et al. (1949) den kaudalsten Anteil des IPL darstellte, könnte 39p zumindest ein Teil von PGp der vorliegenden Studie sein. Die zytoarchitektonischen Kriterien stimmten allerdings nicht überein. Für 39s gibt es in der vorliegenden Arbeit kein Korrelat.

Die Unterschiede zwischen den "klassischen" Hirnkarten und der Karte des IPL in der vorliegenden Arbeit könnten darauf zurückzuführen sein, dass die architektonischen Grenzen in den "klassischen" Karten lediglich in einem (z.B. Brodmann 1909) oder in zwei Gehirnen (z.B. Sarkissov et al. 1955), teilweise sogar nur in einer Hemisphäre (z.B. Gerhardt 1940) definiert wurden. Außerdem erfolgte diese Definition alleine durch visuelle Inspektion von Seiten des jeweiligen Untersuchers. In der vorliegenden Arbeit hingegen wurde eine quantitative, statistisch testbare und untersucherunabhängige Herangehensweise gewählt. Durch die Kartierung des IPL in zehn Gehirnen wurde die interindividuelle Variabilität

umfassend berücksichtigt und in Form der Wahrscheinlichkeitskarten für die funktionelle Anwendung zugänglich gemacht.

4.2 Variabilität und Asymmetrien

4.2.1 Interindividuelle topographische Unterschiede

Die Topographie der IPL-Areale wurde im Hinblick auf interindividuelle Unterschiede untersucht und quantifiziert.

Die Makroanatomie des Gehirns, d.h. die Anordnung der Gyri und Sulci, und deren Beziehung zu kortikalen Gebieten verhalten sich unabhängig voneinander. Makroanatomische Anhaltspunkte im IPL erlaubten in einigen Fällen eine ungefähre Abschätzung der Lokalisation eines zytoarchitektonisch definierten Areals. Einige der IPL-Areale schienen bestimmte Nachbarareale und Sulci zu "bevorzugen". Die vier größeren IPL-Areale PF, PFm, PGa und PGp zum Beispiel erstreckten sich alle in den Sulcus intraparietalis, der dadurch die ungefähre dorsale Grenze des IPL markierte. Zwei anteriore Areale des Sulcus intraparietalis, hIP1 und hIP2 (Choi et al. 2006), grenzten häufig, aber nicht immer an die IPL-Areale PF, PFm und PGa. Da aber der Sulcus intraparietalis die dorsale Begrenzung des IPL darstellte, war zu erwarten, dass jedes der an diesen Sulcus grenzenden IPL-Areale mit mindestens einem Areal in diesem Sulcus eine gemeinsame Grenze aufwies. Diese Beobachtung impliziert, dass innerhalb des Sulcus intraparietalis, rostral, kaudal und ventral von hIP1 und hIP2 weitere Gebiete liegen müssen, die bis zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht zytoarchitektonisch untersucht wurden.

Die rostralen Gebiete des IPL, PFop, PFt, PF und PFcm grenzten alle an die Areale OP1-OP4 des sekundären somatosensorischen Kortex (SII; Eickhoff et al. 2006b,c). Die genauen Nachbarschaftsbeziehungen waren aber variabel. Während PFop an alle SII-Gebiete grenzte, hatte PF lediglich mit OP1 eine gemeinsame Grenze. PFt hingegen hatte konsistentere Grenzen mit BA 2 (Grefkes et al. 2001) als mit dem SII-Kortex, wodurch der IPL in den primären somatosensorischen Kortex auf dem Sulcus postcentralis übergang.

Die Sylvische Fissur stellte einen zuverlässigen Anhaltspunkt für die ventrale Begrenzung des IPL dar. PFop und PFcm lagen im Dach der Sylvischen Fissur. Ihre Ausdehnung dort war allerdings wiederum sehr variabel. Insgesamt aber grenzte keines der IPL-Areale an die Inselrinde, die weiter rostral lokalisiert war, oder erstreckte sich bis auf den Boden der Sylvischen Fissur.

Die kaudalen Areale PGa und PGp waren von kortikalen Gebieten umgeben, die bisher nicht näher zytoarchitektonisch untersucht wurden. PGp lag in enger Nachbarschaft zum extrastriären Areal hOc5 des sekundären visuellen Kortex (Malikovic et al. 2007), teilte mit diesem aber keine gemeinsame Grenze. Dazwischen befand sich mindestens ein weiteres,

zytoarchitektonisch bisher nicht charakterisiertes Areal. Insbesondere im ventralen Bereich befanden sich weitere kortikale Gebiete an der temporo-okzipito-parietalen Übergangszone und im okzipitalen Kortex. Nach Brodmann (1909) handelte es sich dabei um die Gebiete BA 37 und BA 19.

4.2.2 Wahrscheinlichkeitskarten und Variabilität

Um die oben beschriebene Variabilität in der Auswertung zu berücksichtigen, wurden Wahrscheinlichkeitskarten und maximale Wahrscheinlichkeitskarten (MPM) für jedes der sieben IPL-Areale berechnet. Durch die MPMs ergab sich eine nichtüberlappende vollständige Unterteilung des IPL, die die genaue anatomische Lokalisation funktioneller Daten ermöglicht.

Der IPL ist ein Assoziationsareal und erfüllt keine Primärfunktionen, wie der primäre motorische, visuelle, somatosensorische oder auditorische Kortex. Daraus ergab sich die Frage, ob sich die Wahrscheinlichkeitskarten des IPL von denen anderer kortikaler Areale unterscheiden. Es wäre zu vermuten, dass sekundäre und höhere kortikale Gebiete eine höhere räumliche Variabilität aufweisen als primäre Areale. In einer aktuellen Studie konnten Fischl et al. (2007) zeigen, dass höhere kortikale Gebiete tatsächlich eine größere Variabilität aufwiesen als primäre oder sekundäre. In ihrer Studie wurde versucht, das Fältelungsverhalten des Kortex, also das Verhalten der Gyri und Sulci, als Prädiktor für die Variabilität eines Areals heranzuziehen. Dabei zeigte sich, dass die Lokalisation primärer Funktionsareale durch das Fältelungsverhalten des Kortex am besten vorhersagbar war bei lediglich geringer Variabilität. Höhere kortikale Gebiete wiesen eine wesentlich ausgeprägtere Variabilität auf und waren deutlich schlechter aufgrund der kortikalen Fältelung vorhersagbar. Eine ähnliche Ansicht vertraten bereits Rademacher et al. (1993), die zwei verschiedene Arten von Variabilität definierten: Klasse 1 und Klasse 2 Variabilität. Variabilität der Klasse 1 ließ sich nicht anhand makroanatomischer Landmarken vorhersagen, während die Variabilität der Klasse 2 durch die makroanatomische Variabilität erklärbar war. Laut Rademacher et al. (1993) zeichneten sich insbesondere die primären kortikalen Areale durch eine Klasse 2 Variabilität aus, da diese Areale bevorzugt an relativ invarianten Sulci und Gyri lagen.

Andererseits ließe sich auch vermuten, dass die Variabilität von der Größe eines Areals abhängt. Kleinere Gebiete könnten einer größeren Streuung in ihrer exakten Lokalisation unterliegen und aufgrund dessen eine höhere Variabilität aufweisen als größere Gebiete.

Bei Betrachtung der Gruppe der IPL-Areale alleine, ohne Berücksichtigung anderer kortikaler Gebiete, scheint eher diese letzte Vermutung zuzutreffen. Die erste Begründung bezüglich der hierarchisch bedingten Variabilität entfiel für die IPL-Areale, da diese alle

gleichermaßen höhergeordnete Assoziationsgebiete darstellten. Die Klasse 2 Variabilität ließ sich bei den IPL-Arealen ebenfalls nicht beobachten, was die These von Rademacher et al. (1993) bestätigte. Die kleineren IPL-Gebiete, insbesondere PFop und PFcm, wiesen eine höhere Variabilität auf als die größeren.

Im Vergleich mit den Wahrscheinlichkeitskarten anderer Gebiete schien allerdings eine Kombination beider Erklärungsansätze weiterzuführen. Kleinere kortikale Gebiete, wie die intraparietalen Areale hIP1 und hIP2 (Choi et al. 2006) und das extrastriäre Areal hOc5 (Malikovic et al. 2007), die zudem höhergeordnete Gebiete darstellten, waren deutlich variabler als primäre oder sekundäre Areale. Viele dieser primären oder sekundären Areale waren zusätzlich aber auch größer als die intraparietalen oder extrastriären Areale. Verglichen mit diesen Wahrscheinlichkeitskarten zeigten die Karten der IPL-Areale eine mäßig ausgeprägte Variabilität. Sie ähnelten hierbei am ehesten denen des primären (Geyer et al. 2000; Grefkes et al. 2001) und sekundären somatosensorischen Kortex (Eickhoff et al. 2006b) und denen des primären und sekundären visuellen Kortex (Amunts et al. 2000; Rottschy et al. 2007). Dies traf insbesondere auf die größeren IPL-Gebiete PF, PFm, PGa und PGp zu. Im Gegensatz dazu unterschieden sie sich deutlich von den Wahrscheinlichkeitskarten der allokortikalen Gebiete wie Amygdala, Hippocampus und Regio entorhinalis, die eine deutlich größere Anzahl an Voxeln mit Wahrscheinlichkeiten von 90% oder 100% aufwiesen (Amunts et al. 2005).

Da alle IPL-Areale höhergeordnete kortikale Gebiete darstellen, könnte die mäßig ausgeprägte Variabilität der größeren Areale auf ihre Größe und ihre Lage auf der freien Oberfläche des IPL zurückzuführen gewesen sein. Die Sylvische Fissur und der Sulcus intraparietalis stellten dabei über verschiedene Gehirne sehr stabile Orientierungshilfen dar, die die Gyri supramarginalis und angularis in dorso-ventraler Richtung klar begrenzten. Lediglich Variabilitäten in der Größe dieser Gyri trugen hier in deutlichem Maß zu der Variabilität bei. Die Klasse 1 Variabilität hatte in den IPL-Arealen somit eine wesentlich größere Bedeutung als die Klasse 2 Variabilität, da die Variabilität nicht anhand makroanatomischer Landmarken vorhersagbar war (vgl. Rademacher et al. 1993).

4.2.3 Volumetrische Seiten- und Geschlechtsasymmetrien

Die volumetrischen Daten wurden im Hinblick auf Seiten- und Geschlechtsasymmetrien untersucht. Die Ergebnisse lassen sich unter zwei Gesichtspunkten diskutieren: anatomisch und funktionell.

Es wurde schon einmal eine zytoarchitektonisch basierte Volumenanalyse verschiedener Areale des IPL durchgeführt. Eidelberg und Galaburda (1984) grenzten vier zytoarchitektonisch unterschiedliche Gebiete auf der freien Oberfläche des IPL voneinander ab. Diese waren rostro-kaudal angeordnet: PF (entspricht ungefähr BA 40), PFG (Übergang

zwischen rostralem (BA 40) und kaudalem (BA 39) IPL), PG (entsprach ungefähr BA 39) und OPG (Übergang zum Okzipitallappen). Sie haben die Volumina der beiden kaudalen Areale PG und OPG in einer Stichprobe von acht Gehirnen auf Seitenunterschiede hin untersucht. Hierbei wurden keine signifikanten interhemisphärischen Unterschiede gefunden. Topographisch ließen sich diese beiden untersuchten Gebiete den Arealen PGa und PGp der vorliegenden Arbeit zuordnen, für die ebenfalls keine signifikanten volumetrischen Asymmetrien zugunsten der linken oder rechten Hemisphäre gefunden wurden. Die beiden anderen Areale der Studie von Eidelberg und Galaburda, PF und PFG, wurden nicht weiter untersucht. Diese Gebiete entsprachen topographisch etwa den Arealen PFt, PF und PFM der vorliegenden Studie, für die ebenfalls keine signifikanten Seitenunterschiede in den Volumina gefunden wurden.

Die ebenfalls zytoarchitektonisch basierte Volumenanalyse von Eidelberg und Galaburda unterstützt somit die entsprechenden Ergebnisse dieser Arbeit. Zusätzlich konnte in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden, dass die rostralen IPL-Areale ebenfalls keine interhemisphärischen Volumenasymmetrien aufweisen. Geschlechtsunterschiede wurden in der Arbeit von Eidelberg und Galaburda nicht untersucht.

Aus funktioneller Sicht lassen sich sowohl die Seiten- als auch die Geschlechtsunterschiede näher betrachten. In der vorliegenden Studie wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen linker und rechter Hemisphäre gefunden. Im Hinblick auf Geschlechtsunterschiede wurde ein signifikantes Ergebnis gefunden: Das Areal PFcm war in männlichen Gehirnen signifikant größer als in weiblichen. Dieser Größenunterschied ging deutlich über den aufgrund der natürlichen Größenunterschiede zwischen männlichen und weiblichen Gehirnen zu erwartenden Effekt hinaus. Diese Geschlechtsasymmetrie könnte funktionell relevant sein. PFcm befand sich im kaudalen Anteil der Sylvischen Fissur und damit im Bereich des Wernicke-Areals und somit der Sprachverarbeitung. In klinischen Studien wurde gezeigt, dass Störungen (z.B. durch Apoplex oder dementiell bedingt) zu Arten von sensorischer und primär progressiver Aphasie führten. Häufig war die linke Hemisphäre betroffen und verursachte die Sprachausfälle, da bei den meisten Menschen das gesamte Sprachsystem größtenteils links-lateralisiert war (vgl. z.B. Amici et al. 2006; David et al. 2006; Gorno-Tempini et al. 2004; Mesulam 2001; Ojemann 1979).

Die Ergebnisse funktioneller Bildgebungsexperimente waren bezüglich Geschlechtsunterschieden in dieser perisylvischen Region widersprüchlich. Einige Studien berichteten von solchen Asymmetrien. Beispielsweise zeigten Männer ausgedehntere Läsionen in diesem posterioren Sprachgebiet als Frauen (Lang und Moser 2003), oder Frauen mit primär progressiver Aphasie waren stärker in ihrer Sprachproduktion beeinträchtigt als Männer (Rogalski et al. 2007). Eine vergleichbare Beobachtung wurde bei Schlaganfallpatienten mit Läsionen in der perisylvischen Region beobachtet, bei denen

Frauen häufiger Sprachprobleme zeigten als Männer (Di Carlo et al. 2003). In anderen Studien, besonders an aphasischen Patienten, wurden keine derartigen Geschlechtsasymmetrien beschrieben (vgl. z.B. Godefroy et al. 2002; Pedersen et al. 2004). Die beschriebenen funktionellen Geschlechtsunterschiede könnten unter anderem durch die in dieser Arbeit gefundene Asymmetrie des Areals PFcm erklärbar sein. Aufgrund der allerdings widersprüchlichen Datenlage ließ sich keine eindeutige Aussage bezüglich der Beziehung zwischen Struktur und Funktion, besonders im Hinblick auf Geschlechtsunterschiede, treffen. Mit Hilfe der Wahrscheinlichkeitskarten des Areals PFcm und der anderen IPL-Areale könnte diese Fragestellung in zukünftigen funktionellen Studien weiter untersucht werden.

Neben diesen Asymmetrien in den Arealen, in denen Sprachfunktionen prozessiert werden, sind weitere funktionelle Asymmetrien im IPL bekannt. Diese betreffen beispielsweise die Lateralisation räumlicher und motorischer Aufmerksamkeitsprozesse und Planungsaufgaben (vgl. z.B. Astafiev et al. 2003; Corbetta and Shulman 2002; Hesse et al. 2006; Rushworth et al. 2001a,b) sowie des Mirror-neuron-Systems (vgl. z.B. Aziz-Zadeh et al. 2006; Muhlau et al. 2005; Gazzola et al. 2006, 2007; Iacoboni 2006; Iacoboni und Dapretto 2006). Das Mirror-neuron-System stellt ein Netzwerk von Neuronen dar, die es ermöglichen, beobachtete Handlungen auszuführen. Der IPL stellt hierbei lediglich einen Teil dieses Netzwerks dar. Für diese funktionellen Lateralisierungen ließ sich in der vorliegenden Arbeit auf zytoarchitektonischer Basis kein anatomisches Korrelat finden. Möglicherweise sind diese Asymmetrien durch die Zugehörigkeit der verschiedenen Areale zu unterschiedlichen kortikalen Netzwerken bedingt. Wenn die Netzwerke größtenteils lateralisiert sind, könnte sich daraus die Lateralisation der entsprechenden Funktionen in den IPL-Arealen ergeben. Diese Fragestellung könnte in Zukunft mit Hilfe der Wahrscheinlichkeitskarten der IPL-Areale in weiteren funktionellen und Konnektivitätsstudien näher untersucht werden. Erste Hinweise auf derartige Struktur-Funktions-Beziehungen gibt die Auswertung der rezeptorarchitektonischen Kartierung (s.u.).

4.3 Vergleich mit IPL-Karten des Makaken

Um weitere Hinweise auf die Funktionen der einzelnen IPL-Areale zu erhalten, eignete sich der Vergleich mit dem IPL des Makaken. Beim Makaken gab es bereits wesentlich genauere Analysen der Struktur-Funktions-Beziehungen im IPL, wie bereits oben in der Einleitung ausführlich erläutert wurde. Auch wenn in der vorliegenden Arbeit keine vergleichende Studie über die verschiedenen Spezies hinweg vorgenommen wurde, ließen sich anhand bereits veröffentlichter Studien am Makaken erste morphologische Vergleiche vornehmen.

Wie bereits in der Einleitung erläutert, stellte sich beim Vergleich zweier Spezies, die einen gemeinsamen Vorfahren haben, die Frage nach homologen Arealen. Diese Frage ließe sich abschließend nur mit Hilfe funktioneller Studien, die ein vergleichbares Paradigma in beiden Spezies verwenden, beantworten. Anhand topographischer und morphologischer Ähnlichkeitsaspekte ließen sich allerdings bereits Hinweise auf Kandidaten solcher homologer Areale finden. Bei diesem Vergleich musste zusätzlich berücksichtigt werden, dass zytoarchitektonische Muster zwischen verschiedenen Spezies nur ungenau miteinander verglichen werden konnten. Einflussfaktoren wie unterschiedliche Kortexbreite, unterschiedliches Fältelungsverhalten des Kortex mit teilweise verschiedenen Sulci und Gyri und unterschiedliche Zellgröße und -form waren hierbei relevant.

Unter Berücksichtigung dieser Einschränkungen ließen sich Ähnlichkeiten zwischen dem IPL des Affen und dem des Menschen finden. Beispielhaft soll diese Homologieanalyse anhand des Hauptareals des rostralen IPL beim Menschen, PF, beschrieben werden. Das gleichnamige Areal PF beim Makaken stellte eine mögliche Homologie zum menschlichen PF dar: beide Areale befanden sich auf der freien Oberfläche unmittelbar rostral des Übergangsbereichs PFM beim Menschen bzw. PFG beim Makaken. In beiden PF war eine säulenförmige Anordnung der Pyramidenzellen in den Schichten III-VI erkennbar. Lamina III wies in beiden Fällen eine von der Oberfläche zur Tiefe stetig zunehmende Pyramidenzellgröße auf. Lamina IV ließ sich in beiden Spezies nicht scharf von Lamina III abgrenzen. Unterschiede wurden in Lamina V ersichtlich, die im Makaken-PF dünn und zellarm war (vgl. z.B. Gregoriou et al. 2006; Rozzi et al. 2006), während sie im menschlichen Gehirn weitaus dichter stehende mittelgroße Pyramidenzellen aufwies (s.o.; Caspers et al. 2006). Beim Makaken war außerdem Lamina VI wesentlich ausgeprägter und ließ sich in eine obere Lamina VIa und eine untere Lamina VIb unterteilen (vgl. z.B. Gregoriou et al. 2006; Rozzi et al. 2006). Topographisch ergab sich ein weiterer Unterschied zwischen den beiden Spezies: das Areal PF im Makaken grenzte rostral an BA 2 (vgl. z.B. Gregoriou et al. 2006; Pandya und Seltzer 1982; Rozzi et al. 2006). Im menschlichen IPL lag zwischen PF und BA 2 (Grefkes et al. 2001) ein weiteres zytoarchitektonisch unterschiedliches Areal, PFt. Da beim Makaken das Areal PF das am weitesten rostral liegende Areal auf der freien Oberfläche darstellte, schien mit dem Areal PFt beim Menschen ein zusätzliches Areal auf der freien Oberfläche im rostralen IPL-Anteil vorhanden zu sein. Die Bedeutung dieses Unterschieds ließe sich möglicherweise in zukünftigen vergleichenden Studien zwischen Makake und Mensch eruieren.

Beim Vergleich zytoarchitektonischer Kriterien zwischen verschiedenen Spezies wurden sowohl Ähnlichkeiten als auch Unterschiede gefunden. In vergleichbarer Weise wie für das Areal PF ließen sich anhand zytoarchitektonischer und makroanatomisch-topographischer Ähnlichkeiten weitere Kandidaten homologer Areale zwischen Mensch- und

Makaken-IPL vermuten: Kaudal von PF lag beim Makaken das Areal PFG, das den Übergang vom rostralen zum kaudalen IPL darstellte. Topographisch vergleichbar fand sich beim Menschen das Areal PFM, ebenfalls eine Art Übergangsareal zwischen rostralem und kaudalem IPL. In beiden Spezies fanden sich zytoarchitektonisch sowohl Kriterien der rostralen als auch der kaudalen IPL-Areale (vgl. z.B. Gregoriou et al. 2006; Rozzi et al. 2006; s.o.). Im kaudalen IPL fanden sich in beiden Spezies zwei Areale, beim Makaken PG und Opt und beim Menschen PGa und PGp. Von ihrer Lokalisation und den zytoarchitektonischen Kriterien stellten PG und PGa bzw. PGp und Opt jeweils weitere mögliche homologe Arealpaare dar. Des Weiteren gab es in beiden Spezies zwei kleinere ventrale Areale, PFop und PGop beim Makaken bzw. PFop und PFCm beim Menschen. Auch diese ließen sich makroanatomisch einander zuordnen.

Durch diesen Vergleich ließen sich lediglich Kandidaten homologer Areale identifizieren. Eine endgültige Aussage diesbezüglich wäre nur mit Hilfe vergleichender funktioneller Studien möglich. Anhand derartiger Homologien wären Rückschlüsse auf die Funktionen der menschlichen IPL-Areale möglich. Zudem könnten entwicklungsgeschichtliche Fragen, beispielsweise welche Unterschiede sich in der Entwicklung vom Affen zum Menschen ergeben haben, untersucht werden. Es wäre zu vermuten, dass korrespondierende Areale der verschiedenen Spezies auch vergleichbare Funktionen ausüben. Diese Hypothese wurde bereits in verschiedenen funktionellen Bildgebungsexperimenten parietaler Funktionen gezeigt (Bremmer et al. 2001; Grefkes et al. 2002; Eickhoff et al. 2006d). Beispielsweise testeten Bremmer et al. (2001) polymodale Bewegungsverarbeitung beim Menschen, indem sie ein vergleichbares Paradigma benutzten, wie es zuvor bereits bei Affenstudien verwendet wurde (Bremmer et al. 1997, 2000). Den Probanden wurden sich bewegende visuelle, taktile und auditorische Stimuli dargeboten. Währenddessen wurden Aktivierungen in der Tiefe des Sulcus intraparietalis, des ventralen prämotorischen und des lateralen inferioren postzentralen Kortex beobachtet. Daraus wurde der Homologieschluss zwischen dem aktivierten Areal im menschlichen IPS und dem Areal VIP beim Makaken gezogen. Auch wenn die Frage nach der Homologie anhand dieses Experiments alleine nicht abschließend beantwortet werden konnte, da neben der Funktion keine strukturellen Vergleiche durchführbar waren, konnte zumindest ein Kandidat für eine derartige Homologie im Sulcus intraparietalis zwischen Makake und Mensch identifiziert werden. Diese Homologievermutung wird durch die korrespondierende Lokalisation im ventralen IPS und die Architektur dieser Areale weiter bestärkt (vgl. z.B. Cavada 2001; Choi et al. 2006; Matelli und Luppino 2004).

Es wurde deutlich, dass der Vergleich zwischen verschiedenen Spezies bezüglich homologer Areale die Integration unterschiedlichster Untersuchungsverfahren erfordert. Wurden lediglich strukturelle Aspekte betrachtet, blieben funktionelle Informationen

unberücksichtigt, wodurch letztlich der Begriff „Homologie“ nicht vollständig ausgefüllt war. Wurde hingegen nur die Funktion betrachtet, war es nicht möglich, eine eindeutige Zuordnung zwischen Funktion und Struktur zu finden.

Das Problem, ob möglicherweise unterschiedliche kortikale Areale vergleichbare Funktionen in den verschiedenen Spezies ausüben oder ob tatsächlich homologe Areale vorliegen, lässt sich auf Basis funktioneller Untersuchungen alleine nicht beantworten. Diese enge Korrelation zwischen Struktur und Funktion unterstreicht zusätzlich die Bedeutung der untersucherunabhängigen Kartierung des menschlichen IPL. Mit Hilfe der Wahrscheinlichkeitskarten ließen sich Aktivierungen in funktionell vergleichbaren Paradigmen zwischen Mensch und Affe strukturell exakt im menschlichen Gehirn lokalisieren. Unter Rückgriff auf die Zytoarchitektonik könnten die potentiell homologen Areale miteinander verglichen werden, um eine weitestgehende Sicherheit bezüglich der Homologie eines Areals in verschiedenen Spezies zu erhalten.

4.4 Rezeptorarchitektonik

In der vorliegenden Arbeit konnten sieben rezeptorarchitektonisch unterschiedliche Areale im menschlichen IPL abgegrenzt werden. Für diese Analyse wurden 16 verschiedene Rezeptoren verwendet, um Grenzen zwischen den IPL-Arealen möglichst genau zu detektieren. Nicht jeder Rezeptor zeigte jede Grenze, da sich die verschiedenen IPL-Areale nicht in jedem Transmitterrezeptorsystem voneinander unterschieden. Durch Verwendung vieler verschiedener Rezeptoren wurde jede Grenze allerdings in einer großen Anzahl von Rezeptoren gefunden.

Die Studienlage zu rezeptorautoradiographischen Untersuchungen am Menschen, insbesondere des menschlichen Parietallappens, ist nicht sehr umfangreich. Zudem wurden in diesen Studien häufig lediglich einzelne Transmitterrezeptorsysteme betrachtet. Um Struktur-Funktions-Beziehungen beurteilen zu können, ist es aber notwendig, verschiedene Transmitterrezeptorsysteme zu betrachten. Insbesondere Ko-Distributionen verschiedener Rezeptoren geben Hinweise auf das Zusammenspiel dieser Rezeptoren im Hinblick auf mögliche Funktionen.

Die vorliegende Arbeit zeigt erstmalig eine umfassende rezeptorautoradiographische Untersuchung des menschlichen IPL unter Berücksichtigung verschiedener Transmitterrezeptorsysteme. Dadurch ergeben sich erste Hinweise auf Struktur-Funktions-Beziehungen.

4.4.3 Verschiedene Neurotransmittersysteme

Von den genannten rezeptorautoradiographischen Studien am Menschen, die den IPL einschlossen, war die von Zilles und Palomero-Gallagher (2001) eine recht umfassende, in der mehrere Transmitterrezeptorsysteme untersucht wurden. Hier zeigten sich für AMPA-, KAINAT- und M_2 -Rezeptoren bereits erste Hinweise auf eine weitergehende Unterteilung des IPL als lediglich in BA 40 rostral und BA 39 kaudal. Der Rezeptor-Fingerprint, der aus den Rezeptordichten des IPL ohne weitere Unterscheidung verschiedener Areale erstellt wurde, machte deutlich, dass sich die Rezeptorarchitektur des IPL stark von derjenigen primärer Areale unterschied. Der Fingerprint wies hingegen starke Ähnlichkeit mit dem des superioren Parietallappens auf. Die vorliegende Arbeit konnte diese Befunde erweitern. Die Differenzierung in die sieben rezeptorarchitektonisch unterschiedlichen IPL-Areale konnte an 13 weiteren Rezeptoren bestätigt werden. Die Fingerprints der Areale zeigten zwar Gemeinsamkeiten untereinander auf, wodurch sie sich als Areale des IPL charakterisieren ließen. Es wurden aber auch deutliche Unterschiede, besonders im Nikotin-, D_1 -, α_2 -, M_2 -, M_3 - und KAINAT-Rezeptor, gefunden, durch die sich die eindeutige Aufteilung in die sieben IPL-Areale ergab.

Das adenosinerge Transmitterrezeptorsystem wurde bereits in in-vivo Studien am Menschen untersucht. Bauer et al. (2003) beispielsweise untersuchten die Verteilung des A_1 -Rezeptors im gesamten Kortex und in subkortikalen Strukturen. Die Gesamtverteilung war in allen neokortikalen Gebieten sehr ähnlich und über alle Schichten recht homogen. Allerdings wurden der Parietallappen und die anderen Gebiete lediglich als einheitliche Strukturen ohne weitere Unterteilungen betrachtet. Diese Werte konnten demnach nur als Mittelwerte verstanden werden. In der vorliegenden Untersuchung wurden insbesondere anhand des A_1 -Rezeptors deutliche Unterschiede zwischen rostralem und kaudalem IPL herausgearbeitet. Zudem trug der A_1 -Rezeptor erheblich zur Unterscheidung der drei Cluster bei. Die Rezeptordichten dieser Arbeit waren für den A_1 -Rezeptor niedriger als in der in-vivo Studie von Bauer et al. (2003). Dabei war allerdings der Unterschied zwischen in-vivo Studie (Bauer et al. 2003) und post-mortem Studie (vorliegende Arbeit) zu berücksichtigen, da die Bindungsfähigkeit des Hirngewebes für Liganden nach dem Tod stark abnimmt und erheblich von der post-mortem Zeit abhängt. Zudem wurde in der vorliegenden Arbeit der Ligand $[^3H]$ -DPCPX zur Markierung der A_1 -Rezeptoren verwendet, während Bauer et al. (2003) $[^{18}F]$ -CPFPX verwendeten, woraus sich ein weiterer Unterschied hinsichtlich der Rezeptordichten ergeben haben könnte.

In einer post-mortem Studie fanden Svenningsson et al. (1997) ebenfalls eine recht homogene Verteilung der adenosinergen A_1 -Rezeptoren im parietalen Kortex des Menschen. Auch hier wurde allerdings keine weitere Unterteilung des IPL vorgenommen. Im Vergleich dieser Studie mit der vorliegenden Arbeit ergab sich ein ähnlicher Unterschied hinsichtlich

der A₁-Rezeptorverteilung, wie er bereits bei der Studie von Bauer et al. (2003) beschrieben wurde.

Eine in-vitro Studie von Sihver et al. (1998) untersuchte die Verteilung der nikotinischen Rezeptoren im Kortex. Sie fanden im kaudalen IPL unter anderem höhere mittlere Rezeptordichten als im rostralen IPL. Für die Inkubation wurde der gleiche Ligand zur Darstellung der nikotinischen Rezeptoren wie in der vorliegenden Arbeit verwendet ([³H]-Epibatidin). Die Ergebnisse von Sihver et al. (1998) stimmen somit mit den Daten dieser Arbeit überein. Zusätzlich zeigte sich in der vorliegenden Arbeit eine weitere Unterteilung des rostralen IPL (BA 40) anhand der Nikotin-Rezeptoren in einen rostralen Teil (Areale PFop, PFt, PFcm) mit niedrigeren Konzentrationen und einen kaudaleren Teil (Areale PF, PFm) mit etwas höheren Konzentrationen.

Pazos et al. (1987) untersuchten in zwei Studien die serotonergen 5-HT₂-Rezeptoren. Sie beschrieben hohe Konzentrationen der 5-HT₂-Rezeptoren in den Laminae III und V im parietalen Kortex. Es wurde allerdings keine weitere Unterteilung des Parietallappens vorgenommen. In der vorliegenden Arbeit bestätigte sich diese Beobachtung vorwiegend für die rostralen IPL-Areale PFop, PFt, PFcm und PF, während in allen Schichten der kaudaleren Areale PFm, PGa und PGp eher niedrige Rezeptorkonzentrationen vorherrschten. Durch die Unterteilung des IPL in architektonisch unterschiedliche Gebiete konnten die Ergebnisse von Pazos et al. (1987) somit erweitert werden.

Am Affen sind ebenfalls rezeptorautoradiographische Studien im IPL durchgeführt worden. Geyer et al. (2005) beispielsweise untersuchten den serotonergen 5-HT_{1A}-Rezeptor in den IPL-Arealen PF, PFG und PG beim Makaken. Hierbei zeigten sich in den IPL-Arealen im Gegensatz zu den umliegenden Gebieten in den infragranulären Schichten deutlich höhere Rezeptorkonzentrationen. Dieses Ergebnis fand sich in der vorliegenden Arbeit ebenfalls für die größeren IPL-Areale auf der freien Oberfläche, insbesondere PF, PGa und PGp. Anhand des serotonergen 5-HT_{1A}-Rezeptors ließ sich somit eine rezeptorarchitektonische Ähnlichkeit zwischen dem IPL des Menschen und dem des Makaken feststellen.

Eine weitere Studie von Lidow et al. (1991) konnte zeigen, dass die dopaminergen D₁-Rezeptoren im IPL des Makaken in den supragranulären Schichten eine etwas höhere Konzentration aufwiesen als in den infragranulären Schichten. Hierbei wurde allerdings keine weitere Unterteilung des IPL betrachtet. Die Bestimmung erfolgte anhand des Brodmann Areals 7. Beim Menschen wurde in der vorliegenden Arbeit insbesondere im rostralen IPL eine deutliche Abnahme der Konzentration der D₁-Rezeptoren in den infragranulären Schichten beobachtet. Lediglich das kaudalste IPL-Areal PGp zeigte in allen Schichten außer der Lamina VI ähnlich hohe Rezeptorkonzentrationen. Die Rezeptorarchitektonik des IPL des Makaken und des Menschen ähneln sich somit auch im dopaminergen D₁-Rezeptor.

Diese Ergebnisse beim Makaken unterstützen die Ähnlichkeiten, die sich anhand der zytoarchitektonischen Kriterien finden ließen. Durch weitere rezeptorarchitektonische Untersuchungen am Makaken unter Berücksichtigung anderer Transmitterrezeptorsysteme könnte somit die Theorie der homologen Areale (s.o.) zwischen Affe und Mensch zusätzliche Unterstützung erfahren.

Zusammenfassend kann somit festgestellt werden, dass die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit in Übereinstimmung mit bisherigen Publikationen stehen. Für einige Rezeptoren konnten die bekannten Ergebnisse durch die Unterteilung des IPL in sieben architektonisch unterschiedliche Gebiete erweitert werden. Zusätzlich konnte diese Arbeit die Rezeptorarchitektur weiterer Transmitterrezeptorsysteme herausarbeiten und damit ein umfassendes rezeptorarchitektonisches Bild des menschlichen IPL aufzeigen.

4.4.2 Hinweise auf Struktur-Funktions-Beziehungen

Die mittleren Rezeptordichten der sieben Areale wurden in einer Clusteranalyse und einer Multidimensional Scaling-Analyse hinsichtlich ihrer Ähnlichkeiten untereinander beurteilt. Beide Verfahren zeigten eine Einteilung der IPL-Areale in drei Gruppen: eine rostrale Gruppe, bestehend aus den Arealen PFop, PFt und PFcm, eine mittlere Gruppe aus den Arealen PF und PFm und eine kaudale Gruppe aus den Arealen PGa und PGp. Die rostrale und die mittlere Gruppe waren dabei untereinander ähnlicher als sie der kaudalen Gruppe ähnelten. Dadurch konnte eine zusätzliche Unterteilung des rostralen IPL in zwei Arealgruppen gezeigt werden.

Die unterschiedliche Ausstattung der Areale mit den verschiedenen Rezeptoren lässt auf Unterschiede in der Funktion schließen (Zilles und Palomero-Gallagher 2001). Vor dem Hintergrund der in der Clusteranalyse festgestellten Dreiteilung des IPL lassen sich bereits erste Vermutungen über eine mögliche Zuordnung der IPL-Areale zu verschiedenen Funktionen anstellen.

Ein den rostralen IPL beinhaltendes Netzwerk kortikaler Regionen ist das System der Mirror neurons. Diese „Spiegelneurone“ spielen eine wichtige Rolle bei der Umsetzung beobachteter Handlungen in eigene Aktionen. Neben frontalen Regionen bezieht dieses Netzwerk insbesondere den linksseitigen rostralen IPL mit ein (vgl. z.B. Aziz-Zadeh et al. 2006; Muhlau et al. 2005; Gazzola et al. 2006, 2007; Iacoboni 2006; Iacoboni und Dapretto 2006). Anhand der Clusteranalyse schienen somit insbesondere die am weitesten rostral gelegenen Areale PFop, PFt und PFcm Kandidaten für die Beteiligung an diesem Netzwerk zu sein.

Der kaudale IPL ist funktionell ebenfalls lateralisiert. Vorwiegend rechtsseitig werden räumliche Aufmerksamkeitsprozesse verarbeitet (vgl. z.B. Rushworth 2001a; Corbetta und Shulman 2002), während vor allem linksseitig ein Teil des Sprachnetzwerkes lokalisiert ist

(vgl. z.B. Binder et al. 2003; Newman und Twieg 2001; Price 2000; Raettig und Kotz 2008). In der Clusteranalyse waren die kaudalen IPL-Areale PGa und PGp klar von den Arealen des rostralen IPL abgrenzbar. Die Rezeptor-Fingerprints dieser Areale unterschieden sich sehr deutlich von denen der rostralen Gebiete. Es wäre zu vermuten, dass PGa und PGp in die Verarbeitung der genannten Funktionen involviert sind.

Der mittlere Bereich des IPL auf der freien Oberfläche wird insbesondere durch motorische Aufmerksamkeits- und Planungsaufgaben aktiviert (vgl. z.B. Astafiev et al. 2003; Hesse et al. 2006; Rushworth et al. 2001a,b). Aufgrund der Clusteranalyse wären die Areale PF und PFM möglicherweise an derartigen Aufgaben beteiligt.

An den verschiedenen Funktionen des IPL zeigt sich, dass sehr häufig die areale Beteiligung an kortikalen Netzwerken eine entscheidende Rolle spielt. In der multivariaten Diskriminanzanalyse der laminären Rezeptordichten wurde in dieser Arbeit die Lamina II / III als trennschärfste Schicht ermittelt. Sie trug somit am meisten zur Unterscheidung zwischen den drei Arealgruppen bei. Aus verschiedenen Studien ist bekannt, dass die supragranulären Schichten reich an dendritischen Fortsätzen von Pyramidenzellen sind. In diesen Schichten finden bevorzugt kortiko-kortikale Interaktionen statt (Colby et al. 1988; Dehay et al. 1988; Holthoff et al. 2007; Lidow et al. 1989; Medalla und Barbas 2006; Morecraft et al. 2004), während Lamina IV insbesondere thalamische Inputs und damit Informationen aus den Sinnesorganen erhält (vgl. z.B. Giguere und Goldman-Rakic 1988; Medalla und Barbas 2006; Zilles 1990). Insbesondere sensorische Primärareale weisen eine deutlich entwickelte Lamina IV auf.

Im Gegensatz dazu unterschieden sich die sieben IPL-Areale gerade in den supragranulären Schichten am stärksten voneinander. In Studien am Affen wurde für die IPL-Areale ebenfalls beobachtet, dass der Hauptteil der Inputs in den supragranulären Schichten endet (vgl. z.B. Neal et al. 1987, 1990a,b; Zhong und Rockland 2003). Die IPL-Gebiete unterscheiden sich somit deutlich von primären kortikalen Gebieten. Dieses Ergebnis stellt erneut die Funktion des IPL als Assoziationsgebiet heraus. Die Inputs des IPL kommen anscheinend vorwiegend aus anderen kortikalen Gebieten, wodurch deren unterschiedliche Informationen miteinander kombiniert werden können. Anhand der Unterschiede in der Lamina II / III wird die Vermutung bestärkt, dass die verschiedenen IPL-Areale in unterschiedliche kortikale Netzwerke involviert sind. Abschließend lässt sich diese Frage auf der Basis rezeptorautoradiographischer Untersuchungen alleine allerdings nicht beantworten, da die Bedeutung der einzelnen Transmitterrezeptorsysteme noch nicht vollständig verstanden ist. Um Aussagen über funktionelle Konnektivität zu treffen, könnten Konnektivitätsstudien, beispielsweise mit dem Verfahren des Diffusion Tensor Imaging (DTI), durchgeführt werden.

Die Hinweise auf funktionelle Ähnlichkeiten können vor dem Hintergrund der Gesamtclusteranalyse unter Einbeziehung verschiedenster kortikaler Areale (Abb. 35) noch erweitert werden. Die rostralen IPL-Areale PPop, PFt und PFcm zeigten die stärkste Ähnlichkeit mit den rostralen SPL-Arealen 5l und 5m (Scheperjans et al. 2005a,b) sowie mit der somatosensorischen BA 2 (Grefkes et al. 2001). Die drei letztgenannten Areale ähneln sich stark in ihrer Funktion. Sie sind alle an der Verarbeitung somatosensorischer Inputs beteiligt wie beispielsweise taktile Objekterkennung und Erkennung der Oberfläche von 3D-Objekten (vgl. z.B. Allison et al. 1996; Bodegard et al. 2001). Aufgrund der Ähnlichkeit in der Rezeptorarchitektur könnten die rostralen IPL-Areale somit ebenfalls in die Verarbeitung höherer somatosensorischer Aufgaben involviert sein. In der Studie von Bodegard et al. (2001) zeigte sich zudem eine ausgeprägte Aktivierung im rostralen IPL, die diese Vermutung zusätzlich unterstützt.

Die mittleren IPL-Areale PF und PFm zeigten die größte rezeptorarchitektonische Ähnlichkeit mit den Arealen des primären somatosensorischen Kortex 3a und 1 (Geyer et al. 1999). Diese Areale wurden bei Affen vorwiegend von propriozeptiven Informationen aus tiefen Muskelrezeptoren aktiviert und reagierten auf Bewegung (vgl. z.B. Kaas 1993; Kalaska et al. 1990; Mountcastle et al. 1975; Wise und Tanji 1981). Ähnliche Ergebnisse zeigten sich auch in funktionellen Studien am Menschen (vgl. z.B. Gelnar et al. 1998; Kurth et al. 2000; McGlone et al. 2002). Neben den motorischen Aufmerksamkeits- und Planungsaufgaben (s.o.) könnten die IPL-Areale PF und PFm ebenso wie die rostrale Arealgruppe PPop, PFt und PFcm an der Verarbeitung höherer somatosensorischer Inputs beteiligt sein.

Die kaudalen IPL-Areale ähnelten rezeptorarchitektonisch am meisten den kaudalen SPL-Arealen 7ma, 7mp, 7la und 7lp (Scheperjans et al. 2005a,b). Der kaudale SPL ist funktionell insbesondere an räumlichen Wahrnehmungs- und Erinnerungsprozessen beteiligt (vgl. z.B. Harris und Miniussi 2003; Haxby et al. 1991; Vingerhoets et al. 2002). Weiterhin scheint der kaudale SPL, ebenso wie der kaudale IPL, in die Integration visuomotorischer Aufgaben involviert zu sein (vgl. z.B. Chapman et al. 2002; Fink et al. 1999; Grafton et al. 1992; Iacoboni und Zaidel 2004; Weiss et al. 2003). Durch die Gruppierung dieser kaudalen parietalen Areale mit den Arealen des visuellen Kortex in der Gesamtclusteranalyse wird die Vermutung, dass in diesen kaudalen Arealen die Verarbeitung visueller Informationen eine Rolle spielt, zusätzlich erhärtet. Durch Studien an Patienten mit räumlichem Neglekt zeigt sich auch auf klinischer Seite ein entsprechendes Korrelat: Neglekt trat insbesondere bei den Patienten auf, die im kaudalen Parietallappen Läsionen aufwiesen (s.o.).

Anhand der Gesamtclusteranalyse ließ sich sehr deutlich eine Unterteilung in einen somatosensorischen und einen räumlich-visuellen Funktionsbereich sowohl des IPL als auch des SPL aufzeigen.

Einen weiteren Hinweis auf Struktur-Funktionsbeziehungen im menschlichen Kortex bieten klinische rezeptorarchitektonische Studien. Hellström-Lindahl et al. (1999) konnten beispielsweise zeigen, dass die Konzentration nikotinischer Rezeptoren bei an Alzheimer erkrankten Patienten im Temporallappen und Hippocampus abnahm. Eine vergleichbare Studie an Parkinson-Patienten zeigte ebenfalls Veränderungen der Nikotin-Rezeptoren in den gleichen Hirnregionen (Guan et al. 2002). Ohyama et al. (1999) fanden in einer PET-Studie, dass der Verlust an Neuronen bei Alzheimer stärker mit dem Absinken der Benzodiazepin-Rezeptorkonzentration korreliert war als mit dem zerebralen Blutfluss, insbesondere im Assoziationsgebiet des IPL. Ähnliche Ergebnisse fanden bereits Fukuchi et al. (1997), Meyer et al. (1995) und Soricelli et al. (1996). Cowburn et al. (1988, 1989) hingegen fanden heraus, dass sich keine Veränderung der NMDA- und der KAINAT-Rezeptorkonzentrationen in verschiedenen Kortexgebieten bei an Alzheimer erkrankten Patienten abzeichnete. Da der IPL bei verschiedenen Formen neurodegenerativer, insbesondere dementieller Erkrankungen (z.B. primär progressive Aphasie oder Alzheimer, s.o.) mitbetroffen ist, deuten diese Untersuchungen darauf hin, dass auch im IPL Veränderungen in der Rezeptorarchitektur bei neurodegenerativen Erkrankungen auftreten können. Diese Veränderungen scheinen allerdings stark vom untersuchten Transmitterrezeptorsystem abzuhängen.

Auch im Bereich der Stressforschung wurden Veränderungen in der Rezeptorarchitektur des IPL gefunden. Flügge (1995) beispielsweise konnte an Spitzhörnchen zeigen, dass die serotonergen 5-HT_{1A}-Rezeptoren unter wiederholtem Einfluss psychosozialen Stresses unter anderem im Parietallappen abnahmen. Auch wenn diese Studie nicht an Menschen durchgeführt wurde, lassen sich dennoch Vermutungen darüber anstellen, dass ähnliche Veränderungen in der Rezeptorarchitektur auch beim Menschen möglich sein könnten.

Die Rezeptorarchitektur bietet somit erste Hinweise auf mögliche Struktur-Funktionsbeziehungen und Zusammenhänge zu Krankheitsbildern im menschlichen IPL. Darauf aufbauend können die Funktionen jedes einzelnen IPL-Areals sowie die Beteiligung an verschiedenen kortikalen Netzwerken in funktionellen Studien unter Verwendung der Wahrscheinlichkeitskarten ermittelt werden.

4.5 Offene Fragen und Ausblick

Vor dem Hintergrund der in dieser Arbeit gewonnenen Erkenntnisse über die Architektur des menschlichen IPL ergeben sich weitere Fragen. Da der IPL ein Assoziations- und Integrationsgebiet ist, das viele verschiedene Funktionen kombiniert und ausfüllt, tritt insbesondere die Frage nach der Art der Funktionen der verschiedenen IPL-

Areale hervor. Die vorliegende Arbeit bietet durch die Erstellung digitaler Wahrscheinlichkeitskarten für jedes der sieben architektonisch unterschiedlichen Areale die anatomische Basis für weitere Untersuchungen zu Struktur-Funktions-Beziehungen im menschlichen IPL. Durch die Methode der Rezeptorautoradiographie wurden zusätzliche Erkenntnisse bezüglich einer möglichen funktionellen Dreiteilung des IPL in rostralen, mittleren und kaudalen Anteil gewonnen. Durch Kombination der Wahrscheinlichkeitskarten mit den Daten funktioneller Studien lassen sich einzelne Funktionen bestimmten Arealen zuordnen. Dadurch ließe sich die aufgrund der Rezeptorarchitektur zu vermutende Dreiteilung des IPL überprüfen und gegebenenfalls erweitern. Da die Rezeptorarchitektur allerdings nur erste Hinweise auf Struktur-Funktionsbeziehungen geben kann, lässt sich die Frage nach der funktionellen Bedeutung jedes einzelnen IPL-Areals letztlich nur durch funktionelle Bildgebungsexperimente beantworten.

Weiterhin ist im IPL eine Vielzahl an funktionellen Geschlechts- und Seitenasymmetrien bekannt. Wie die vorliegende Arbeit zeigt, spiegelt sich diese Asymmetrie nur zum Teil auf struktureller Ebene wider. Daraus resultiert als weitere offene Frage, wodurch diese Asymmetrien entstehen. Möglicherweise ist die Einbindung in unterschiedliche neuronale Netzwerke von Bedeutung. Beispielsweise durch die Lateralisation eines Netzwerkes, wie dem Sprachnetzwerk, ließe sich eventuell die entsprechende funktionelle Asymmetrie inferiorer parietaler Areale erklären. Um diese Fragestellung weiter zu untersuchen, eignen sich neuere Methoden zur Untersuchung anatomischer und effektiver Konnektivität im menschlichen Gehirn. Zwei mögliche Ansätze sind Diffusion Tensor Imaging (DTI) und Dynamic Causal Modelling (DCM) (vgl. z.B. Behrens und Johansen-Berg 2005; Friston et al. 2003), durch die sich Faserbahnen in vivo darstellen lassen. Dadurch könnten kortiko-kortikale Netzwerke unter Beteiligung der IPL-Areale ermittelt werden. Besonders vor dem Hintergrund der Ergebnisse der rezeptorarchitektonischen Untersuchung ist diese Fragestellung interessant, da sich die Laminae II / III, die für die Verbindungen zwischen kortikalen Gebieten verantwortlich sind, als die trennschärfste Schicht herausstellten. Aufgrund der Unterschiede in diesen supragranulären Schichten lässt sich vermuten, dass die IPL-Areale an verschiedenen kortikalen Netzwerken beteiligt sind.

Ein weiterer Ansatz, mit dem sich zusätzliche Erkenntnisse über die Bedeutung der menschlichen IPL-Areale gewinnen lassen, ist die Auffindung homologer Areale zwischen verschiedenen Spezies, insbesondere im Vergleich mit Affen. Auf der Basis dieser Arbeit, die die strukturelle Grundlage für derartige vergleichende Untersuchungen darstellen könnte, ließen sich homologe kortikale Gebiete auf struktureller wie auf funktioneller Ebene finden. Durch Anwendung eines vergleichbaren Paradigmas am Menschen, wie es bereits in Studien am Affen verwendet wurde, und durch die Überlagerung mit den digitalen

Wahrscheinlichkeitskarten der menschlichen IPL-Areale könnte das oben beschriebene Problem der Struktur-Funktionskorrelation, das sich bei der Identifizierung eines möglichen homologen Areals ergibt, umgangen werden.

Auch im Bereich der klinischen Forschung ergeben sich aus den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit in Zusammenschau mit bisherigen Erkenntnissen zum menschlichen IPL weitergehende Fragen. Es ist bekannt, dass der IPL bei neurodegenerativen und dementiellen Erkrankungen, wie Alzheimer, Parkinson und primär progressiver Aphasie, häufig mitbetroffen ist. Durch den Vergleich der Zyto- und Rezeptorarchitektur erkrankter Patienten mit den strukturellen Ergebnissen der vorliegenden Arbeit ließen sich möglicherweise neue Erkenntnisse über die zellulären Grundlagen dieser Erkrankungen gewinnen. Vor dem Hintergrund einer immer älter werdenden Population werden Untersuchungen zum besseren Verständnis dieser Erkrankungen zunehmend relevanter.

An der Vielfalt der Fragestellungen wird deutlich, dass es auf der Basis der vorliegenden Arbeit in Zukunft erstrebenswert sein wird, verschiedene funktionelle Ansätze der Hirnforschung miteinander zu kombinieren, um eine ganzheitliche Beurteilung des menschlichen inferioren Parietallappens zu ermöglichen und die strukturellen Erkenntnisse mit der funktionellen Ebene zu verbinden.

5 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit beschäftigte sich mit der strukturellen Organisation des menschlichen inferioren Parietallappens. Aufgrund der funktionell bekannten Vielfalt dieses Assoziationsgebietes stand insbesondere die Frage nach einem anatomisch-strukturellen Korrelat für diese Vielfalt im Vordergrund der Betrachtungen.

Im ersten Experiment der vorliegenden Arbeit wurde mit Hilfe eines untersucherunabhängigen Kartierungsverfahrens der menschliche IPL in einer Stichprobe von zehn post-mortem Gehirnen zytoarchitektonisch untersucht. Dabei konnten sieben zytoarchitektonisch unterschiedliche Areale voneinander abgegrenzt werden. Die fünf rostralen Areale PFop, PFt, PF, PFm und PFcm entsprachen etwa der Lokalisation von BA 40, während die kaudalen Areale PGa und PGp ungefähr BA 39 entsprachen. Die für jedes Areal berechneten Wahrscheinlichkeitskarten beinhalten Informationen über die topographische und biologische Variabilität. Sie bilden eine stabile Basis für die Interpretation funktioneller Bildgebungsexperimente bezüglich der exakten anatomischen Lokalisation bestimmter IPL-Funktionen. Des Weiteren wurden Seiten- und Geschlechtsasymmetrien anhand volumetrischer Daten der IPL-Areale untersucht. Für das Areal PFcm fand sich ein signifikanter Größenunterschied zugunsten der männlichen Gehirne.

Im zweiten Teil dieser Arbeit wurde die Rezeptorarchitektur des IPL in einer Stichprobe von vier Hemisphären untersucht. Mittels des gleichen untersucherunabhängigen Kartierungsverfahrens konnten in 16 untersuchten Rezeptoren ebenfalls sieben unterschiedliche Areale identifiziert werden, die den in der zytoarchitektonischen Studie gefundenen Arealen entsprachen. Jedes Areal ließ sich durch einen eigenen Rezeptor-Fingerprint eindeutig charakterisieren. Anhand der mittleren und laminären Rezeptorkonzentrationen der verschiedenen Areale konnten Ähnlichkeiten und Unterschiede herausgearbeitet werden. In der anschließenden Cluster- und Multidimensional Scaling-Analyse zeigte sich eine Aufteilung in drei Gruppen von Arealen: eine rostrale (Areale PFop, PFt, PFcm), eine mittlere (Areale PF, PFm) und eine kaudale Gruppe (Areale PGa, PGp). Durch eine Clusteranalyse, die unter Berücksichtigung der Rezeptordaten umliegender Gebiete Ähnlichkeiten der IPL-Areale zu diesen Gebieten aufzeigte, wurden so erste Hinweise auf mögliche Funktionen der IPL-Areale ermittelt.

In der vorliegenden Arbeit konnte somit gezeigt werden, dass der menschliche IPL strukturell sehr inhomogen ist und eine Vielzahl architektonisch unterschiedlicher Gebiete enthält. Durch die Wahrscheinlichkeitskarten bietet diese Arbeit eine fundierte anatomische Grundlage für weitere Untersuchungen hinsichtlich Struktur-Funktionsbeziehungen im IPL.

6 Literaturverzeichnis

- Abo, M., Senoo, A., Watanabe, S., Miyano, S., Doseki, K., Sasaki, N., Kobayashi, K., Kikuchi, Y., Yonemoto, K. 2004. Language-related brain function during word repetition in post-stroke aphasics. *Neuroreport* 15 (12), 1891-1894.
- Allison, T., McCarthy, G., Luby, M., Puce, A., Spencer, D.D. 1996. Localization of functional regions of human mesial cortex by somatosensory evoked potential recording and by cortical stimulation. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 100, 126-140.
- Amici, S., Gorno-Tempini, M.L., Ogar, J.M., Dronkers, N.F., Miller, B.L. 2006. An overview on Primary Progressive Aphasia and its variants. *Behav. Neurol.* 17 (2), 77-87.
- Amunts, K., Armstrong, E., Malikovic, A., Hömke, L., Mohlberg, H., Schleicher, A., Zilles, K. 2007b. Gender-specific left-right asymmetries in human visual cortex. *J. Neurosci.* 27 (6), 1356-1364.
- Amunts, K., Kedo, O., Kindler, M., Pieperhoff, P., Mohlberg, H., Shah, N.J., Habel, U., Schneider, F., Zilles, K. 2005. Cytoarchitectonic mapping of the human amygdala, hippocampal region and the entorhinal cortex: intersubject variability and probability maps. *Anat. Embryol.* 210, 343-352.
- Amunts, K., Malikovic, A., Mohlberg, H., Schormann, T., Zilles, K. 2000. Brodmann's areas 17 and 18 brought into stereotaxic space – Where and how variable? *NeuroImage* 11, 66-84.
- Amunts, K., Schleicher, A., Bürgel, U., Mohlberg, H., Uylings, H.B.M., Zilles, K. 1999. Broca's region revisited: Cytoarchitecture and intersubject variability. *J. Comp. Neurol.* 412, 319-341.
- Amunts, K., Schleicher, A., Zilles, K. 2007a. Cytoarchitecture of the cerebral cortex – More than localization. *NeuroImage* 37 (4), 1061-1065.
- Amunts, K., Weiss, P.H., Mohlberg, H., Pieperhoff, P., Eickhoff, S.B., Gurd, J.M., Marshall, J.C., Shah, N.J., Fink, G.R., Zilles, K. 2004. Analysis of verbal fluency in cytoarchitectonically defined stereotaxic space – the roles of Brodmann's areas 44 and 45. *NeuroImage* 22, 42-56.
- Andersen, R.A., Asanuma, C., Essick, G., Siegel, R.M. 1990. Corticocortical connections of anatomically and physiologically defined subdivisions within the inferior parietal lobule. *J. Comp. Neurol.* 296, 65-113.
- Astafiev, S.V., Shulman, G.L., Stanley, C.M., Snyder, A.Z., Van Essen, D.C., Corbetta, M. 2003. Functional organization of human intraparietal and frontal cortex for attending, looking and pointing. *J. Neurosci.* 23 (11), 4689-4699.
- Aziz-Zadeh, L., Koski, L., Zaidel, E., Mazziotta, J., Iacoboni, M. 2006. Lateralization of the human mirror-neuron system. *J. Neurosci.* 26 (11), 2964-2970.
- Bailey, P., von Bonin, G. 1951. *The Isocortex of Man*. University of Illinois Press, Urbana, Illinois.
- Bartels, P. 1981. Numerical evaluation of cytologic data. II. Comparison of profiles. *Anal. Quant. Cytol.* 3, 1-8.

- Batsch, E.G. 1956. Die myeloarchitektonische Untergliederung des Isocortex parietalis beim Menschen. *J. Hirnforschung* 2, 225-258.
- Bauer, H., Holschbach, M.H., Meyer, P.T., Boy, C., Herzog, H., Olsson, R.A., Coenen, H.H., Zilles, K. 2003. In vivo imaging of A1 receptors in the human brain with [18F]-CPFPX and positron emission tomography. *NeuroImage* 19 (4), 1760-1769.
- Behrens, T.E., Johansen-Berg, H. 2005. Relating connectional architecture to grey matter function using diffusion imaging. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 360, 903-911.
- Bell, E.C., Wilson, M.C., Wilman, A.H., Dave, S., Silverstone, P.H. 2006. Males and females differ in brain activation during cognitive tasks. *NeuroImage* 30 (2), 529-538.
- Binder, J.R., McKiernan, K.A., Parsons, M.E., Westbury, C.F., Possing, E.T., Kaufmann, J.N., Buchanan, L. 2003. Neural correlates of lexical access during visual word recognition. *J. Cogn. Neurosci.* 15 (3), 372-393.
- Blank, S.C., Scott, S.K., Murphy, K., Warburton, E., Wise, R.J. 2002. Speech production: Wernicke, Broca and beyond. *Brain* 125, 1829-1838.
- Bodegard, A., Geyer, S., Grefkes, C., Zilles, K., Roland, P.E. 2001. Hierarchical processing of tactile shape in the human brain. *Neuron* 31, 317-328.
- Boghi, A., Rasetti, R., Avidano, F., Manzone, C., Orsi, L., D'Agata, F., Caroppo, P., Bergui, M., Rocca, P., Pulvirenti, L., Bradac, G.B., Bogetto, F., Mutani, R., Mortara, P. 2006. The effect of gender on planning: An fMRI study using the Tower of London task. *NeuroImage* 33 (3), 999-1010.
- Bremmer, F., Duhamel, J.R., Ben Hamed, S., Graf, W. 1997. The representation of movement in near extra-personal space in the macaque ventral intraparietal area VIP. In: *Parietal lobe contributions to orientation in 3D space* (Hrsg.: P. Thiers und H.O. Karnath), Springer, Heidelberg, S. 619-630.
- Bremmer, F., Duhamel, J.R., Hamed, S., Graf, W. 2000. Stages of self-motion processing in primate posterior parietal cortex. *Int. Rev. Neurobiol.* 44, 173-198.
- Bremmer, F., Schlack, A., Shah, N.J., Zafiris, O., Kubischik, M., Hoffmann, K., Zilles, K., Fink, G.R. 2001. Polymodal motion processing in posterior parietal and premotor cortex: a human fMRI study strongly implies equivalencies between humans and monkeys. *Neuron* 29 (1), 287-296.
- Brodmann, K. 1905. Beiträge zur histologischen Lokalisation der Großhirnrinde. Dritte Mitteilung: die Rindenfelder der niederen Affen. *J. Psychol. Neurol.* 4, 177-226.
- Brodmann, K. 1909. Vergleichende Lokalisationlehre der Großhirnrinde. Barth, Leipzig.
- Campbell, A.W. 1905. *Histological Studies on the Localization of Cerebral Function.* University Press, Cambridge.
- Caspers, S., Geyer, S., Schleicher, A., Mohlberg, H., Amunts, K., Zilles, K. 2006. The human inferior parietal cortex: Cytoarchitectonic parcellation and interindividual variability. *NeuroImage* 33 (2), 430-448.
- Cavada, C. 2001. The visual parietal areas in the macaque monkey: current structural knowledge and ignorance. *NeuroImage* 14, 21-26.

- Cavada, C., Goldman-Rakic, P.S. 1989a. Posterior parietal cortex in rhesus monkey: I. Parcellation of areas based on distinctive limbic and sensory corticocortical connections. *J. Comp. Neurol.* 287, 393-421.
- Cavada, C., Goldman-Rakic, P.S. 1989b. Posterior parietal cortex in rhesus monkey: II. Evidence of segregated corticocortical networks linking sensory and limbic areas with the frontal lobe. *J. Comp. Neurol.* 287, 422-445.
- Cavada, C., Goldman-Rakic, P.S. 1993. Multiple visual areas in the posterior parietal cortex of primates. *Prog. Brain Res.* 95, 123-137.
- Chapman, H., Gavrilesco, M., Wang, H., Kean, M., Egan, G., Castiello, U. 2002. Posterior parietal cortex control of reach-to-grasp movements in humans. *Eur. J. Neurosci.* 15, 2037-2042.
- Choi, H.J., Zilles, K., Mohlberg, H., Schleicher, A., Fink, G.R., Armstrong, E., Amunts, K. 2006. Cytoarchitectonic identification and probabilistic mapping of two distinct areas within the anterior ventral bank of the human intraparietal sulcus. *J. Comp. Neurol.* 495(1), 53-69.
- Colby, C.L., Gattass, R., Olson, C.R., Gross, C.G. 1988. Topographical organization of cortical afferents to extrastriate visual area PO in the macaque: a dual tracer study. *J. Comp. Neurol.* 269 (3), 392-413.
- Collins, D.L., Neelin, P., Peters, T.M., Evans, A.C. 1994. Automatic 3D intersubject registration of MR volumetric data in standardized Talairach space. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 18, 192-205.
- Corbetta, M., Shulman, G.L. 2002. Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat. Neurosci. Rev.* 3, 201-215.
- Cowburn, R.F., Hardy, J.A., Briggs, R.S., Roberts, P.J. 1989. Characterization, density, and distribution of kainate receptors in normal and Alzheimer's diseased human brain. *J. Neurochem.* 52 (1), 140-147.
- Cowburn, R.F., Hardy, J.A., Roberts, P.J., Briggs, R.S. 1988. Regional distribution of pre- and postsynaptic glutamatergic function in Alzheimer's disease. *Brain Res.* 452 (1-2), 403-407.
- Dehay, C., Kennedy, H., Bullier, J. 1988. Characterization of transient cortical projections from auditory, somatosensory, and motor cortices to visual areas 17, 18, and 19 in the kitten. *J. Comp. Neurol.* 272 (1), 68-89.
- Di Carlo, A., Lamassa, M., Baldereschi, M., Pracucci, G., Basile, A.M., Wolfe, C.D., Giroud, M., Rudd, A., Ghetti, A., Inzitari, D., European BIOMED Study of Stroke Care Group. 2003. Sex differences in the clinical presentation, resource use, and e-month outcome of acute stroke in Europe: data from a multicenter multinational hospital-based registry. *Stroke* 34 (5), 1114-1119.
- Ding, S.L., Van Hoesen, G., Rockland, K.S. 2000. Inferior parietal lobule projections to the presubiculum and neighboring ventromedial temporal cortical areas. *J. Comp. Neurol.* 425 (4), 510-530.
- Dixon, W.J., Brown, M.B., Engelman, L., Hill, M.A., Jennerich, R.I. 1988. "BMDP: Statistical Software Manual." Univ. of California Press, Berkley.

- Eickhoff, S., Amunts, K., Mohlberg, H., Zilles, K. 2006b. The human parietal operculum. II. Stereotaxic maps and correlation with functional imaging results. *Cereb. Cortex* 16, 268-279.
- Eickhoff, S.B., Heim, S., Zilles, K., Amunts, K. 2006a. Testing anatomically specified hypotheses in functional imaging using cytoarchitectonic maps. *NeuroImage* 32, 570-582.
- Eickhoff, S.B., Paus, T., Caspers, S., Grosbras, M.-H., Evans, A.C., Zilles, K., Amunts, K. 2007b. Assignment of functional activations to probabilistic cytoarchitectonic areas revisited“, *NeuroImage* 36 (3), 511-521.
- Eickhoff, S.B., Rottschy, C., Zilles, K. 2007a. Laminar distribution and co-distribution of neurotransmitter receptors in early human visual cortex. *Brain Struct. Funct.* 212, 255-267.
- Eickhoff, S.B., Rottschy, C., Kujovic, M., Palomero-Gallagher, N., Zilles, K. 2008. Organizational principles of human visual cortex revealed by receptor mapping. *Cereb. Cortex* 18 (11), 2637-2645.
- Eickhoff, S., Schleicher, A., Zilles, K., Amunts, K. 2006c. The human parietal operculum. I. Cytoarchitectonic mapping of subdivisions. *Cereb. Cortex* 16, 254-267.
- Eickhoff, S., Stephan, K.E., Mohlberg, H., Grefkes, C., Fink, G.R., Amunts, K., Zilles, K. 2005b. A new SPM toolbox for combining probabilistic cytoarchitectonic maps and functional imaging data. *NeuroImage* 25, 1325-1335.
- Eickhoff, S., Walters, N.B., Schleicher, A., Kril, J., Egan, G.F., Zilles, K., Watson, J.D., Amunts, K. 2005a. High-resolution MRI reflects myeloarchitecture and cytoarchitecture of human cerebral cortex. *Hum. Brain Mapp.* 24, 206-215.
- Eickhoff, S.B., Weiss, P.H., Amunts, K., Fink, G.R., Zilles, K. 2006d. Identifying human parieto-insular vestibular cortex using fMRI and cytoarchitectonic mapping. *Hum. Brain Mapp.* 27 (7), 611-621.
- Eidelberg, D., Galaburda, A.M. 1984. Inferior parietal lobule – Divergent architectonic asymmetries in the human brain. *Arch. Neurol.* 41 (8), 843-852.
- Evans, A.C., Marrett, S., Neelin, P., Collins, L., Worsley, K., Dai, W., Milot, S., Meyer, E., Bub, D. 1992. Anatomical mapping of functional activation in stereotaxic space. *NeuroImage* 1, 43-53.
- Fatterpekar, G.M., Naidich, T.P., Delman, B.N., Aguinaldo, J.G., Gultekin, S.H., Sherwood, C.C., Hof, P.R., Drayer, B.P., Fayad, Z.A. 2002. Cytoarchitecture of the human cerebral cortex: MR microscopy of excised specimens at 9.4 Tesla. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 23, 1313-1321.
- Fink, G.R., Heide, W. 2004. Spatial Neglect. *Nervenarzt* 75 (4), 389-408.
- Fink, G.R., Marshall, J.C., Halligan, P.W., Frith, C.D., Driver, J., Frackowiak, R.S., Dolan, R.J. 1999. The neural consequences of conflict between intention and the senses. *Brain* 122, 497-512.

- Fischl, B., Rajendran, N., Busa, E., Augustinack, J., Hinds, O., Yeo, B.T., Mohlberg, H., Amunts, K., Zilles, K. 2007. Cortical folding patterns and predicting cytoarchitecture. *Cereb. Cortex* 18 (8), 1973-1980.
- Flügge, G. 1995. Dynamics of central nervous 5-HT_{1A}-receptors under psychosocial stress. *J. Neurosci.* 15 (11), 132-140.
- Friston, K.J., Harrison, L., Penny, W. 2003. Dynamic causal modeling. *NeuroImage* 19 (4), 1273-1304.
- Fukuchi, K., Hashikawa, K., Seike, Y., Moriwaki, H., Oku, N., Ishida, M., Fujita, M., Uehara, T., Tanabe, H., Kusuoka, H., Nishimura, T. 1997. Comparison of iodine-123-iomazenil SPECT and technetium-99m-HMPAO-SPECT in Alzheimer's disease. *J. Nucl. Med.* 38 (3), 467-470.
- Gallyas, F. 1979. Silver straining of myelin by means of physical development. *Neurol. Res.* 1, 203-209.
- Gazzola, V., Aziz-Zadeh, L., Keysers, C. 2006. Empathy and the somatotopic auditory mirror system in humans. *Curr. Biol.* 16 (18), 1824-1829.
- Gazzola, V., Rizzolatti, G., Wicker, B., Keysers, C. 2007. The anthropomorphic brain: The mirror neuron system responds to human and robotic actions. *NeuroImage* 35, 1674-1684.
- Gelnar, P.A., Krauss, B.R., Szeverenyi, N.M., Apkarian, A.V. 1998. *NeuroImage* 7, 261-283.
- Gerhardt, E. 1940. Die Cytoarchitektonik des Isocortex parietalis beim Menschen. *J. Psychol. Neurol.* 49, 367-419.
- Geschwind, N. 1975. The apraxias: neural mechanisms of disorders of learned movements. *Am. Sci.* 63, 188-195.
- Geyer, S. 2004. The Microstructural Border between the Motor and the Cognitive Domain in the Human Cerebral Cortex. *Advances in Anatomy Embryology and Cell Biology* 174, Springer, Berlin.
- Geyer, S., Ledberg, A., Schleicher, A., Kinomura, S., Schormann, T., Bürgel, U., Klingberg, T., Larsson, J., Zilles, K., Roland, P.E. 1996. Two different areas within the primary motor cortex of man. *Nature* 382, 805-807.
- Geyer, S., Luppino, G., Ekamp, H., Zilles, K. 2005. The macaque inferior parietal lobule: cytoarchitecture and distribution pattern of serotonin 5-HT_{1A} binding sites. *Anat. Embryol.* 210, 353-362.
- Geyer, S., Schleicher, A., Zilles, K. 1999. Areas 3a, 3b, and 1 of human primary somatosensory cortex: 1. Microstructural organization and interindividual variability. *NeuroImage* 10, 63-83.
- Geyer, S., Schormann, T., Mohlberg, H., Zilles, K. 2000. Areas 3a, 3b, and 1 of human primary somatosensory cortex: 2. Spatial Normalization to Standard Anatomical Space. *NeuroImage* 11, 684-696.
- Giguere, M., Goldman-Rakic, P.S. 1988. Mediodorsal nucleus: areal, laminar, and tangential distribution of afferents and efferents in the frontal lobe of rhesus monkeys. *J. Comp. Neurol.* 277 (2), 195-213.

- Godefroy, O., Dubois, C., Debachy, B., Leclerc, M., Kreisler, A., Lille Stroke Program. 2002. Vascular aphasia: main characteristics of patients hospitalized in acute stroke units. *Stroke* 33 (3), 702-705.
- Gorno-Tempini, M.L., Dronkers, N.F., Rankin, K.P., Ogar, J.M., Phangrasamy, L., Rosen, H.J., Johnson, J.K., Weiner, M.W., Miller, B.L. 2004. Cognition and anatomy in three variants of primary progressive aphasia. *Ann. Neurol.* 55 (3), 335-346.
- Grafton, S.T., Mazziotta, J.C., Woods, R.P., Arbib, M.A. 1996. Functional anatomy of pointing and grasping in humans. *Cereb. Cortex* 6, 226-237.
- Grefkes, C., Geyer, S., Schormann, T., Roland, P., Zilles, K. 2001. Human somatosensory area 2: Observer-independent cytoarchitectonic mapping, interindividual variability, and population map. *NeuroImage* 14, 617-631.
- Grefkes, C., Weiss, P.H., Zilles, K., Fink, G.R. 2002. Crossmodal processing of object features in human anterior intraparietal cortex: an fMRI study implies equivalencies between humans and monkeys. *Neuron* 35 (1), 173-184.
- Gregoriou, G.G., Borra, E., Matelli, M., Luppino, G. 2006. Architectonic organization of the inferior parietal convexity of the macaque monkey. *J. Comp. Neurol.* 496, 422-451.
- Guan, Z.Z., Nordberg, A., Mousavi, M., Rinne, J.O., Hellström-Lindahl, E. 2002. Selective changes in the levels of nicotinic acetylcholine receptor protein and of corresponding mRNA species in the brains of patients with Parkinson's disease. *Brain Res.* 956 (2), 358-366.
- Halligan, P.W., Fink, G.R., Marshall, J.C., Vallar, G. 2003. Spatial cognition: evidence from visual neglect. *Trends Cogn. Sci.* 7 (3), 125-133.
- Harris, I.M., Miniussi, C. 2003. Parietal lobe contribution to mental rotation demonstrated with rTMS. *J. Cogn. Neurosci.* 15, 315-323.
- Haxby, J.V., Grady, C.L., Horwitz, B., Ungerleider, L.G., Mishkin, M., Carson, R.E., Herscovitch, P., Schapiro, M.B., Rapoport, S.I. 1991. Dissociation of object and spatial visual processing pathways in human extrastriate cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88, 1621-1625.
- Hellström-Lindahl, E., Mousavi, M., Zhang, X., Ravid, R., Nordberg, A. 1999. Regional distribution of nicotinic receptor subunit mRNAs in human brain: comparison between Alzheimer and normal brain. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 66 (1-2), 94-103.
- Hesse, M.D., Thiel, C.M., Stephan, K.E., Fink, G.R. 2006. The left parietal cortex and motor intention: an event-related functional magnetic resonance imaging study. *Neurosci.* 140, 1209-1221.
- Hömke, L. 2006. A multirigid method for anisotropic PDEs in elastic image registration. *Numerical linear algebra with applications* 13 (2-3), 215-229.
- Holmes, C.J., Hoge, R., Collins, L., Woods, R., Toga, A.W., Evans, A.C. 1998. Enhancement of MR images using registration for signal averaging. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 22, 324-333.
- Holthoff, K., Sagnak, E., Witte, O.W. 2007. Functional mapping of cortical areas with optical imaging. *NeuroImage* 37, 440-448.

- Hyvärinen, J. 1981. Regional distribution of functions in parietal association area 7 of the monkey. *Brain Res.* 206, 287-303.
- Hyvärinen, J. 1982. Posterior parietal lobe of the primate brain. *Physiol. Rev.* 62, 1060-1129.
- Hyvärinen, J., Shelepin, Y. 1979. Distribution of visual and somatic functions in the parietal associative area 7 of the monkey. *Brain Res.* 169, 561-564.
- Iacoboni, M. 2006. Visuo-motor integration and control in the human posterior parietal cortex: Evidence from TMS and fMRI. *Neuropsychol.* 44 (13), 2691-2699.
- Iacoboni, M., Dapretto, M. 2006. The mirror-neuron system and the consequences of its dysfunction. *Nat. Rev. Neurosci.* 7 (12), 942-951.
- Iacoboni, M., Zaidel, E. 2004. Interhemispheric visuo-motor integration in humans: the role of the superior parietal cortex. *Neuropsychol.* 42, 419-425.
- Jodzio, K., Gasecki, D., Drumm, D.A., Lass, P., Nyka, W. 2003. Neuroanatomical correlates of the post-stroke aphasias studied with cerebral blood flow SPECT scanning. *Med. Sci. Monit.* 9 (3), 32-41.
- Jones, E.G., Powell, T.P.S. 1970. An anatomical study of converging sensory pathways within the cerebral cortex of the monkey. *Brain* 93, 793-820.
- Jones, S.E., Buchbinder, B.R., Aharon, I. 2000. Three-dimensional mapping of cortical thickness using Laplace's equation. *Hum. Brain Mapp.* 11, 12-32.
- Kaas, J.H. 1993. The functional organization of somatosensory cortex in primates. *Ann. Anat.* 175, 509-518.
- Kalaska, J.F., Cohen, D.A., Prud'homme, M., Hyde, M.L. 1990. Parietal area 5 neuronal activity encodes movement kinematics, not movement dynamics. *Exp. Brain Res.* 80, 351-364.
- Kerkhoff, G. 2001. Spatial hemineglect in humans. *Prog. Neurobiol.* 63 (1), 1-27.
- Kertesz, A., Benke, T. 1989. Sex equality in intrahemispheric language organization. *Brain Lang.* 37 (3), 401-408.
- Kimura, D. 1983. Sex differences in cerebral organization for speech and praxic function. *Can. J. Psychol.* 37 (1), 19-35.
- Kurth, R., Villringer, K., Curio, G., Wolf, K.J., Krause, T., Repenthin, J., Schwiemann, J., Deuchert, M., Villringer, A. 2000. fMRI shows multiple somatotopic digit representations in human primary somatosensory cortex. *Neuroreport* 11 (7), 1487-1491.
- Lang, C.J., Moser, F. 2003. Localization of cerebral lesions in aphasia – a computer aided comparison between men and women. *Arch. Womens Ment. Health* 6 (2), 139-145.
- Leinonen, L., Hyvärinen, J., Nyman, G., Linnankoski, I. 1979. I. Functional properties of neurons in lateral part of associative area 7 in awake monkeys. *Exp. Brain Res.* 34, 299-320.
- Lendrem, W., Lincoln, N.B. 1985. Spontaneous recovery of language in patients with aphasia between 4 and 34 weeks after stroke. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 48 (8), 743-748.

- Lidow, M.S., Goldman-Rakic, P.S., Gallager, D.W., Rakic, P. 1989. Quantitative autoradiographic mapping of serotonin 5-HT(1) and 5-HT(2) receptors and uptake sites in the neocortex of the rhesus monkey. *J. Comp. Neurol.* 280, 27-42.
- Lidow, M.S., Goldman, Rakic, P.S., Gallager, D.W., Rakic, P. 1991. Distribution of dopaminergic receptors in the primate cerebral cortex: quantitative autoradiographic analysis using [³H]raclopride, [³H]spiperone and [³H]SCH23390. *Neurosci.* 40 (3), 657-671.
- Loats, H.L. und Links, J.M. 1991. Digital image processing in autoradiography. In: *Autoradiography and Correlative Imaging* (Hrsg: W.E. Stumpf und H.F. Solomon). Academic Press, San Diego, S. 467-484.
- Mahalanobis, P.C., Majumda, D.N., Rao, C.R. 1949. Anthropometric survey of the united provinces. A statistical study. *Sankya* 9, 89-324
- Malikovic, A., Amunts, K., Schleicher, A., Mohlberg, H., Eickhoff, S.B., Wilms, M., Palomero-Gallagher, N., Armstrong, E., Zilles, K. 2007. Cytoarchitectonic analysis of the human extrastriate cortex in the region V5/MT+: A probabilistic, stereotaxic map of area hOc5. *Cereb. Cortex* 17 (3), 562-574.
- Marshall, J.C., Fink, G.R. 2001. Spatial cognition: where we were and where we are. *NeuroImage* 14, 2-7.
- Matelli, M., Luppino, G. 2004. Architectonics of the primates cortex: usefulness and limits. *Cortex* 40 (1), 209-210.
- McGlone, F., Kelly, E.F., Trulsson, M., Francis, S.T., Westling, G., Bowtell, R. 2002. Functional neuroimaging studies of human somatosensory cortex. *Behav. Brain Res.* 135 (1-2), 147-158.
- Medalla, M., Barbas, H. 2006. Diversity of laminar connections linking periarculate and lateral intraparietal areas depends on cortical structure. *Eur. J. Neurosci.* 23, 161-179.
- Merker, B. 1983. Silver staining of cell bodies by means of physical development. *J. Neurosci. Meth.* 9, 235-241.
- Mesulam, M.M. 2001. Primary progressive aphasia. *Ann. Neurol.* 49 (4), 425-432.
- Meyer, M., Koeppe, R.A., Frey, K.A., Foster, N.L., Kuhl, D.E. 1995. Positron emission tomography measures of benzodiazepine binding in Alzheimer's disease. *Arch. Neurol.* 52 (3), 314-317.
- Miceli, G., Caltagirone, C., Gianotti, G., Masullo, C., Silveri, M.C., Villa, G. 1981. Influence of age, sex, literacy and pathologic lesion on incidence, severity and type of aphasia. *Acta Neurol. Scand.* 64 (5), 370-382.
- Morecraft, R.J., Cipolloni, P.B., Stilwell-Morecraft, K.S., Gedney, M.T., Pandya, D.N. 2004. Cytoarchitecture and cortical connections of the posterior cingulate and adjacent somatosensory fields in the rhesus monkey. *J. Comp. Neurol.* 469 (1), 37-69.
- Morosan, P., Rademacher, J., Schleicher, A., Amunts, K., Schormann, T., Zilles, K. 2001. Human primary auditory cortex: Cytoarchitectonic subdivisions and mapping into a spatial reference system. *NeuroImage* 13, 684-701.

- Morosan, P., Schleicher, A., Amunts, K., Zilles, K. 2005. Multimodal architectonic mapping of human superior temporal gyrus. *Anat. Embryol.* 210, 401-406.
- Mountcastle, V.B., Lynch, J.C., Georgopoulos, A., Sakata, H., Acuna, C. 1975. Posterior parietal association cortex of the monkey: command functions for operations within extrapersonal space. *J. Neurophysiol.* 38, 871-908.
- Muhlau, M., Hermsdorfer, J., Goldenberg, G., Wohlschlager, A.M., Castrop, F., Stahl, R., Rottinger, M., Erhard, P., Haslinger, B., Ceballos-Baumann, A.O., Conrad, B., Boecker, H. 2005. Left inferior parietal dominance in gesture imitation: an fMRI study. *Neuropsychol.* 43 (7), 1086-1098.
- Neal, J.W., Pearson, R.C.A., Powell, T.P.S. 1987. The cortico-cortical connections of area 7b, PF, in the parietal lobe of the monkey. *Brain Res.* 419, 341-346.
- Neal, J.W., Pearson, R.C.A., Powell, T.P.S. 1990a. The ipsilateral cortico-cortical connections of area 7b, PF, in the parietal and temporal lobes of the monkey. *Brain Res.* 524, 119-132.
- Neal, J.W., Pearson, R.C.A., Powell, T.P.S. 1990b. The connections of area PG, 7a, with cortex in the parietal, occipital, and temporal lobes of the monkey. *Brain Res.* 532, 249-264.
- Newman, S.D., Twieg, D. 2001. Differences in auditory processing of words and pseudowords: an fMRI study. *Hum. Brain Mapp.* 14 (1), 39-47.
- Ohyama, M., Senda, M., Ishiwata, K., Kitamura, S., Mishina, M., Ishii, K., Toyama, H., Oda, K., Katayama, Y. 1999. Preserved benzodiazepine receptors in Alzheimer's disease measured with C-11 flumazenil PET and I-123 iomazenil SPECT in comparison with CBF. *Ann. Nucl. Med.* 13 (5), 309-315.
- Ojemann, G.A. 1979. Individual variability in cortical localization of language. *J. Neurosurg.* 50 (2), 164-169.
- Ono, M., Kubik, S. und Abernathy, C.D. 1990. Atlas of the cerebral sulci. Thieme, Stuttgart / New York.
- Pandya, D.N., Seltzer, B. 1982. Intrinsic connections and architectonics of posterior parietal region in the rhesus monkey. *J. Comp. Neurol.* 228, 105-116.
- Pazos, A., Probst, A., Palacios, J.M. 1987. Serotonin receptors in the human brain – IV. Autoradiographic mapping of serotonin-2 receptors. *Neurosci.* 21 (1), 123-139.
- Pedersen, P.M., Vinter, K., Olsen, T.S. 2004. Aphasia after stroke: type, severity and prognosis. The Copenhagen aphasia study. *Cerebrovasc. Dis.* 17 (1), 35-43.
- Petrides, M., Pandya, D.N. 1984. Projections to the frontal cortex from the posterior parietal region in the rhesus monkey. *J. Comp. Neurol.* 228, 105-116.
- Price, C.J. 2000. The anatomy of language: contribution from functional neuroimaging. *J. Anat.* 197, 335-359.
- Rademacher, J., Caviness, J., Steinmetz, H. und Galaburda, A.M. 1993. Topographical variation of the human primary cortices: Implications for neuroimaging, brain mapping, and neurobiology. *Cereb. Cortex* 3, 313-329.

- Raettig, T., Kotz, S.A. 2008. Auditory processing of different types of pseudo-words: an event-related fMRI study. *NeuroImage* 39 (3), 1420-1428.
- Rogalski, E., Rademacher, A., Weintraub, S. 2007. Primary progressive aphasia: relationship between gender and severity of language impairment. *Cogn. Behav. Neurol.* 20 (1), 38-43.
- Rottschy, C., Eickhoff, S.B., Schleicher, A., Mohlberg, H., Kújovic, M., Zilles, K., Amunts, K. 2007. The ventral visual cortex in humans: Cytoarchitectonic mapping of two extrastriate areas. *Hum. Brain Mapp.* 28 (10), 1045-1059.
- Rozzi, S., Calzavara, R., Belmalih, A., Borra, E., Gregoriou, G.G., Matelli, M., Luppino, G. 2006. Cortical connections of the inferior parietal convexity of the macaque monkey. *Cereb. Cortex* 16 (10), 1389-1417.
- Rushworth, M., Ellison, A., Walsh, V. 2001a. Complementary localization and lateralization of orienting and motor attention. *Nat. Neurosci.* 4 (6), 656-661.
- Rushworth, M., Krams, M., Passingham, R.E. 2001b. The attentional role of the left parietal cortex: the distinct lateralization and localization of motor attention in the human brain. *J. Cogn. Neurosci.* 13 (5), 698-710.
- Sarkissov, S.A., Filimonoff, I.N., Kononowa, E.P., Preobraschenskaja, I.S., Kukuew, L.A. 1955. "Atlas of the Cytoarchitectonics of the Human Cerebral Cortex". Medgiz, Moskau. [in russisch]
- Scheperjans, F., Eickhoff, S.B., Hömke, L., Mohlberg, H., Hermann, K., Amunts, K., Zilles, K. 2008b. Probabilistic maps, morphometry, and variability of cytoarchitectonic areas in the human superior parietal cortex. *Cereb. Cortex* 18 (9), 2141-2157.
- Scheperjans, F., Grefkes, C., Palomero-Gallagher, N., Schleicher, A., Zilles, K. 2005a. Subdivisions of human parietal area 5 revealed by quantitative receptor autoradiography: a parietal region between motor, somatosensory, and cingulate cortical areas. *NeuroImage* 25, 975-992.
- Scheperjans, F., Hermann, K., Eickhoff, S.B., Amunts, K., Zilles, K. 2008a. Observer-independent cytoarchitectonic mapping of the human superior parietal cortex. *Cereb. Cortex* 18 (4), 846-867.
- Scheperjans, F., Palomero-Gallagher, N., Grefkes, C., Schleicher, A., Zilles, K. 2005b. Transmitter receptors reveal segregation of cortical areas in the human superior parietal cortex: Relations to visual and somatosensory regions. *NeuroImage* 28, 362-379.
- Schleicher, A., Amunts, K., Geyer, S., Kowalski, T., Schormann, T., Palomero-Gallagher, N., Zilles, K. 2000. A stereological approach to human cortical architecture: Identification and delineation of cortical areas. *J. Chem. Neuroanat.* 20, 31-47.
- Schleicher, A., Amunts, K., Geyer, S., Morosan, P., Zilles, K. 1999. Observer-independent method for microstructural parcellation of cerebral cortex: A quantitative approach to cytoarchitectonics. *NeuroImage* 9, 165-177.
- Schleicher, A., Palomero-Gallagher, N., Morosan, P., Eickhoff, S.B., Kowalski, T., de Vos, K., Amunts, K., Zilles, K. 2005. Quantitative architectural analysis: a new approach to cortical mapping. *Anat. Embryol.* 210: 373-386.

- Schleicher, A., Zilles, K. 1988. The use of automated image analysis for quantitative receptor autoradiography. In: *Molecular Neuroanatomy* (Hrsg: F.W. van Leeuwen, R.M. Buijs, C.W. Pool und O. Pach). Elsevier, Amsterdam, S. 147-157.
- Schmitt, O., Böhme, M. 2002. A robust transcortical profile scanner for generating 2-D traverses in histological sections of richly curved cortical courses. *NeuroImage* 16: 1103-1119.
- Seltzer, B., Pandya, D.N. 1984. Further observations on parieto-temporal connections in the rhesus monkey. *Exp. Brain Res.* 55, 301-312.
- Sihver, W., Gillberg, P.G., Nordberg, A. 1998. Laminar distribution of nicotinic receptor subtypes in human cerebral cortex as determined by [³H](-)nicotine, [³H]cytisine and [³H]epibatidine in vitro autoradiography. *Neuroscience* 85 (4), 1121-1133.
- Smith, B.D., Meyers, M., Kline, R., Bozman, A. 1987. Hemispheric asymmetry and emotion: lateralized parietal processing of affect and cognition. *Biol. Psychol.* 25 (3), 247-260.
- Soricelli, A., Postiglione, A., Grivet-Fojaja, M.R., Mainenti, P.P., Discepolo, A., Varrone, A., Salvatore, M., Lassen, N.A. 1996. Reduced cortical distribution volume of iodine-123 iomazenil in Alzheimer's disease as a measure of loss of synapses. *Eur. J. Nucl. Med.* 23 (10), 1323-1328.
- Svenningsson, P., Hall, H., Sedvall, G., Fredholm, B.B. 1997. Distribution of adenosine receptors in the postmortem human brain: an extended autoradiographic study. *Synapse* 27 (4), 322-335.
- Talairach, J., Tournoux, P. 1988. Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. Stuttgart, Thieme.
- Toga, A.W., Thompson, P.M., Mori, S., Amunts, K., Zilles, K. 2006. Towards multimodal atlases of the human brain. *Nat. Rev. Neurosci.* 7, 952-966.
- Tower, D. und Young, O. 1973. The activities of butyryl cholinesterase and carbonic anhydrase, the rate of anaerobic glycolysis, and the question of a constant density of glial cells in cerebral cortices of various mammalian species from mouse to whale. *J. Neurochem.* 20, 269-278.
- Vallar, G. 2001. Extrapersonal visual unilateral spatial neglect and its neuroanatomy. *NeuroImage* 14, 52-58.
- Vingerhoets, G., de Lange, F.P., Vandemaele, P., Deblaere, K., Achten, E. 2002. Motor imagery in mental rotation: an fMRI study. *NeuroImage* 17, 1623-1633.
- Vogt, C., Vogt, O. 1919. Allgemeinere Ergebnisse unserer Hirnforschung. *J. Psychol. Neurol.* 25, 279-461.
- Vogt, O. 1911. Die Myeloarchitektonik des Isocortex parietalis. *J. Psychol. Neurol.* 18, 107-118.
- von Bonin, G., Bailey, P. 1947. The neocortex of *Macaca mulatta*. Urbana, Illinois, University of Illinois Press.
- von Economo, K., Koskinas, G. 1925. Die Cytoarchitektonik der Hirnrinde des erwachsenen Menschen. Springer, Wien.

- Walters, N.B., Egan, G.F., Kril, J.J., Kean, M., Waley, P., Jenkins, M., Watson, J.D. 2003. In vivo identification of human cortical areas using high-resolution MRI: an approach to cerebral structure-function correlation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100, 2981-2986.
- Walters, N.B., Eickhoff, S.B., Schleicher, A., Zilles, K., Amunts, K., Egan, G.F., Watson, J.D.G. 2006. Observer independent analysis of high-resolution MR images of the human cerebral cortex: *in vivo* delineation of cortical areas. *Hum. Brain Mapp.* 28, 1-8.
- Weiss, P.H., Marshall, J.C., Zilles, K., Fink, G.R. 2003. Are action and perception in near and far space additive of interactive factors? *NeuroImage* 18, 837-846.
- Wise, S.P., Tanji, J. 1981. Neuronal responses in sensorimotor cortex to ramp displacements and maintained positions imposed on hindlimb of the unanesthetized monkey. *J. Neurophysiol.* 45, 482-500.
- Wree, A., Schleicher, A., Zilles, K. 1982. Estimation of volume fractions in nervous tissue with an image analyzer. *J. Neurosci. Meth.* 6, 29-43.
- Zhong, Y.M., Rockland, K.S. Inferior parietal lobule projections to anterior inferotemporal cortex (area TE) in macaque monkey. *Cereb. Cortex* 13 (5), 527-540.
- Zilles, K. 1990. Cortex. In: *The Human Nervous System* (Hrsg.: G. Paxinos). Academic Press, San Diego, S. 757-802.
- Zilles, K. 2004b. Architecture of the Human Cerebral Cortex. In: *The Human Nervous System* (Hrsg.: G. Paxinos), Amsterdam, S. 997-1055.
- Zilles, K., Armstrong, E., Schleicher, A., Kretschmann, H.J. 1988. The human pattern of gyrification in the cerebral cortex. *Anat. Embryol.* 179 (2), 173-179.
- Zilles, K., Eickhoff, S. und Palomero-Gallagher, N. 2003. The human parietal cortex: a novel approach to its architectonic mapping. *Adv. Neurol.* 93, 1-21.
- Zilles, K., Palomero-Gallagher, N. 2001. Cyto-, myelo-, and receptor architectonics of the human parietal cortex. *NeuroImage* 14, 8-20.
- Zilles, K., Palomero-Gallagher, N., Grefkes, C., Scheperjans, F., Boy, C., Amunts, K., Schleicher, A. 2002b. Architectonics of the human cerebral cortex and transmitter receptor fingerprints: reconciling functional neuroanatomy and neurochemistry. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 12, 587-599.
- Zilles, K., Palomero-Gallagher, N., Schleicher, A. 2004a. Transmitter receptors and functional anatomy of the cerebral cortex. *J. Anat.* 205 (6), 417-432.
- Zilles, K., Schleicher, A. 1991. Quantitative receptor autoradiography and image analysis. *Bull. Assoc. Anat.* 75, 117-121.
- Zilles, K. und Schleicher, A. 1995. Correlative imaging of transmitter receptor distributions in human cortex. In: *Autoradiography and Correlative Imaging* (Hrsg: W. Stumpf und H. Solomon). Academic Press, San Diego, S. 277-307.
- Zilles, K., Schleicher, A., Palomero-Gallagher, N., Amunts, K. 2002a. Quantitative analysis of cyto- and receptorarchitecture of the human brain. *Brain Mapping: The Methods, 2nd edition* (Hrsg.: A.W. Toga und J.C. Mazziotta). Academic Press, San Diego, S. 573-602.

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Dipl.-Betriebswirtin Svenja Inga Verena Caspers
 Anschrift: Dimbkesfeld 2a, 47877 Willich
 E-mail: s.caspers@fz-juelich.de
 Geburtsdatum: 16.09.1982
 Geburtsort: Krefeld
 Nationalität: deutsch
 Eltern: Prof. Dr. h.c. Dr. med. Hans-Peter Caspers, Urologe
 Monika Caspers, geb. van Heemskerck, Lehrerin
 Geschwister: Julian Caspers, cand. med. und cand. inf.
 Familienstand: ledig
 Konfession: römisch-katholisch

Schulbildung:

1988 – 1992: Albert-Schweitzer-Grundschule, Willich-Anrath
 1992 – 2001: Erasmus-von-Rotterdam-Gymnasium, Viersen
 Abitur: 2001, Durchschnittsnote: 1,0

Hochschulstudium:

WS 2001 – SS 2007: Studium der Humanmedizin, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
 Physikum: 2003, Durchschnittsnote: 2,7
 Ärztliche Prüfung: 2007, Durchschnittsnote: 1,5
 Ärztliche Approbation: 2007
 SS 2003 – SS 2007: Studium der Betriebswirtschaftslehre, FernUniversität in Hagen
 Vordiplom: 2005, Durchschnittsnote: 2,0
 Diplom: 2007, Durchschnittsnote: 2,9

Stipendien:

2005, 2007: Travel Award der Organization for Human Brain Mapping

Publikationen:

Eickhoff, S.B., Paus, T., Caspers, S., Grosbras, M.-H., Evans, A.C., Zilles, K., Amunts, K. (2007) "Assignment of functional activations to probabilistic cytoarchitectonic areas revisited", *NeuroImage* 36 (3), S. 511-521.

Caspers, S., Geyer, S., Schleicher, A., Mohlberg, H., Amunts, K., Zilles, K. (2006) „The Human Inferior Parietal Cortex: Cytoarchitectonic Parcellation and Interindividual Variability“, *NeuroImage* 33 (2), S. 430-448.

Caspers, S., Planz, B., Tschahargane, C., Caspers, H.P. (2005) „Malignes fibröses Histiocytom des Samenstrangs“, *Extracta urologica* 3, S. 20-21.

Abstracts:

Caspers, S., Palomero-Gallagher, N., Schleicher, A., Zilles, K. (2007) „Die Rezeptorarchitektur des inferioren Parietallappens beim Menschen“, Tag des wissenschaftlichen Nachwuchses 2007, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Caspers, S., Eickhoff, S.B., Amunts, K., Zilles, K. (2007) „A meta-analysis of function and cytoarchitecture in the human inferior parietal lobule“, HBM Chicago 2007, *NeuroImage* 36, Supplement 1

Geyer, S., Huang, R., Caspers, S., Eickhoff, S.B., Shah, N.J., Zilles, K. (2006) "Cortical connectivity of human inferior parietal area PF: diffusion tensor tractography combined with cytoarchitectonic mapping implies equivalencies between humans and macaques", HBM Florenz 2006, *NeuroImage* 31, Supplement 1

Caspers, S., Palomero-Gallagher, N., Schleicher, A., Zilles, K. (2006) „Human inferior parietal cortex – insights provided by multiple transmitter receptor mapping“, HBM Florenz 2006, *NeuroImage* 31, Supplement 1

Caspers, S., Geyer, S., Zilles, K. (2005) „Zytoarchitektonische Analyse des inferioren parietalen Cortex des Menschen – Erstellung einer Wahrscheinlichkeitskarte“, Tag des wissenschaftlichen Nachwuchses 2005, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Caspers, S., Schleicher, A., Mohlberg, H., Zilles, K., Geyer, S. (2005) "Cytoarchitectonic analysis of the human inferior parietal cortex: a population map in MNI space", HBM Toronto 2005, *NeuroImage* 26, Supplement 1

Vorträge:

"Cytoarchitectonic analysis of the human inferior parietal lobule – a probability map in MNI space"

Konferenz: Arbeitstreffen EU Grant QLG3-CT-2002-00746
Lyon, 15.-16. September 2005

Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit beschäftigte sich mit der strukturellen Organisation des menschlichen inferioren Parietallappens. Aufgrund der funktionell bekannten Vielfalt dieses Assoziationsgebietes stand insbesondere die Frage nach einem anatomisch-strukturellen Korrelat für diese Vielfalt im Vordergrund der Betrachtungen.

Im ersten Experiment der vorliegenden Arbeit wurde mit Hilfe eines Untersucher-unabhängigen Kartierungsverfahrens der menschliche IPL in einer Stichprobe von zehn post-mortem Gehirnen zytoarchitektonisch untersucht. Dabei konnten sieben zytoarchitektonisch unterschiedliche Areale voneinander abgegrenzt werden. Die fünf rostralen Areale PFop, PFt, PF, PFm und PFcm entsprachen etwa der Lokalisation von BA 40, während die kaudalen Areale PGa und PGp ungefähr BA 39 entsprachen. Die für jedes Areal berechneten Wahrscheinlichkeitskarten beinhalten Informationen über die topographische und biologische Variabilität. Sie bilden eine stabile Basis für die Interpretation funktioneller Bildgebungsexperimente bezüglich der exakten anatomischen Lokalisation bestimmter IPL-Funktionen. Des Weiteren wurden Seiten- und Geschlechtsasymmetrien anhand volumetrischer Daten der IPL-Areale untersucht. Für das Areal PFcm fand sich ein signifikanter Größenunterschied zugunsten der männlichen Gehirne.

Im zweiten Teil dieser Arbeit wurde die Rezeptorarchitektur des IPL in einer Stichprobe von vier Hemisphären untersucht. Mittels des gleichen Untersucher-unabhängigen Kartierungsverfahrens konnten in 16 untersuchten Rezeptoren ebenfalls sieben unterschiedliche Areale identifiziert werden, die den in der zytoarchitektonischen Studie gefundenen Arealen entsprachen. Jedes Areal ließ sich durch einen eigenen Rezeptor-Fingerprint eindeutig charakterisieren. Anhand der mittleren und laminären Rezeptorkonzentrationen der verschiedenen Areale konnten Ähnlichkeiten und Unterschiede herausgearbeitet werden. In der anschließenden Cluster- und Multidimensional Scaling-Analyse zeigte sich eine Aufteilung in drei Gruppen von Arealen: eine rostrale (Areale PFop, PFt, PFcm), eine mittlere (Areale PF, PFm) und eine kaudale Gruppe (Areale PGa, PGp). Durch eine Clusteranalyse, die unter Berücksichtigung der Rezeptordaten umliegender Gebiete Ähnlichkeiten der IPL-Areale zu diesen Gebieten aufzeigte, wurden so erste Hinweise auf mögliche Funktionen der IPL-Areale ermittelt.

In der vorliegenden Arbeit konnte somit gezeigt werden, dass der menschliche IPL strukturell sehr inhomogen ist und eine Vielzahl architektonisch unterschiedlicher Gebiete enthält.

Durch die Wahrscheinlichkeitskarten bietet diese Arbeit eine fundierte anatomische Grundlage für weitere Untersuchungen hinsichtlich Struktur-Funktionsbeziehungen im IPL.