

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

# **Zytoarchitektonische Analyse der menschlichen dysgranulären Inselrinde**

**Dissertation**

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

**vorgelegt von  
Claudia Alice Kossakowski  
2012**

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

gez.

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. J. Windolf,

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

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. med. A. Schnitzler

## Danksagung

An erster Stelle bedanke ich mich bei meinem **Doktorvater Herrn Universitätsprofessor Dr. med. Karl Zilles** für die Betreuung und Ansprechpartner, die mir zur Seite gestellt wurden. Seit Beginn meines Studiums der Humanmedizin an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf haben Sie meine Faszination für die menschliche Anatomie geprägt.

**Frau Universitätsprofessorin Dr. med. Katrin Amunts** danke ich für die Betreuung bei unterschiedlichen Teilaspekten, zum Beispiel der histologischen Untersuchungen.

Einen besonderen Dank spreche ich **Herrn Dr.-Ing. Axel Schleicher** für die kontinuierliche hervorragende Unterstützung bei der zytoarchitektonischen Analyse aus. Speziell Ihre konstruktiven Hilfestellungen in unseren regelmäßigen Feedbackgesprächen in den letzten Wochen der Fertigstellung meiner Dissertation und Ihr Vertrauen in meine Fähigkeiten haben mich stets motiviert.

**Herrn Universitätsprofessor Dr. med. Simon Eickhoff** danke ich herzlich für die Zusammenarbeit beim Erstellen der Maximalen Wahrscheinlichkeitskarten, **Herrn Diplom-Physiker Hartmut Mohlberg** für die Zusammenarbeit beim Erstellen der Wahrscheinlichkeitskarten.

**Herrn Dr. med. Milenko Kujovic und Herrn Dr. med. Florian Kurth** als ehemalige Mitdoktoranden danke ich sehr für die kollegiale schöne Atmosphäre und die unkomplizierten Hilfestellungen.

**Frau Christine Opfermann-Rüngeler** danke ich sehr herzlich für die unvergesslich lehrreiche Unterstützung bei der grafischen Gestaltung meines ersten Posters.

**Frau Eleonore Sommerkorn** danke ich ebenso für die stetige rapide und herzliche Hilfe, besonders bei der Umsetzung von Terminen.

**Herrn Peter Sillmann** danke ich für die wertvolle Bereitstellung historischer Werke des C. und O. Vogt-Archivs.

**Frau Dr. Nicola Palomero-Gallagher, Frau Dr. Evelyn Oermann, Herrn René Hübbers, Herrn Ulrich Opfermann-Emmerich und Frau Angelika Hallenberger** danke ich für die Problembewältigungen im Alltag eines Doktoranden und die herzliche Atmosphäre im Institut.

**Allen Körperspendern der Heinrich-Heine-Universität** danke ich für das Vertrauen, das sie in die wissenschaftliche Arbeit und universitäre Lehre gesetzt haben.

**Dr. rer. pol. André Schöne.** Ich danke Dir von Herzen für Deine liebevolle und bereichernde Unterstützung, vor allem in den Wochen der Endphase. Und dafür, dass Du den Abschluss zu etwas Besonderem gemacht hast.

**Der größte Dank gilt meinen Eltern Halina und Dr. med. Jacek Kossakowski und meinen Geschwistern Dr. med. dent. Patricia Kossakowski und Alexander Kossakowski.** Euer stärkender Rückhalt, die nie nachlassende Motivation, das stetige Lob bei allen Teilerfolgen sowie der Glaube an mich, aber vor allem Eure Liebe haben mir die Kraft für das Medizinstudium und diese Arbeit gegeben. Ohne Euch wären beide Meilensteine meines Lebens nicht möglich gewesen.

In tiefer Liebe gewidmet: Meinen verstorbenen Großvätern

- **Josef Henryk Kossakowski** -

- **Thaddäus Kasimir Fornagiel** -

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1	Die Inselrinde und ihre Herausforderungen .....	1
1.2	Anatomie und Entwicklungsgeschichte der Inselrinde .....	3
1.3	Klassische Hirnkarten .....	4
1.4	Die Funktion der Inselrinde .....	10
1.5	Zielsetzung .....	12
<b>2</b>	<b>Material und Methoden</b> .....	<b>13</b>
2.1	Vom <i>post-mortem</i> Gehirn zum histologischen Präparat .....	13
2.2	„Region of Interest“ und „Grey-Level-Index“ .....	14
2.3	Untersucher-unabhängige Identifikation kortikaler Arealgrenzen .....	15
2.4	Analyse der Arealvolumina .....	17
2.5	Berechnung zytoarchitektonischer Wahrscheinlichkeitskarten .....	18
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>21</b>
3.1	Nomenklatur definierter insulärer Kortexareale .....	21
3.2	Die Zytoarchitektur der insulären Areale Id2 und Id3 .....	21
3.3	Quantitative Analyse zytoarchitektonischer Grenzen der Areale Id2 und Id3 .....	23
3.3.1	Die Grenze zwischen den Arealen Id2 und Id3 .....	24
3.3.2	Die Grenzen von Area Id2 zu definierten Nachbararealen .....	24
3.3.3	Die Grenzen von Area Id3 zu definierten Nachbararealen .....	26
3.3.4	Die Grenzen der Areale Id2 und Id3 zum nicht definierten Inselkortex ...	29
3.4	Makroanatomische Lokalisation der Areale Id2 und Id3 .....	31
3.5	Räumliche Normalisierung und Wahrscheinlichkeitskarten von Id2 und Id3 ..	43
3.5.1	Wahrscheinlichkeitskarten .....	46
3.5.2	Maximale Wahrscheinlichkeitskarten .....	49
3.6	Analyse der interindividuellen Variabilität von Id2 und Id3 .....	52
3.6.1	Clusteranalyse .....	52
3.6.2	Canonische Analyse .....	52
3.6.3	Volumenanalyse .....	53
<b>4</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>56</b>
4.1	Allgemeiner Vergleich mit bisherigen Hirnkarten .....	56
4.1.1	Roses Einteilung der hinteren Inselrinde .....	56
4.1.2	Vergleich der Inselareale zu Roses Arealen .....	58
4.1.3	Brockhaus' Parzellierung der hinteren Inselrinde .....	60
4.1.4	Vergleich der Inselareale zu Brockhaus' insulärer Felderung .....	62
4.2	Interindividuelle Variabilität .....	65

## Inhaltsverzeichnis

4.3	Funktionelle Zuordnung der Areale Id2 und Id3 .....	66
4.4	Zusammenfassung .....	69
<b>5</b>	<b>Ausblick.....</b>	<b>70</b>
	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>71</b>

## Abkürzungsverzeichnis

<b>a-MNI</b>	anatomischer MNI-Referenzraum mit Ursprung in der Commissura anterior (vordere Commissur)
<b>Cia</b>	Gyrus centralis insulae
<b>Cip1</b>	Gyrus centralis insulae posterior primus
<b>Cip2</b>	Gyrus centralis insulae posterior secundus
<b>FWHM</b>	Full- Width-Half-Maximum (Größe des hier verwendeten Gauß-Filters)
<b>GLI</b>	Grey-Level-Index
<b>Gpi</b>	Gyrus posterior insulae
<b>GpostCI</b>	Gyrus postcentralis insulae
<b>lag1</b>	Insuläres agranuläres Areal 1 der posterioren Inselrinde
<b>lag2</b>	Insuläres agranuläres Areal 2 der posterioren Inselrinde
<b>ld1</b>	Insuläres dysgranuläres Areal 1 der posterioren Inselrinde
<b>ld2</b>	Insuläres dysgranuläres Areal 2 der posterioren Inselrinde
<b>ld3</b>	Insuläres dysgranuläres Areal 3 der posterioren Inselrinde
<b>ld4</b>	Insuläres dysgranuläres Areal 4 der anterioren Inselrinde
<b>lg1</b>	Insuläres granuläres Areal 1 der posterioren Inselrinde
<b>lg2</b>	Insuläres granuläres Areal 2 der posterioren Inselrinde
<b>lsci</b>	lateraler Abzweig des Sulcus circularis inferior
<b>MNI</b>	Montreal Neurological Institute; hier als Synonym für den stereotaktischen Referenzraum verwendet
<b>MPM</b>	Maximum Probability Map; Bezeichnung einer zytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarte unterschiedlicher Kortexareale
<b>OP2</b>	Zytoarchitektonisches Areal 2 des parietalen Operkulum
<b>OP3</b>	Zytoarchitektonisches Areal 3 des parietalen Operkulum
<b>PMap</b>	Probability Map; Bezeichnung einer zytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarte eines Kortexareals
<b>ROI</b>	Region Of Interest; Synonym für ein zu untersuchendes Gebiet des menschlichen Gehirns
<b>sca</b>	Sulcus circularis anterior
<b>sci</b>	Sulcus circularis inferior
<b>scs</b>	Sulcus circularis superior
<b>SpostCI</b>	Sulcus postcentralis insulae

# 1 Einleitung

## 1.1 Die Inselrinde und ihre Herausforderungen

Die Organisation der menschlichen Inselrinde ist sowohl anatomisch als auch funktionell bis heute nicht erforscht. Funktionell warf sie seit ihrer Entdeckung Fragen nach einer spezifischen Aufgabe oder Organisation auf.

Im Jahre 1809 wandte Johann Christian Reil, ein deutscher Mediziner, unterschiedliche „Zergliederungsmethoden“ an, um die Strukturen des Gehirns zu ergründen. In dem Journal „Archiv für die Physiologie“ (1809) veröffentlichte er seine Beschreibungen zur Vorbereitung und Darstellung der „Gehirnzergliederung“, und wollte damit anderen Wissenschaftlern seiner Zeit ermöglichen, dieselben Strukturen wiederzufinden. Er versuchte sich zusätzlich an Wachspräparaten und Zeichnungen, merkte er doch in dem Kapitel „Untersuchungen über den Bau des großen Gehirns im Menschen“ die Unübersichtlichkeit der zergliederten Hirnstrukturen an (Reil, 1809a). Jedoch auch Zeichnungen in unterschiedlichen Ebenen präsentierten für ihn seine Ergebnisse nicht zufriedenstellend. So beließ er es vorwiegend bei Beschreibungen der Hirnstrukturen. Noch nicht beschriebenen Strukturen gab er neue Namen. Ein Beispiel war der „schwach erhabene und länglich ovale Grund“ der „Sylvischen Grube“ (Sylvische Fissur), die er nach dem tiefen Anschnitt ihrer Wände und der Trennung des vorderen vom mittleren Hirnlappens vorfand (Reil, 1809b). Diese Struktur bestand aus kurzen, kleinen und versteckten Windungen. Aufgrund ihrer scheinbar abgegrenzten Lage durch das Vorhandensein einer „Rinne“, die heutzutage als „Sulcus circularis insulae“ bekannt ist, benannte er diese Struktur als „Insel“.

Als „The Island of Reil“ führte Henry Gray in Gedenken an den Erstbeschreiber Reil die Inselrinde in der ersten Ausgabe seines Werkes „Gray’s Anatomy“ (1858) auf. Obwohl der Insel mehrere andere Namen zugewiesen wurden, die einerseits ihre Bedeutung in den Vordergrund stellten („fünfter“ oder „zentraler“ Lobus), andererseits ihre Topografie umschrieben („Intersylvische Windungen“, „Intralobuläre Gyri“), blieben bis heute neben der Etablierung der medizinischen Terminologie („Inselkortex“) das Eponym „die Reil’sche Insel“ erhalten.

Nachdem Reil die Insel lediglich in ihrer makroanatomischen Form beschrieb, ergänzte der Neuroanatom Korbinian Brodmann zunächst diese makroskopischen Erkenntnisse, um sich anschließend der Mikroanatomie der Großhirnrinde zu widmen. Als handgefertigte Zeichnungen veröffentlichte er seine Ergebnisse in seinem Werk „Vergleichende Lokalisationslehre der Großhirnrinde“ (1909). Sie sind bis heute als



„Klassische Hirnkarten“ bekannt. Die Inselrinde erwähnte er hierbei namentlich, ohne ihr, wie den anderen über fünfzig Gebieten der Großhirnrinde, eine numerische Kennzeichnung zu geben und teilte sie lediglich in einen vorderen (anterioren) und hinteren (posterioren) Teil ein.

Wie ein roter Faden durchzog die Arbeiten weiterer Wissenschaftler diese Zweiteilung der Inselrinde (Vogt, 1911; C. und O. Vogt, 1919; von Economo und Koskinas, 1925; Rose, 1928; Brockhaus, 1940). Allen gemeinsam war, dass sie diese makroskopische Gliederung durch mikroskopische Ergebnisse erweiterten. Neben der Untersuchung aller sechs Schichten des insulären Isokortex geriet auch die Granularzellschicht (Lamina granularis interna = Lamina IV = innere Körnerschicht) als regionales Merkmal mehr in den Vordergrund der Betrachtung. Grob betrachtet fehlte diese entweder gänzlich oder sie war stark ausgepägt. Folglich war man sich auch histologisch in einer Zweiteilung der Inselrinde einig. Die vordere Inselrinde wurde als agranulär beschrieben, die hintere als granulär. Uneinig war man sich hingegen hinsichtlich der graduellen Ausprägung der Lamina IV, speziell also hinsichtlich der Existenz und Lokalisation eines dysgranulären Anteils zwischen den schon von Brodmann beschriebenen granulären und agranulären Extremformen. Während Constantin von Economo und Georg Koskinas den Teil der vorderen Inselrinde als dysgranulär erwähnten, der sich vor dem Sulcus centralis inusulae befand, beschrieben Maximilian Rose (1928) und Harald Brockhaus (1940) sowohl einen Teil der vorderen als auch der hinteren Inselrinde als dysgranulär.

Über ein halbes Jahrhundert später publizierten Mesulam und Mufson (1982) ihre Ergebnisse über die Zytoarchitektonik in nicht-menschlichen Primaten in ihrer Arbeit „Insula of the old world monkey“. Sie stellten eine Dreiteilung der Inselrinde um einen allokortikalen Insempol fest, die sich auch auf die menschliche Inselrinde übertragen ließ (Mesulam und Mufson, 1985) und gürtelförmig angeordnet war. Hierbei wurden explizit die innere Granularzellschicht (Lamina IV) mit ihren unterschiedlichen Ausprägungsgraden von „agranulär“ über „dysgranulär“ bis „granulär“ als Charakteristikum der Inselrinde und ihrer Parzellierung genannt.

Somit etablierten Mesulam und Mufson mit dieser wohl einflussreichsten Arbeit nicht nur endgültig für diese beiden Spezies die insuläre Terminologie, sondern gaben erneut Anstoß zu einer einheitlichen Parzellierung des menschlichen Inselkortex unter Berücksichtigung des dysgranulären Anteils.

## 1.2 Anatomie und Entwicklungsgeschichte der Inselrinde

Die Großhirnrinde (Cortex cerebri) des Menschen setzt sich aus sechs unterschiedlichen Lappen (Lobi) zusammen. Die Lobi frontalis, parietalis, temporalis und occipitalis sind direkt äußerlich sichtbar, wobei der aus den medialen Abschnitten dieser Lobi bestehende Lobus limbicus auf der Facies medialis der Hemisphären zu erkennen ist.

Lediglich der Lobus insularis, zu dem die Inselrinde gehört, bleibt sowohl bei lateraler als auch medialer Ansicht verborgen. Von lateral ist er nur durch die laterale Fissur (Sylvische Fissur) zugänglich.

Hervorgerufen wurde die Verlagerung der Inselrinde in die Tiefe durch die starke Größenzunahme der anderen Großhirnhemisphärenlappen in frontaler, temporaler und okzipitaler Richtung in der Ontogenese. Dieser Prozess wird auch als Operkularisation bezeichnet (Zilles und Rehkämper, 1998), denn die sich ausbildenden Opercula des Frontal-, Temporal- und Parietallappens bilden eine vollständige Überdachung der Insel wie Deckelchen (Opercula).

Die anfänglich noch glatte Wand der Großhirnhemisphären legt sich aufgrund der Volumenzunahme und geringen Entfaltungsmöglichkeiten durch die knöchernen Schädelbegrenzung in Falten. Es entstehen Gyri und Sulci. Im 6. Monat der Fetalperiode entwickelt sich einer der wichtigsten, konstant auftretenden Primärsulci, der Sulcus centralis (Rolando- Spalte) der Großhirnrinde. Grob teilt dieser die Großhirnrinde in einen vorderen und hinteren Teil; speziell trennt er den Frontal- von dem Parietallappen bzw. den Gyrus prae- vom Gyrus postcentralis.

Äquivalent zum telenzephalen Sulcus centralis weist der insuläre Kortex einen Sulcus centralis insulae auf, der auch als Verlängerung des ersteren verstanden wird. Der insuläre Sulcus centralis stellt die zentrale Grenze zwischen der kleineren hinteren und größeren vorderen Inselrinde bzw. zwischen den langen und kurzen Gyri dar (Abb.1).

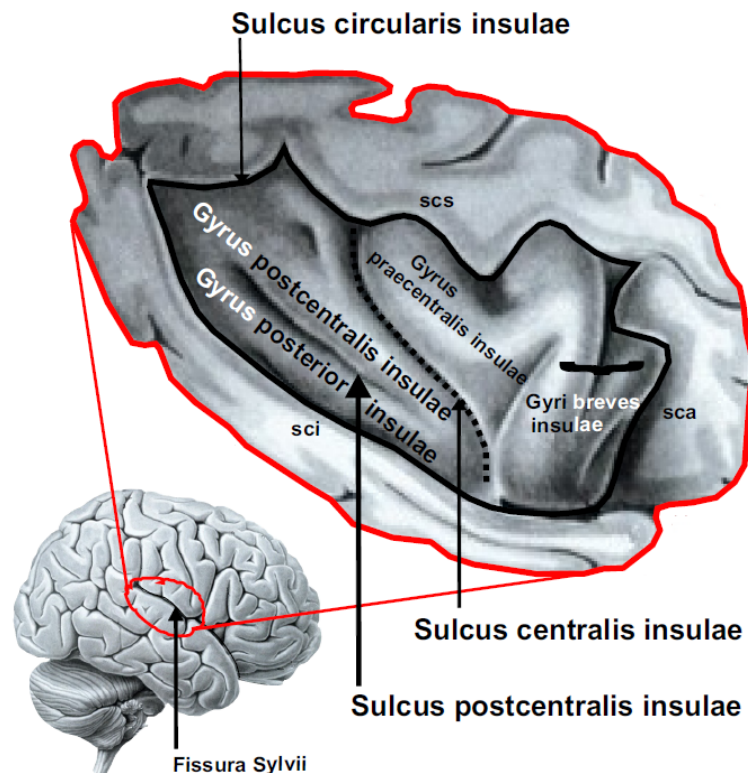
Die hintere Inselrinde wird durch den Sulcus postcentralis insulae in zwei lange Gyri unterteilt (von Economo und Koskinas, 1925; Naidich et al., 2004). Sie werden Gyrus postcentralis insulae und Gyrus posterior insulae genannt.

Die vordere Inselrinde hingegen wird durch die Sulci precentralis und brevis in zwei bis drei kurze Gyri und einen (variablen) akzessorischen Gyrus gegliedert.

Die vollständige insuläre Gyrifizierung ist bis zur Geburt nahezu abgeschlossen (Mesulam und Mufson, 1985; Afif et al, 2007).

Unterschiedliche Landmarken grenzen die Inselrinde vom übrigen Telenzephaon ab. Einerseits ist es der Limen insulae (Inselpol) als anterobasale Begrenzung zur

Großhirnrinde (Naidich et al., 2004; Shelley und Trimble, 2004) und Zentrum der radiär und konisch zu ihm verlaufenden insulären Sulci. Andererseits ist es der Sulcus circularis insulae. Dieser entwickelt sich zwischen der 13. und 17. Woche der Fetalentwicklung (Mesulam und Mufson, 1985; Zilles, 2004; Afif et al., 2007) und wird in einen anterioren, superioren und inferioren Teil gegliedert. Am Sulcus circularis insulae geht der Inselkortex kontinuierlich in den Kortex der Opercula über (Benninghof und Drenckhahn, 2004).

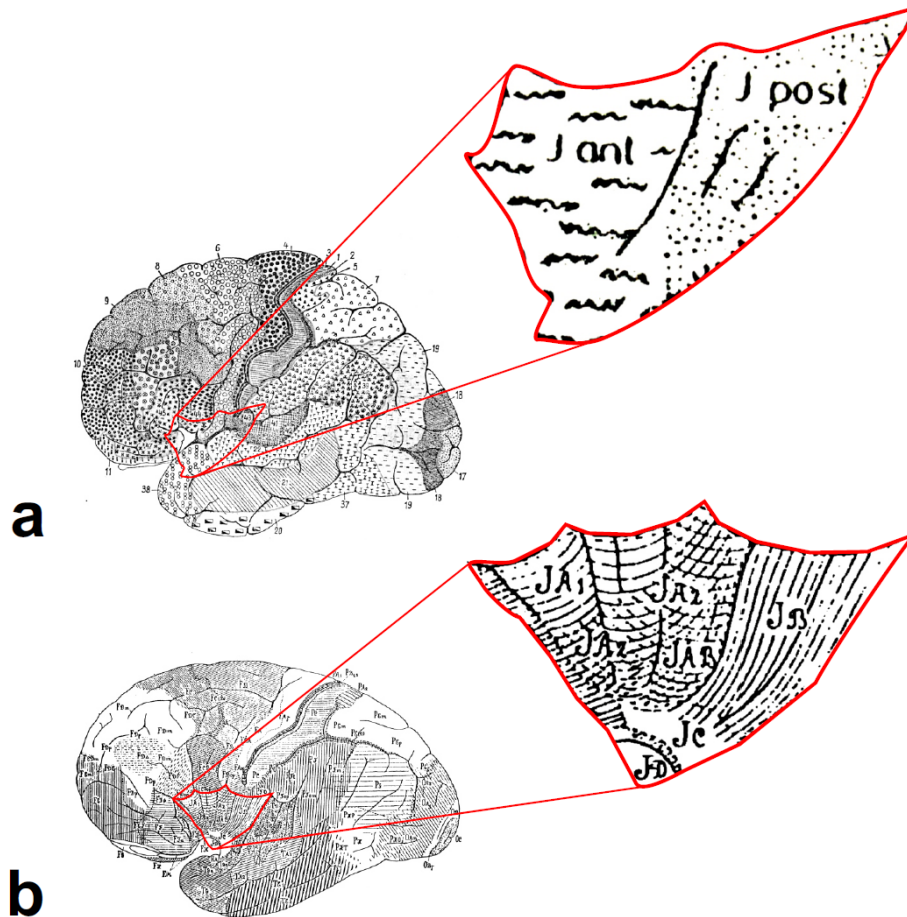


**Abb. 1: Die Anatomie und Topografie der Reil'schen Insel.** sca Sulcus circularis anterior, scs Sulcus circularis superior, sci Sulcus circularis inferior. Schema modifiziert nach Nieuwenhuys (1991).

### 1.3 Klassische Hirnkarten

Im Jahre 1909 schrieb Korbinian Brodmann in seiner Arbeit „Vergleichende Lokalisationslehre der Großhirnrinde“, dass man die Inselrinde „in zwei prinzipiell verschiedene Hälften“ aufteilen müsste, einen anterioren und posterioren Teil (Abb. 2a). Diese beiden insulären Anteile waren makro- und mikroskopisch durch den Sulcus centralis insulae voneinander getrennt, einer Verlängerung des Sulcus centralis des Großhirns. Mikrostrukturell war sein vorwiegendes Kriterium für die Zweiteilung der Inselrinde die Ausprägung der Lamina granularis interna (Lamina IV). Der hintere Teil besaß eine charakteristisch stark ausgeprägte Lamina IV. Somit bezeichnete er

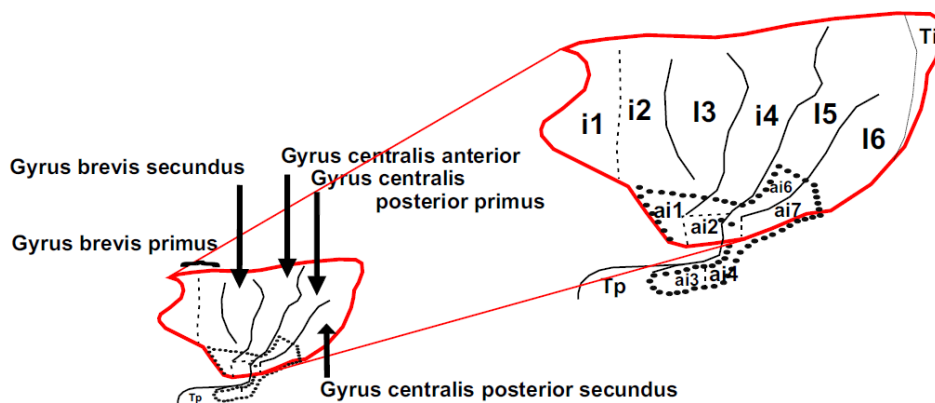
ihn als granulär. Die vordere Inselrinde hingegen wies eine fehlende Ausprägung der Lamina IV auf, weshalb er sie als agranulär bezeichnete (Brodmann, 1909). Das mögliche Vorhandensein eines dysgranulären Gebietes blieb von ihm unerwähnt.



**Abb. 2: Klassische Hirnkarten mit Fokus auf die Darstellung der Insel. a: Nach Brodmann (1909)** gliedert sich die Insel in einen vorderen agranulären (**I ant**) und hinteren granulären (**I post**) Teil. Ein dysgranulärer Teil wurde nicht beschrieben. **b: Nach von Economo und Koskinas (1925)** wird die Insel auch in eine vordere (**IA**) und hintere (**IB**) Partie zweigeteilt. Auf der vorderen Insel grenzt sich ein Bereich ab (**IA2**), dessen Lamina IV körnchenreicher als die übrige vordere Inselrinde (**IA1**) ist. Somit kann dieser Bereich als dysgranulär aufgefasst werden. **IC**: Area orbitoinsularis; **ID**: Area piriformis insulae.

Maximilian Rose war ein Schüler Brodmanns und späterer Mitarbeiter von Cécile und Oskar Vogt am ersten deutschen Hirnforschungsinstitut in Berlin. Durch Brodmann in der Zytoarchitektur geprägt, verfasste er sein Werk „Die Inselrinde des Menschen und der Tiere“ (1928). Auch er beschrieb einen durch den Sulcus centralis insulae voneinander getrennten größeren anterioren und kleineren posterioren Teil der Inselrinde. Mikrostrukturell hingegen unterschied Rose einen operkularisierten von einem nicht-operkularisierten Teil. Der operkularisierte Inselkortex umfasste

die granuläre Region, die sich wiederum in jeweils zwei *eu-* und *tenuigranuläre* Subbereiche gliederte. Der nicht-operkularisierte Inselkortex gliederte sich in eine *agranuläre* und *propeagranuläre* Region (Abb. 3). Diese Abgrenzung der Bereiche und Subbereiche war vor allem in der Ausprägung der Lamina IV begründet, wobei die *propea-* und *tenuigranulären* Bezeichnungen eine schmale, lockere, sogar bis hin zu einer nicht eigenständig ausgeprägten Lamina IV umfassten. Somit können diese als dysgranuläre Bereiche der Inselrinde bezeichnet werden. *Propeagranuläre* Areale waren auf der vorderen Inselrinde zu finden, *tenuigranuläre* auf der posterioren.

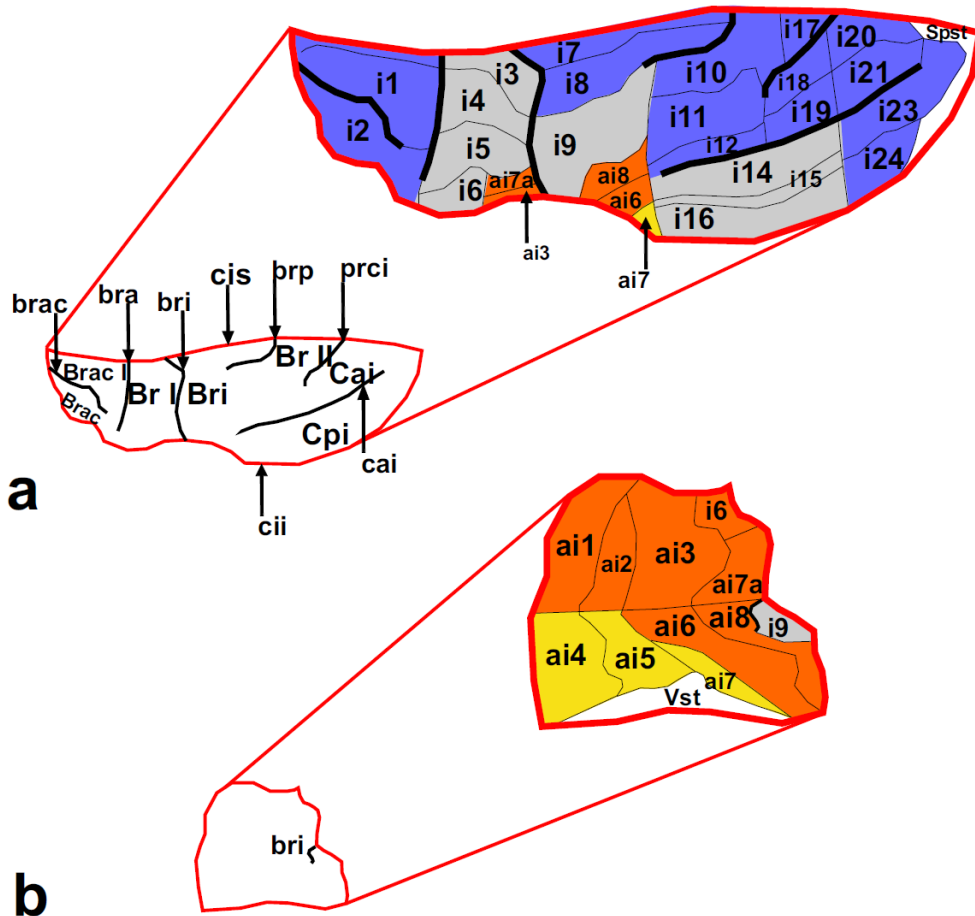


**Abb. 3: Modifizierte Darstellung der Inselrinde nach C. und O. Vogt (1919).** Erkennbar ist eine Gliederung der Insel sechs *Areae architectonicae*, zwei auf der hinteren und vier auf der vorderen Inselrinde. Ai1, ai2, ai3, ai4, ai6, ai7 stellen dem Allokortex zugehörige Areale dar, dessen Ausdehnung durch die schwarzen Kreise angezeigt wird. Ti: Temporoinsulärer Kortex, Tp: Temporallappen.

Im Jahre 1925 veröffentlichten die Neurologen Constantin von Economo und Georg Koskinas ihr Werk „Die Cytoarchitektur der Hirnrinde des erwachsenen Menschen“, in dem sie die Großhirnrinde in histologisch definierte Gebiete einteilten. Auch die Inselrinde wurde von ihnen untersucht. Als Landmarke nannten sie ebenfalls den Sulcus centralis insulae, der die Inselrinde in einen hinteren und vorderen Teil gliederte. Die hintere Inselrinde (IB) wurde von ihnen durch eine deutlich vorhandene innere Körnerschicht als granulär beschrieben; die vordere hingegen (IA) wies Besonderheiten in der Ausprägung dieser Lamina IV auf. Ihre Dichte war an verschiedenen Stellen unterschiedlich. So definierten sie eine körnerzellarme Area insularis praecentralis dorsalis (IA1) und eine körnerzellreichere Area insularis praecentralis ventralis (IA2), wobei erstere heutzutage aufgrund ihrer Beschreibungen als agranulär, letztere als dysgranulär bezeichnet werden kann.

Sie beschrieben außerdem, dass der Übergang zum Gyrus postcentralis der hinteren Inselrinde histologisch nicht an jeder Stelle abrupt erfolgte. Während er dorsal plötzlich auftrat, erfolgte er nach ventral in Form einer Übergangs- bzw. „Zwischen-

zone“ (IAB) (Abb. 2b). Die hintere Inselrinde (IB) wurde nicht weiter parzelliert. Die Lamina IV war stark ausgeprägt, wies eine radiäre Streifung auf und eine prinzipiell geringere Kortextdicke als die vordere Inselrinde. Mikroskopisch imponierte sie durch eine besser erkennbare horizontale Schichtung.



#### Inselregionen

- lag = Regio insularis agranularis
  - lpag = Regio insularis propeagranularis
  - ltf = Subregio insularis tenuigranularis forntalis
  - ltc = Subregio insularis tenuigranularis caudalis
  - lef = Subregio insularis eugranularis frontalis
  - lec = Subregio insularis eugranularis caudalis
- } Regio insularis granularis

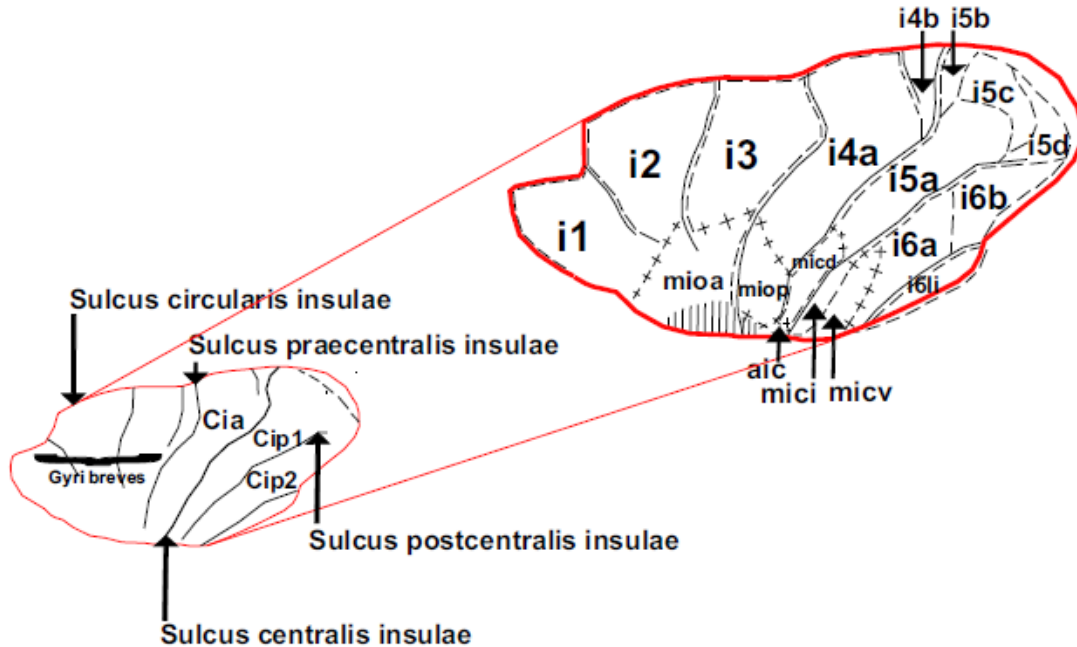
**Abb. 4: Felderung der Inselrinde nach Rose (1928), modifizierte Darstellung. a: Felderung der lateralen operkulisierten Inselrinde beim Menschen.** Die Inselrinde gliedert sich in drei Regionen, einer Regio agranularis, Regio propeagranularis und Regio granularis. Die **Regio agranularis** besteht aus 5 Arealen (ai4, ai5, ai7, ai10, ai11). Die **Regio propeagranularis** gliedert sich in 7 Areale (ai1, ai2, ai3, ai7a, ai6, ai8, ai9). Die **Regio granularis** besteht aus 2 eugranulären (Subregiones eugranularis frontalis [13 Areale: i7, i8, i10, i11, i12, i17, i18, i19, i20, i21, i22, i23, i24] et caudalis [13 Areale: i7, i8,

i10, i11, i12, i17, i18, i19, i20, i21, i22, i23, i24]) und 2 tenuigranulären Subregionen (Subregiones tenuigranularis frontalis [5 Areale: i3, i4, i5, i6, i9] et caudalis [4 Areale: i13, i14, i15, i16]). **brac**: Sulcus brevis accessorius, **Brac I und II**: Gyri breves accessorii primus et secundus, **Br I und II**: Gyri breves primus et secundus, **Bri und bri**: Gyrus und Sulcus brevis intermedius, **bra**: Sulcus brevis anterior, **Cai und cai**: Gyrus centralis anterior insulae und Sulcus centralis insulae, **Cpi**: Gyrus centralis posterior insulae, **cis und cii**: Sulcus circularis insulae superior und inferior, **prci**: Sulcus praecentralis insulae. **Spst und Vst** nicht näher bezeichnet. **b**: **Felderung der basalen Inselrinde beim Menschen.**

In dem Werk „Der Cortex claustralis“ beschrieb Harald Brockhaus die Histologie der Inselrinde (1940). Der Begriff Cortex claustralis wurde als Synonym für den Begriff Inselrinde geprägt, weil das Claustrum als essentieller Teil der Inselrinde angesehen wurde. Heutzutage hat man diese Bezeichnung verlassen, da das Claustrum mittlerweile von manchen Autoren als Teil der Basalganglien angesehen wird. Brockhaus orientierte sich in der Untersuchung von sechs Gehirnen an den Ergebnissen von Oskar Vogt, der die Inselrinde in zwei *Area architectonicae* (architektonische Rindenfelder) der hinteren und vier der vorderen Inselrinde einteilte (Vogt, 1911; C. und O. Vogt, 1919) (Abb. 4). Er selbst jedoch stellte eine detailliertere Parzellierung auf. Zudem verglich er seine Ergebnisse mit denjenigen seiner Vorgänger Rose und von Economo und Koskinas.

Von allen untersuchten Gehirnen fertigte Brockhaus Rekonstruktionen der Inselrinde an, um ihre Oberfläche und die anatomische Lage der Gyri und Sulci plastischer darstellen zu können. Dafür legte er Linien orthogonal zu den späteren histologischen Horizontalschnitten auf Höhe der Inselrinde. Diese Linien wiederum sollten das Auffinden der Gyri und Sulci in den Schnittserien und ihre spätere Rekonstruktion auf Holzplatten erleichtern. Um die Übersichtlichkeit zu bewahren, stellte er zusätzlich Überzeichnungen der Rekonstruktionen her. Dies waren schematische Zeichnungen, in die er die identifizierten Areale unter Berücksichtigung der anatomischen Grenzen einzeichnete (Abb. 5). Brockhaus unterschied makroskopisch, wie seine Vorgänger, einen größeren insulären Lobulus anterior (vorderes Läppchen) von einem kleineren Lobulus posterior (hinteres Läppchen), die voneinander durch den Sulcus centralis insulae getrennt waren. Des Weiteren schlug er eine Dreiteilung bzw. Stufenbildung (Gradation) des „Cortex claustralis“ vor. Demnach gliederte dieser Cortex claustralis sich in eine allokortikale, mesokortikale und dem Isokortex gleichzustellende „Stufe“ (Gradus). Letztere erstreckte sich über den größten Teil der Insel, wies in sich eine Dreistufung auf und hob sich durch den Besitz des Claustrums ab. Histologisch identifizierte Brockhaus insgesamt 12 unterschiedliche Gebiete auf dem Isokortex claustralis, fünf auf der vorderen (i1, i2, i3, i4a, i4b) und sieben auf der hinteren Inselrinde (i5a, i5b, i5c, i5d, i6a, i6b, i6li). Ausschlaggebend war auch hier die graduelle Ausprägung der Lamina IV. Neben agranulären antero-

ren und granulären Arealen des posterioren Inselkortex kennzeichnete er im Gegensatz zu den Vogts auch explizit benannte dysgranuläre Gebiete. Diese waren sowohl auf der vorderen als auch auf der hinteren Inselrinde lokalisiert.

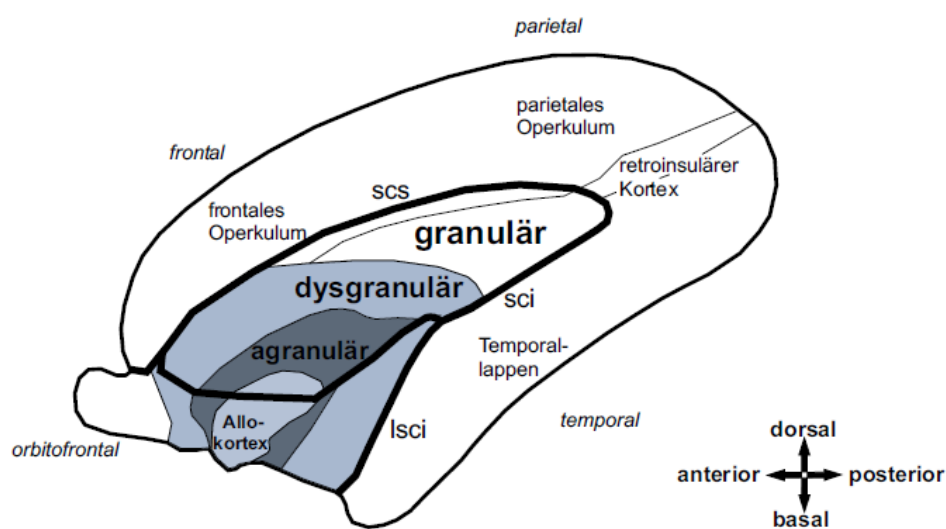


**Abb. 5: Gliederung der Inselrinde nach Brockhaus (1940), modifizierte Darstellung.** Die Inselrinde wird durch den Sulcus centralis insulae in einen vorderen und hinteren Teil gegliedert. Der vordere besteht aus 5 Feldern (i1 – i4a und i4b), der hintere aus 7 (i5a – i5d, i6a, i6b und i6li). Die Felder i4a, i4b der vorderen Insel sowie die Felder i5a – i5c, i6a und i6b der hinteren Insel wurden explizit als dysgranuläre Felder bezeichnet. **Links:** Schemazeichnung; **Rechts:** Überzeichnung einer Rekonstruktion; **Cia:** Gyrus centralis (anterior) insulae, **Cip1:** Gyrus centralis insulae posterior primus, **Cip2:** Gyrus centralis insulae posterior secundus, **Mioa** und **miop:** Area mesocorticalis insularis oralis anterior und posterior; **Micd, mici, micv:** Area mesocorticalis insularis caudalis dorsalis, intermedia und ventralis. **Aic:** Area allocorticalis insularis caudalis. Schraffierte Fläche: Aufgrund des Anschnittes nicht exakt zu felderndes Gebiet gewesen.

Marsel Mesulam und Elliott Mufson entwarfen im Jahre 1982 eine zytoarchitektonische Karte, die aufgrund von Untersuchungen an Affen (*Macaca mulatta*) entstanden war. Alle kortikalen Areale der Inselrinde ordneten sich hierbei gürtelförmige um den Insempol herum an. Das Hauptkriterium nach dem sie die Inselrinde mikrostrukturell differenzierten war hierbei explizit die Granularität, also die Ausprägungsgrade der äußeren (Lamina II) und inneren Körnerzellschicht (Lamina IV), besonders jedoch der letzteren. Der agranuläre periallokortikale Bereich wies direkte Nachbarschaftsbeziehung zum Insempol auf. An den agranulären schloss sich gürtelförmig der dysgranuläre bzw. periisokortikale Bereich an und an diesen wiederum der granuläre (Abb. 6). Der granuläre Gürtel ist durch den homotypischen sechsschichtigen



Aufbau des Isokortex mit dicht gepackten Körnerzellen charakterisiert, besonders in Lamina IV aber auch in Lamina II. Eine Übertragbarkeit dieser Erkenntnisse auf den menschlichen Inselkortex wurde von Mesulam und Mufson bestätigt (1985). Zwar war die menschliche Inselrinde deutlich größer, aber die graduelle dreiteilige Zytoarchitektur mit direkter Nachbarschaft des Allokokortex zur agranulären Inselrinde am Inselpol war auch beim Menschen vorzufinden. Sie merkten zusätzlich an, dass die Grenze zwischen dem agranulären und dysgranulären Gürtel nicht scharf zu ziehen wäre. Aber ein dysgranulärer Teil war auf jeden Fall bei beiden Spezies vorhanden. Eine detailliertere Parzellierung wurde von ihnen nicht vorgenommen.



**Abb. 6: Zytoarchitektonische Karte der Inselrinde des Makaken.** Zytoarchitektonische Entitäten in **dickem** und großem Schriftzug, Nachbarschaftsbeziehungen in dünnem und *kursivem* Schriftzug. lsci: lateraler Abzweig des Sulcus circularis inferior. Schema modifiziert nach Mesulam und Mufson (1982).

## 1.4 Die Funktion der Inselrinde

Es wird eine multimodale Integrationsleistung der Inselrinde diskutiert, in der sie als Verbindungsglied (Relais-Station) in unterschiedlichen Funktionsschleifen beteiligt ist. Solch eine Involvierung wurde bei der Verarbeitung interozeptiver und affektiver (Craig, 2002; McKay, 2008; Garavan, 2010), affektiver und kognitiver Stimuli (Critchley et al., 2004; Tsakiris et al., 2007; Peltz et al., 2010) sowie bei Wechselwirkungen zwischen Emotionen und sensorischen oder kognitiven Reizen beschrieben (Shelley und Trimble, 2004; Oppenheimer, 2006; Chen, 2007; Williams und Bargh, 2008; Critchley, 2005, Singer, 2007; King-Casas et al., 2008; Goswami et al., 2010).

Bei verschiedenen Erkrankungen, in denen die Inselrinde in Mitleidenschaft gezogen wurde, zeigten sich emotional-kognitive oder viszerale Störungen.

So wurde bei der Frontotemporalen Demenz (FTD), die eine kontinuierliche Veränderung in der Persönlichkeitsstruktur sowie in sozialen Verhaltensweisen verursacht, auch eine Degeneration in der anterioren Inselrinde und im frontoinsulären Gebiet beobachtet. Sie führte zu einer Verschlechterung der emotionalen Verarbeitung (Seeley, 2010). Patienten, die einen Apoplex erlitten haben, bei der die rechte Inselrinde Teil der Läsion war, zeigten eine höhere Gefahr kardialer Komplikationen (Colivicchi et al, 2004). Epilepsien mit Lokalisation auf der Inselrinde führten zu respiratorischen und viszeralen Symptomen (Guenot und Isnard, 2008). Überraschend führten insuläre Läsionen bei Patienten mit Drogenmissbrauch, wie z. B. dem Rauchen, zu einer Vervielfachung der Wahrscheinlichkeit diesen zu beenden (Naqvi und Bechara 2010).

Anterior- basale Inselrindengebiete spielen eine Rolle bei der Entstehung von Empathie (Singer et al., 2006; Iacoboni und Dapretto, 2006) sowie bei der Verarbeitung (Frith und Singer, 2008; Singer und Lamm, 2009; Philipps et al., 2003) und Entstehung von Emotionen (Craig, 2002; Craig, 2009). Des Weiteren wurden für die anteriore Inselrinde auch die Verarbeitung gustatorischer und olfaktorischer Reize berichtet (Rolls, 2006; Verhagen, 2007). Neben einer Integration beider Stimuli (Small und Prescott, 2005) wurden auch getrennt eine emotional geprägte Bewertung von Gerüchen oder geschmackliche Bewertungen von Getränken und Speisen beschrieben (Poellinger et al., 2001; Royet und Plailly, 2004; Rolls, 2008). Bei Sprechaufgaben zeigte die anterior-dorsale Inselrinde lateralisierte Aktivierungen (Riecker et al., 2000; Price, 2000).

Für die gesamte anteriore Inselrinde wurde außerdem eine somatotopische Repräsentation im Bewusstsein subjektiver körperlicher Gefühle vorgeschlagen (Craig, 2009).

Für die mittlere, aber besonders die posteriore Inselrinde hingegen wurden regelmäßig Beteiligungen bei der Verarbeitung somatosensorischer Reize ersichtlich (Craig et al., 2000; Shelley und Trimble, 2004; Arienzo et al., 2006; Ferretti et al., 2007, Kurth et al., 2010b), speziell bei Applikation sensomotorischer, interozeptiver und nozizeptiver Stimuli (Peyron et al, 2000; Ostrowsky et al., 2002; Mazzola et al., 2006) und eine Multimodalität bei der Verarbeitung sensorischer Stimuli (Craig, 2009).

Elektrische Stimulationen der hinteren Inselrinde führten zu thermischen oder schmerzhaften Sensationen in der kontralateralen Körperhälfte (Ostrowsky et al., 2002), die auch somatotopisch repräsentiert waren (Hua le et al., 2005; Brooks et al., 2005). Ergebnisse aktueller Studien belegen eine insuläre Repräsentation soma-

tosensorischer Afferenzen im kortikalen autonomen Netzwerk (CAN) (Goswami et al., 2010) bis hin zu einer Somatotopie bezüglich mechanischer und hitzeassoziierter Stimuli der Hände und Füße (Baumgärtner et al, 2010).

Die gesamte Inselrinde wurde bei Schmerzstimuli aktiviert (Craig et al., 1994; Peyron et al., 2000; Chen, 2007), wobei die vordere Inselrinde bei der emotionalen, die hintere bei der sensorischen Verarbeitung involviert war.

## 1.5 Zielsetzung

Fokus dieser Arbeit ist der sogenannte dysgranuläre Bereich der menschlichen Inselrinde, der sich rostral unmittelbar an die bereits kartierten posterioren Areale Id1, Ig1 und Ig2 (Kurth et al., 2010a) anschließt. Anhand von histologischen Schnittserien von zehn *post-mortem* Gehirnen wurde der dysgranuläre Bereich zytoarchitektonisch mittels einer Untersucher- unabhängigen Methode analysiert und probabilistische Hirnkarten im stereotaktischen Raum erstellt. Diese ermöglichen Aussagen hinsichtlich der interindividuellen Variabilität und Topographie der Hirnrindenareale. So können Ergebnisse funktioneller Studien direkt mit diesen Wahrscheinlichkeitskarten verglichen und eine genaue Zuordnung von aktivierten Foki zu anatomischen Strukturen ermöglicht werden. Im letzten Schritt wird statistisch getestet, ob signifikante interareale, interhemisphärische und geschlechtsspezifische Unterschiede vorhanden sind.

Während also die Frage nach der komplexeren funktionellen Integration und Differenzierung der Inselrinde durch bildgebende Verfahren zunehmend beantwortet werden konnte, blieb diejenige nach einem anatomischen Korrelat dieser Komplexität in Form einer einheitlichen Parzellierung bis heute bestehen.

Wie stark die dysgranuläre Inselrinde jedoch unterteilt werden kann, wurde bis heute nicht einheitlich festgelegt.

Die vorliegende Arbeit soll einen Beitrag zu einem besseren Verständnis der anatomischen Organisation der dysgranulären und insgesamt der posterioren Inselrinde leisten.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Vom *post-mortem* Gehirn zum histologischen Präparat

Für die zytoarchitektonische Analyse wurden zehn menschliche Gehirne (fünf weibliche und fünf männliche, s. Tabelle 1) aus dem Körperspenderprogramm des Zentrums für Anatomie und Hirnforschung der Heinrich- Heine- Universität verwendet. Ausschlusskriterien für die Wahl der *post-mortem* Gehirne waren sowohl Anzeichen neurologischer als auch psychiatrischer Erkrankungen. Tabelle 1 präsentiert die Daten der verwendeten Gehirne, die den jeweiligen Autopsieberichten zu entnehmen waren.

Fall	Alter	Geschlecht	Todesursache	Fixation
1	79	W	Blasenkarzinom	Bodian
4	75	M	Toxische Glomerulonephritis	Formalin
5	59	W	Kardiorespiratorische Insuffizienz	Formalin
6	54	M	Myokardinfarkt	Formalin
7	37	M	Rechtsherzinsuffizienz	Formalin
8	72	W	Niereninsuffizienz	Formalin
9	79	W	Kardiorespiratorische Insuffizienz	Bodian
10	85	W	Mesenterialinfarkt	Bodian
11	74	M	Myokardinfarkt	Formalin
13	39	M	Ertrinken	Formalin

**Tab. 1: Übersicht der zehn analysierten *post-mortem* Gehirne**

Nach der Autopsie wurden die Gehirne für mindestens 5 Monate entweder in 4% Formaldehydlösung oder Bodian's Lösung (100ml aus 90ml 80%- Äthanol, 5ml Eisessig und 5ml Glutaraldehyd) fixiert. Zur Minimierung von Distorsionen, Kompressionsschäden und sonstiger Artefakte wurden die Gehirne während dieses Fixierungsprozesses in einem Kunststoffbehälter in der Fixationslösung schwimmend an der Arteria basilaris aufgehängt. Nach Fixierung und anschließender Entfernung der Meningen erfolgte bei jedem Gehirn die Erstellung von Magnet-Resonanztomogrammen (MRT) in der T1-Wichtung. Ziel dieser digitalen Volumendatensätze war die Erzeugung von 3D-Referenzgehirnen, mit deren Hilfe die bei der histologischen Aufarbeitung der Gehirne möglichen Schnitt- oder Fixierungsartefakte korrigiert wurden. Für die kernspintomographische Bildgebung wurde ein 1.5 Tesla-Scanner (Siemens, Deutschland) mit folgenden für die 3D-FLASH-Sequenz relevanten

ten Parameter verwendet: 40° Flip-Winkel, 40ms Repetitionszeit, 5ms/Bild Echozeit, 128 Einzelschnittbilder in der Sagittalebene mit einer jeweiligen räumlichen Auflösung von 1x1x1,17mm (Auflösung in der Schichtebene x Schichtdicke). Um die Orientierung zwischen makroskopischer und mikroskopischer Anatomie zu erleichtern, wurden außerdem Fotografien der einzelnen Gehirne von der ventralen, dorsalen, und von den beiden lateralen Ansichten erstellt.

Nach Dehydrierung der *post-mortem* Gehirne in einer aufsteigenden Alkoholreihe wurden die Gehirne in Paraffin eingebettet. Danach wurden mit einem Großschnitt-Mikrotom aus den Paraffinblöcken in koronarer Ausrichtung kontinuierliche Schnittserien mit einer Schnittdicke von 20µm erstellt. Dabei erzeugte eine an dem Mikrotom installierte Kamera nach jedem 60. Schnitt ein digitales Bild der aktuellen Anschnittsfläche des Paraffinblocks. Zusammen mit den MRT-Datensätzen wurden diese Bilder als Referenz für die spätere 3D-Rekonstruktion der histologischen Volumina der untersuchten Areale verwendet. Von jedem Gehirn wurde jeder 15. Schnitt auf einen mit Gelatine beschichteten Objektträger aufgezogen und die Zellkörper nach Merker (1983) gefärbt. Diese Färbetechnik stellt eine Modifikation der Nisslfärbung dar, um den Kontrast zwischen Neuropil (weißlich) und Zellsomata (schwarz) zu erhöhen. Damit konnten optimale Voraussetzungen für die nachfolgende digitale Bildverarbeitung geschaffen werden.

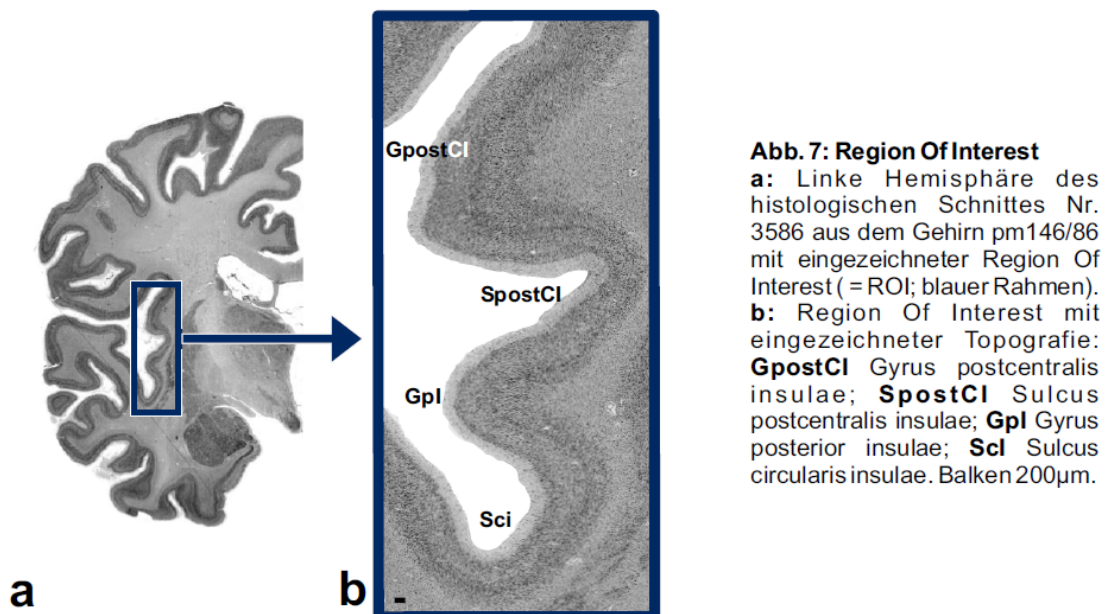
## 2.2 „Region of Interest“ und „Grey-Level-Index“

Eine „Region Of Interest“ (ROI) stellt das zu untersuchende Gebiet des menschlichen Kortex in Form eines rechtwinkligen Analysefeldes dar. In der vorliegenden Arbeit umfasste diese Region die Gyri posterior und postcentralis insulae (Abb. 7).

Mit einem rechnergesteuerten Mikroskop (Universal<sup>®</sup>, Zeiss, Deutschland) und einem motorisierten Scanningtisch mit digitaler Kamera (XC-75<sup>®</sup>, Sony, Japan) ausgerüstet, wurden die histologischen Schnitte in Form von Einzelbildern mäanderförmig eingescannt. Jedes Einzelbild wies eine Abmessung von 540 x 540µm bei einer Auflösung von 1.05 µm pro Pixel auf. Mit dem Bildanalyseprogramm KS 400<sup>®</sup> (Zeiss, Deutschland) wurden GLI-Bilder (GLI = Grey-Level-Index = Grauwertindex) erzeugt. Bei einem GLI-Bild handelt es sich um ein Grauwertbild, das in jedem Pixel den Flächenanteil der Zellkörper in einem Messfeld von 17x17 Pixel angibt (Wree et al., 1982; Schleicher und Zilles, 1990; Schleicher et al., 1999). Ein GLI-Wert von 0% entsprach dabei einem Messfeld mit nur Neuropil; ein GLI-Wert von 100% einem Messfeld in dem nur Zellkörper und kein Neuropil vorkommt. Der GLI-Wert variiert

mit der Volumendichte von neuronalen Zellkörpern, da Glia- und Endothelzellen relativ gleichmäßig in den Schichten des menschlichen Kortex verteilt sind. Unterschiede im laminären Muster des GLI ergeben sich somit ausschließlich durch Unterschiede der Volumendichte der Zellkörper. Anschließend wurde aus den GLI-Werten der Einzelbilder ein GLI-Bild der gesamten ROI erstellt. Das laminäre GLI-Muster wird im Weiteren zur Lokalisation von Grenzen zwischen kortikalen Arealen benutzt (Schleicher et al., 2000).

Der Vorteil des GLI-Verfahrens ist, dass im Vergleich zu anderen optischen Zelldichtebestimmungen, wie z.B. der Densitometrie, Farbeinhomogenitäten sowohl innerhalb eines Schnittbildes als auch zwischen verschiedenen Schnittbildern weitgehend ausgeglichen werden können (Wree et al., 1982; Schleicher et al., 2000).



### 2.3 Untersucher-unabhängige Identifikation kortikaler Arealgrenzen

Im nächsten Schritt wurden Zelldichteprofile (GLI-Profile) aus dem erstellten GLI-Bild extrahiert. Dazu wurde eine eigene Software, basierend auf Matlab® (Version 7.0, MathWorks, USA) eingesetzt, mit welcher man zwei durchgehende Konturlinien als Start- und Endpunkte von Messlinien (Traversen) in das GLI-Bild einzeichnete. Eine Konturlinie wurde am Übergang zwischen Lamina I und II gelegt, die zweite zwischen Lamina VI und der weißen Substanz (Rinden-Mark-Grenze) (Abb. 8).

Danach erfolgte die Extraktion äquidistanter Zelldichteprofile in einem Abstand von 102  $\mu\text{m}$  innerhalb des durch die beiden eingezeichneten Konturlinien definierten kortikalen Bereichs entlang von senkrecht zu den kortikalen Laminae gelegten Traversen (Schleicher et al., 1999). Ein Zelldichteprofil quantifiziert somit die GLI-Verteilung von der Lamina II bis einschließlich der Lamina VI.

Da die Kortexdicke variabel ist und somit die extrahierten GLI-Profile unterschiedlich lang waren, wurden diese zur Lokalisation von Arealgrenzen durch lineare Interpolation auf eine einheitliche Länge von 101 Punkten standardisiert (Schleicher et al., 2005). Punkt 0 stellte die Grenze zwischen Lamina I und II dar, Punkt 100 diejenige zwischen Rinden und Mark. Die mathematische Beschreibung der Form der GLI-Profile erfolgte nun durch die Berechnung von insgesamt 10 Merkmalen als Merkmalsvektor (Schleicher et al., 2005; Zilles et al., 2002; Amunts et al., 2000). Dabei ist das erste der fünf Merkmale der mittlere GLI-Wert des Profils und die ersten vier Parameter des als Verteilungskurve interpretierten GLI-Profils (Mittelwert, Standardabweichung, Schiefe und Wölbung). Fünf weitere Merkmale bezogen sich auf die erste Ableitung der Profilkurve, aus der sie analog berechnet wurden.

Zur Lokalisation einer Arealgrenze wurden zwei benachbarte Profilblöcke aus jeweils  $b$  benachbarten Einzelprofilen ( $8 \leq b \leq 24$ ) gebildet und für die zwei Profilblöcke die Mittelwertsvektoren  $X_1$  und  $X_2$  berechnet. Diese Mittelwertsvektoren wurden im folgenden Schritt bezüglich ihrer Ähnlichkeit bzw. Unähnlichkeit (Distanz) durch die Mahalanobis-Distanz ( $D^2$ ) beschrieben (Mahalanobis et al., 1949).

$$D^2 = (X_1 - X_2)' C^{-1} (X_1 - X_2)$$

Dabei stellt der Parameter  $C^{-1}$  die Inverse der Varianz- Kovarianzmatrix der Merkmalsvektoren aus allen Profilen im ersten und zweiten Profilblock dar. Ein hoher Wert der Mahalanobis- Distanz  $D^2$  bedeutet eine ausgeprägte Unähnlichkeit der verglichenen Merkmalsvektoren und somit ein Unterschied im laminären Muster zwischen den beiden Profilblöcken an dieser Stelle des Kortex.

Ein Abtastverfahren (sliding window) bewegte die beiden Profilblöcke in Inkrementen von einem Profil innerhalb der ROI über den Kortex. Lagen die beiden Profilblöcke dabei genau über einer Übergangsstelle zwischen zwei unterschiedlichen laminären Mustern, so erreichte  $D^2$  ein lokales Maximum. Dies war ein erster Hinweis auf eine Arealgrenze. Anschließend wurde die statistische Signifikanz der potentiellen Arealgrenzen mit dem Hotelling  $T^2$ -Test berechnet und die resultierenden P-Werte nach der Bonferroni-Methode korrigiert. Die Reliabilität der gefundenen Maxima wurde durch den Algorithmus zur Berechnung der Mahalanobis- Distanzen für unterschied-

liche Blockgrößen überprüft ( $8 \leq b \leq 24$ ). Positionen signifikanter Maxima ( $P < 0,05$ ) wurden dann als Funktion der Position der beiden Profilblöcke und der Blockgröße in einem Diagramm grafisch dargestellt. Je höher die Anzahl der Datenpunkte an einer bestimmten Position im kortikalen Band war, desto ausgeprägter war die Arealgrenze. Dabei war die Auflösung der Grenzlokalisierung von der gewählten maximalen Blockgröße abhängig, da die Arealgrenzen mindestens den doppelten Abstand von zwei maximalen Blockgrößen haben mussten. Abschließend wurden die vom Algorithmus vorgeschlagenen Arealgrenzen durch visuelle Untersuchung der Zytoarchitektur des histologischen Schnittes mikroskopisch kontrolliert, um durch Schnitterfekte oder anatomische Strukturen (Blutgefäße) verursachte, falsch positive Arealgrenzen zu identifizieren und auszuschließen (Schleicher et al., 2005; Zilles et al. 2002)

## 2.4 Analyse der Arealvolumina

Zur Berechnung der Arealvolumina wurden die Flächen  $F$  der identifizierten Areale in hoch aufgelösten digitalisierten Bildern (1200 dpi) der histologischen Schnitte gemessen. In der Formel:

$$V = s \cdot T \cdot \Delta x \cdot \sum N_i \cdot F$$

steht der Parameter  $V$  für das Volumen eines kortikalen Areals in  $\text{mm}^3$ ,  $s$  für die Schnittanzahl,  $T$  für den Abstand zwischen zwei gemessenen Schnitten, ( $15 \times 20 \mu\text{m}$ ),  $\Delta x$  für die Fläche eines Pixels ( $449 \mu\text{m}^2$ ),  $\sum N_i$  für die Anzahl der Pixel des Arealanschnitts im Schnitt  $i$  und  $F$  für den individuellen Schrumpfungsfaktor des jeweiligen Gehirns.

Durch die Verarbeitung des Gewebes durch Dehydratation in aufsteigenden Alkoholreihen sowie durch die Einbettung in Paraffin, aber auch durch individuelle Faktoren (Alter, Geschlecht, Gehirngröße, Krankengeschichte inklusive Todesursache) und durch autoptische Bedingungen wird eine Schrumpfung des Hirngewebes verursacht. Zur Korrektur wurde aus dem Frischvolumen und dem histologischen Volumen jedes verwendeten *post-mortem* Gehirns der individuelle Schrumpfungsfaktor berechnet (Amunts et al., 2005). Diese Korrektur errechnete sich aus dem Verhältnis zwischen dem Frischvolumen (Gewicht direkt nach Präparation und einer mittleren spezifischen Dichte von 1,033; Kretschmann und Wingert, 1971) und dem Volumen nach histologischer Verarbeitung (basierend auf Arealmessungen in den digitalisierten Bildern). Das Frischvolumen der untersuchten Areale wurde dann durch Multipli-



kation des histologischen Arealvolumens mit dem Schrumpfungsfaktor berechnet. Alle korrigierten Volumina wurden anschließend mittels der Varianzanalyse mit Messwiederholung (Faktor zwischen den Gehirnen: Geschlecht; Faktoren innerhalb eines Gehirns: Seite, Areal) auf signifikante interareale, interhemisphärische und geschlechtsspezifische Unterschiede analysiert.

## 2.5 Berechnung zytoarchitektonischer Wahrscheinlichkeitskarten

Die untersuchten kortikalen Areale jedes *post-mortem* Gehirns wurden dreidimensional rekonstruiert (Mohlberg et al., 2003; Amunts et al., 2004). Diese Rekonstruktion ist ein entscheidender erster Schritt zur Erstellung von Wahrscheinlichkeitskarten und der Visualisierung der Topographie der Areale.

Zunächst wurden die Areale Id2 und Id3 in die entsprechenden digitalisierten Bilder der histologischen Schnittserien jedes Gehirns eingezeichnet. Dafür wurden die Programme KS400<sup>®</sup> (Version 3.0, Zeiss, Deutschland) und Section Tracer (Amunts et al., 2007) eingesetzt. Zunächst wurden die Volumen-Werte mittels eines Standard-Gauss-Filters von 1,75mm gefiltert (Mohlberg Poster OHBM, 2009). Um die interindividuelle Variabilität der zehn verwendeten Gehirne sowohl bezüglich deren Größe und makroanatomischer Konfiguration zu reduzieren, wurden diese mittels eines nicht-linearen, elastischen Registrierungsalgorithmus in den durch das „Montreal Neurological Institute“ (MNI) definierten Referenzraum (Evans et al., 1992) räumlich normalisiert (Hömke 2006, Amunts et al., 2004, Mohlberg et al., 2003). Das entsprechende Referenzgehirn lag dabei in der T1-Wichtung vor. Der Ursprung des MNI-Referenzraumes liegt dabei 4mm weiter kaudal auf der y-Achse und 5mm weiter dorsal auf der z-Achse als die vordere Kommissur (Commissura anterior). Somit musste die zytoarchitektonische Karte um o.g. Abstände korrigiert werden. Es folgte schließlich eine Korrektur in den „anatomischen MNI-Raum“ (Eickhoff et al., 2005), welcher sich lediglich durch eine lineare Ursprungsverschiebung auf die vordere Kommissur vom originalen MNI-Raum unterscheidet. Die vordere Kommissur blieb somit als Ursprung des Referenzsystems erhalten.

### **Wahrscheinlichkeitskarten**

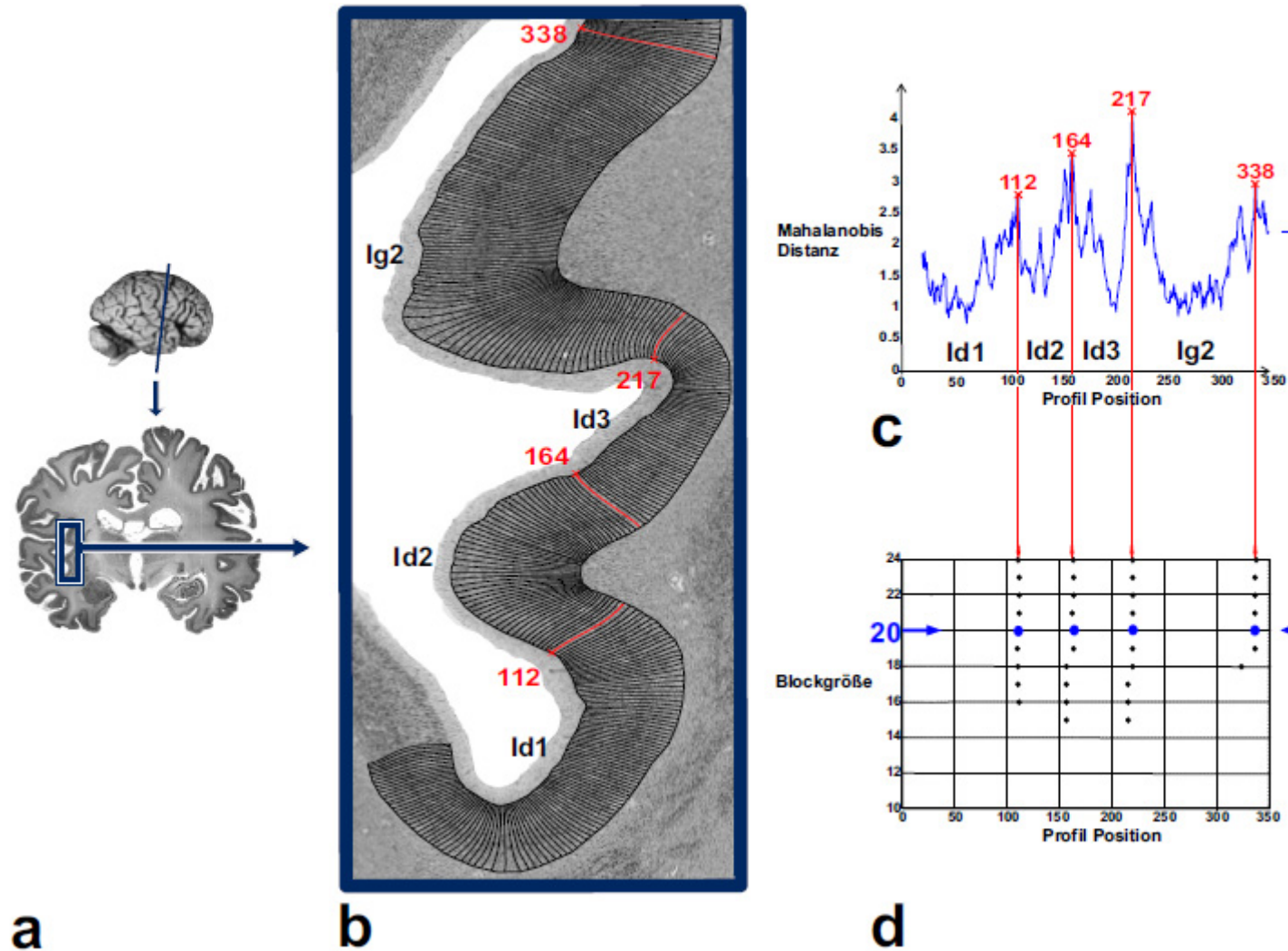
Variabilitäten der Hirnstrukturen zwischen individuellen Gehirnen sind nun aufgrund der oben beschriebenen 3D-Normalisierung in den Referenzbereich direkt untersuchbar (Amunts et al., 2005; Eickhoff et al., 2006a; Rottschy et al., 2007). Für diesen Vergleich wurden korrespondierende Areale der zehn verwendeten Gehirne

überlagert und für jedes identifizierte Areal eine Wahrscheinlichkeitskarte (Probabilistic Map = PMap) konstruiert. Für jedes Voxel (Volumenelement) des Referenzgehirns gibt die Wahrscheinlichkeitskarte an, wie viele individuelle Gehirne mit dem entsprechenden Areal in diesem Voxel des Referenzgehirns überlappen. Es ist somit angegeben wie wahrscheinlich das jeweilige Areal an entsprechender Stelle zu finden ist. Dieser Überlappungsgrad wurde in einer Farbsequenz kodiert: Dunkelviolett entsprach dem Vorkommen des Areals in diesem Voxel in lediglich einem Gehirn und somit einer 0- bis 10%-igen Überlagerung; Dunkelrot hingegen entsprach einem Vorkommen in allen zehn verwendeten Gehirnen und somit einer 90- bis 100%-igen Überlagerung in diesem Voxel. Folglich entstand eine räumliche Wahrscheinlichkeitsverteilung für jedes kartierte Areal, wobei interindividuelle Variabilitäten in Lokalisation und Größe berücksichtigt sind.

### **Maximale Wahrscheinlichkeitskarten**

Des Weiteren wurden Maximale Wahrscheinlichkeitskarten (Maximum Probability Maps = MPMs) erstellt, die für jedes einzelne Voxel des Referenzgehirns das wahrscheinlichste Areal an dieser Stelle anzeigen (Eickhoff et al., 2005; Eickhoff et al. 2006b). Sie beruhen auf der Beobachtung, dass in der berechneten Wahrscheinlichkeitskarte jedes Areals die interindividuelle Variabilität für jedes Voxel dargestellt wird. Dabei muss vorausgesetzt werden, dass in jedem individuellen Gehirn alle identifizierten Areale lückenlos aneinandergrenzen, sich aber auch in seinen Randbereichen keine Überlappung zweier Areale ergibt. Ein Areal, das beispielsweise mit einer 10%-Wahrscheinlichkeit in einem bestimmten Voxel lokalisiert ist, müsste im Umkehrschluss eine 90%-Wahrscheinlichkeit für die Lokalisation eines anderen Areals aufweisen. Dem Areal mit der höchsten Überlappung in diesem Voxel wurde dieses Voxel letztlich zugeordnet. Damit aber auch zwei aneinandergrenzende Areale mit einer gleichen Wahrscheinlichkeit sich nicht überlappen, musste dieses Voxel dem Areal zugeordnet werden, das in allen 26 umgebenden Voxeln die höhere durchschnittliche Wahrscheinlichkeit aufwies.

Dadurch dass die MPMs im MNI-Referenzraum lokalisiert sind, können anhand der Angabe des wahrscheinlichsten Areals für jedes Voxel Rückschlüsse von Ergebnissen funktionell-bildgebender Studien auf die mikroanatomisch definierte Lokalisation gemacht werden (Eickhoff et al., 2005; Eickhoff et al., 2007).



**Abb. 8: Algorithmus- basierte Grenz-identifikation**

**a:** Pm146/86 mit Schnittlokalisierung (blaue Gerade) des histologischen Schnittes Nr. 3586 mit eingezeichneter ROI (blauer Kasten). **b:** Berechnung curvilinearer Traversen orthogonal zu den kortikalen Schichten im Bereich des Sulcus circularis insulae, Gyrus posterior insulae, Sulcus postcentralis insulae und Gyrus postcentralis insulae. Grenzen sind rot markiert (s. auch **c** und **d**). Die identifizierten Areale Id1, Id2, Id3 und Ig2 wurden eingezeichnet. **c:** Berechnung der Mahalanobis Distanzen zwischen benachbarten Profilblöcken (Blockgröße = 20). Signifikante Maxima wurden an Positionen 112, 164, 217 und 338 gefunden. **d:** Diese Maxima wurden an vergleichbaren Positionen entdeckt, auch bei Untersuchung verschiedener Blockgrößen. Es wurden nur diese Maxima als Grenzen akzeptiert, die an vergleichbaren Positionen verschiedener Blockgrößen Maxima aufwiesen (vgl. **b – d**).

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Nomenklatur definierter insulärer Kortexareale

In der vorliegenden Arbeit wurden 2 Areale identifiziert. Im Vergleich zu den bereits kartierten insulären Arealen Ig1 und Ig2 (Kurth et al., 2010a) wiesen beide eine dünnere Lamina granularis interna auf.

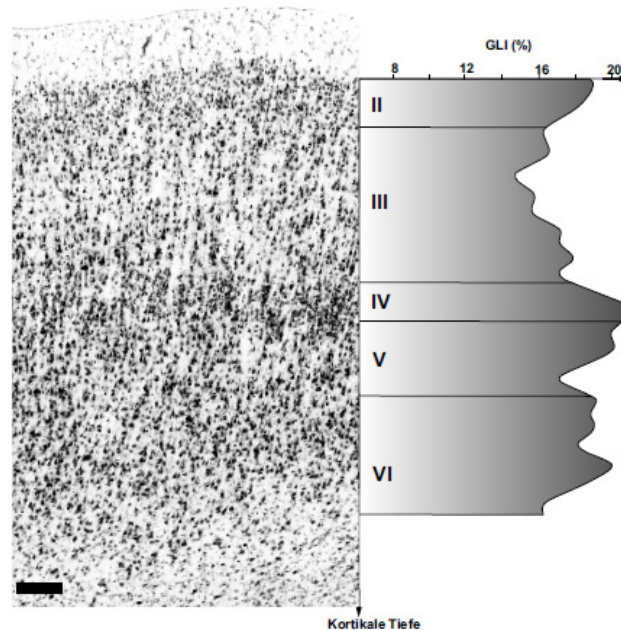
Definitionsgemäß und in Fortsetzung der Arbeit von Kurth et al. konnten diese beiden Areale somit dem dysgranulären Inselkortex zugeordnet werden. Entsprechend ihrer geringen Ausprägung der Lamina IV erhielten diese beiden Areale zusätzlich zum Buchstaben „I“ für „Insula“ den Buchstaben „d“ für dysgranulärer insulärer Kortex. Aufgrund des bereits definierten Areals „Id1“ (Kurth et al., 2010a) wurden die in dieser Arbeit identifizierten Areale von ventral nach dorsal durchnummeriert und erhielten den Namen „Id2“ und „Id3“, wobei auf deren makroanatomische Lokalisation später noch näher eingegangen wird.

### 3.2 Die Zytoarchitektur der insulären Areale Id2 und Id3

#### **Area Id2**

Das Areal Id2 zeichnet sich als dysgranuläres Areal durch eine diskontinuierliche Lamina IV aus. Lamina II besteht aus homogen kleinen und dicht gepackten Körnerzellen. Lamina III charakterisiert eine deutliche Unterteilung in einen dichter gepackten inneren Anteil mit größeren Pyramidenzellen (Lamina IIIc) und einem lockerer gepackten äußeren Anteil kleinerer Pyramidenzellen (Lamina IIIa und b). Lamina IV ist ein schmales Zellband, welches von größeren Pyramidenzellen der angrenzenden Laminae IIIc und V flankiert, aber auch teilweise durchdrungen wird. Auch Lamina V wird deutlich von einem Dichtegradienten untergliedert. Einem zellreicheren äußeren folgt ein zellärmerer innerer Teil. Die Pyramidenzellen der gesamten Lamina V sind - neben denjenigen, die in Lamina IV einstrahlen - von relativ homogener Größe. Die Grenze zwischen Lamina V und VI ist schwer zu erkennen. Der Übergang zwischen Lamina VI und weißer Substanz (Rinden-Mark-Grenze) ist ebenfalls unscharf, welches durch radiäre Zellsäulen zustande kommt. Auch das dazugehörige GLI-Profil von Area Id2 spiegelt ihre charakteristische Zytoarchitektur wider (Abb. 9). Es veranschaulicht eine deutlich inhomogen gepackte Lamina III sowie Lamina V, mit einer insgesamt jeweils größeren Zelldichte in Lamina IIIc und dem basalen Anteil von Lamina V. Lamina IV ist schmal und besteht aus dicht gepackten Körnerzellen, die in ihrer Zelldichte etwas über derjenigen von Area Ig2 lag (Kurth et

al., 2010a); der GLI-Wert betrug hierbei ca. 21% für Area Id2 und 20% für Area Ig2. Jedoch ist Lamina IV von Id2 im Vergleich zu derjenigen von Ig2 dünner ausgeprägt, stellt sich als diskontinuierliches Band dar und weist im Übergang zu Lamina V einen weniger prominenten Peak auf (Kurth et al., 2010a). Insgesamt ist die Zelldichte der supragranulären Schichten geringer als die der infragranulären.

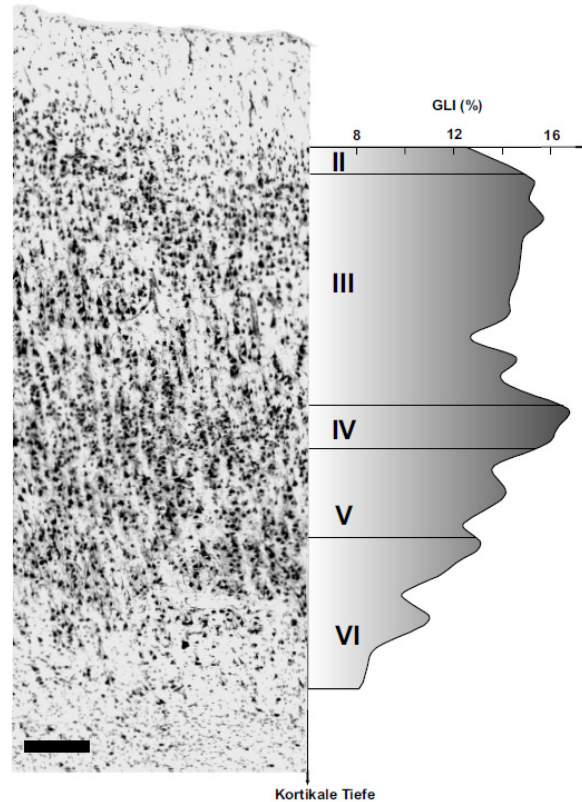


**Abb. 9: Zytoarchitektonik der Area Id2 mit korrespondierendem mittleren GLI- Profil aus 15 Einzelprofilen.** Charakteristisch ist eine diskontinuierlich aufgebaute Lamina IV, in die einzelne Pyramidenzellen von Lamina IIIc und der apikalen V ein- oder sie durchdringen. Auffällig ist zudem eine im Vergleich zu Area Id3 insgesamt höhere Zelldichte in allen Laminae. Balken 250µm.

### Area Id3

Das Areal Id3 kann ebenso als dysgranuläres Areal charakterisiert werden, da sich Lamina IV auch hier als diskontinuierliche Schicht darstellt. Lamina II ist dünner und nicht so dicht gepackt wie diejenige von Id2. Sie besteht aus homogen kleinen Körnerzellen. Die Grenze zu Lamina III ist eindeutig zu ziehen, denn diese weist homogen größere Pyramidenzellen auf. Auffällig ist lediglich eine konstant höhere Packungsdichte in der apikalen Hälfte von Lamina III, welche auch im dazugehörigen mittleren GLI-Profil erkennbar ist (Abb. 10). Lamina IV ist in ihrer Breite im Vergleich zu derjenigen von Id3 dünner. Zusätzlich zu Lamina IV der Area Id2 sind bei Id3 kleine Kolumnen zu erkennen, die durch ihre Granula und die Pyramiden der apikalen Lamina V gebildet werden. Auffallend große Pyramidenzellen der angrenzenden Lamina IIIc, die Lamina IV bei Id2 durchsetzen, sind hier nicht vorhanden. Lamina V besitzt homogen große Pyramidenzellen, die in Richtung weißer Substanz in ihrer Dichte abnehmen. Die Grenze zwischen Lamina V und VI sowie die Rinden-Mark-

Grenze sind deutlicher zu erkennen als bei Area Id2. Insgesamt veranschaulicht das mittlere GLI-Profil von Id3 eine geringere Zelldichte als Id2 und einen abnehmenden Zelldichtegradienten von supra- nach infragranulär.



**Abb. 10: Zytoarchitektur der Area Id3 mit dem korrespondierenden mittleren GLI-Profil aus 10 Einzelprofilen.** Charakteristisch ist eine teilweise von Pyramidenzellen angrenzender Schichten durchsetzte Lamina IV, die mit den Pyramiden der apikalen V kleine Kolumnen bildet. Lamina II ist im Vergleich zu Id2 auffallend wenig zellreich. Balken 250µm.

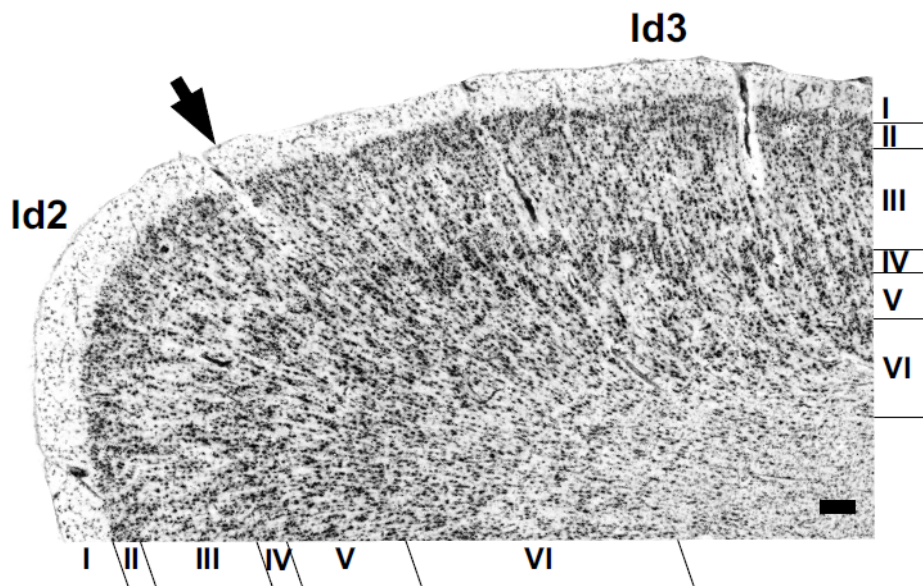
### 3.3 Quantitative Analyse zytoarchitektonischer Grenzen der Areale Id2 und Id3

Dieser Teil der zytoarchitektonischen Analyse der identifizierten Areale wurde an allen 20 zu untersuchenden Hemisphären vollzogen. Das Auftreten von Maxima der Mahalanobis-Distanzfunktionen an vergleichbaren Stellen in mindestens drei angrenzenden histologischen Schnitten mittels des Untersucher-unabhängigen Verfahrens (Schleicher et al., 1999) war dabei grenzdefinierend. Mit dem beschriebenen Verfahren wurden für beide Areale insgesamt ca. 170 ROIs ausgewertet. Alle Grenzen der Areale Id2 und Id3 konnten damit in allen 10 Gehirnen identifiziert werden.

Im Folgenden werden charakteristische zytoarchitektonische Unterschiede der interarealen Grenze Id2 zu Id3 und jeweils zu deren benachbarten Arealen beschrieben und anhand histologischer Abbildungen demonstriert.

### 3.3.1 Die Grenze zwischen den Arealen Id2 und Id3

Diese Grenze weist verschiedene Charakteristika auf. Allgemein lässt sich eine geringere Zelldichte aller Kortextlaminae des Areals Id3 feststellen (s. mittlere GLI-Profile beider Areale). Lamina II wird von Id2 zu Id3 zudem dünner. Lamina III von Id3 wirkt geordneter durch weniger dicht angeordnete und homogen große Körnerzellen. Lamina IV erfährt in Richtung Id3 eine weitere Reduzierung in Dicke und Dichte. Die für Area Id2 typischen in die Lamina IV eindringenden Pyramidenzellen der Lamina IIIc und apikalen Lamina V sind bei Id3 nicht vorhanden (Abb. 11).



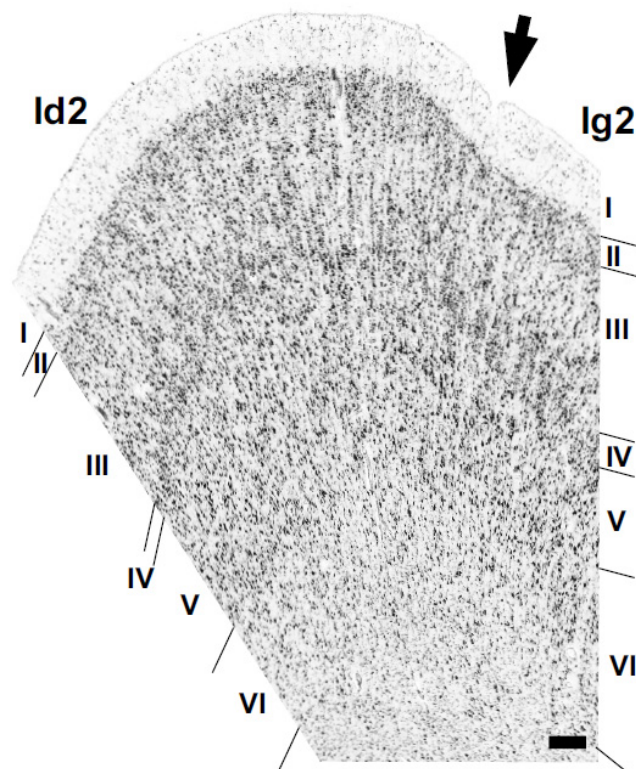
**Abb. 11: Grenze zwischen den kartierten dysgranulären Arealen Id2 und Id3.** Sie zeichnet sich durch eine abnehmende Zelldichte in allen Laminae des Areals Id3 aus. Besonders Lamina IV erfährt eine weitere Reduzierung in der Dicke. Prominentere Pyramidenzellen finden sich in Lamina IIIc und apikalen V von Area Id2. Balken 250µm.

### 3.3.2 Die Grenzen von Area Id2 zu definierten Nachbararealen

#### **Die Grenze zwischen den Arealen Id2 und Ig2**

Während Area Ig2 ein granuläres Areal mit einer ausgeprägten und scharf abzugrenzenden Lamina IV darstellt, handelt es sich bei Area Id2 um ein dysgranuläres Areal. Charakteristisch für diese Grenze ist demnach primär eine weniger stark aus-

geprägte Lamina IV in Id2, welche von angrenzenden Pyramidenzellen der Lamina IIIc und apikalen Lamina V sowohl flankiert als auch teilweise durchsetzt wird. Lamina IV in Area Ig2 ist wesentlich breiter (Abb. 12) und besitzt einen deutlicheren Peak im mittleren GLI-Profil (Kurth et al., 2010a). Des Weiteren sind die Pyramidenzellen der Lamina III in Area Id2 dichter gepackt als in Area Ig2. Dieser Zelldichteunterschied ist auch am mittleren GLI-Profil zu erkennen. Der maximale GLI-Wert in Lamina III der Area Id2 beträgt ca. 18%, derjenige von Area Ig2 ca. 14% (s.o.; Kurth et al., 2010a).



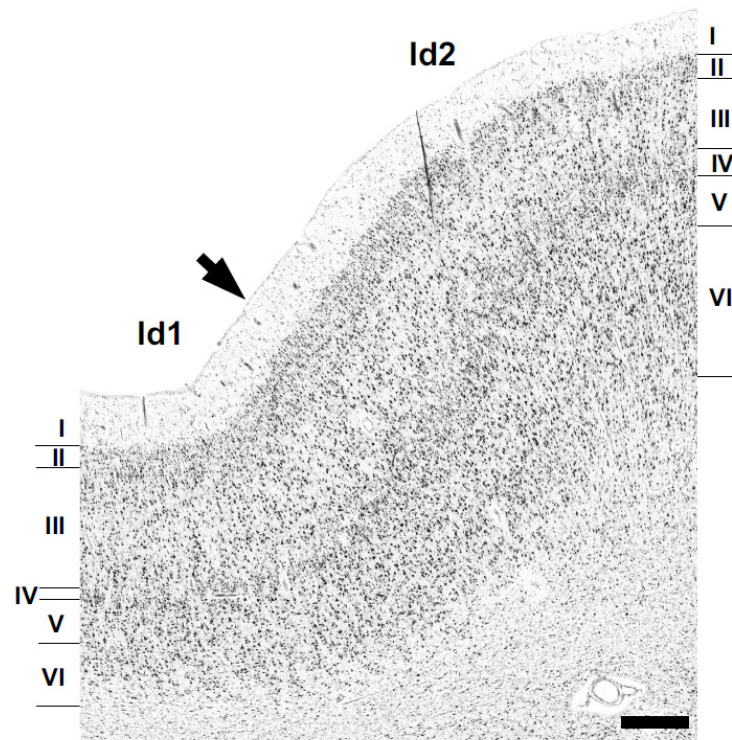
**Abb. 12: Grenze zwischen dem dysgranulären Areal Id2 und dem granulären Areal Ig2.** Erkennbar sind eine weniger dünnere und aufgelockerte Lamina IV in Area Id2, die von Pyramidenzellen der Lamina IIIc und apikalen V flankiert aber auch teilweise durchsetzt wird. Balken 250µm.

### **Die Grenze zwischen den Arealen Id2 und Id1**

Bei beiden Arealen handelt es sich um dysgranuläre Areale. Entscheidende Kriterien für diese Grenzdefinition waren einerseits eine deutliche Zellreduzierung aller Kortexschichten, besonders in Dichte und Dicke der Lamina IV in Id1. Dieser Aspekt der reduzierten Zelldichte ist auch in den GLI-Profilen beider Areale zu erkennen. Während der maximale GLI-Wert von Area Id1 ca. 14% beträgt (Kurth et al., 2010a), findet man bei Area Id2 einen maximalen Wert von ca. 21% vor. Andererseits war eine auffällige Homogenität in der Pyramidenzellgröße der Lamina III des Areals Id1 vorhanden, die bei Area Id2 nicht zu erkennen ist (Abb. 13). Somit stellen die promin-



ten Pyramidenzellen der Lamina IIIc das spezielle Charakteristikum von Areal Id2 dar, welches sich nicht durch den gesamten dysgranulären Inselkortex hindurchzieht.

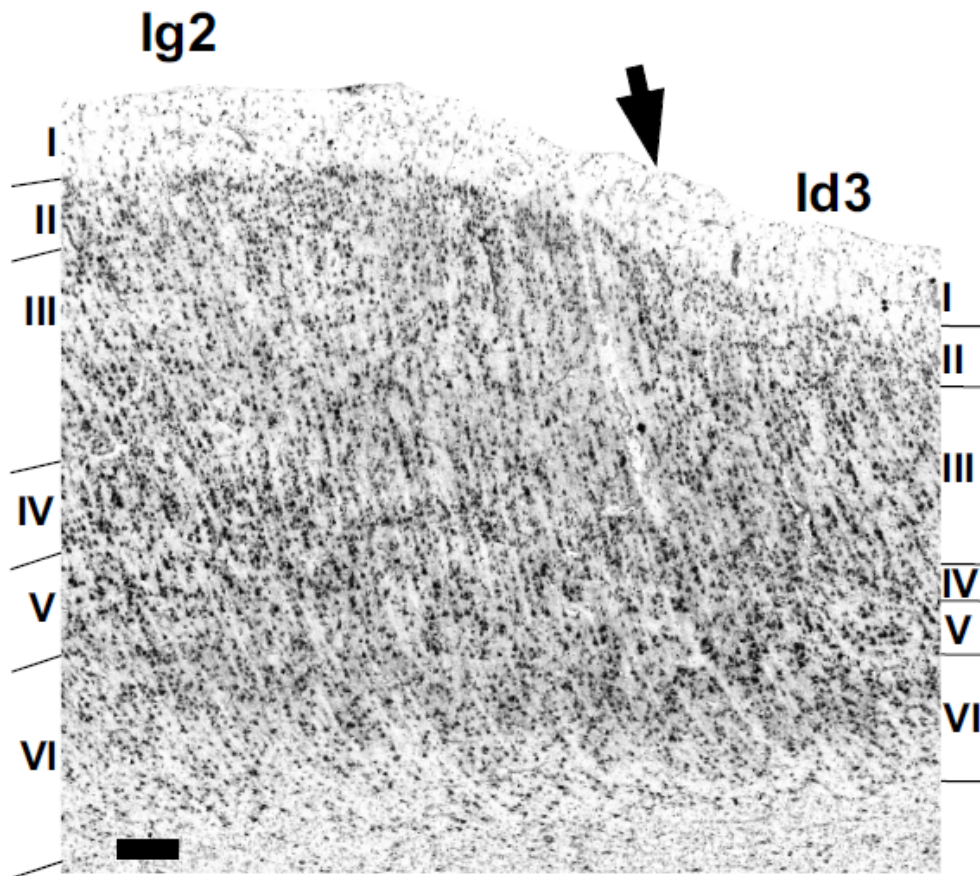


**Abb. 13: Grenze zwischen den dysgranulären Arealen Id1 und Id2.** Wie bei der Grenzdefinition Id2/Id3 ist eine Zellreduzierung in allen Kortexschichten in Area Id1 zu erkennen. Ein weiteres Kriterium war die homogenere Verteilung der Pyramidenzellen in Lamina III von Area Id1. Balken 250µm.

### 3.3.3 Die Grenzen von Area Id3 zu definierten Nachbararealen

#### **Die Grenze zwischen den Arealen Id3 und Ig2**

Das wichtigste Charakteristikum für diese Grenze liegt in Lamina IV begründet. Sie ist in Areal Id3 deutlich reduziert und diskontinuierlich ausgeprägt. Die Rinden-Mark-Grenze ist von Areal Id3 nach Ig2 schärfer ausgeprägt, wo in letzterer radiäre Zellsäulen diese Unschärfe hervorrufen. Zusätzlich ist eine geringere Kortexdicke von Area Id3 im Vergleich zu Ig2 erkennbar (Abb. 14), die auch Einfluss auf die Zelldichte der gesamten Laminae hat. Die Zelldichte von Area Id3 ist insgesamt geringer, welches man auch in dessen GLI- Profilen erkennen kann. Area Id3 besitzt einen maximalen GLI- Wert von ca. 17%, Area Ig2 hingegen ein Maximum von ca. 20%.

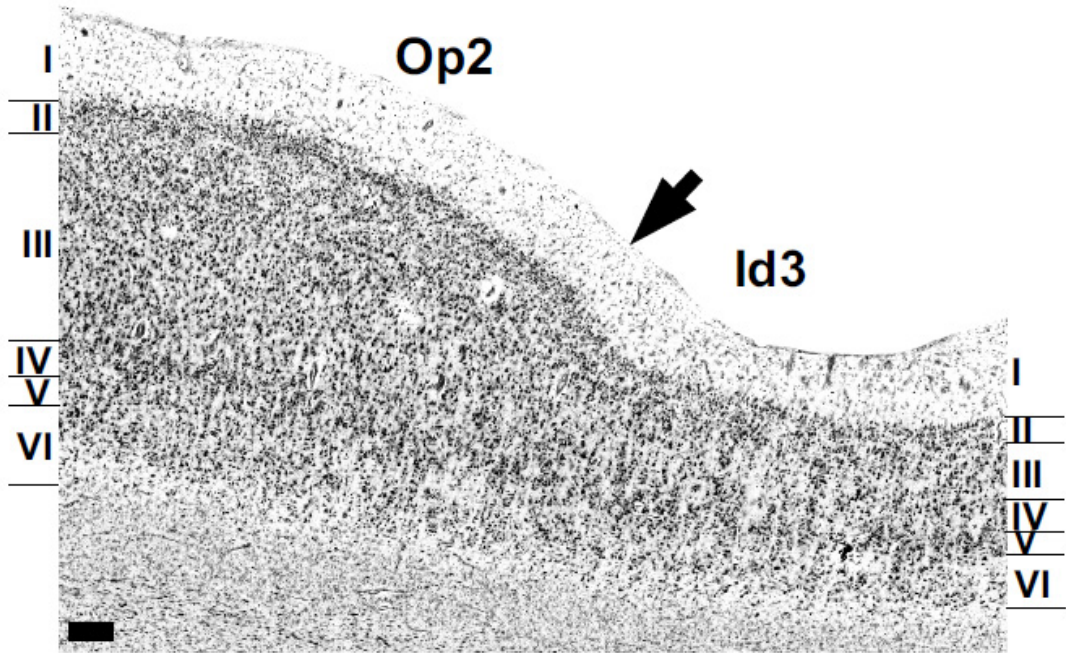


**Abb. 14: Grenze zwischen dem granulären Areal Ig2 und dem dysgranulären Areal Id3.** Sichtbar ist die Reduzierung der Lamina IV in Id3 als wichtigstes Grenzcharakteristikum. Balken 250µm.

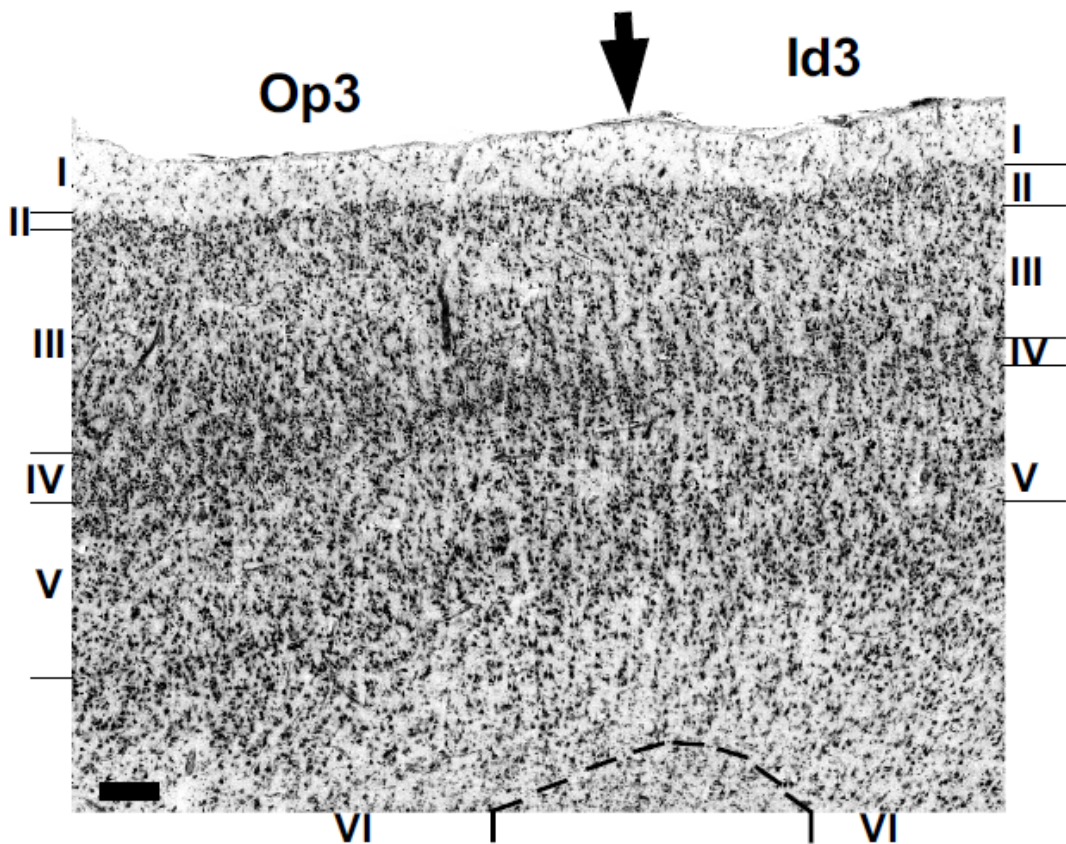
### **Die Grenze zwischen Area Id3 und dem parietalen Operkulum**

Die Grenze von Area Id3 zur dorsokaudal lokalisierten Area OP2 zeichnet sich durch eine generelle Zelldichteerhöhung von Id3 zu OP2 aus. Auch die Dicke des Kortex nimmt hierbei vom insulären Areal zum parietalen Operkulum zu (Abb. 15). Des Weiteren zeichnet sich OP2 charakteristisch durch einen fließenden Übergang von Lamina II zu III aus, da die Pyramidenzellen der apikalen Lamina III genau so klein sind wie die Körnerzellen der Lamina II (Eickhoff et al., 2006c).

Die Grenze von Area Id3 zur dorsal gelegenen Area OP3 charakterisiert sich durch dichter gepackte und homogener ausgeprägte Pyramidenzellen in den Laminae III und V des operkulären Areals aus (Abb. 16). Außerdem verschmälert sich die breitere und zell dichtere Lamina IV von Area OP3 zu einem dünneren diskontinuierlich gekörnten Band der Area Id3.



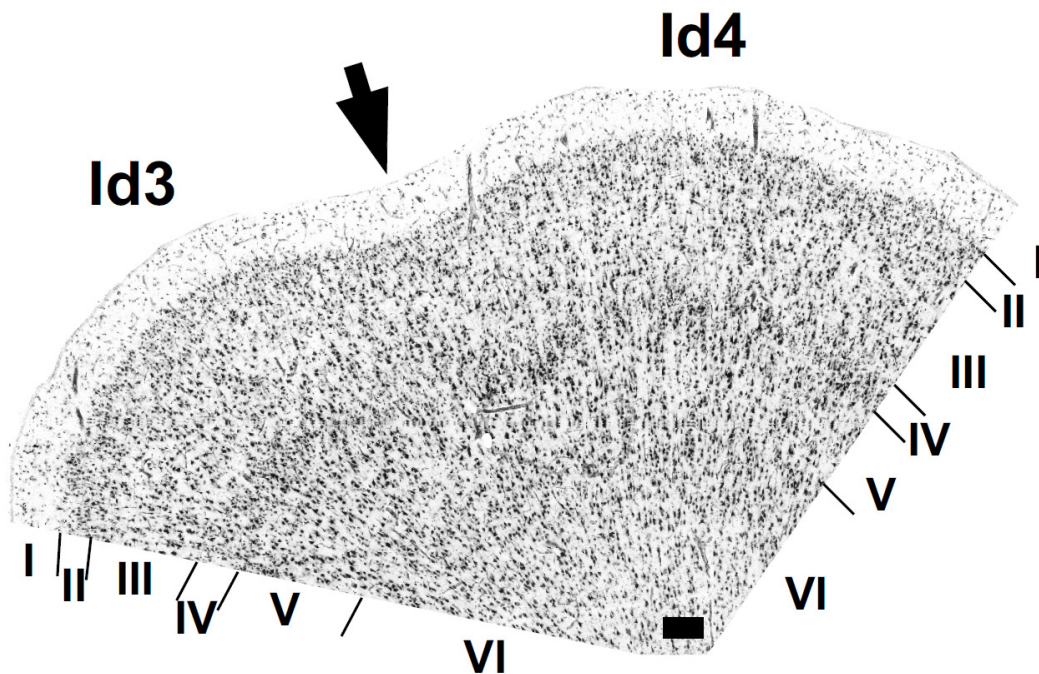
**Abb. 15: Grenze zwischen dem parietalen operkulären Areal Op2 und dem dysgranulären Areal Id3.** Op2 weist eine Zelldichteerhöhung in allen Laminae auf. Besonders prominent ist ihre breite Lamina III mit ihrem unscharfen Übergang zu Lamina II. Balken 250µm.



**Abb. 16: Grenze zwischen Area Op3 des parietalen Operkulums und dem dysgranulären Areal Id3.** Sie zeichnet sich durch dichter gepackte Pyramiden in Lamina III und prominenteren Pyramidenzellen in Lamina V der Area Op3 aus.

### 3.3.4 Die Grenzen der Areale Id2 und Id3 zum nicht definierten Inselkortex

Die Grenzen der Areale Id2 und Id3 zum anterioren insulären Kortex sind prinzipiell gekennzeichnet durch eine weitere Reduzierung der Zelldichte in allen Kortexschichten. Dabei kann in charakteristischer Weise zwischen dem dysgranulären und agranulären insulären Kortex unterschieden werden. Der dysgranuläre Inselkortex (Id4), der rostral an das Areal Id3 angrenzt, weist eine noch dünner ausgeprägte Lamina III auf. Diese scheint mit den Laminae III und V eine Einheit zu bilden (Abb. 17). Der agranuläre Inselkortex mit seinem typischen totalen Verlust der Lamina IV schließt sich rostral und rostroventral an Area Id2 an. Dabei kann zwischen zwei identifizierten aber noch nicht kartierten Arealen unterschieden werden. Rostroventral ist es ein Areal (Iag1), welches sich durch eine breitere Lamina II und homogenere Lamina V definiert (Abb. 18). Rostral hingegen grenzt Area Id2 an ein agranuläres Areal, das sich durch eine charakteristisch gezähnte Linie auszeichnet. Diese Linie wird von Pyramidenzellen der Laminae III und V gebildet (Abb. 19).



**Abb. 17: Grenze zwischen dem dysgranulären Areal Id3 und dem nicht kartierten dysgranulären Areal Id4.** Eine weitere Reduzierung der jedoch noch erkennbaren dünnen Lamina IV erfährt Id4. Die Grenze zwischen den Laminae III, IV und V bilden in Id4 eine Einheit. Balken 250µm.

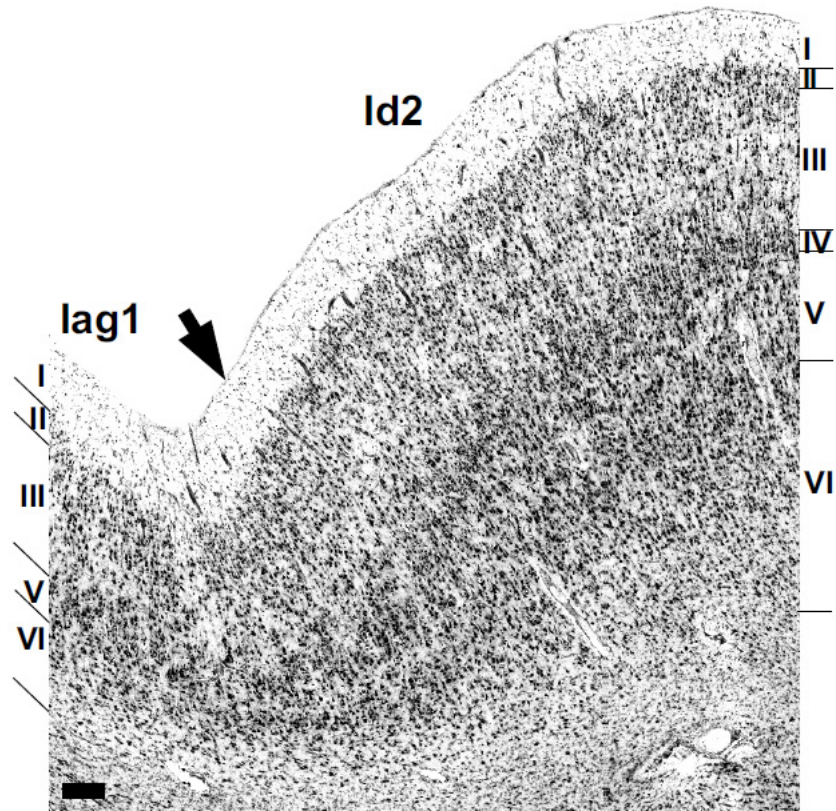


Abb. 18: Grenze zwischen dem dysgranulären Areal Id2 und dem nicht kartierten agranulären Areal lag1. Sie zeichnet sich durch einen totalen Verlust der Lamina IV in lag1 aus. Balken 250µm.

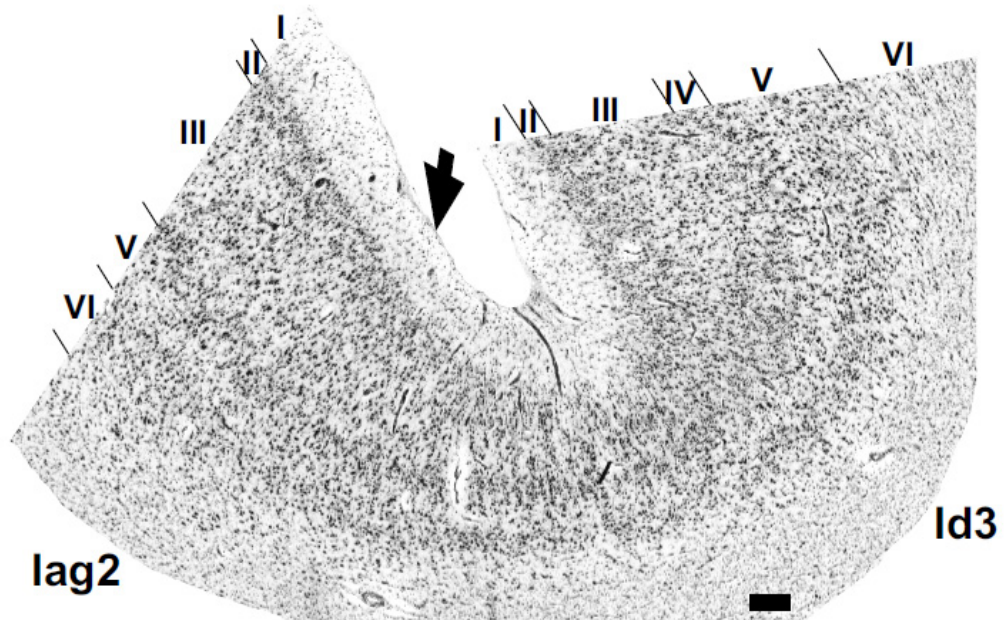


Abb. 19: Grenze zwischen dem dysgranulären Areal Id3 und dem nicht kartierten agranulären Areal lag2. Auch bei diesem agranulären Areal ist ein absoluter Verlust der Lamina IV sichtbar, welches sich außerdem durch größere Körnerzellen in Lamina II und einer inhomogeneren Lamina III auszeichnet. Balken 250µm.

### 3.4 Makroanatomische Lokalisation der Areale Id2 und Id3

Die Areale Id2 und Id3 schließen direkt rostral an die bereits kartierten Areale Ig2 und Id1 an (Kurth et al, 2010a). Wie auf den Maximalen Wahrscheinlichkeitskarten zu erkennen ist (Abb. 26), stellt Id1 lediglich für Area Id2 die kaudale Begrenzung dar. Area Id3 besitzt zu Id1 keinerlei Kontakt. Area Ig2 ist bei Area Id3 das nach kaudal begrenzende Areal, bei Area Id2 das dorsokaudale in der rechten bzw. dorsale in der linken Hemisphäre.

Die rostrale Grenze von Area Id3 kennzeichnet sich durch ein weiteres stärker dysgranuläres, jedoch noch nicht vollständig kartiertes Areal (Id4). Area Id2 grenzt sowohl ventral als auch rostroventral an den anterioren insulären Kortex, wobei zwei unterschiedliche nicht näher kartierte agranuläre Areale diese Grenzen verzeichnen (Iag1 und Iag2, s. Abb 18, 19).

Die dorsale Begrenzung der Area Id3 ist stets das parietale Operkulum mit einer prinzipiell höheren Zelldichte. Dabei stellt Area OP2 in nur fünf Gehirnen die am weitesten dorsokaudal gelegene Grenze dar. In den anderen fünf Gehirnen war es Area OP3, welches die dorsokaudale Grenze bildete.

Das dorsale Grenzareal der Area Id3 hingegen stellte in allen zehn kartierten Gehirnen OP3 dar.

Area Id2 weist aufgrund der dorsalen Begrenzung durch Area Id3 keinerlei Kontakt zum parietalen Operkulum auf.

Für eine genauere Aussage über die makroanatomische Lokalisation wurde jedes Areal beider Hemisphären eines jeden *post-mortem* Gehirns auf das Referenzgehirn überlagert. Um dabei eine bessere Übersicht gewährleisten zu können, wurde hierzu das Operkulum abgetragen. In einer gerenderten Darstellung präsentierte sich die Insel dreidimensional, die überlagerten Areale zweidimensional.

Zusätzlich zum mikroskopischen Ergebnis verifizierten diese Grafiken (s. Abb. 20-29) eine relative Konstanz in der Topografie, die auch für beide Hemisphären eines jeden Areals galt.

Area Id2 lokalisierte sich in beiden Hemisphären auf den Gyrus posterior insulae, wobei er in der linken Hemisphären bei sieben, in der rechten bei sechs Gehirnen mit der Hauptmasse auf dem mittleren Teil diesen Gyrus' vorhanden war. In der Hälfte der Gehirne war Id2 in der linken Hemisphäre zusätzlich auf dem anterioren Teil des Gyrus posterior insulae vertreten, rechts waren sechs. Histologisch bestätigt reichte Area Id2 jedoch nicht in die Tiefe des Sulcus postcentralis hinein oder sogar auf den Gyrus postcentralis hinüber, wie es aufgrund der Zweidimensionalität der Arealdarstellung in den Grafiken angenommen werden könnte (s. Abb. 20, 21).

Area Id3 befand sich beidseits auf dem Gyrus postcentralis insulae, wo sich bei knapp der Hälfte der Gehirne eine Ausdehnung in die Tiefe des Sulcus centralis erstreckte (Abb. 22, 23).

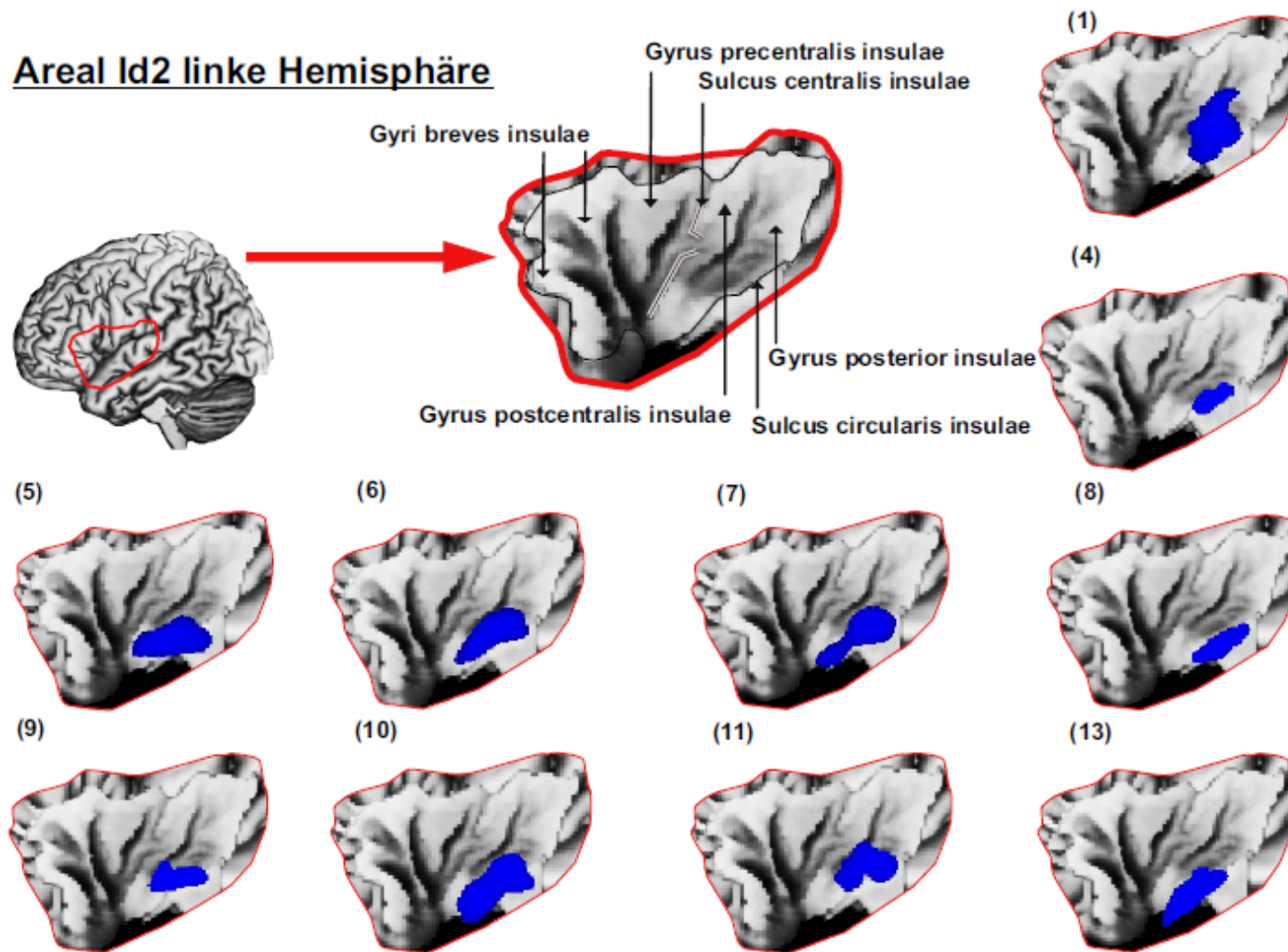
Area Id1 lag auf dem Sulcus circularis inferior, reichte in allen zehn Gehirnen auf das Planum supratemporale aber nicht auf die Heschl Querwindungen hinauf (Abb. 24, 25).

Area Ig1 erstreckte sich konstant in beiden Hemisphären auf den posterioren Anteil des Gyrus posterior und reichte in acht bzw. neun von zehn Gehirnen in den Sulcus circularis posterior hinein (Abb. 26, 27).

Area Ig2 fand sich beidseits auf dem posterioren Anteil des Gyrus postcentralis vor. Nur in der rechten Hemisphäre ragte es bei acht von zehn Gehirnen über den Sulcus postcentralis auf den Gyrus posterior (dorsaler Anteil) (Abb. 28, 29).

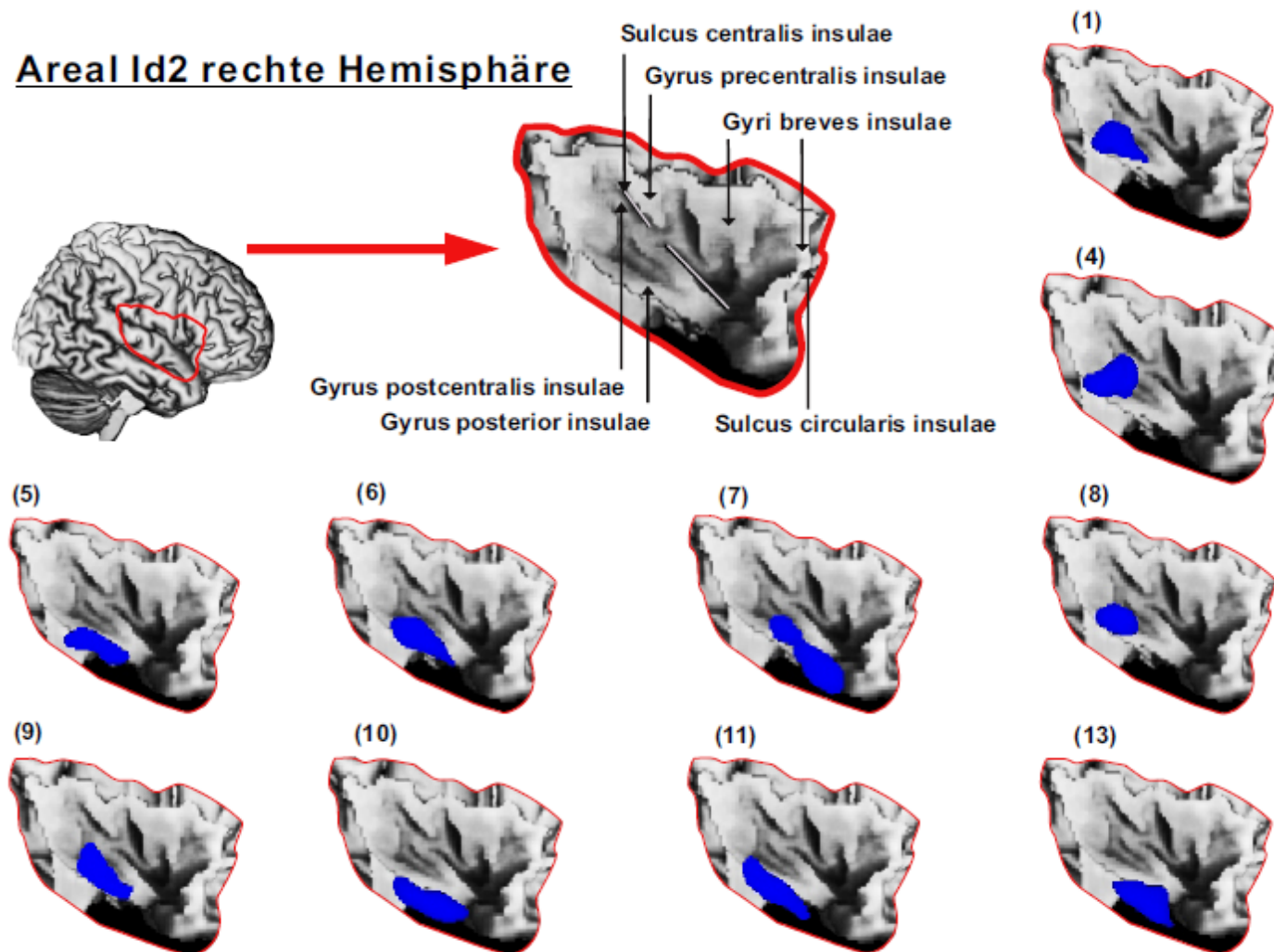
Areal	makroanatomische Lokalisation		Anzahl der Gehirne	Hemisphäre	
				Li	Re
Id2	Gyrus posterior	mittlerer Teil	10	10	8
		anteriorer Teil	6	5	6
Id3	Gyrus postcentralis		10	10	10
	Sulcus postcentralis		6	6	6
	Gyrus posterior		6	6	6
	Sulcus centralis insulae		7	4	5
Id1	Sulcus circularis inferior		10	10	10
	Planum supratemporale		10	10	10
Ig1	Gyrus posterior (posteriorer Anteil)		10	10	10
	S. circularis inf.(posteriorer Anteil)		9	9	9
Ig2	Gyrus posterior (dorsaler Anteil)		10	10	10

**Tab. 2: Makroanatomische Lokalisation der neu kartierten Areale Id2 und Id3 und der bereits kartierten Inselareale (Ig1, Ig2, Id1).** Erstellte Daten in Zusammenschau der mikroskopischen Erkenntnisse von Id2 und Id3.

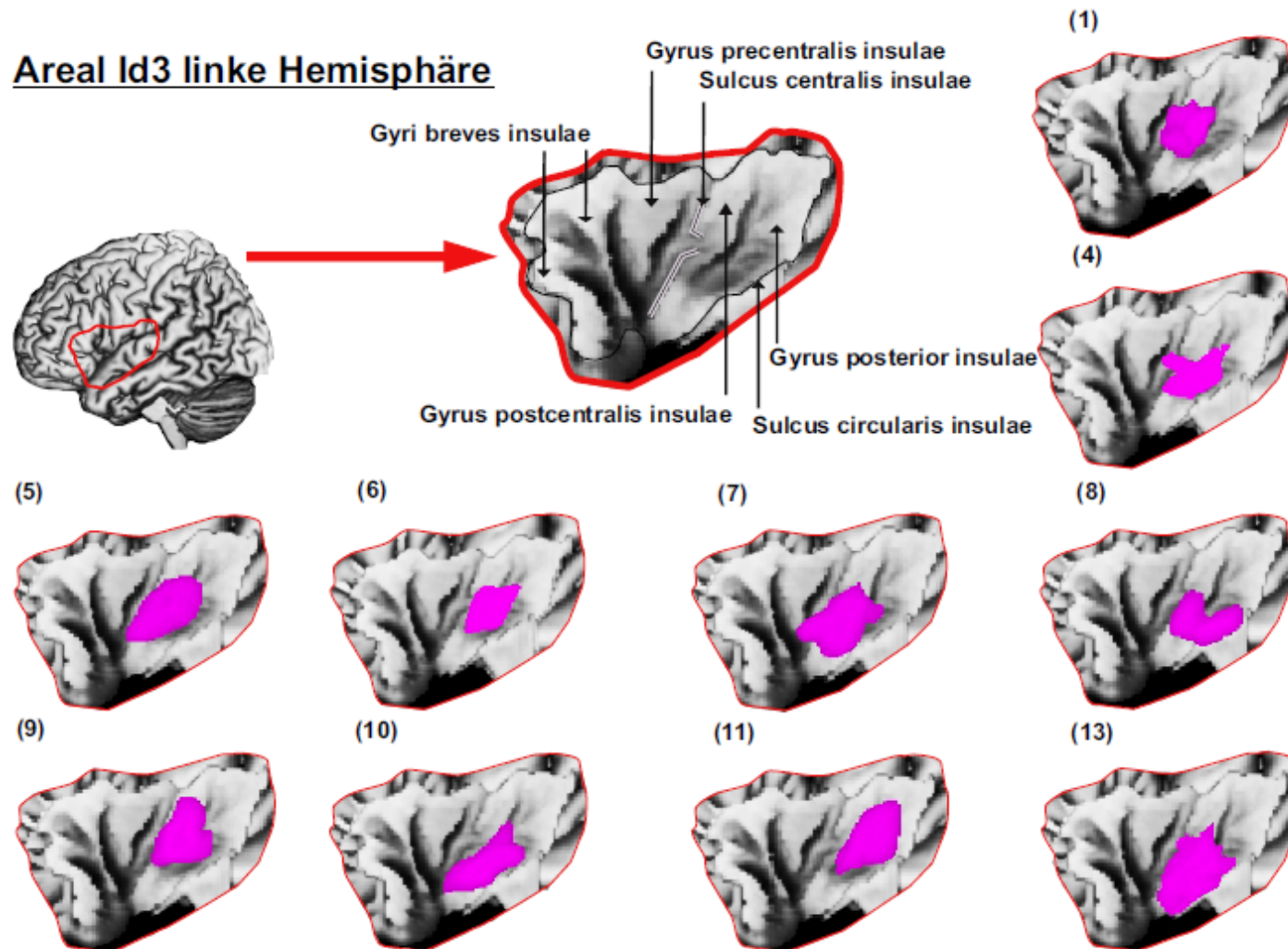


**Abb. 20: Individuelle Ausdehnung der Area Id2 in der linken Hemisphäre eines jeden verwendeten *post-mortem* Gehirns.** Erkennbar ist eine Ausdehnung über den mittleren und anterioren Anteil des Gyrus posterior insulae. Die Zahlen in Klammern stellen die Fallnummern der Gehirne dar. Gerenderte Darstellung.

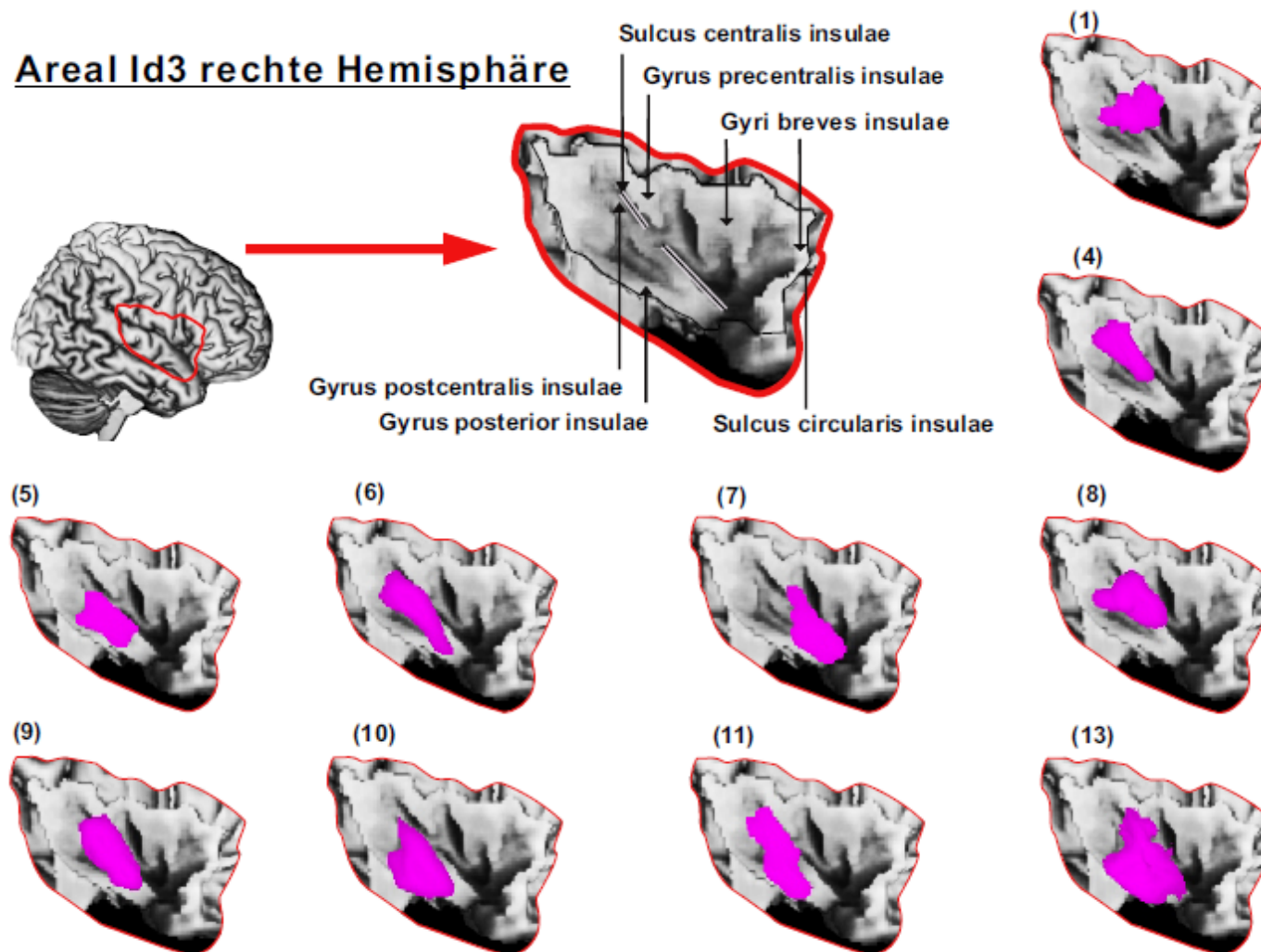




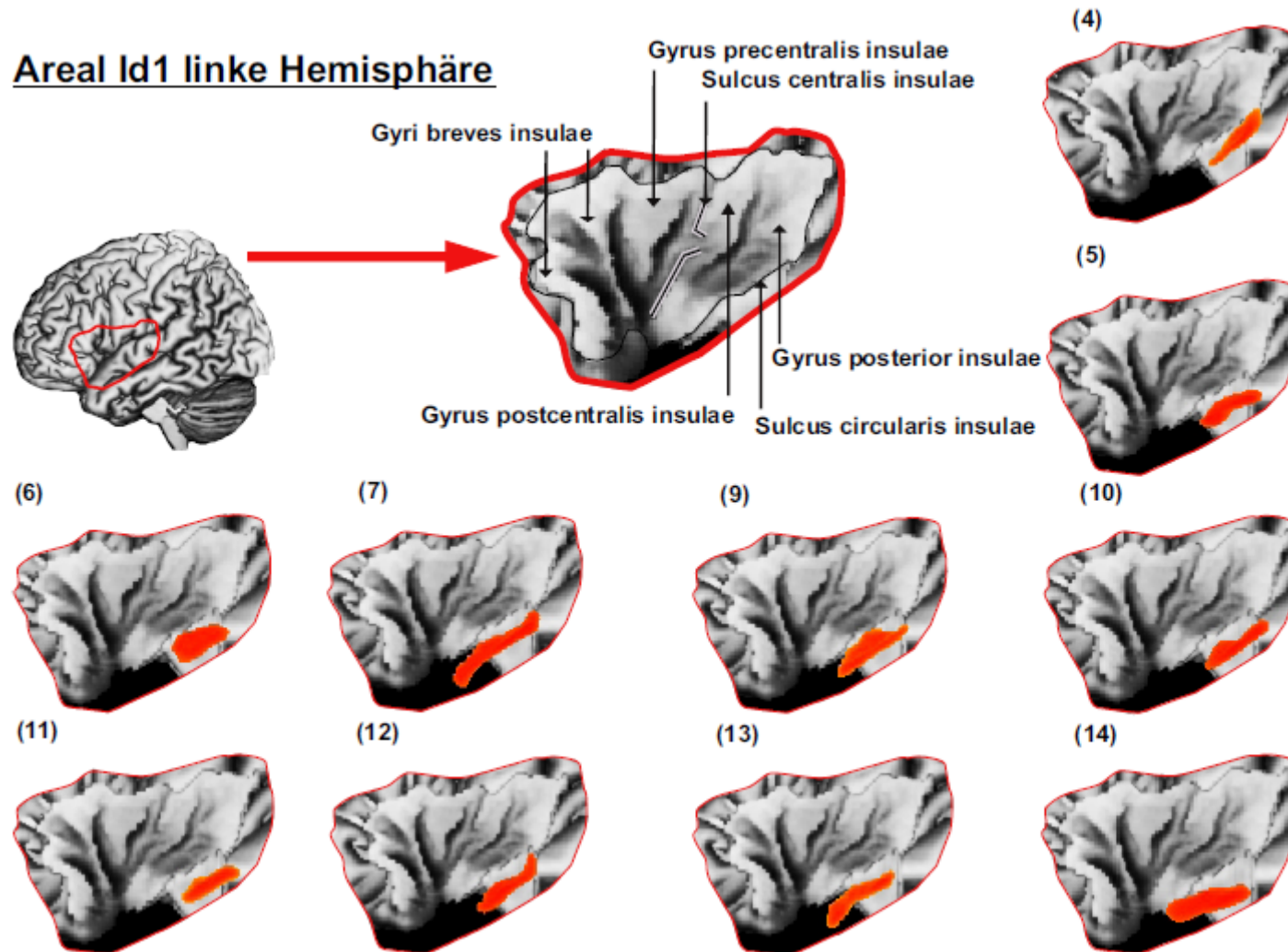
**Abb. 21: Individuelle Ausdehnung der Area Id2 in allen rechten Hemisphäre der verwendeten Gehirne.** Erkennbar ist eine Ausdehnung über den mittleren und anterioren Anteil des Gyrus posterior insulae. Die Zahlen in Klammern stellen die Fallnummern der Gehirne dar. Gerenderte Darstellung.



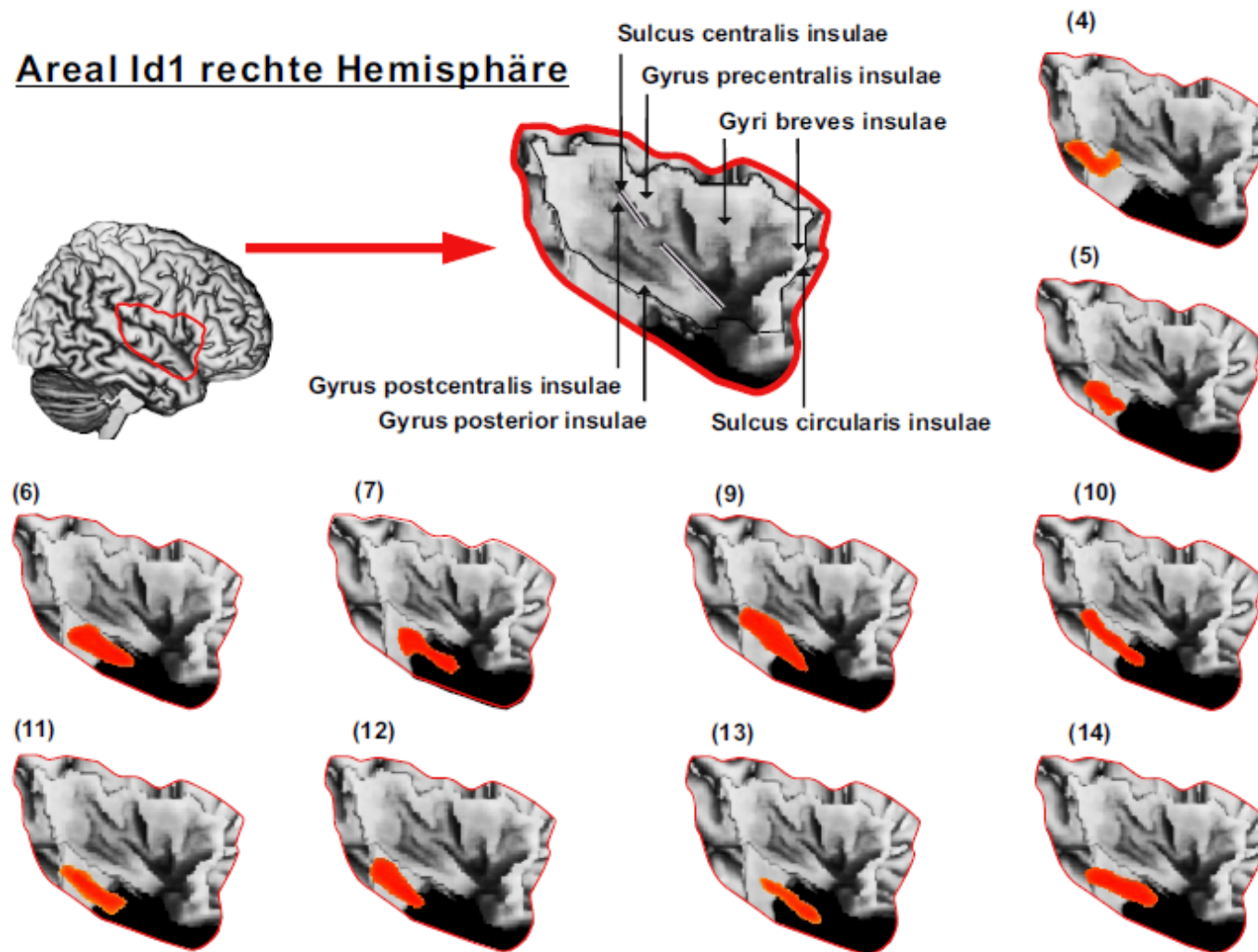
**Abb. 22: Individuelle Ausdehnung der Area Id3 in der linken Hemisphäre eines jeden verwendeten *post-mortem* Gehirns.** . Area Id3 befindet sich auf dem Gyrus postcentralis und reicht in der Hälfte der Gehirne in den Sulcus centralis hinein. Die Zahlen in Klammern bezeichnen die Fallnummern der Gehirne. Gerenderte Darstellung.



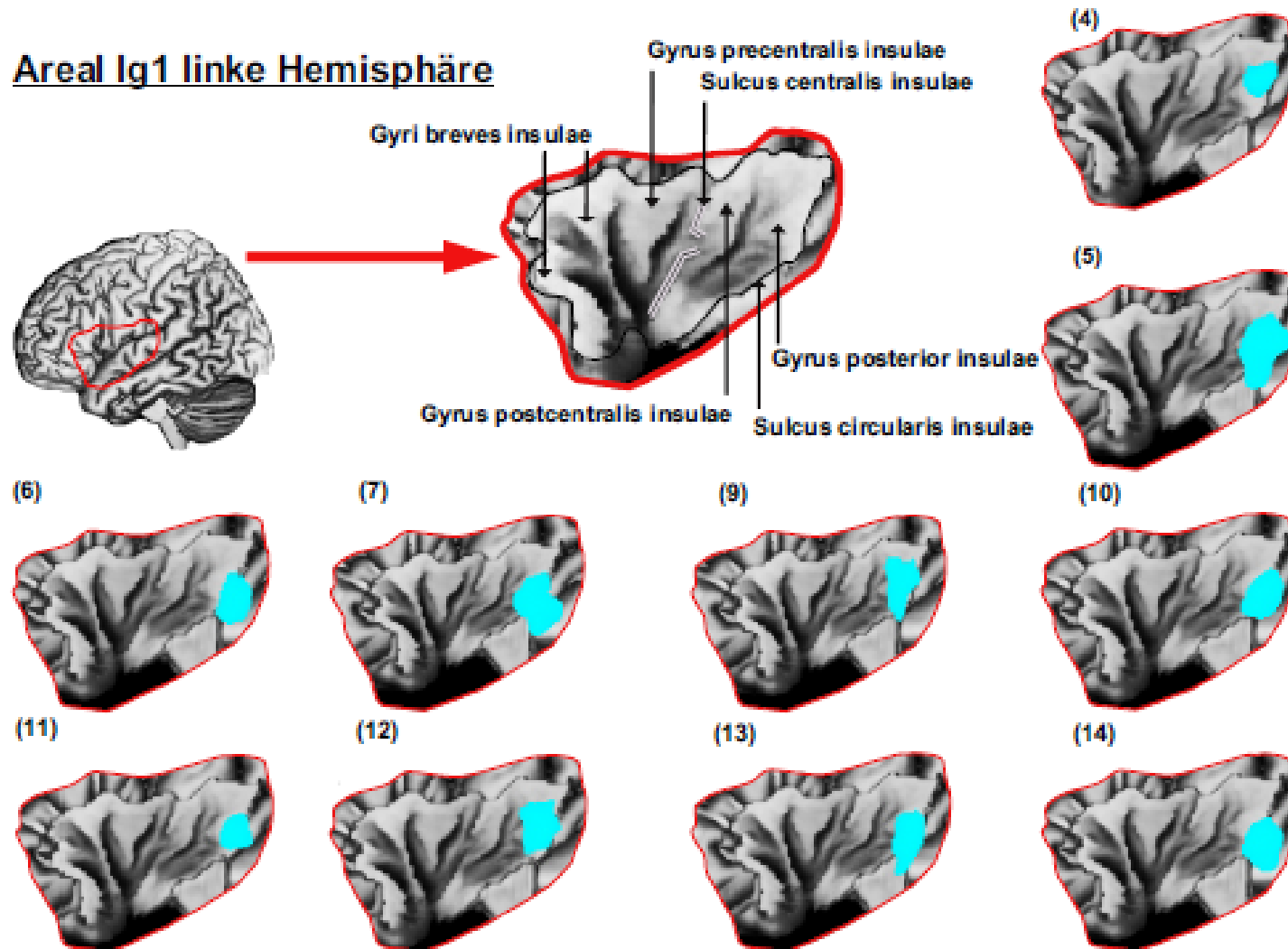
**Abb. 23: Individuelle Ausdehnung der Area Id3 in allen rechten Hemisphäre der verwendeten Gehirne.** Area Id3 befindet sich auf dem Gyrus postcentralis und reicht in der Hälfte der Gehirne in den Sulcus centralis hinein. Die Zahlen in Klammern bezeichnen die Fallnummern der Gehirne. Gerenderte Darstellung.



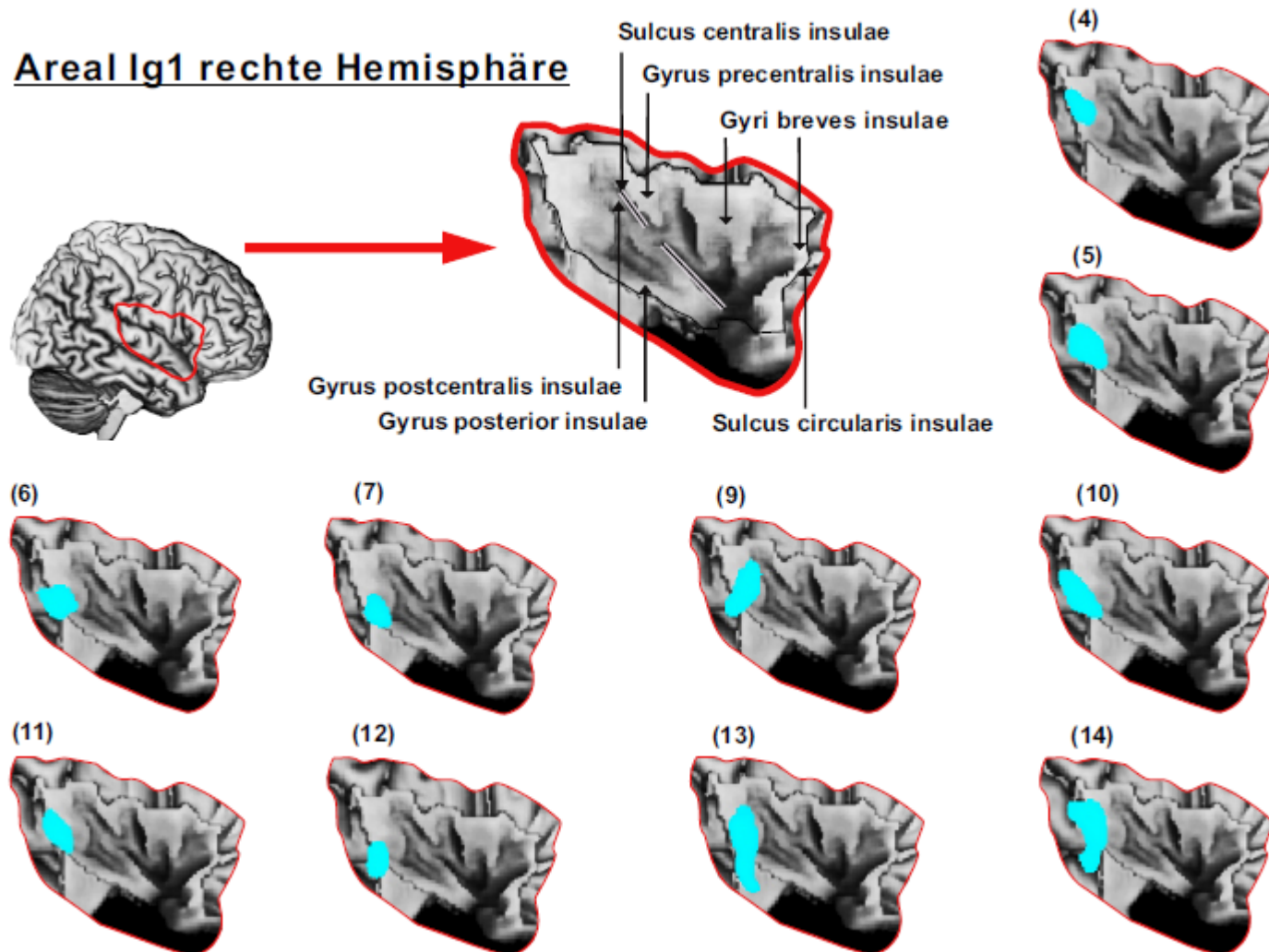
**Abb. 24: Individuelle Ausdehnung der Area Id1 in der linken Hemisphäre eines jeden verwendeten *post-mortem* Gehirns.** Area Id1 lokalisiert sich auf den Sulcus circularis inferior und reicht auf das Planum supratemporale hinauf. Die Zahlen in Klammern stellen die Fallnummern der Gehirne dar. Gerenderte Darstellung.



**Abb. 25: Individuelle Ausdehnung der Area Id1 in allen rechten Hemisphäre der verwendeten Gehirne.** Area Id1 lokalisiert sich auf den Sulcus circularis inferior und reicht auf das Planum supratemporale hinauf. Die Zahlen in Klammern stehen für die Fallnummern der Gehirne. Gerenderte Darstellung.



**Abb. 26: Individuelle Ausdehnung der Area Ig1 in der linken Hemisphäre eines jeden verwendeten *post-mortem* Gehirns.** Man kann eine Lokalisation im posterioren Anteil des Gyrus posterior mit Erstreckung in den Sulcus circularis posterior sehen. Die Zahlen in Klammern stellen die Fallnummern der Gehirne dar. Gerenderte Darstellung.



**Abb. 27: Individuelle Ausdehnung der Area Ig1 in allen rechten Hemisphäre der verwendeten Gehirne.** Man kann eine Lokalisation der Area Ig1 im posterioren Anteil des Gyrus posterior mit Erstreckung in den Sulcus circularis posterior sehen. Die Zahlen in Klammern stehen für die Fallnummern der Gehirne. Gerenderte Darstellung.

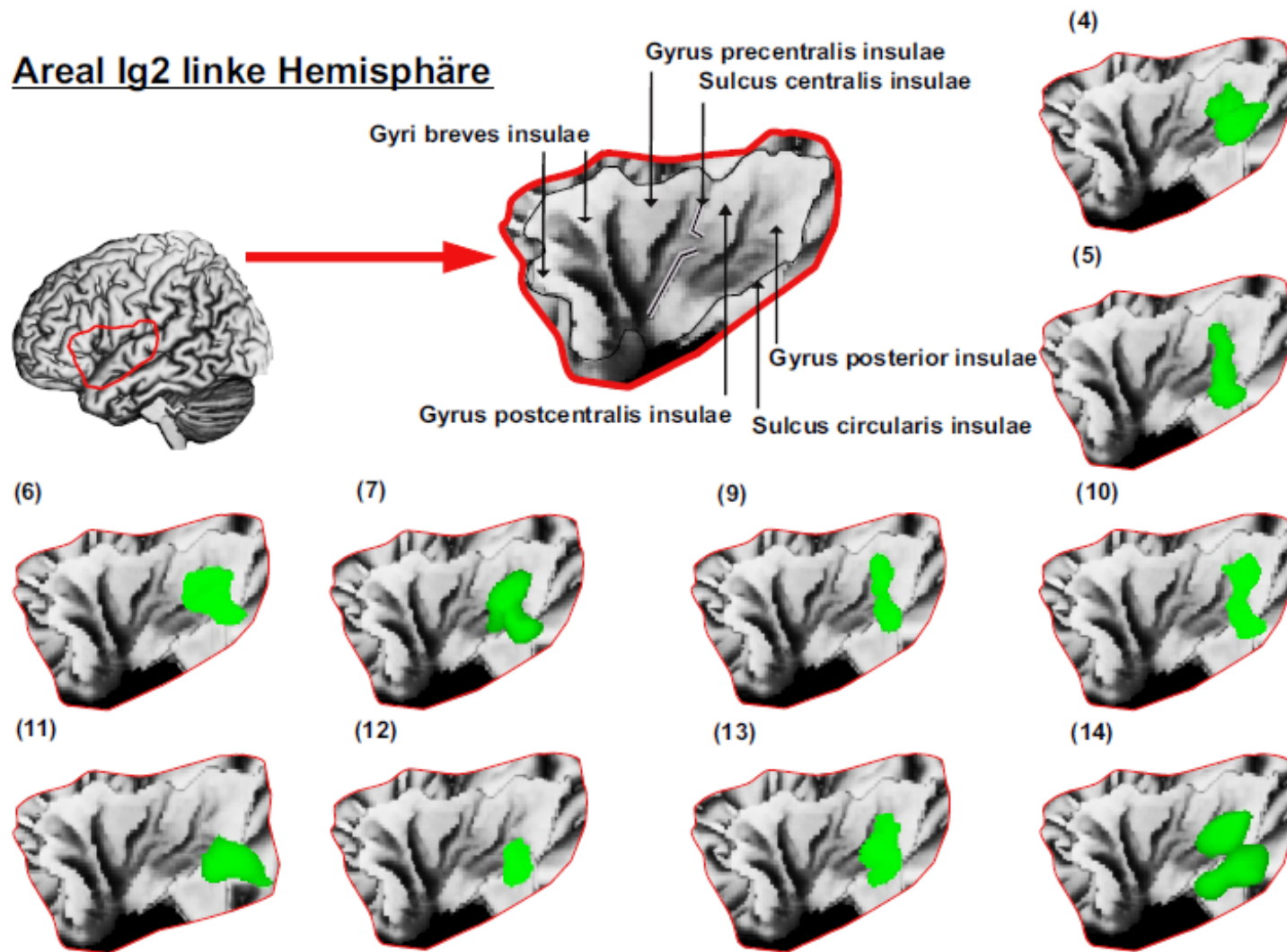
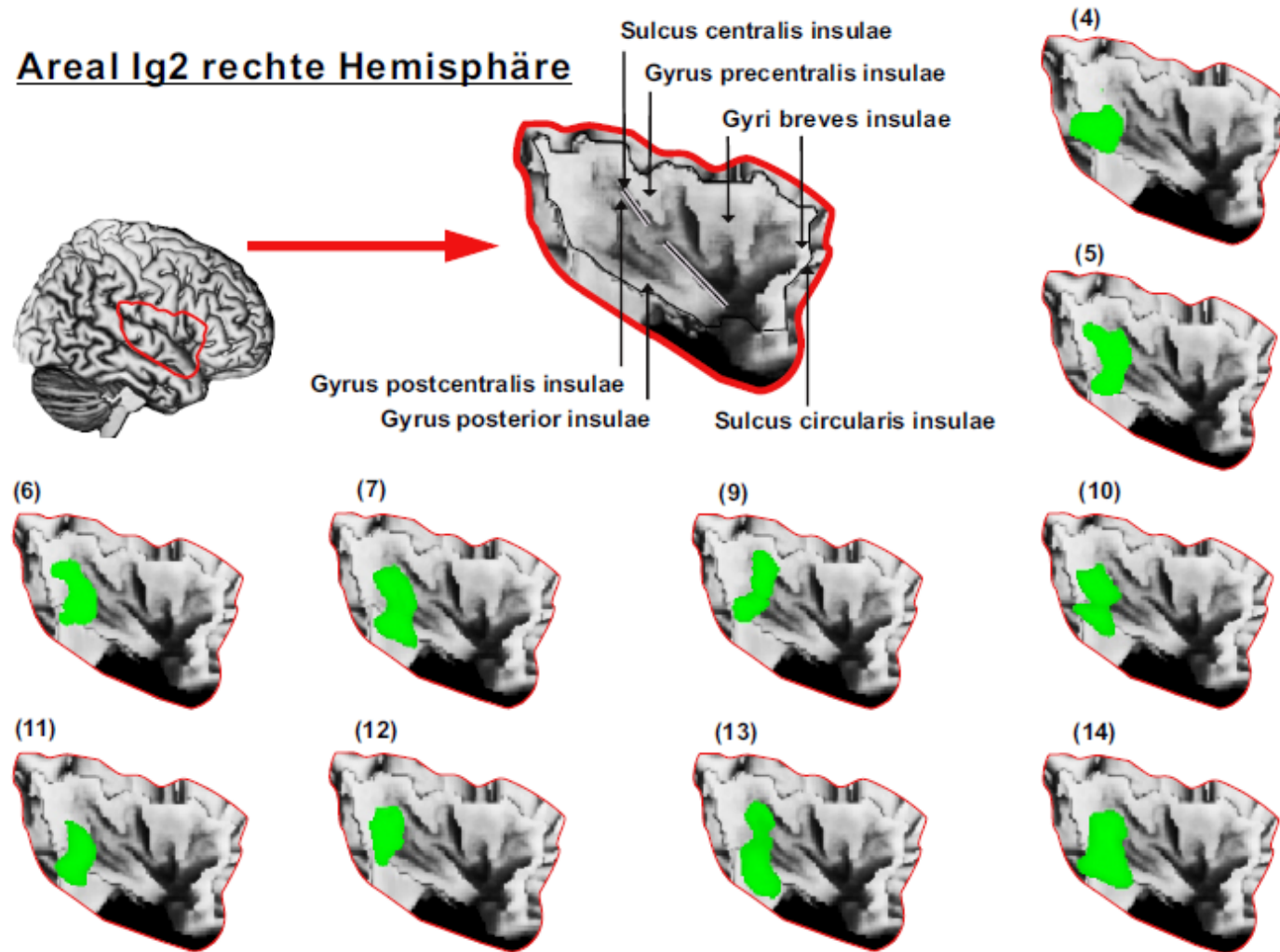


Abb. 28: Individuelle Ausdehnung der Area Ig2 in der linken Hemisphäre eines jeden verwendeten *post-mortem* Gehirns. Area Ig2 erstreckt sich über den Gyrus posterior (posteriorer Anteil) zum Sulcus postcentralis. Die Zahlen in Klammern stellen die Fallnummern der Gehirne dar. Gerenderte Darstellung.





**Abb. 29: Individuelle Ausdehnung der Area Ig2 in allen rechten Hemisphäre der verwendeten Gehirne.** Area Ig2 erstreckt sich über den Gyrus posterior (posteriorer Anteil) zum Sulcus postcentralis. Die Zahlen in Klammern stehen für die Fallnummern der Gehirne. Gerenderte Darstellung.

### 3.5 Räumliche Normalisierung und Wahrscheinlichkeitskarten von Id2 und Id3

Wie bereits beschrieben, mussten die identifizierten Grenzen zunächst mit der Software „Section Tracer“ auf digitalisierte Koronalschnitte interaktiv übertragen werden. Abb. 30 präsentiert hierzu exemplarisch das Ergebnis dieser digitalen Grenzeinzeichnung in zwei von zehn dreidimensional rekonstruierten *post-mortem* Gehirnen. Nachdem die kartierten Areale in ihrer Lokalisation in allen zehn Gehirnen räumlich normalisiert und übereinander gelagert wurden, konnten Wahrscheinlichkeitskarten erzeugt werden (Abb. 31, 32).

Ziel dieser Karten ist die Veranschaulichung der Lokalisation und räumlichen Ausdehnung identifizierter Areale im standardisierten Referenzgehirn, indem festgestellt wird, wie häufig jeweils das Areal Id2 und Id3 in einem entsprechenden Voxel vorzufinden ist. Sie stellen ein Maß für die interindividuelle Variabilität dar, da man anhand einer farbkodierten Skala den Grad der Überlappung ablesen kann. Dabei zeigt die Farbe Dunkelrot eine Überlagerung in allen 10 untersuchten Gehirnen, Dunkelviolet eine Überlagerung in 9 Gehirnen, Dunkelblau in 8 Gehirnen, Hellblau in 7 Gehirnen, Hellgrün in 6 Gehirnen, Hellgelb in 5 Gehirnen, Gelb in 4 Gehirnen, Orange in 3 Gehirnen, Rot in 2 Gehirnen und Dunkelrot in 1 Gehirn an.

Wie auch bei der Arbeit von Kurth (2010) zeigte sich nur für verhältnismäßig kleine Bereiche eine hohe Überlagerung. Trotz des kleineren Volumens dieser beiden Areale im Vergleich zu anderen bereits kartierten Arealen (vgl. Amunts et al., 2000) war ersichtlich, dass Id3 bei Verwendung eines Gauß-Filters von 1,75mm eine hohe Überlagerungen von ca. 83% aufwies. Dies entsprach einer Übereinstimmung der Lokalisation in 8 Gehirnen (rotes Zentrum in Abb. 32). Somit war dieses insuläre Areal in seiner Lage sehr stabil und in der interindividuellen Variabilität vergleichsweise gering.

Bei Verwendung desselben Gauß-Filters (FWHM) besaß Area Id2 im Gegensatz zu Id3 lediglich Überlagerungen von ca. 67% in der linken (s. gelbe Regionen in Abb. 31a) und ca. 45% in der rechten Hemisphäre (s. grüne Bereiche in Abb. 31b). Somit entsprachen diese Werte einer Überlagerung in ca. 7 Gehirnen links und ca. 5 Gehirnen in der rechten Hemisphäre. Folglich kann aus diesen Werten geschlossen werden, dass Area Id2 eine höhere interindividuelle Variabilität aufwies.

Dadurch dass diese Variabilität zu einer nicht zu vernachlässigenden Überlappung von benachbarten Arealen führte, besonders in den Voxeln der Randgebiete mit geringen Wahrscheinlichkeiten (10–30%), wurden Maximale Wahrscheinlichkeitskarten für alle insulären Areale und die unmittelbar an die Inselrinde angrenzenden operku-

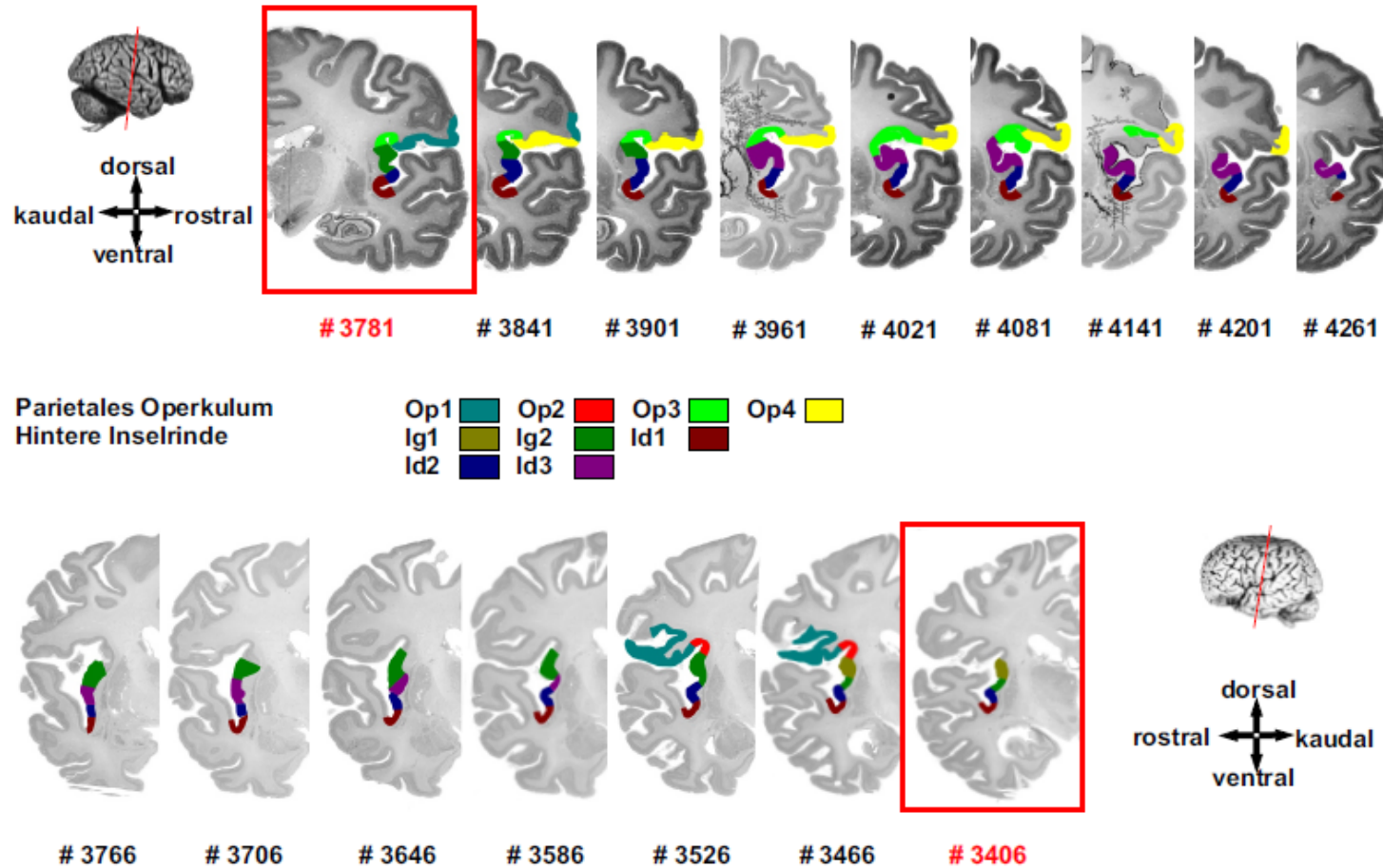
lären Areale des Parietallappens hergestellt (Abb. 33-35), um sowohl eine nicht-überlappende als auch lückenlose Gliederung der Großhirnrinde zu gewährleisten. Es handelt sich hierbei um Übersichtskarten, die den klassischen Hirnkarten ähneln. Im Gegensatz zu diesen basiert diese allerdings auf der statistischen Untersuchung von zehn Gehirnen. Somit wird keine „normale“ Hemisphäre dargestellt, sondern jedes wahrscheinlichste Areal im dreidimensionalen Referenzraum.

Es zeigte sich eine adäquate Repräsentation der zugrunde liegenden Wahrscheinlichkeiten aller berücksichtigten Areale. Jedoch war trotz der höheren Überlagerung in der linken Hemisphäre von Area Id2 eine vergleichsweise kleinere Ausdehnung in der MPM zu erkennen, im Gegensatz zu der größeren Ausdehnung der rechten Hemisphäre von Id2 in der MPM bei einer geringeren Überlappung in der Wahrscheinlichkeitskarte (Abb. 31b, 33, 35).

Der Arealschwerpunkt eines Areals (Center of Gravity = CoG) hängt von seiner Struktur ab. Bei symmetrisch konfigurierten Arealen, z. B. oval oder rund, liegt der Arealschwerpunkt zusammen mit der maximalen Überlagerung innerhalb des jeweiligen arealen Ausdehnungsbereiches im anatomischen MNI-Referenzraum. Gekrümmte und somit asymmetrisch konfigurierte Areale weisen einen Arealschwerpunkt außerhalb seines Ausdehnungsbereiches auf, der von der höchsten Überlagerung in seiner Wahrscheinlichkeitskarte entfernt ist.

Im Gegensatz zu der oval konfigurierten Area Id3 beider Hemisphären wies Area Id2 in beiden Hemisphären eine geringe Asymmetrie in horizontaler Richtung auf. Aus diesem Grund liegt bei Id2 der Punkt der höchsten Überlagerung der Wahrscheinlichkeitskarte ( $z = 4$ ) von ihrem Arealschwerpunkt (links:  $0.38 \pm 2.63$ ; rechts:  $-1.61 \pm 4.98$ ) entfernt (s. Tab. 3).

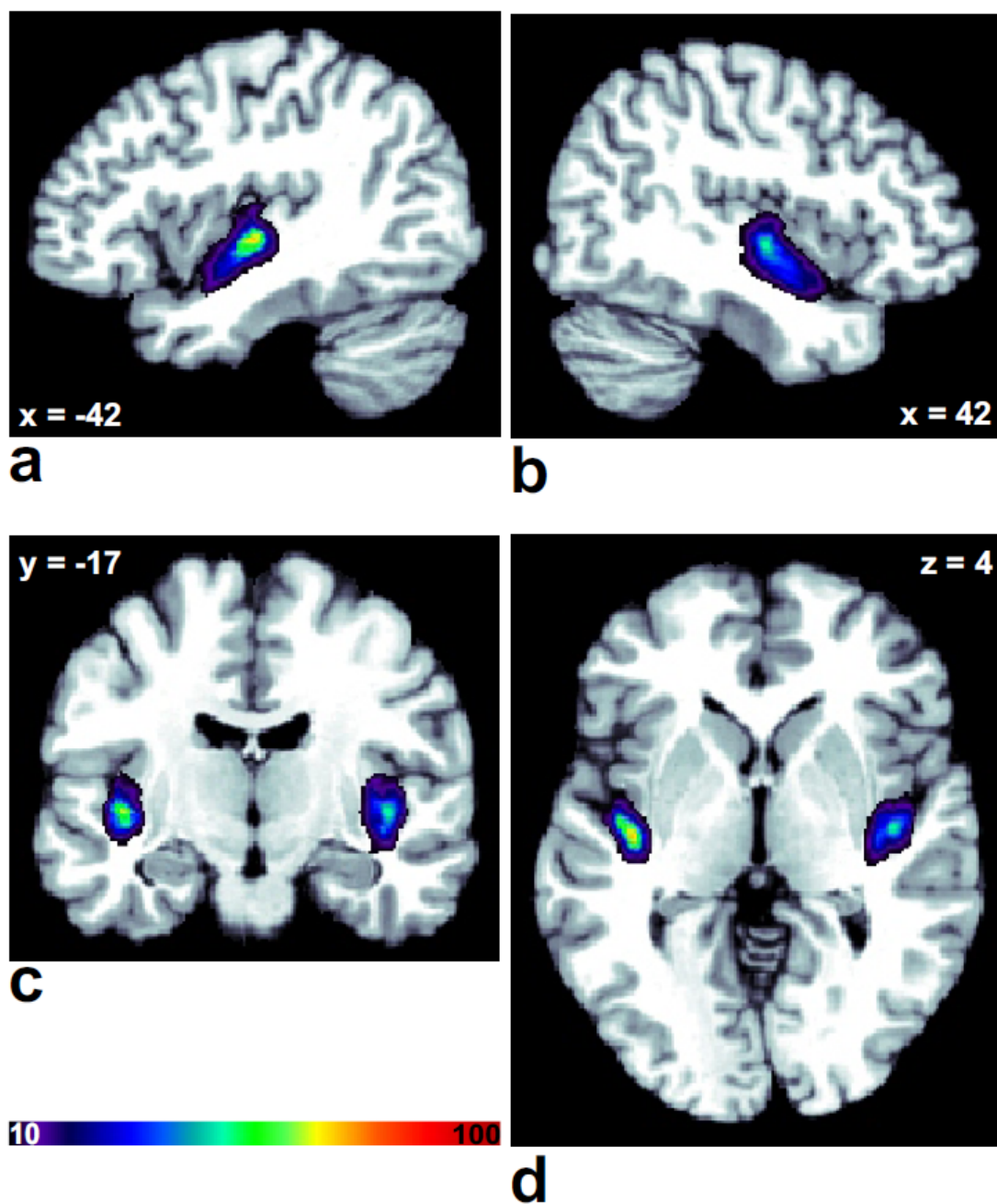
3 Ergebnisse



**Abb. 30: Mittels des Programms „Section Tracer“ eingezeichnete Areale Id2 und Id2 und ihre Ausdehnung.** Areale Id2 und Id3 wurden zusammen mit ihren Nachbararealen (Kurth et al., 2009; Eickhoff et al., 2004) in den gesamten histologischen Schnitten aller 10 *post-mortem* Gehirne farblich kodiert und im dreidimensionalen Raum rekonstruiert. Dazu wurde jeder 60. histologische Schnitt untersucht und alle Arealgrenzen auf entsprechenden digitalen Koronarschnitten eingezeichnet. Roter eingerahmter Schnitt stellt denjenigen in der eingezeichneten Schnittebene im jeweiligen Gehirn dar.

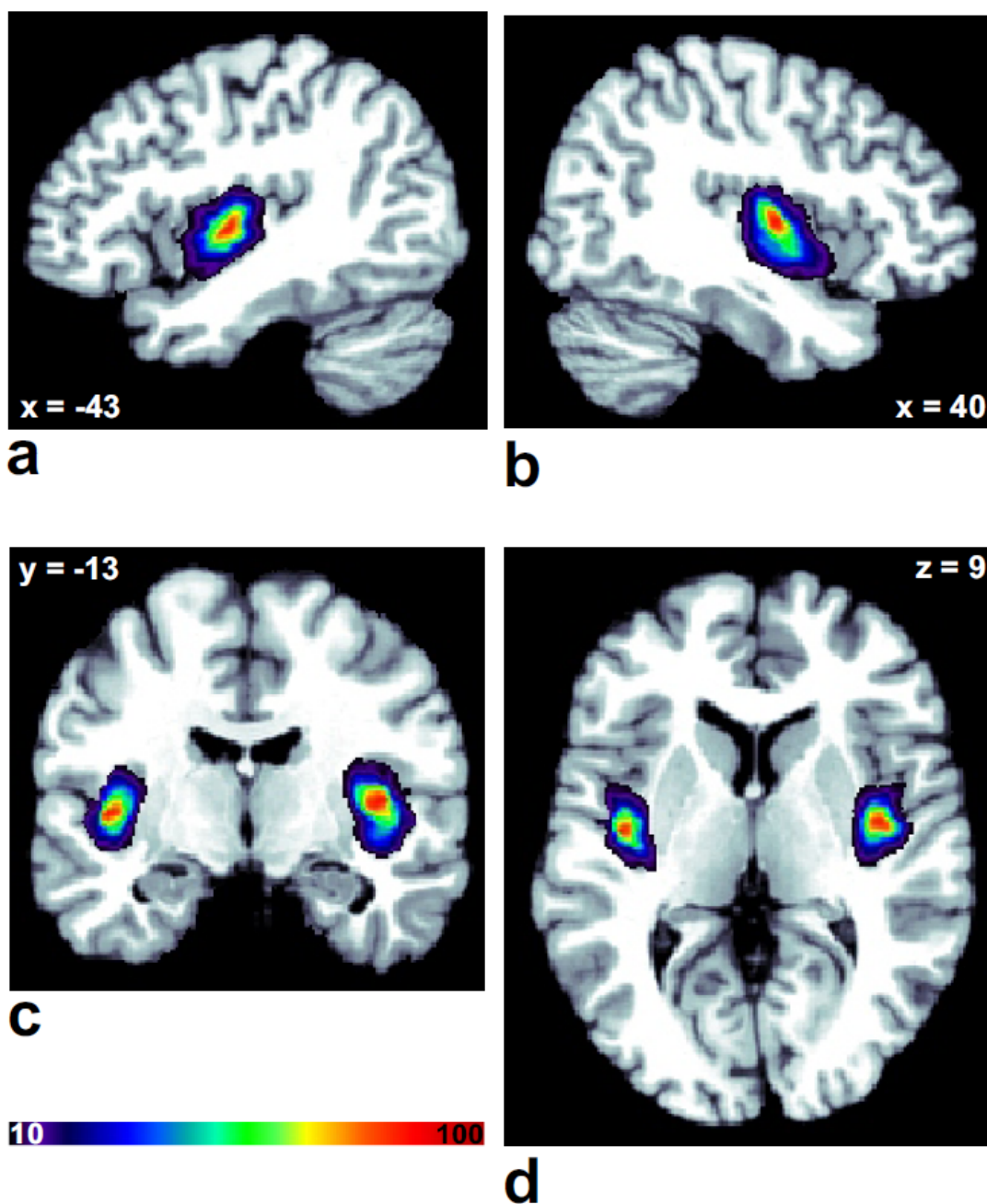
### 3.5.1 Wahrscheinlichkeitskarten

#### Area Id2



**Abb. 31: Wahrscheinlichkeitskarte (PMap) der Area Id2.** Dargestellt sind die linke und rechte Hemisphäre in jeweils sagittaler Ansicht (a, b), der Koronar- (c) und Horizontalanschnitt (d) durch das Referenzgehirn mit der höchsten Überlappung. X-, y- und z-Werte stellen die Koordinaten im anatomischen MNI-Raum dar. Dunkelviolett entspricht 10% und einer Arealpräsenz in nur einem Gehirn; dunkelrot entspricht 100% und einer Arealpräsenz in allen zehn untersuchten Gehirnen.

## Area Id3



**Abb. 32: Wahrscheinlichkeitskarte (PMap) der Area Id3.** Dargestellt sind die linke und rechte Hemisphäre in jeweils sagittaler Ansicht (a, b), der Koronar- (c) und Horizontalanschnitt (d) durch das Referenzgehirn mit der höchsten Überlappung. X-, y- und z-Werte stellen die Koordinaten im anatomischen MNI-Raum dar. Dunkelviolett entspricht 10% und einer Arealpräsenz in nur einem Gehirn; dunkelrot entspricht 100% und einer Arealpräsenz in allen zehn untersuchten Gehirnen.

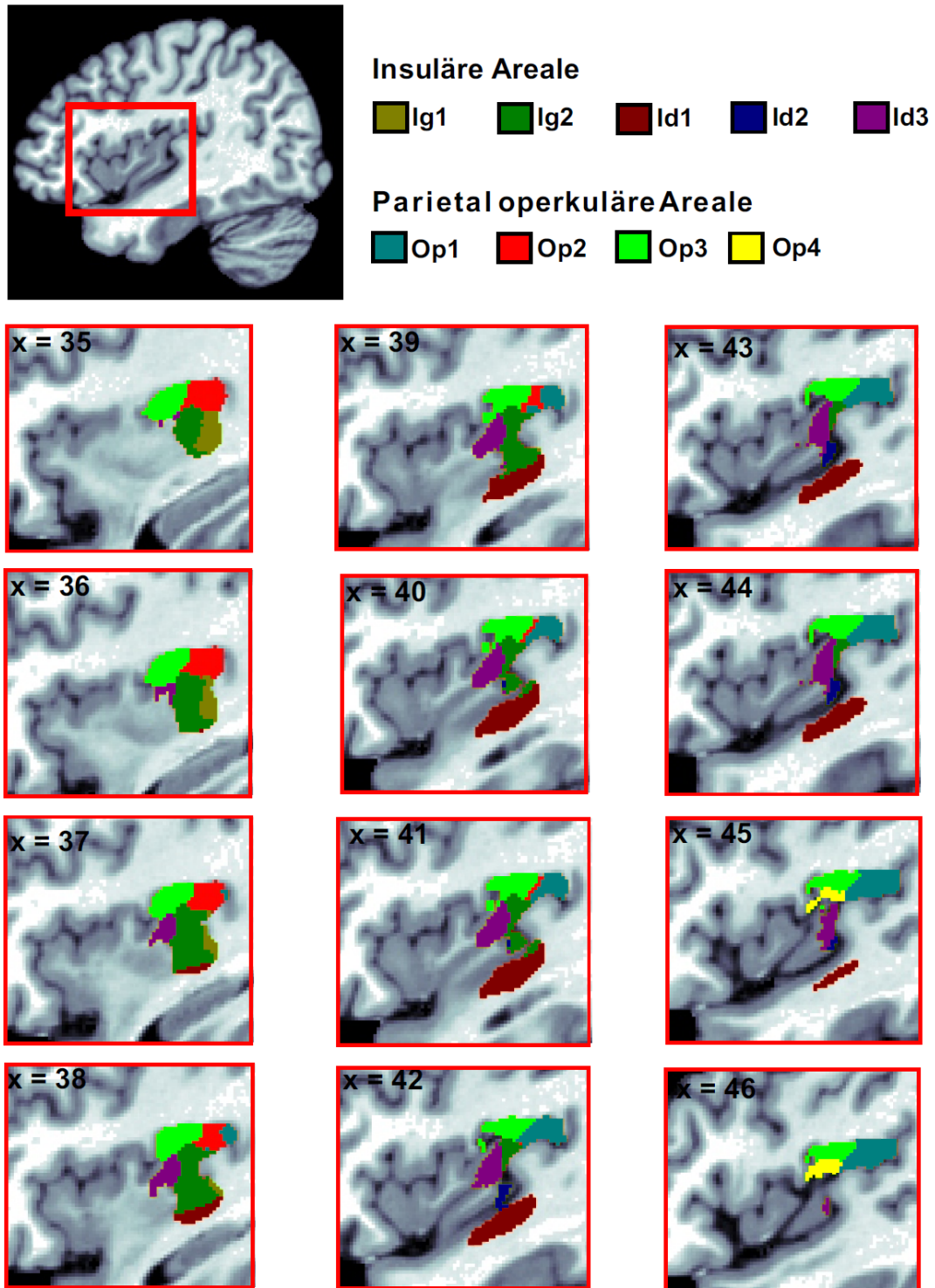
Area	Arealschwerpunkt im anatomischen MNI		
	sagittal (x)	koronar (y)	horizontal (z)
<b>Id2 links</b>	-42.55 ± 1.25	-16.99 ± 1.63	0.38 ± 2.63
<b>Id2 rechts</b>	40.89 ± 1.94	-13.99 ± 4.05	-1.61 ± 4.98
<b>Id3 links</b>	-41.87 ± 1.35	-14.74 ± 2.36	6.74 ± 2.87
<b>Id3 rechts</b>	39.85 ± 1.75	-13.30 ± 2.73	6.52 ± 3.42

**Tab. 3: Stereotaktische Arealschwerpunkte (Center of Gravity = CoG) beider Hemisphären der Areae Id2 und Id3.** Die Daten beziehen sich auf den anatomischen MNI-Referenzraum (a-MNI) für ihre jeweiligen Wahrscheinlichkeitskarten.

Area	Ausdehnung im anatomischen MNI								
	sagittal (x)			koronar (y)			Horizontal (z)		
	von	bis	Distanz	von	bis	Distanz	von	bis	Distanz
<b>Id2 links</b>	-51	-35	17	-29	-1	29	17	-15	33
<b>Id2 rechts</b>	50	32	19	-29	7	37	-18	15	34
<b>Id3 links</b>	-53	-33	21	-30	3	34	25	-10	36
<b>Id3 rechts</b>	54	29	26	-27	10	38	25	-13	29

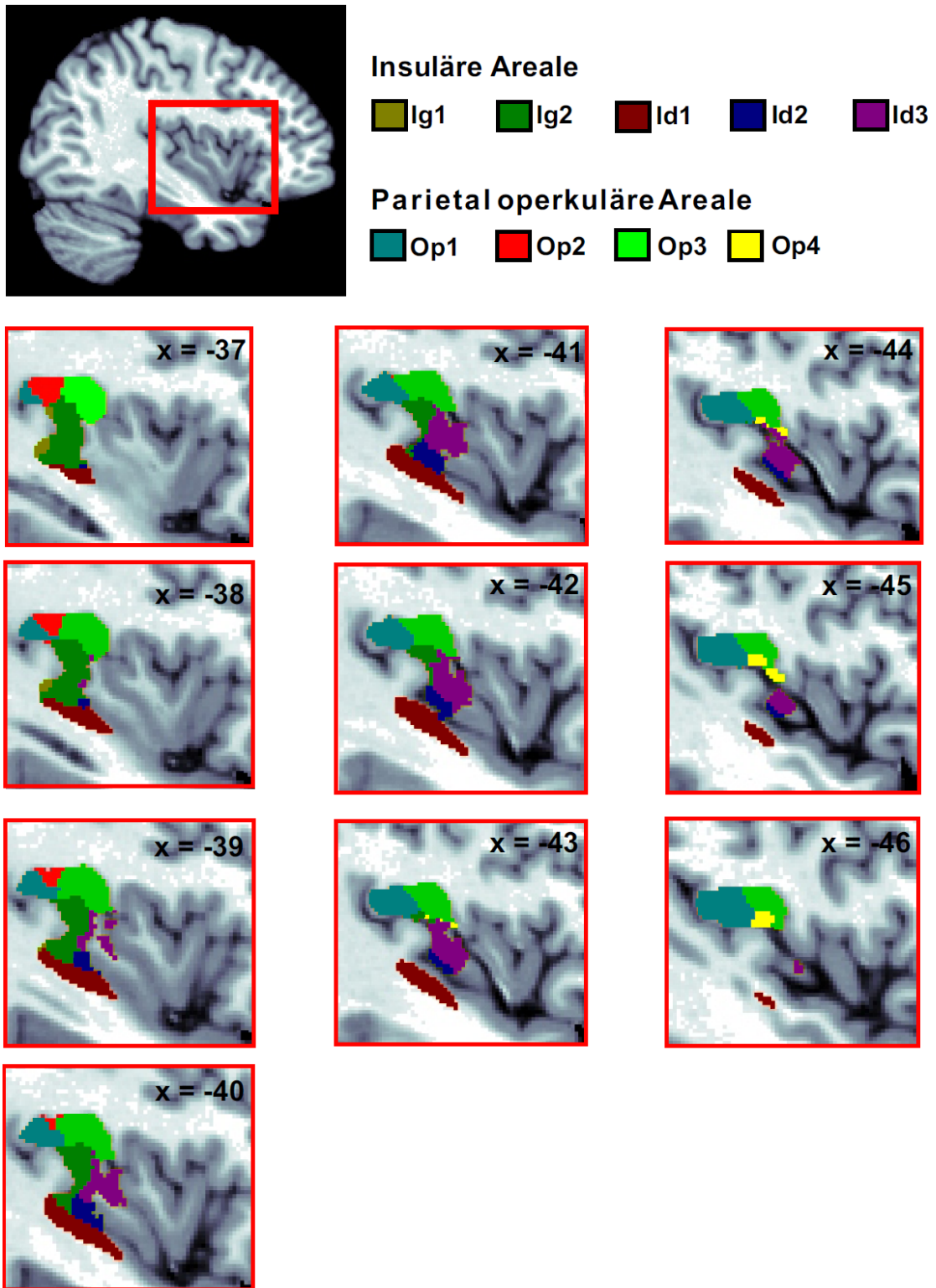
**Tab. 4: Ausdehnung beider Hemisphären der Areae Id2 und Id3.** Die Daten beziehen sich auf den anatomischen Referenzraum (a-MNI) ihrer jeweiligen Wahrscheinlichkeitskarten. Die Distanzen in allen drei Ebenen (x, y, z) zeigen eine relativ konstante Ausdehnung der linken und rechten Hemisphären bei beiden Arealen.

3.5.2 Maximale Wahrscheinlichkeitskarten

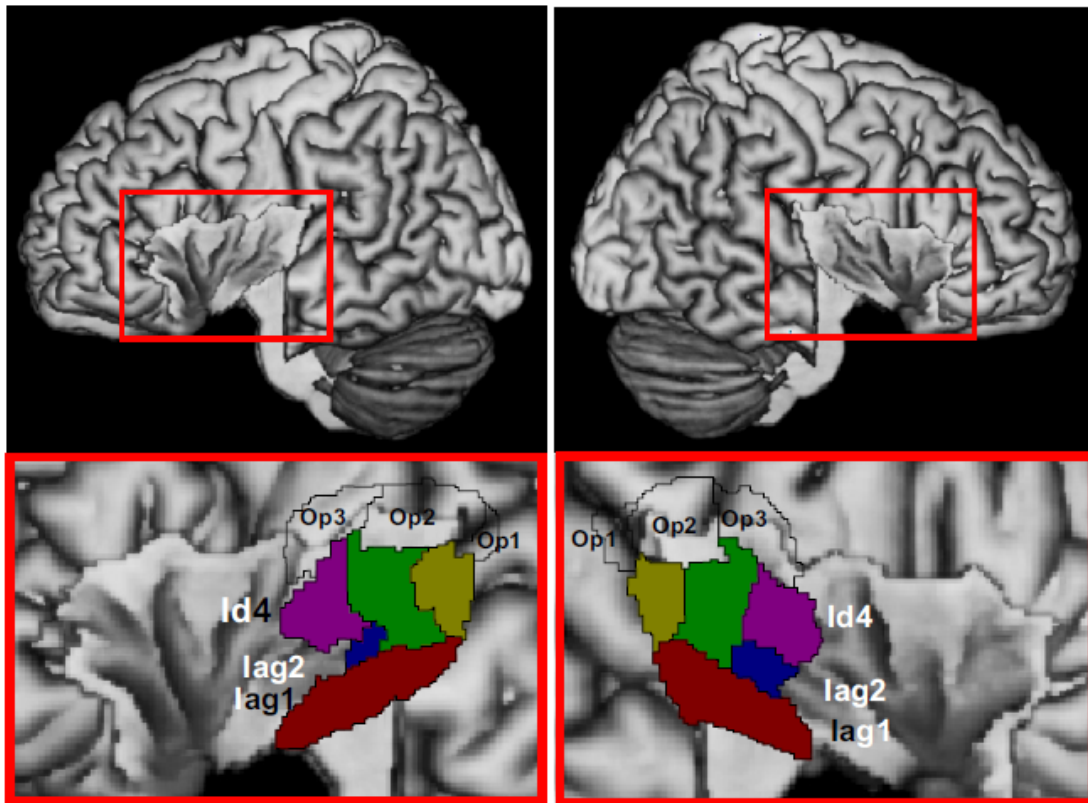


**Abb. 33: Maximale Wahrscheinlichkeitskarte der linken Hemisphäre für die Insel und parietal operkulären Areale.** Fokussiert dargestellt ist die sagittale Ausdehnung der kartierten Areale Id2 und Id3 (Beginn und Ende) mit Angabe der x-Koordinaten im anatomischen MNI-Raum. Beide Areale befinden sich zusammen mit den Arealen Id1, Ig1 und Ig2 auf der posterioren Inselrinde und überschreiten den Sulcus centralis insulae nicht.





**Abb. 34: Maximale Wahrscheinlichkeitskarte der rechten Hemisphäre für die Insel und parietal operkulären Areale.** Fokussiert dargestellt ist die sagittale Ausdehnung der kartierten Areale Id2 und Id3 (Beginn und Ende) mit Angabe der x-Koordinaten im anatomischen MNI-Raum. Beide Areale befinden sich zusammen mit den Arealen Id1, Ig1 und Ig2 auf der posterioren Inselrinde und überschreiten den Sulcus centralis insulae nicht.



Insuläre Areale  Ig1  Ig2  Id1  Id2  Id3

**Abb. 35:** Gerenderte Maximale Wahrscheinlichkeitskarten (MPMs) der insulären Areale und unmittelbar benachbarten Areale des parietalen Operkulum. Der Temporallappen wurde abgetragen. Die Inselareale sind zur besseren Übersichtlichkeit in ihrem farblichen Code hervorgehoben, die benachbarten operkulären Areale Op1, Op2 und Op3 mit ihren Begrenzungen sind eingezeichnet. Identifizierte Areale (Id4, lag1 und lag2) sind namentlich eingezeichnet, ihre Grenzen aufgrund ihrer bisher ausstehenden Kartierung nicht eingetragen.

Area	Arealschwerpunkt (MPM) im anatomischen MNI		
	sagittal (x)	koronar (y)	horizontal (z)
Id2 links	-41,2	-18,7	1,6
Id2 rechts	42,7	-17,5	1,7
Id3 links	-42,0	-15,0	7,0
Id3 rechts	40,8	-14,6	9,6

**Tab. 5:** Stereotaktische Arealschwerpunkte (Center of Gravity = CoG) für die MPM beider Hemisphären der Areale Id2 und Id3.

## 3.6 Analyse der interindividuellen Variabilität von Id2 und Id3

Eine quantitative Untersuchung sollte die visuell ermittelten interarealen Unterschiede der Areale überprüfen und zudem testen, ob interhemisphärische, interindividuelle und geschlechtsspezifische Unterschiede vorhanden sind.

### 3.6.1 Clusteranalyse

Im ersten Schritt wurde eine Clusteranalyse durchgeführt, die eine Ähnlich- bzw. Unähnlichkeit der untersuchten Areale untereinander und zu den benachbarten Arealen feststellen sollte (Abb. 36). Dafür wurden aus den Arealen Id2, Id3, Ig1, Ig2, Id1 und den beiden operkulären Arealen des Parietallappens (OP2 und OP3), die direkte Nachbarschaftsbeziehungen zu diesen insulären Arealen haben, zytoarchitektonische Featurevektoren extrahiert. Es zeigte sich eine nahe Verwandtschaft hinsichtlich der Featurevektoren zwischen den beiden Arealen Id2 und Ig2 mit einer Clusterdistanz von ca. 0,5. Auch die zwei Arealen Id3 und Ig1 sind sich ähnlich. Sie weisen eine Clusterdistanz von ca. 0,83 auf. Diese beiden Paare sind zueinander wiederum ähnlicher (Clusterdistanz ca. 1,83) als das Areal Id1. Es steht für sich allein, ist aber im Vergleich zu den mittleren Profilen des parietalen Operkulums, diesen viel unähnlicher und somit der Insel zugehörig (Clusterdistanz von Id1 zu den beiden Inseln ca. 2,2). Zudem demonstriert die Clusteranalyse eine große Unähnlichkeit zwischen den Arealen des parietalen Operkulums und des Inselkortex (Clusterdistanz zwischen den insulären und parietal operkulären Arealen beträgt ca. 3,25).

### 3.6.2 Canonische Analyse

Zur Darstellung der in der Clusteranalyse nicht berücksichtigten Streuung schloss sich eine Canonische Analyse als Ergebnis einer Diskriminanzanalyse an (Abb. 37). Diese Untersuchung basiert auf Merkmalsvektoren (feature vectors), die aus den Profilen eines jeden Areals in jedem untersuchten *post-mortem* Gehirn extrahiert wurden (Schleicher et al., 2005).

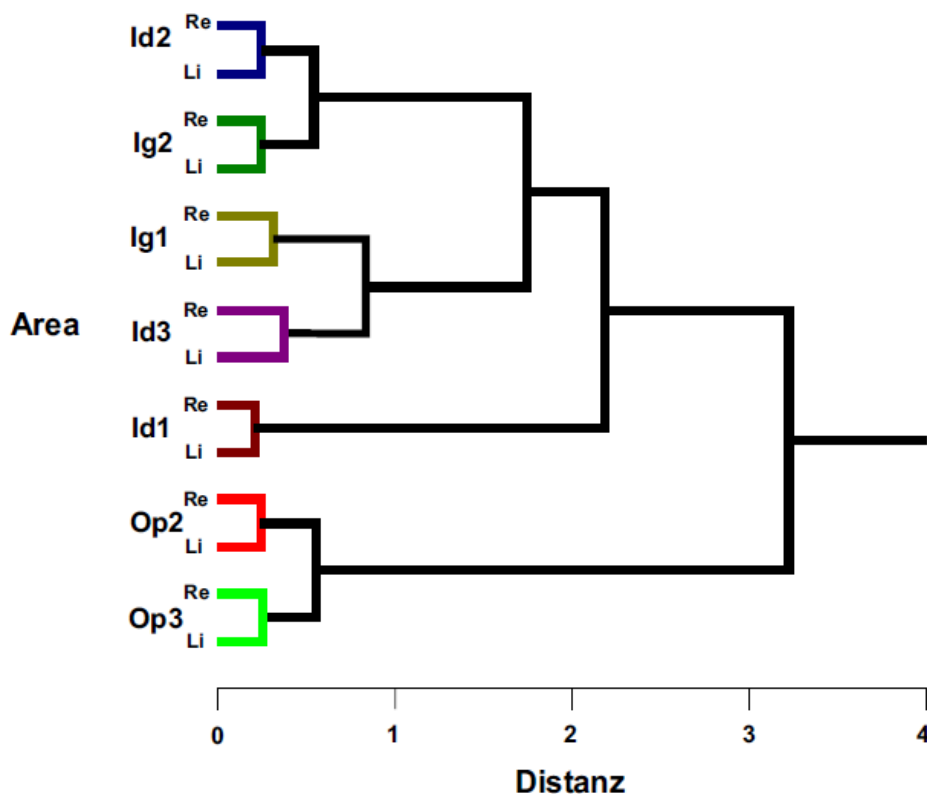
Ersichtlich ist hierbei zunächst, dass Id2 und Id3 aufgrund der Distanz ihrer 95%-Vertrauensellipsen der Zentroide zwei unterschiedliche Areale darstellen. Zudem zeigte sich eine Gruppierung der Arealen Id2 zu Ig2 und somit ihre zytoarchitektonische Ähnlichkeit zueinander. Des Weiteren lag Id3 näher zu Ig1 und Id1 und war diesen folglich ähnlicher als den anderen beiden insulären Arealen. Die Canonische

Analyse präsentiert ebenso wie die Clusteranalyse den Unterschied der benachbarten Areale des parietalen Operkulums und der Inselareale.

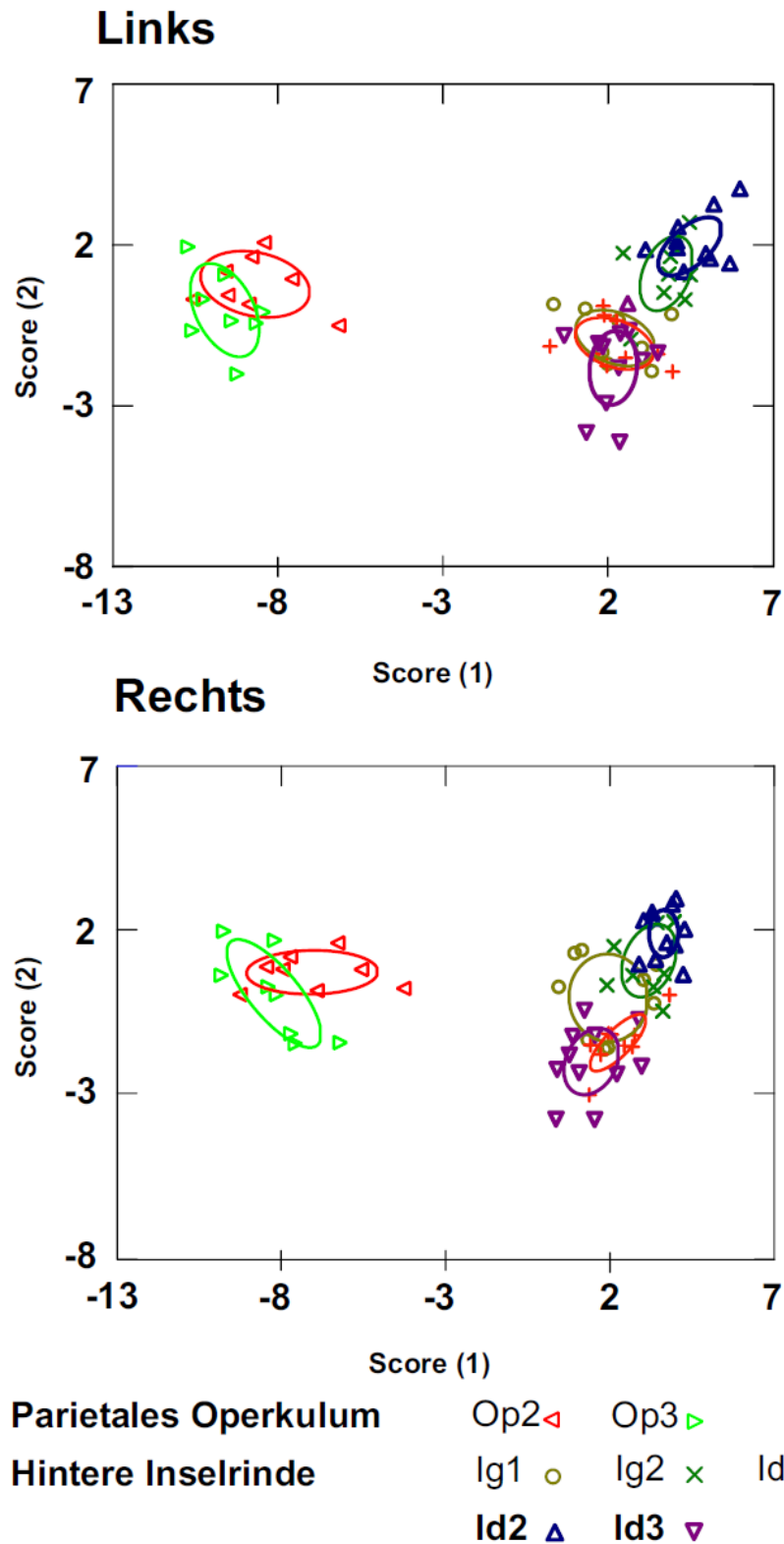
### 3.6.3 Volumenanalyse

Bei der Volumenanalyse wurden beide Hemisphären des jeweiligen Areals getrennt in jedem der *post-mortem* Gehirne als Anteil des Frischvolumens mittels einer separaten ANOVA (Analysis of Variance) untersucht. Dabei wurde der Effekt der Variablen Alter und Geschlecht zwischen den Arealen einerseits und innerhalb beider Hemisphären einen Areals andererseits untersucht. Das Alter sowie das Geschlecht ergaben keinen signifikanten interarealen Unterschied (F: 0.11; p: 0.75). Ebenso wurden keine signifikanten Unterschiede in der Arealgröße zwischen den Hemisphären (F: 0.29; p: 0.65) und nach getrennter Untersuchung der Geschlechter interhemisphär festgestellt (F: 0.57; p: 0.47) (Abb. 38 und Tab. 6).

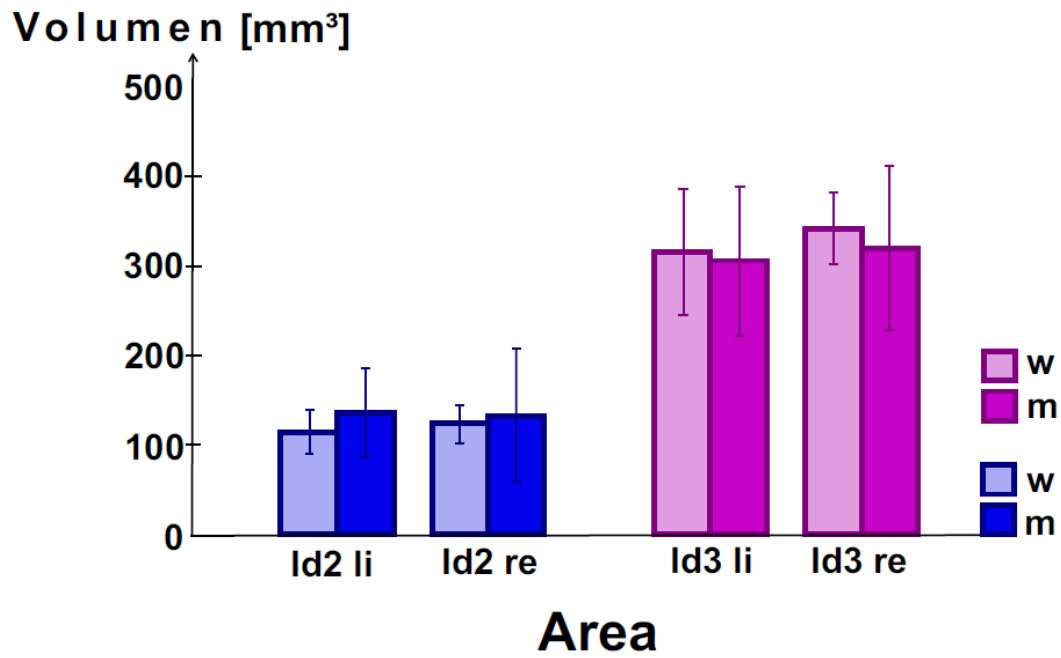
Area Id2 besitzt links ein Volumen von  $126,23\text{mm}^3 \pm 34,06\text{mm}^3$  (Mittelwert Standardabweichung), rechts  $128,85\text{mm}^3 \pm 45,74\text{mm}^3$ . Das Volumen von Area Id3 beträgt links  $309,82\text{mm}^3 \pm 63,90\text{mm}^3$  und rechts  $329,97\text{mm}^3 \pm 59,36\text{mm}^3$ .



**Abb. 36:** Clusteranalyse der mittleren Profile aller bisher kartierten insulären Areale und der Areale OP2 und OP3 des parietalen Operkulums. Zu erkennen ist, dass die interarealen Unterschiede wesentlich größer sind als die Seitenunterschiede.



**Abb. 37: Canonische Analyse der insulären Areale und derjenigen des parietalen Operkulum mit einem 90%-Vertrauensintervall für die linke und rechte Hemisphäre.** Areale Id2 und Id3 unterscheiden sich voneinander und auch zu den Arealen des parietalen Operkulum (Op2 und Op3). Es besteht kein signifikanter Seitenunterschied (ANOVA,  $p > 0.05$ ). Erkennbar ist die Streuung der Daten anhand der jeweiligen Symbole. Zur Vergleichbarkeit der Daten wurden nur die 8 Gehirne für die Canonische Analyse verwendet, die bei jeder Kartierung eines Areals identisch waren.



**Abb. 38: Volumenanalyse der Inselareale Id2 (oben) und Id3 (unten).** Dargestellt sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der Gesamtvolumina jeweils beider arealer Seiten und bei beiden Geschlechtern. Der Volumenunterschied beider Areale war signifikant ( $p < 0,0001$ ). Es bestand kein signifikanter Seiten- und Geschlechterunterschied (ANOVA,  $p > 0,05$ ).

Areal		Mittleres Volumen (mm <sup>3</sup> )	Standardabweichung (mm <sup>3</sup> )
Id2 links	<b>insgesamt</b>	<b>126,23</b>	<b>34,06</b>
	m	115,45	21,73
	w	137,01	42,98
Id2 rechts	<b>insgesamt</b>	<b>128,85</b>	<b>45,74</b>
	m	124,42	18,64
	w	133,29	65,66
Id3 links	<b>insgesamt</b>	<b>309,82</b>	<b>63,90</b>
	m	314,79	61,96
	w	304,86	72,70
Id3 rechts	<b>insgesamt</b>	<b>329,97</b>	<b>59,36</b>
	m	341,19	35,12
	w	318,76	79,87

**Tab. 6: Mittlere histologische Volumina und ihre Standardabweichungen der Areale Id2 und Id3.** Es war kein signifikanter Seiten- und Geschlechterunterschied zu verzeichnen (ANOVA,  $p > 0,05$ ).

## 4 Diskussion

### 4.1 Allgemeiner Vergleich mit bisherigen Hirnkarten

Die beiden identifizierten dysgranulären Areale Id2 und Id3 befinden sich zusammen mit den bereits kartierten granulären Arealen Ig1 und Ig2 sowie dem dysgranulären Areal Id1 auf dem posterioren Lobulus (Kurth et al., 2010a).

Diese nun vorliegende Parzellierung in fünf insuläre Areale führte die detaillierten Gliederungen von Maximilian Rose und Harald Brockhaus erneut in den Vordergrund. Während Rose fünf sich auf der hinteren Inselrinde befindlichen Areale beschrieb, kennzeichnete Brockhaus sieben Felder. In Zusammenschau stellen beide Kartierungen eine weitere Unterteilung der Gliederung von C. und O. Vogt dar (1919), die auf dem hinteren Inselkortex lediglich zwei „*Areae architectonicae*“ definierten.

Die folgenden Abschnitte dieser Arbeit widmen sich zunächst einer Zusammenfassung der von Rose und Brockhaus vorgenommenen Einteilung des posterioren insulären Kortex. Nach der jeweiligen arealen Beschreibung wird jeweils ein Vergleich der Parzellierung und zytoarchitektonischen Beschreibungen Roses und Brockhaus' mit den neu kartierten dysgranulären Arealen Id2 und Id3 einerseits und den bisher kartierten Arealen Ig1, Ig2 und Id1 andererseits vorgenommen.

#### 4.1.1 Roses Einteilung der hinteren Inselrinde

Rose definierte auf der hinteren Inselrinde fünf unterschiedliche Areale, die er mit den Bezeichnungen i14, i15, i16, i23 und i24 versah.

Für ein besseres Verständnis seiner angewandten Nomenklatur kann folgendes gesagt werden. Wie in der Einleitung erwähnt, unterschied Rose drei insuläre Regionen, eine agranuläre, propeagranuläre und granuläre. Letztere wiederum teilte er in eine tenui- und eugranuläre Subregion ein. Alle vier genannten Bezeichnungen fügte er aufgrund der Ausprägungen der Lamina IV ein. *Agranulär* bedeutete ein gänzlich fehlendes der Lamina IV. *Propeagranulär* war Lamina IV, wenn sie schwach ausgeprägt war und der Hauptteil ihrer Körnerzellen in den angrenzenden Bereichen der Laminae III und V wiederzufinden war. *Tenuigranulär* beschrieb eine „außerordentlich schwache“ Ausprägung der Lamina IV, die sogar stellenweise nicht als eigene Schicht zu erkennen war. *Eugranulär* hingegen wurde für eine starke und breite Ausprägung der Lamina IV verwendet.

Um einen Überblick über die zytoarchitektonischen Besonderheiten dieser fünf Areale zu bekommen, werden alle fünf zunächst in dieser Hinsicht näher beschrieben. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wird auf die Beschreibungen der Lamina VII (Lamina infima), der Capsula externa und des Claustrums verzichtet, da sie bei der Charakterisierung der kartierten Areale Id2 und Id3 sowie der bereits kartierten drei Areale (Id1, Ig1, Ig2) nicht relevant waren.

#### **Area i14 (Area tenuigranularis caudalis intermedia externa)**

Diese Area befand sich auf der Kuppe des Gyrus centralis posterior (=Gyrus postcentralis insulae) und reichte teilweise auf die ventrale Lippe des Sulcus centralis insulae über. Neben einer zellreichen Lamina II wies sie durch unterschiedlich große Pyramidenzellen eine geschichtete Lamina III auf (IIIa-c). Lamina IV war schmal und „näherste dem propeagranulären Typen an“. Er begründete diese Ähnlichkeit in dem Vorkommen der meisten Körnerzellen in Lamina Va, wie er es als Charakteristikum für den propeagranulären Teil der Inselrinde definierte. Lamina V gliederte sich in eine dichtere aber schmalere Va mit vielen Körnerzellen und eine lockere breitere Vb. Lamina VI war breiter als diejenige von Area i15.

#### **Area i15 (= Area tenuigranularis caudalis intermedia interna)**

Area i15 stellte laut seinen Beschreibungen einen „Furchentypus“ dar, wobei die äußeren Schichten eine Verbreiterung, die inneren hingegen eine Verschmälerung aufwiesen. Auffällig war eine ziemlich locker gepackte Lamina II, die sich von Lamina I nicht scharf abgrenzte. Lamina III war breiter als diejenige von Area i14 und wies ebenso drei Unterschichten auf (IIIa-c). Ihre Pyramidenzellen waren radiär angeordnet. Auch Lamina IV war äußerst schmal, wobei ihre Körnerzellen, wie bei Area i14, hauptsächlich in Lamina Va vorhanden waren. Lamina V war zellärmer als diejenige von Area i14, wies aber auch eine schmale zell dichtere Va und eine breitere aber zellärmere Vb auf. Va besaß kleine Pyramidenzellen, Vb große. Lamina VI war schmaler ausgeprägt.

#### **Area i16 (= Area tenuigranularis caudalis ventralis)**

Diese Area erstreckte sich über den ventralen Anteil des Gyrus centralis insulae posterior (=zusammenhängende Bezeichnung für die heutige Differenzierung von Gyrus posterior insulae und Gyrus postcentralis insulae; Rose fand in dem von ihm verwendeten Gehirn, dessen schematische Rekonstruktion in der Einleitung zu finden ist, keinen Sulcus postcentralis insulae mit getrennten Gyri postcentralis und posterior insulae. In anderen untersuchten Gehirnen fand er diese vor.



Lamina II der Area i16 war zell dicht und setzte sich schärfer gegen Lamina I und III ab als es bei Area i15 zu erkennen war. Auch Lamina III war in drei Unterschichten aufgeteilt. Lamina IV war deutlicher und breiter als bei den beiden Arealen i14 und i15. Lamina V gliederte sich in die Unterschichten Va und Vb. Va war schmaler und zellreicher als Vb, und besaß kleinere Pyramidenzellen neben „ziemlich vielen“ Granulazellen. Lamina VI war ähnlich schmal ausgeprägt wie bei Areal i15.

#### **Area i23 (= Area insularis eugranularis lobuli posterioris dorsalis)**

Area i23 besaß eine sich deutlich abhebende zellreiche Lamina II, die von Lamina III nicht scharf zu trennen war. Lamina III wies eine Abnahme der Pyramidenzellgröße von apikal nach basal auf. Deshalb unterteilte er sie in drei Unterschichten (IIIa-c). Zusätzlich bezeichnete er eine Lamina III d, in der sich wieder kleinere Pyramidenzellen vorfanden, die fließend in eine sehr gut ausgeprägte Lamina IV übergingen. Somit war der Übergang zur Lamina IV nicht scharf. In Lamina IV waren „nur ganz vereinzelt“ Pyramidenzellen zu finden. Lamina V besaß zwei Unterschichten. Va war zellreicher und schmaler als Vb und bestand aus kleineren Zellen. Lamina VI war dicht gepackt.

#### **Area i24 (= Area insularis eugranularis lobuli posterioris ventralis)**

Allgemein war diese Area zellärmer als Area i23. Im Gegensatz zu i23 besaß Lamina II weniger Körnerzellen als i23 und wies keinen scharfen Übergang zur breiteren Lamina III auf. Lamina IV hob sich weniger deutlich ab, da sie aus weniger und weiter voneinander stehenden Körnerzellen bestand. Besonders zahlreich fanden sich hier Pyramidenzellen der angrenzenden Laminae III und V vor. Lamina V war aufgrund der nach basal zunehmenden Pyramidenzellgröße zweigeschichtet. Lamina VI trat wegen ihrer geringen Zelldichte weniger deutlich hervor.

### 4.1.2 Vergleich der Inselareale zu Roses Arealen

Prinzipiell lässt sich eine ähnlich aufgebaute posteriore Inselrinde bei Rose und den kartierten Arealen erkennen. Auch die beiden dysgranulären Areale Id2 und Id3 umfassen mit den drei anderen insulären Arealen Id1, Ig1 und Ig2 eine Summe aus fünf Arealen, wie Rose sie beschrieb (i14, i15, i16, i23, i24). Wenn man sich die Beschreibung Roses der *tenuigranulären* Areale der posterioren granulären Inselrinde anschaut, dann fällt auf, dass sie mit der heutigen Definition einer Dysgranulärität übereinstimmen. *Tenuigranulär* bedeutete nach Roses Auffassung eine sehr

schwach ausgeprägte Lamina IV, wobei man sie als eigene Schicht nicht an jeder Stelle erkennen konnte.

Geht man also von der Gleichsetzung der Begriffe *tenuigranulär* mit dysgranulär aus, so bedeutet dies hinsichtlich der Verteilung der insulären Areale, dass die dysgranulären sich auf dem rostralen Bereich der posterioren Inselrinde befinden, die granulären auf dem kaudalen Bereich. Jedoch stimmt die Lokalisation im einzelnen nicht genau überein. Ig1 befand sich makroanatomisch am Übergang zwischen den Gyri posterior und postcentralis insulae, Ig2 weiter rostral auf dem Gyrus posterior und reichte über den Sulcus postcentralis auch etwas weiter auf den Gyrus postcentralis insulae. Somit waren sie nebeneinander vorhanden und lokalisierten sich nicht in der longitudinalen Ebene wie Area i23 und i24. Die longitudinale Verteilung der dysgranulären Areale Id1, Id2 und Id3 von dorsal nach ventral auf dem mittleren Anteil der Gyri posterior und postcentralis insulae stimmt aber mit derjenigen der Areale i14, i15 und i16 überein. Dabei war Area Id3 wie i14 das am weitesten dorsal gelegene Areal. Area Id3a als am dorsalsten gelegene Areal besaß aber die am wenigsten zeldichte Lamina IV, welche bei Rose in dem ventral befindlichen Areal i16 zu sehen war.

Area Ig1 und Ig2 besaßen die am stärksten ausgeprägte Lamina IV, bei Rose war es das eugranuläre Areal i23.

Eine Dreischichtung der Lamina III war bei Roses Beschreibungen in allen Arealen der posterioren Inselrinde zu finden, außer bei dem eurgranulären Areal i24. Diese dreigeteilte Lamina III fand sich in Zusammenschau der Daten nur bei Ig2 und Id2, die sich auch in den mittleren GLI-Profilen in der Clusteranalyse ähnlich waren (Abb. 36). Interessant war die zusätzliche lichte Lamina III<sub>d</sub> in Areal i23, welche stellenweise in Area Ig1 wiederzufinden ist. Denn der Übergang von Lamina III zu IV war klarer zu erkennen, da der basalste Teil der Lamina III weniger Pyramidenzellen aufwies als der apikalste Teil (III<sub>a</sub>) (Kurth et al., 2010a).

Alle anderen zytoarchitektonischen Beschreibungen Roses hinsichtlich der einzelnen laminären Ausprägung jeden Areals unterscheiden sich so, dass keine nähere äquivalente Zuordnung gemacht werden kann, wie sie im folgenden bei der Brockhaus'schen Gliederung erkennbar ist.

### 4.1.3 Brockhaus' Parzellierung der hinteren Inselrinde

Zur Erläuterung der Terminologie von Harald Brockhaus kann einleitend zum besseren Verständnis folgendes erläutert werden. Zum einen verwendete er für seine Einteilung der Inselrinde Buchstaben des lateinischen Alphabets zur Unterscheidung der einzelnen insulären („i“) Felder. Zum anderen griff er auf Buchstaben des griechischen Alphabets zurück, um die Unterfelder eines insulären Feldes zu kennzeichnen.

Die genannten Gyri können aufgrund ihrer Lokalisation (Abb. 5) nach der heute gültigen Terminologie wie folgt zugeordnet werden: Der Gyrus centralis insulae entspricht dem Gyrus praecentralis insulae. Der Gyrus centralis insulae posterior primus stellt den Gyrus postcentralis insulae dar. Und der Gyrus centralis insulae posterior secundus wird Gyrus posterior insulae genannt.

Es schließt sich nun eine Beschreibung der wesentlichen Charakteristika der posterioren insulären Felder an.

#### **Die insulären Felder i5a $\alpha$ und i5a $\beta$**

Der gesamte Bereich i5a nahm den ventral größten Teil des Gyrus centralis posterior primus (=Gyrus postcentralis insulae) ein. Nach Brockhaus' Erkenntnissen stellte es das größte Feld kaudal des Sulcus centralis insulae dar.

Charakteristisch für das größere insuläre Feld i5a $\alpha$  war zwar eine Lamina IV, die aber nur stellenweise ausgeprägt war. Ihre großen Granula lagen vorwiegend zwischen plumpen und meist säulenförmig angeordneten Pyramidenzellen der Lamina Va, nur wenige zwischen denen der Lamina IIIc. Lamina III war relativ homogen, Lamina IV wurde explizit als dysgranulär beschrieben. Lamina II war zellarm aber war aus relativ großen Körnerzellen bestehend. Lamina V war ebenso wie VI inhomogen in Zelldichte und -größe.

Das Unterfeld i5a $\beta$  befand sich auf der rostradorsalen Lippe des Gyrus centralis posterior primus. Gegenüber i5a $\alpha$  wies es eine ausgeprägtere Schichtung auf. Lamina II grenzte sich scharf gegenüber eine breite und dichte- sowie größeinhomogenen III ab. Lamina IV war etwas breiter und grenzte sich schärfer gegen III und V ab als bei i5a $\alpha$ . Auch Lamina V wies einen zellreicheren und breiteren apikalen Teil auf. Lamina VI war ebenfalls größe – und dichteinhomogen.

### **Das insuläre Feld i5b**

Dorsal von den Feldern i5a $\alpha$  und i5a $\beta$  befand sich i5b auf dem dorsokaudalen Abschnitt des Gyrus centralis posterior primus, und nimmt ihn ganz dorsal und kaudal auslaufend ein.

Strukturell ähnlich war es dem Feld i5a $\beta$  im Schichtungsplan, d. h. einer breiten und unscharfen Lamina II, sehr kleinzelligen und zellreichen Lamina III, breiten und aus sehr kleinen Granula bestehenden Lamina IV, zellreichen Lamina V im apikalen Bereich und einer ähnlich zellreichen Lamina VI.

i5b ähnelte nur im Zellreichtum den Feldern i5c und dem auf der anterioren Inselrinde befindlichen Feld i4b, nicht im Schichtungsplan.

### **Das insuläre Feld i5c**

Es lag auf dem dorsokaudalen Abschnitt des Gyrus centralis insulae posterior primus (=Gyrus posterior insulae). Am stärksten ähnelte es zytoarchitektonisch dem Feld i5a $\alpha$ . Jedoch war die Grenze der Lamina II zu III schärfer zu ziehen.

Seine Lamina III war größeninhomogen, mit besonders großen Pyramidenzellen in IIIc. Lamina IV war schmal, scharf abgegrenzt, zellreich und besaß säulenförmig angeordnete Granula. Lamina V war nicht deutlich größeninhomogen und scharf zu Lamina VI abgegrenzt.

### **Das insuläre Feld i5d**

Dieses Feld lokalisierte sich in einer stets ziemlich flachen breiten Einsenkung zwischen den allmählich auslaufenden Gyri centrales posterior primus et secundus (=Gyri postcentralis und posterior insulae).

Seine Lamina II war breit und etwas zellärmer als die von i5b. Lamina IV wird explizit als eugranulär beschrieben, wobei die Granula säulenförmig angeordnet sind. Des Weiteren verzeichnet i5d nur geringe Größenunterschiede in der kleinzelligen Lamina III, die radiär angeordnet sind. Lamina V war ebenso homogen aufgebaut wie Lamina V.

### **Die insulären Felder i6a und i6b**

Beide Felder bedeckten den Gyrus centralis posterior secundus (=Gyrus posterior insulae). i6a fand sich dabei auf dem rostrovenralen, i6b auf dem dorsokaudalen Teil.

Beide Felder wiesen als Besonderheit zu den anderen sich abgrenzenden Feldern eine zusätzlich benannte Schicht IVe auf. Diese Schicht befand sich zwischen der

Lamina III und IV, und wurde als zellärmerer Raum mit Pyramidenzellen der Lamina IIIc und vereinzelt Granula der IV ausgefüllt.

Mikrostrukturell ähnelte das Feld i6a dem Feld i5a $\alpha$ . Lamina II war nicht so zellreich wie diejenige von i5a $\alpha$ . Lamina III war homogen aufgebaut, aber zellärmer als die von i5a $\alpha$ . Lamina V wies einen Dichte- und Zellgrößegradienten auf.

Das Feld i6b war in Zellreichtum und -größe zwischen denjenigen der Felder i6a und i5d einzuordnen, wobei i6b aber mehr i6a ähnelte als i5d. Die Lamina II von i6b war so zellreich und kleinzellig wie diejenige von i5b-d. Der Übergang zur deutlich geschichteten Lamina III war allmählich. Lamina IV war breiter und zellreicher als i6a und wurde als „tenuigranulär“ bezeichnet. Diese Bezeichnung bedeutete nach Brockhaus in der Abstufung über medio- zu latogranulär die größte Breite einer Lamina. Lamina V war ähnlich inhomogen wie diejenige von i6a aufgebaut.

### **Das insuläre Feld i6li**

Es bedeckte als Grenzfeld gegen die lateral anschließenden Supratemporalfelder meist die Unterwand des Sulcus circularis (inferior) insulae. Zudem lag es ventral von dem Feld i6a und war ihm zytoarchitektonisch ähnlich.

Charakteristisch wies i6li eine breite Lamina II auf, die allmählich in die Lamina III überging. Lamina IV war dabei zwar ziemlich locker, aber noch zellreicher und breiter als diejenige von i6a und nicht so breit wie diejenige von i6b. Deshalb wurde Lamina IV bei i6li als „mediogranulär“ bezeichnet. Die Lamina VI war auffallend schmal und zellarm.

## **4.1.4 Vergleich der Inselareale zu Brockhaus' insulärer Felderung**

### **Vergleich der Area Id2 mit den insulären Feldern i6a und i6b**

Wie die insulären Felder i6a und i6b lokalisierte sich Area Id2 auf den Gyrus posterior insulae. Charakteristisch für Id2 war eine weniger dysgranulär aufgebaute Lamina IV, die von Pyramidenzellen der angrenzenden Lamina IIIc und Va flankiert und teilweise durchsetzt wird.

In der Dysgranularität entsprach Id2 Brockhaus' Beschreibungen dem Gebiet i6a, dessen Zellreichtum mehr dem dysgranulären i5a $\alpha$  ähnelte. Das insuläre Feld i5a $\alpha$  entsprach wiederum der dysgranulären Area Id3. Folglich beschrieb auch Brockhaus eine starke Ähnlichkeit von i6a zu i5a $\alpha$ , die, wie in der vorliegenden Arbeit, bei einer zytoarchitektonischen Ähnlichkeit zwischen Id2 und Id3 vorhanden war. Letztere beruhte vor allem auf der Zuordnung zum dysgranulären insulären Kortex aufgrund der Diskontinuität der Lamina IV.

Auch i6b glich im Zellreichtum eher dem dysgranulären i6a als dem eugranulären (entspricht dem heutigen Begriff „granulär“) i5d. Diese Ähnlichkeit zwischen i6a und i6b kann im Hinblick auf die vorliegenden Ergebnisse in dieser Hinsicht gedeutet werden, dass Area Id2 sowohl Eigenschaften von i6a also auch von i6b aufwies.

Denn von i6b besaß Area Id2 die Breite und den Zellreichtum in Lamina II, die stärkere Schichtung der Lamina III

Das spezielle Vorhandensein eines zellärmeren Raumes mit Pyramidenzellen der Lamina IIIc (IVe) bei den Feldern i6a und i6b, wurde bei Id2 zwar nicht beschrieben. Aber die prominenten, teilweise in die Lamina IV eindringenden Pyramidenzellen der Lamina IIIc konnten nur bei Id2 festgestellt werden und stellten somit - wie IVe für die Formation i6 - das spezifische Charakteristikum für Area Id2 dar.

### **Vergleich der Area Id3 mit dem insulären Feld i5aα**

Auch Area Id3 befand sich wie das Feld i5aα auf dem Gyrus postcentralis insulae und reichte in der Hälfte der verwendeten Gehirne bis in den Sulcus centralis insulae hinein. Zwar stellte sich Id3 laut der dargestellten MPM beider Hemisphären nicht als das größte insuläre Areal auf der posterioren Inselrinde dar. Aber es zeichnete sich charakteristisch durch eine diskontinuierlich aufgebaute Lamina IV aus, dessen Körnerzellen mit den Pyramidenzellen der apikalen Lamina V Kolumnen (Säulen) bildete. Wie oben beschrieben, sprach Brockhaus auch von säulenförmig angeordneten Pyramidenzellen der Va. Bei Area Id2 waren keine Kolumnen zu erkennen.

### **Vergleich der Area Id1 mit dem insulären Feld i6li**

Area Id1 wies eine insgesamt geringere Zelldichte auf. Ihre Lamina IV war nicht so prominent in ihrer Breite und Zelldichte wie die granulären Areale Ig1 und Ig2. Auch weil sie von angrenzenden Pyramiden der Laminae III und V durchsetzt war, charakterisierte Area Id1 sich als dysgranulär. Lamina II war locker gepackt und bestand aus kleinen Körnerzellen. Der Übergang zur Lamina III war unscharf. Lamina III wies homogen kleinere Pyramidenzellen als Lamina V auf. Die dicht gepackte Lamina V bildete mit der Lamina VI eine Einheit. Und auch die Rinden-Mark-Grenze war nicht deutlich vorhanden.

Die Lage von Area Id1 in dem Sulcus circularis inferior mit Ausbreitung auf das Platum supratemporale legte einen Vergleich mit dem insulären Feld i6li nahe, da auch dieses sich dort erstreckte (s.o.). Die von Brockhaus erwähnte Ähnlichkeit von i6li zu i6a passte in der Dysgranularität, obwohl er i6li bei einer lockeren Dichte der Lamina IV als „mediogranulär“ bezeichnete. „Medio“ bedeutete nach seinen Beschreibungen, dass eine Schicht etwas breiter ausgeprägt war. Aber er beschrieb Lamina IV

auch als locker. Dieses Kriterium kann nicht mit der Definition eines granulären Gebietes in Übereinstimmung gebracht werden.

Nach obigem Vergleich konnte i6a dem Areal Id2 zugeordnet, welches wiederum aufgrund seiner charakteristisch dysgranulär ausgeprägten Lamina IV dem Areal Id1 ähnelte.

Auch die unscharf zu ziehende Grenze von Lamina II zu III ist in Area Id1 sowie in i6li wiederzufinden.

### **Vergleich der Area Ig1 mit dem insulären Feld i5d**

Area Ig1 stellte insgesamt ein sehr zellreiches Gebiet dar. Lamina II war verhältnismäßig breit mit einer unscharf zu ziehenden Grenze zu Lamina III. Lamina III wiederum war in Zelldichte und –größe homogen. Lamina IV war gut ausgeprägt und bildete Kolumnen mit den Pyramiden der Laminae III und V. Lamina V war nicht zell dicht. Die Rinden-Mark-Grenze war verhältnismäßig scharf zu ziehen.

Aufgrund der o.g. Charakteristika vom insulären Feld i5d sind also besonders Gemeinsamkeiten in der Ausprägung der Lamina IV hervorzuheben. Brockhaus beschrieb i5d explizit als eugranulär. Somit war seine innere Granulazellschicht gut ausgeprägt. Des Weiteren bildete sie ebenso wie Area Id3 Säulen.

Eine weitere Übereinstimmung war in der Beschreibung der Lamina III zu finden. Sowohl Id3 als auch i5d besaßen keine auffälligen Inhomogenitäten in der Pyramidenzellgröße.

### **Vergleich der Area Ig2 mit den insulären Feldern i6b und i5aα**

Area Ig2 war aufgrund ihrer deutlich ausgeprägten Lamina IV ebenfalls als granuläres Gebiet zu beschreiben. Diese Schicht konnte klar zu den Laminae III und V gezogen werden. Lamina II war dicht mit Körnerzellen gepackt. Lamina III war inhomogen in Zellgröße und –dichte, und konnte deshalb in drei Teile unterteilt werden (IIIa-c). Lamina V war reich an Pyramidenzellen. Die Rinden-Mark-Grenze konnte wegen radiärer Zellsäulen nicht scharf abgegrenzt werden. Prinzipiell waren die infragranulären Schichten zellreicher als die supragranulären.

Ähnlich dem insulären Unterfeld i5aβ hat Area Ig2 die in Zellgröße und –dichte inhomogene Lamina III, die scharf abgrenzbare zellreiche Lamina IV. Zudem war diese breiter als die von i5aα, welches von Brockhaus als dysgranulär definiert wurde.

Obwohl i5aα zum Teil in seiner Lage auf dem posterioren Teil des Gyrus postcentralis mit derjenigen der Area Ig2 übereinstimmen würde, stimmen sie in keinen mikrostrukturellen Aspekten miteinander überein.

### **Schlussfolgerung**

Area Ig2 kann aufgrund der zytoarchitektonischen Übereinstimmungen eindeutig dem insulären Feld i5a $\beta$  zugeordnet werden. Auch ihre Lage auf dem dorsalen Anteil des Gyrus postcentralis insulae, wie die MPM es erkennen lässt, stimmt mit derjenigen von i5a $\beta$  überein. Jedoch breitete sich Area Ig2 auch auf den Gyrus posterior insulae aus, wo nach den Beschreibungen von Brockhaus das Feld i6b zu finden ist. In diesem Inselfeld glich Ig2 in der Hinsicht, dass es in der Zelldichte zwischen derjenigen von Area Id2 und Ig1 einzuordnen ist, so wie i6b zwischen i6a und i5d (s.o.). Diese Ein- und Zuordnung der Areale stimmt auch insofern, als dass Area Id2 mit i6a sowohl wegen derselben Lage auf dem Gyrus posterior (mittlerer Anteil) als auch wegen der auffälligen dysgranulären Lamina IV gleichzusetzen ist, und Area Ig1 durch den obigen Vergleich eindeutig i5d zugeordnet werden kann. Wenn Area Ig2 i6b entspricht und Id2 dem Feld i6a, so kann Brockhaus' Aussage, dass i6b mehr i6a ähnelte als i5d durch die Clusteranalyse belegt werden. Wie die Ergebnisse gezeigt haben, wiesen Area Id2 und Ig2 eine stärkere Ähnlichkeit zueinander auf, als jedes einzelne der beiden Areale zu Area Ig1 (s. Abb. 29).

Area Id3 kann durch seine Lage auf dem anterioren Teil des Gyrus postcentralis und durch ihre eindeutige Dysgranularität mit der Bildung von Kolumnen durch die inneren Körnerzellen und Pyramidenzellen der Laminae III und V dem Feld i5a $\alpha$  gleichgesetzt werden.

Area Id1 wiederum stimmt aufgrund ihrer Lokalisation im Sulcus circularis insulae mit Ausbreitung auf das Planum supratemporale, sowie in der locker ausgeprägten Lamina IV und dem unscharfen Übergang von Lamina II zu III. Wenn i6a wie oben beschrieben Id2 entspricht und Brockhaus von einer zytoarchitektonischen Ähnlichkeit von i6li zu i6a sprach, so kann dieser Vergleich als zutreffend gelten. Schließlich handelt es sich bei Id2 und Id1 um dysgranuläre Areale.

## **4.2 Interindividuelle Variabilität**

Auffällig bei den Ergebnissen der Wahrscheinlichkeitskarten der beiden dysgranulären Areale war die hohe Variabilität von Area Id2, sowohl in der linken als auch rechten Hemisphäre. Wenn man die individuellen Ausdehnungen dieses Areals betrachtet, so ist eine ähnliche hauptsächlich ovale Konfiguration jeweils in den korrespondierenden Hemisphären erkennbar, aber auch eine nicht sehr stark abweichende zwischen den einzelnen Gehirnen. Jedoch handelt es sich bei Area Id2 um das kleinste insuläre Areal (vgl. Kurth et al., 2010a). Besonders bei kleinen Arealen kann man davon ausgehen, dass zwei Faktoren einen nicht zu unterschätzenden Einfluss



auf die methodischen Aspekte (Übertragung der Grenzen auf die digitalisierten histologischen Schnitte, Glättung und Interpolation der dreidimensionalen Daten) haben, der sich proportional auf die Ergebnisse der Überlagerungen in den Wahrscheinlichkeitskarten auswirkt (Malikovic et al., 2006). Erstens ist eine, wenn auch geringe, Abweichung der Arealform von einer Kugel oder einem Ellipsoid zu nennen, zweitens auch eine Abweichung der Areallokalisation im Mikrometerbereich, die sich ungünstig auf die Überlagerung in den Wahrscheinlichkeitskarten auswirken und geringere Überlagerungen zur Folge haben können. Area Id2 fand sich in der linken Hemisphäre in allen zehn Gehirnen mit seiner Hauptmasse auf dem mittleren Teil des Gyrus posterior insulae. Wenn man jedoch die individuelle Ausdehnung genauer betrachtet, so kam es in diesem Bereich zu einer exakten Überlagerung in ca. sieben Gehirnen, wodurch eine höchste Überlagerung von ca. 68% zustande kam (gelber Bereich in der zugehörigen Wahrscheinlichkeitskarte, s. Abb. 31a). Das restliche Volumen erstreckte sich entweder weiter ventral oder kaudal auf dem Gyrus posterior insulae. In den rechten Hemisphären aller verwendeten Gehirne hingegen lag Area Id2 zwar in acht von zehn mit einem Teil auf dem mittleren Bereich des Gyrus posterior insulae. Aber eine exakte gleiche Lokalisation war dort lediglich in ca. vier Gehirnen vorhanden, wodurch die höchste Überlagerung von ca. 45% zustande kam (türkisfarbener Bereich in der Wahrscheinlichkeitskarte, s. Abb. 31b).

### 4.3 Funktionelle Zuordnung der Areale Id2 und Id3

Der Vergleich von Daten aus funktionellen Studien mit den klassischen Hirnkarten (Brodmann, von Economo und Koskinas) erwies sich in mehreren Aspekten als problematisch. Nicht nur dass die erstellten konventionellen Karten vom Untersucher abhängig, somit subjektiv und zudem zweidimensionale Schemazeichnungen waren, erschwerte eine sinnvolle Überlagerung der funktionellen Ergebnisse mit der anatomischen Kortexgliederung. Es war auch die kleine Stichprobe von untersuchten Gehirnen mit ihren biologischen Variabilitäten, die sowohl eine Generalisierbarkeit der Ergebnisse erschwerten als auch diese in ihrer Plausibilität in Frage stellten.

Ein weiterer wichtiger Punkt, den die klassischen zytoarchitektonischen Karten nicht berücksichtigten, war die Größe der interindividuellen Variabilität sowie die Ausdehnung der identifizierten Gebiete im dreidimensionalen stereotaktischen Raum. Nur so kann eine Vergleichbarkeit der Funktion mit der Anatomie erfolgen.

Die posteriore Inselrinde ist im Gegensatz zur vorderen sehr stark in die Verarbeitung nozizeptiver, sensomotorischer und interozeptiver Stimuli involviert (Peyron et

al, 2000; Craig et al., 2000; Ostrowsky et al., 2002; Shelley und Trimble, 2004; Mazzola et al., 2006; Arienzo et al., 2006; Ferretti et al., 2007; Craig, 2009).

Aktuelle Studien belegen eine starke funktionelle Konnektivität der posterioren Inselrinde mit dem primären somatosensorischen Kortex (SI) und parietaler Assoziationsareale während schmerzhafter und harmloser thermischer Stimulationen (Peltz et al., 2010). Somit wurde eine Teilnahme des posterioren Inselkortex in der lateralen Schmerzbahn zur Wahrnehmung unterschiedlicher sensorischer Aspekte belegt. Diese sensorische Schmerzdiskrimination unterstützt eine somatotopische Organisation der posterioren Inselrinde.

Eine somatotopische Repräsentation somatosensorischer Komponenten wurde wiederum wiederholt für die posteriore Inselrinde erwähnt (Hua le et al., 2005; Brooks et al., 2005; Kurth et al., 2010b, Baumgärtner et al., 2010).

In einer funktionell-bildgebenden Studie wurden mechanische Stimuli in Form von Nadelstichen, sowie hitzeassoziierte Stimuli mittels Infrarotlaser an den oberen und unteren Extremitäten appliziert (Baumgärtner et al., 2010). Dabei sollten explizit die hitzeempfindlichen A $\delta$ -Fasern sowie die in der Haut gelegenen C-Nozizeptoren gereizt werden, um so Schmerzempfindungen hervorzurufen. Die untersuchten Hirngebiete waren speziell der operkulo-insuläre Kortex. Es zeigte sich eine räumlich getrennte kortikale Antwort der Hand- und Fuß-Stimulation in der kontralateralen posterioren Inselrinde, sowohl nach Nadelstichapplikation als auch nach Hitzestimulation. Eine Aktivierung der kontralateralen anterioren Inselrinde und des parietalen Operkulum fand sich nach Hitzestimulation. Es wurde eine posterior-anteriore Somatotopie in der kontralateralen Insel festgestellt, die bereits mehrfach vorgeschlagen wurde (Hua le et al., 1995; Brooks et al., 2005; Henderson, 2007, Henderson et al., 2010) und dem ventromedialen thalamischen Nucleus entsprach. Eine medio-laterale Somatotopie wurde für das parietale Operkulum beschrieben, die auch bei der taktilen Repräsentation im sekundären somatosensorischen Kortex (SII) vorhanden war (Disbrow et al., 2000; Bingel et al., 2004). Es wurde somit gezeigt, dass die klassische Schmerzverarbeitung über den Thalamus und die posteriore Inselrinde sowie die laterale Bahn zu SII eine Somatotopie aufweisen.

Eine weitere aktuelle Studie untersuchte die funktionelle Repräsentation somatosensorischer Afferenzen im autonomen kortikalen Netzwerk (CAN) a priori der Inselrinde und dem ventromedialen präfrontalen Kortex (Goswami et al., 2010). Es wurde dort von dem allgemein bekannten Zusammenhang autonomer Erregungen und kardiovaskulärer Anpassung (Blutdruck und Blutfluss) bei Muskelkontraktionen ausgegangen. Diese autonomen Erregungen setzen eine sensorische Afferenz vom Muskel

sowie absteigende kontrollierende Signale vom primären und supplementären Motorkortex voraus. Ein autonomes kortikales Netzwerk wurde bereits im Menschen beschrieben, dessen Erkenntnisse auf Studien bezüglich sympathischer und kardialer Antworten auf physiologische und kognitive Aufgaben basierte. Eine Involvierung in das kortikale autonome Netzwerk wurde neben dem anterioren cingulären Kortex und dem ventromedialen präfrontalen Kortex auch für die Inselrinde beschrieben (Kimmerly et al., 2005; Macefield et al., 2006; Wong et al., 2007). Die beiden letzteren sind direkt in der Kontrolle der Herzfrequenz während anstrengender Aufgaben eingeschlossen (Williamson et al., 2003). Die sensorische Komponente in Form der Nerventypen I und II sollte nun in dieser Studie näher untersucht werden, da sie hemmenden Einfluss auf den Parameter Blutdruck haben, den Blutfluss jedoch nicht beeinflussen. Nach elektrischer Stimulation konnte demonstriert werden, dass eine insuläre Aktivierung, besonders im posterioren Teil, provoziert werden konnte, die wiederum ihre Involvierung in sensorische Vorgänge belegte.

Alle drei näher beschriebenen Ergebnisse aktueller funktionaler Studien belegen eine komplexe somatosensorische Integration der posterioren Inselrinde, der eine somatotopische Differenzierung zugrunde liegt. Eine Begründung dieser funktionalen Komplexität in der Mikrostruktur der posterioren insulären Areale liegt aufgrund der Identifizierung und Kartierung von zwei weiteren Arealen nahe. Beide dysgranulären Areale Id2 und Id3 wiesen jeweils eine große Ähnlichkeit zu granulären Arealen des hinteren insulären Kortex. Diese nahe Verwandtschaft zwischen Id2 zu Ig2 und Id3 zu Ig1 erbrachte das Ergebnis der Clusteranalyse. Aber auch alle insulären Areale waren sich im Vergleich zu denjenigen des parietalen Operkulum sehr ähnlich. Dadurch wurde nochmals eine zytoarchitektonische Abgrenzung der Inselrinde zum Operkulum deutlich.

## 4.4 Zusammenfassung

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit belegen in Fortsetzung an die bisher kartierten Areale Ig1, Ig2 und Id1 der hinteren Inselrinde (Kurth et al., 2010a) eine prinzipielle Dreiteilung des menschlichen insulären Kortex (Mesulam und Mufson, 1982 und 1985). Das klassische Konzept einer zweigeteilten Inselrinde in einen agranulären vorderen und granulären hinteren Teil nach Korbinian Brodmann konnte widerlegt, und um eine mittlere dysgranuläre Inselrinde erweitert werden, die sich zudem in mehrere Areale gliedert. Es konnte weiterhin gezeigt werden, dass sich mehrere dysgranuläre Areale auf der hinteren Inselrinde befinden, die hinsichtlich der Lokalisation ihrer Grenzen nicht an Gyri oder Sulci assoziiert sind. Zusätzlich zeigt sich eine große Ähnlichkeit aller Areale der hinteren Inselrinde, die sich als Komplex gegen die Areale des parietalen Operkulums absetzen. Aufgrund des Vergleichs der laminären Profile der Zelldichteverteilung eines jeden Areals in einer Clusteranalyse wird der Grad der architektonischen Ähnlichkeit bzw. der Unterschiede zwischen dysgranulären und granulären Arealen sichtbar.

Im Hinblick auf Ergebnisse aktueller funktioneller Studien der Aktivierungen in der hinteren Inselrinde bei somatosensorischen Stimuli und ihrer somatotopischen Repräsentation in der Schmerzverarbeitung, weist die vorliegende detaillierte mikrostrukturelle Parzellierung auf ein anatomisches Korrelat der funktionell komplexen Differenzierung der Inselrinde hin.

## 5 Ausblick

Die erstellten zytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarten wurden in das MNI-Referenzgehirn transferiert, so dass ein dreidimensionaler Überblick ihrer anatomischen Lokalisation möglich ist. Daten funktioneller Studien, deren Aktivierungen ebenso im MNI-Referenzraum angegeben sind, machen diese mit den zytoarchitektonischen Ergebnissen dieser Arbeit direkt vergleichbar.

Die kartierten dysgranulären Areale Id2 und Id3 überschritten den Sulcus centralis insulae nicht. Jedoch steht noch die Kartierung eines weiteren identifizierten dysgranulären Areals (Id4) aus. Seine Ähnlichkeit mit dem insulären dysgranulären Feld i4b auf der vorderen Inselrinde ist möglich, da in der Diskussion bereits die Ähnlichkeit von i5b mit i4b angesprochen wurde. Durch die Identifikation dieses weiteren dysgranulären Areals, welches rostral von Area Id3 gelegen ist und über den Sulcus centralis insulae hinausreicht, wird eine gürtelförmige Anordnung der drei insulären Regionen deutlicher und könnten somit die Ergebnisse von Rose, Brockhaus und Mesulam und Mufson umfassender belegen. Auch das mögliche Vorkommen mehrerer dysgranulärer Areale auf der vorderen Inselrinde, wie Rose sie beschrieb, wird durch die Kartierung der anterioren Inselrinde geklärt werden und dieses Konzept detaillierter beschreiben können.

Zwei identifizierte agranuläre Areale (Iag1 und Iag2) als rostral und rostroventral benachbarte Gebiete der Area Id2 beginnen auf der posterioren Inselrinde. Ob diese eher dem agranulären Inselkortex oder dem Allokortex zuzuordnen sind und damit eine Widerlegung der Meinung, dass sich agranuläre Areale lediglich auf dem anterioren Lappen wiederfinden, muss gründlich untersucht werden. Auch eine Analyse der Ähnlichkeit dieser agranulären Areale untereinander und zu den fünf kartierten posterioren insulären Arealen wird fokussiert werden, um noch detailliertere Aussagen über den gesamten Aufbau der posterioren Inselrinde machen zu können.

## Literaturverzeichnis

Afif, A., Bouvier, R., Buenerd, A., Trouillas, J., Mertens, P. 2007. Development of the human fetal insular cortex: study of the gyration from 13 to 28 gestational weeks. *Brain Struct.Funct.* 212: 335-346.

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 entorhinal cortex: intersubject variability and probability maps. *Anat.Embryol.(Berl)*. 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., Zilles, K. 2007. Cytoarchitecture of the cerebral cortex - More than localization. *Neuroimage*. 37: 1061-1065.

Amunts, K., Weiss, P.H., Mohlberg, H., Pieperhoff, P., Eickhoff, S., Gurd, J.M., Marshall, J.C., Shah, N.J., Fink, G.R., Zilles, K. 2004. Analysis of neural mechanisms underlying verbal fluency in cytoarchitectonically defined stereotaxic space – The roles of Brodmann areas 44 and 45. *Neuroimage*. 22: 42-56.

Arienzo, D., Babiloni, C., Ferretti, A., Caulo, M., Del Gratta, C., Tartaro, A., Rossini, P.M., Romani G.L. 2006. Somatotopy of anterior cingulate cortex (ACC) and supplementary motor area (SMA) for electric stimulation of the median and tibial nerves: an fMRI study. *Neuroimage*. 33: 700-705.

Baumgärtner, U. et al., 2010. Multiple Somatotopic Representations of Heat and Mechanical Pain in the Operculo- Insular Cortex: A High- Resolution fMRI Study. *J. Neurophysiol.* 104: 2863-2872.

Benninghoff, Drenckhahn, D. 2004. *Anatomie, Band 2.* Elsevier Urban & Fischer Verlag (München) 16: 465-468.

Bingel, U., Lorenz, J., Glaude, V., Knab, R., Gläscher, J., Weiller, C., Büchel, C. 2004. Somatotopic organization of human somatosensory cortices for pain: a single trial fMRI study. *Neuroimage*. 23: 224-232.

Brodmann, K. 1909. *Vergleichende Lokalisationslehre der Großhirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues.* Leipzig: Barth J.A.

Brooks, J. C., Zambrenu, L., Godinez, A., Craig, A. D., Tracey, I. 2005. Somatotopic organization of the human insula to painful heat studied with high resolution functional imaging. *Neuroimage*. 27: 201-209.

Brockhaus, H. 1940. Die Cyto- und Myeloarchitektonik des Cortex claustralis und des Claustrum beim Menschen. Sonderdruck aus *J. Psychol. Neurol.*, Leipzig: Barth, J. A. 49(4-6).

Chen, L.M. 2007. Imaging of pain. *Int.Anesthesiol.Clin.* 45: 39-57.

Colivicchi, F., Bassi, A., Santini, M., Caltagirone, C. 2004. Cardiac autonomic derangement and arrhythmias in right-sided stroke with insular involvement. *Stroke*. 35: 2094-2098.

Craig, A.D. 2002. How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nat.Rev.Neurosci*. 3: 655-666.

Craig, A.D. 2009. How do you feel--now? The anterior insula and human awareness. *Nat.Rev.Neurosci*. 10: 59-70.

Craig, A.D., Bushnell, M.C., Zhang, E.T., Blomqvist, A. 1994. A thalamic nucleus specific for pain and temperature sensation. *Nature*. 372: 770-773.

Craig, A.D., Chen, K., Bandy, D., Reiman, E.M. 2000. Thermosensory activation of insular cortex. *Nat.Neurosci*. 3: 184-190.

Critchley, H.D. 2005. Neural mechanisms of autonomic, affective, and cognitive integration. *J.Comp Neurol*. 493: 154-166.

Critchley, H.D., Wiens, S., Rotshtein, P., Ohman, A., Dolan, R.J. 2004. Neural systems supporting interoceptive awareness. *Nat.Neurosci*. 7: 189-195.

Eickhoff, S.B., Amunts, K., Mohlberg, H., Zilles, K. 2006. The human parietal operculum. II. Stereotaxic maps and correlation with functional imaging results. *Cereb.Cortex*. 16: 268-279.

Disbrow, E., Roberts, T., Krubitzer, L. 2006. Somatotopic organization of cortical fields in the lateral sulcus of Homo Sapiens: evidence for SII and PV.

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: 511-521.

Eickhoff, S.B., Stephan, K.E., Mohlberg, H., Grefkes, C., Fink, G.R., Amunts, K., Zilles, K. 2005. A new SPM toolbox for combining probabilistic cytoarchitectonic maps and functional imaging data. *Neuroimage*. 25: 1325-1335.

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 stereotactic coordinate space. *Neuroimage*. 1: 43-53.

Ferretti, A., Babiloni, C., Arienzo, D., Del, G.C., Rossini, P.M., Tartaro, A., Romani, G.L. 2007. Cortical brain responses during passive nonpainful median nerve stimulation at low frequencies (0.5-4 Hz): an fMRI study. *Hum.Brain Mapp*. 28: 645-653.

Frith, C.D., Singer, T. 2008. The role of social cognition in decision making. *Philos.Trans.R.Soc.Lond B Biol.Sci*. 363: 3875-3886.

Garavan, H. et. al., 2010. Insula and drug cravings. *Brain Struct. Funct*. 214: 593-601.

- Guenot, M., Isnard, J. 2008. [Epilepsy and insula]. *Neurochirurgie*. 54: 374-381.
- Henderson, L. A., Gandeva, S. C., Macefield, V. G. 2007. Somatotopic organization of the processing of muscle and cutaneous pain in the left and right insular cortex: a single- trial fMRI study. *Pain*. 128: 20-30.
- Henderson, L. A., Rubin, T. K., Macefield, V. G., 2010. Within- limb somatotopic representation of acute muscle pain in the human contralateral dorsal posterior insula. *Hum. Brain. Mapp.*
- Hoemke, L. 2006. A multigrid method for anisotropic PDE's in elastic image Registration. *Numer Lin Algebra Appl.* 13: 215-229.
- Hua, I.H., Strigo, I.A., Baxter, L.C., Johnson, S.C., Craig, A.D. 2005. Anteroposterior somatotopy of innocuous cooling activation focus in human dorsal posterior insular cortex. *Am.J.Physiol Regul.Integr.Comp Physiol.* 289: R319-R325.
- Iacoboni, M., Dapretto, M. 2006. The mirror neuron system and the consequences of its dysfunction. *Nat.Rev.Neurosci.* 7: 942-951.
- Kimmerly, D. S., O' Leary, D. D., Menon, R. S., Gati, J. S., Shoemaker, J. K. 2005. Cortical regions associated with autonomic cardiovascular regulation during lower body negative pressure in humans. *J. Physiol.* 569: 331-345.
- King-Casas, B., Sharp, C., Lomax-Bream, L., Lohrenz, T., Fonagy, P., Montague, P.R. 2008. The rupture and repair of cooperation in borderline personality disorder. *Science*. 321: 806-810.
- Kurth, F., Eickhoff, S. B., Schleicher, A., Hoemke, L., Zilles, K., Amunts, K. 2010a. Cytoarchitecture and probabilistic maps of the human posterior insular cortex. *Cereb. Cortex*. 20: 1448-1461.
- Kurth, F., Zilles, K., Fox, P. T., Laird, A. R., Eickhoff, S. B. 2010b. A link between the systems: functional differentiation and integration within the human insula revealed by meta- analysis. *Brain Struct. Funct.* 214: 519-534.
- Macefield, V. G., Gandovia, S. C., Henderson, L. A. 2006. Neural sites involved in the sustained increase in muscle sympathetic nerve activity induced by inspiratory capacity apnea: a fMRI study. *J. Appl. Physiol.* 100: 266-273.
- 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 of V5/MT+: a probabilistic, stereotaxic map of area hOc5. *Cereb.Cortex*. 17: 562-574.
- Mazzola, L., Isnard, J., Mauguiere, F. 2006. Somatosensory and pain responses to stimulation of the second somatosensory area (SII) in humans. A comparison with SI and insular responses. *Cereb Cortex*. 16: 960-968.
- McKay, L.C., Adams, L., Frackowiak, R.S., Corfield, D.R. 2008. A bilateral cortico-Bulbar network associated with breath holding in humans, determined by functional magnetic resonance imaging. *Neuroimage*. 40: 1824-1832.
- Merker, B. 1983. Silver staining of cell bodies by means of physical development. *J.Neurosci.Methods*. 9: 235-241.



- Mesulam, M.M., Mufson, E.J. 1982. Insula of the old world monkey. I. Architectonics in the insulo-orbito-temporal component of the paralimbic brain. *J.Comp Neurol.* 212: 1-22.
- Mesulam, M.M., Mufson, E.J. 1985. The insula of Reil in man and monkey. Architectonics, connectivity and function. In: A.Peters, E.G.Jones (Eds.). *Cerebral Cortex*. Plenum Press. New York, pp. 179-226.
- Mohlberg, H., Schleicher, A., Hömke, L., Zilles, K., Amunts, K. 2009. The Jülich-Düsseldorf cytoarchitectonic atlas based on continuous probabilistic maps.
- Naidich, T.P., Kang, E., Fatterpekar, G.M., Delman, B.N., Gultekin, S.H., Wolfe, D., Ortiz, O., Yousry, I., Weismann, M., Yousry, T.A. 2004. The insula: anatomic study and MR imaging display at 1.5 T. *AJNR Am.J.Neuroradiol.* 25: 222-232.
- Naqvi, N. H., Bechara A. 2010. The insula and drug addiction: an interoceptive view of pleasures, urges and decision- making. *Brain Struct. Funct.* 214: 435-450.
- Oppenheimer, S. 2006. Cerebrogenic cardiac arrhythmias: cortical lateralization and clinical significance. *Clin.Auton.Res.* 16: 6-11.
- Ostrowsky, K., Magnin, M., Ryvlin, P., Isnard, J., Guenot, M., Mauguiere, F. 2002. Representation of pain and somatic sensation in the human insula: a study of responses to direct electrical cortical stimulation. *Cereb.Cortex.* 12: 376-385.
- Peltz, E. et al., 2010. Functional connectivity of the human insular cortex during noxious and innocuous thermal stimulation. *Neuroimage.*
- Peyron, R., Laurent, B., Garcia-Larrea, L. 2000. Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis (2000). *Neurophysiol.Clin.* 30: 263-288.
- Phillips, M.L., Drevets, W.C., Rauch, S.L., Lane, R. 2003. Neurobiology of emotion-perception I: The neural basis of normal emotion perception. *Biol.Psychiatry.* 54: 504-514.
- Poellinger, A., Thomas, R., Lio, P., Lee, A., Makris, N., Rosen, B.R., Kwong, K.K. 2001. Activation and habituation in olfaction--an fMRI study. *Neuroimage.* 13: 547-560.
- Price, C.J. 2000. The anatomy of language: Contributions from functional neuroimaging. *J Anat.* 197: 335-359.
- Reil, J.C. 1809b. Die sylvische Grube. *Arch.Physiol.(Halle)* 9: 195-208.
- Reil, J.C. 1809a. Untersuchungen über den Bau des großen Gehirns im Menschen... Vierte Fortsetzung VIII. *Arch.Physiol.(Halle)* 9: 136-146.
- Riecker, A., Ackermann, H., Wildgruber, D., Dogil, G., Grodd, W. 2000. Opposite-hemispheric lateralization effects during speaking and singing at motor cortex, insula and cerebellum. *Neuroreport.* 11: 1997-2000.
- Rolls, E.T. 2008. The affective and cognitive processing of touch, oral texture, and-temperature in the brain. *Neurosci.Biobehav.Rev.*
- Rolls, E.T. 2006. Brain mechanisms underlying flavour and appetite. *Philos.Trans.R.Soc.Lond B Biol.Sci.* 361: 1123-1136.

Rose, M. 1928. Die Inselrinde des Menschen und der Tiere. *J.Psychol.Neurol.* 37: 467-624.

Rottschy, C., Eickhoff, S.B., Schleicher, A., Mohlberg, H., Kujovic, M., Zilles, K., Amunts, K. 2007. Ventral visual cortex in humans: cytoarchitectonic mapping of two extrastriate areas. *Hum.Brain Mapp.* 28: 1045-1059.

Royet, J.P., Plailly, J. 2004. Lateralization of olfactory processes. *Chem.Senses.* 29: 731-745.

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, V.K., Amunts, K., Zilles, K. 2005. Quantitative architectural analysis: a new approach to cortical mapping. *Anat.Embryol.(Berl).* 210: 373-386.

Schleicher, A., Zilles, K. 1990. A quantitative approach to cytoarchitectonics: Analysis of structural inhomogeneities in nervous tissue using an image analyser. *J Microsc.* 157: 367-381.

Seeley, W.W. 2010. Anterior insula degeneration in frontotemporal dementia. *Brain Struct. Funct.* 214: 465-475.

Shelley, B.P., Trimble, M.R. 2004. The insular lobe of Reil--its anatomico-functional, behavioural and neuropsychiatric attributes in humans--a review. *World J.Biol.Psychiatry.* 5: 176-200.

Small, D. M. 2010. Taste representation in the human insula. *Brain Struct. Funct.* 214: 551-561.

Small, D.M., Prescott, J. 2005. Odor/taste integration and the perception of flavor. *Exp.Brain Res.* 166: 345-357.

Tsakiris, M., Hesse, M.D., Boy, C., Haggard, P., Fink, G.R. 2007. Neural signatures of body ownership: a sensory network for bodily self-consciousness. *Cereb.Cortex.* 17: 2235-2244.

Verhagen, J.V. 2007. The neurocognitive bases of human multimodal food perception: consciousness. *Brain Res.Rev.* 53: 271-286.

Vogt, O. 1911. Nouvelle contribution à l'étude de la myéloarchitecture à l'écorce cérébrale. *XXe Congrès des Médecins Aliénistes et Neurologistes de France et des pays de langue française, Bruxelles:* 8-10.

Vogt, C., Vogt, O. 1919. Allgemeine Ergebnisse unserer Hirnforschung. *J.Psychol.Neurol.* 25: 279-262.

von Economo, C., Koskinas, G.N. 1925. Die Cytoarchitectonik der Hirnrinde des erwachsenen Menschen. Springer Verlag Berlin.

Williams, L.E., Bargh, J.A. 2008. Experiencing physical warmth promotes interpersonal warmth. *Science*. 322: 606-607.

Wong, S. W., Masse, N., Kimmerly, D. S., Menon, R. S., Shoemaker, J. K. 2007. Central medial prefrontal cortex and cardiovascular control in conscious humans. *Neuroimage* 35: 698-708.

Wree, A., Schleicher, A., Zilles, K. 1982. Estimation of volume fractions in nervous tissue with an image analyzer. *J.Neurosci.Methods*. 6: 29-43.

Zilles, K. 2004. Architecture of the human cerebral cortex. Regional and laminar organization. In: Paxinos G (Ed.). *The Human Nervous System*. 2nd ed. Elsevier. San Diego, CA, pp. 997-1055.

Zilles, K., Schleicher, A., Palomero-Gallagher, N., Amunts, K. 2002. Quantitative analysis of cyto- and receptor architecture of the human brain. In: Mazziotta J, Toga A (Eds.). *Brain Mapping: The Methods*. 2nd ed. Elsevier. San Diego, CA, pp. 573-602.

Zilles, K., Rehkämper G. 1998. *Funktionelle Neuroanatomie*. Springer Verlag 3: 24-26.

## Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt worden ist und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen Medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.