

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

**Strukturelle und funktionelle Charakterisierung
objektbezogener Regionen im visuellen Kortex
des Menschen**

Dissertation

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

vorgelegt von

Julian Simon David Caspers

2012

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

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

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

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. med. Simon B. Eickhoff

Meinen Eltern gewidmet:

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

Monika Caspers, geb. van Heemskerk

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Caspers, J. ; Zilles, K. ; Eickhoff, S. B. ; Schleicher, A. ; Mohlberg, H. ; Amunts, K. (2012): Cytoarchitectonical Analysis and Probabilistic Mapping of Two Extrastriate Areas of the Human Posterior Fusiform Gyurs. In: *Brain Structure and Function*, Epub ahead of print

Caspers, J. ; Zilles, K. ; Eickhoff, S. B. ; Beierle, C. (2012): Coordinate-Based Pattern-Mining on Functional Neuroimaging Databases. In: *Proceedings of the 14th International Conference on Information Processing and Management of Uncertainty in Knowledge-Based Systems (IPMU), Catania, Italien*, Springer, Berlin

Caspers, J. ; Zilles, K. ; Eickhoff, S. B. ; Beierle, C. (2012): PaMiNI: A Comprehensive System for Mining Frequent Neuronal Patterns of the Human Brain. In: *Proceedings of the 25th IEEE International Symposium on Computer-Based Medical Systems (CBMS), Rom, Italien*, IEEE Press, New York

Danksagung

Meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Dr. med. h. c. Karl Zilles möchte ich sehr herzlich dafür danken, dass er mich bei meinen ersten wissenschaftlichen Gehversuchen begleitet und gefördert hat. Seine vielseitige Unterstützung und das große Vertrauen, welches er mir entgegengebracht hat, waren für mich von großem Wert. Die lebhaften Gespräche mit ihm, sein Blick für die wesentlichen Dinge sowie seine bemerkenswerte Persönlichkeit haben einen prägenden Eindruck bei mir hinterlassen.

Ich danke außerdem Herrn Prof. Dr. med. Simon B. Eickhoff für die kollegiale Zusammenarbeit und seine große Hilfsbereitschaft. Sein enormes Engagement, seine zielgerichtete Arbeitsweise und sein Ideenreichtum haben mir sehr bei der Realisierung dieser Arbeit geholfen.

Weiterhin danken möchte ich Frau Prof. Dr. med. Katrin Amunts für ihre wertvolle Unterstützung bei meiner zytoarchitektonischen Arbeit und beim Verfassen meiner ersten wissenschaftlichen Artikel.

Herrn Dr. ing. Axel Schleicher danke ich für die kompetente Hilfe bei allen statistischen und methodischen Fragestellungen.

Herrn Hartmut Mohlberg danke ich für seine Hilfe bei der räumlichen Anpassung der zytoarchitektonischen Daten und der Berechnung der Wahrscheinlichkeitskarten.

Einen herzlichen Dank möchte ich auch Frau Dr. rer. nat. Nicola Palomero-Gallagher aussprechen, die mir immer mit Rat und Tat zur Seite stand und für eine tolle Arbeitsatmosphäre in unserem gemeinsamen Büro gesorgt hat.

Ich danke außerdem meinen Kollegen Oliver Jakobs, Tanja Kellermann, Edna Cieslik, Felix Hoffstaedter, Christian Roski, Veronika „Moni“ Müller, Mareike Clos, Danilo Bzdok, Lukas Hensel, Robert Langner und Claudia Rottschy für die tolle Zeit, die wir gemeinsam im Forschungszentrum, auf Kongressen und bei Arbeitsgruppentreffen verbracht haben.

Von ganzem Herzen danke ich Frau Carola Lopez Niedenhoff, deren liebevolle Unterstützung und Wertschätzung mir immer wieder Kraft geben, mich neuen Herausforderungen zu stellen.

Einen besonderen Dank möchte ich meiner Schwester Dr. med. Dr. rer. pol. Svenja Caspers aussprechen, die mir sowohl fachlich, als auch emotional stets weiterhelfen kann-

te und mir immer den Rücken gestärkt hat. Durch ihr vorbildliches Verhalten und ihre engagierte Arbeit hat sie mir häufig den Weg geebnet und mir viele Dinge erleichtern können, wofür ich ihr äußerst dankbar bin.

Mein größter Dank gebührt meinen Eltern Monika Caspers (geb. van Heemskerk) und Prof. h. c. (RUS) Dr. h. c. (RUS) Dr. med. Hans-Peter Caspers, deren liebende und bedingungslose Unterstützung mir immer neuen Antrieb gibt und mich zum Abschluss meines Medizin- und meines Informatikstudiums sowie letztlich auch dieser Dissertation erst befähigt hat. Dafür und für ihren permanenten Glauben an mich bin ich ihnen von ganzem Herzen dankbar.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Der menschliche visuelle Kortex	1
1.2	Kartierung der menschlichen Großhirnrinde	2
1.2.1	„Klassische“ Hirnkarten	2
1.2.2	Moderne Methoden der Hirnkartierung	3
1.2.3	Karten des visuellen Kortex	4
1.3	Zielsetzung und Aufbau der Arbeit	6
2	Material und Methoden	9
2.1	Zytoarchitektonik	9
2.1.1	Histologie und Digitalisierung	9
2.1.2	Untersucherunabhängige Auffindung kortikaler Grenzen	11
2.1.3	3D-Rekonstruktion und räumliche Normalisierung	12
2.1.4	Berechnung zytoarchitektonischer Wahrscheinlichkeitskarten	14
2.1.5	Volumetrische Analyse	15
2.2	Rezeptorarchitektonik	16
2.2.1	Gewebe Gewinnung	16
2.2.2	Inkubation mit Tritium-markierten Liganden	17
2.2.3	Erstellung der Autoradiogramme und Digitalisierung	18
2.2.4	Bestimmung mittlerer und laminärer Dichten	20
2.2.5	Rezeptor-Fingerprints	21
2.2.6	Statistische Analyse	21
2.3	Funktionelle Meta-Analyse	23
2.3.1	Definition von Seed-Regions	23
2.3.2	Zusammenstellung funktioneller Bildgebungsstudien	23
2.3.3	Erstellung eines funktionellen Profils	24
2.4	Meta-analytische Konnektivitätsmodellierung	24
2.4.1	Zusammenstellung der Daten	24
2.4.2	Activation Likelihood Estimation von Koaktivierungsfoki	25
2.4.3	Kombination der Konnektivitätskarten	26
2.5	Pattern-Mining der Konnektivität	26
2.5.1	Allgemeine Beschreibung und Zusammenstellung der Daten	26
2.5.2	Modellierung der zugrunde liegenden Hirnregionen	27
2.5.3	Auffinden häufiger Aktivierungsmuster	29
2.5.4	Analyse mittels grafischer Benutzerumgebung	31

3	Ergebnisse	33
3.1	Zytoarchitektur	33
3.1.1	Nomenklatur und Topografie der kartierten Areale	33
3.1.2	Zytoarchitektonische Beschreibung	33
3.1.3	Wahrscheinlichkeitskarten	40
3.1.4	Volumina und stereotaktische Lokalisation	41
3.2	Rezeptorarchitektur	43
3.2.1	Rezeptorarchitektonische Beschreibung	43
3.2.2	Mittlere Dichten und Rezeptor-Fingerprints	47
3.2.3	Laminäre Dichten	49
3.2.4	Vergleich mit anderen kortikalen Arealen	53
3.3	Funktionelle Meta-Analyse	55
3.4	Meta-analytische Konnektivitätsmodellierung	59
3.4.1	Gemeinsamkeiten: Konjunktionsanalyse der bilateralen Seeds	60
3.4.2	Unterschiede: Differenzanalyse der bilateralen Seeds	60
3.4.3	Lateralisierung: Differenzanalyse der unilateralen Seeds	63
3.5	Pattern-Mining der Konnektivität	66
4	Diskussion	69
4.1	Topografische Einordnung der zytoarchitektonischen Karten	69
4.1.1	Vergleich mit früheren anatomischen Karten	70
4.1.2	Vergleich mit retinotopischen Karten	71
4.1.3	Vergleich mit kategoriespezifischen Regionen	72
4.2	Funktionelle Einordnung	75
4.2.1	Gemeinsame Verarbeitung in einem allgemeinen Netzwerk	76
4.2.2	Hierarchische Trennung von FG1 und FG2	77
4.2.3	Zwei unterschiedliche funktionelle Systeme in FG2	79
4.3	Folgerungen für die funktionelle Verarbeitung im visuellen Kortex	80
4.4	Offene Fragen und Ausblick	82
5	Zusammenfassung	85
	Literaturverzeichnis	87

Abbildungsverzeichnis

1.1	„Klassische“ zytoarchitektonische Hirnkarten	5
2.1	Histologische Verarbeitung und Digitalisierung im Überblick	10
2.2	Übersicht über den Grenzfindungsalgorithmus	13
2.3	Erstellung der Rezeptorautoradiogramme	17
2.4	Adaptierter Apriori Algorithmus	30
2.5	Grafische Benutzerumgebung von PaMiNI	31
3.1	Sequenz von fünf aufeinanderfolgenden Schnitten mit abgegrenzten Arealen	34
3.2	Zytoarchitektur und GLI-Profilkurve von FG1 und FG2	35
3.3	Intraindividuelle zytoarchitektonische Variabilität von FG1 und FG2 . . .	36
3.4	Interindividuelle zytoarchitektonische Variabilität von FG1 und FG2 . . .	37
3.5	Zytoarchitektur und Mahalanobis-Distanz Funktionen benachbarter kortikaler Areale	38
3.6	Wahrscheinlichkeitskarten von FG1 und FG2	41
3.7	Maximale Wahrscheinlichkeitskarte der kartierten visuellen Areale	42
3.8	Rezeptorarchitektonische Grenze zwischen FG1 und FG2	44
3.9	Rezeptorarchitektonik von FG1 und FG2 im Überblick	45
3.10	Rezeptor-Fingerprints von FG1 und FG2	48
3.11	Mittlere Rezeptordichten von FG1 und FG2	49
3.12	Vergleich der laminären Rezeptordichten	50
3.13	Distanzanalyse der laminären Rezeptordichten	53
3.14	Hierarchische Clusteranalyse der Rezeptor-Fingerprints aus verschiedenen funktionellen Systeme	54
3.15	Hierarchische Clusteranalyse und multidimensionale Skalierung der Rezeptor-Fingerprints von frühen und assoziativen visuellen Arealen	56
3.16	<i>Behavioural Domains</i> und <i>Paradigm Classes</i> von FG1 und FG2	58
3.17	Konjunktion der Konnektivitätskarten von FG1 und FG2	61
3.18	Differenz zwischen den Konnektivitätskarten von FG1 und FG2	62
3.19	Differenz zwischen den Konnektivitätskarten des linken und rechten FG1 Seeds	64
3.20	Differenz zwischen den Konnektivitätskarten des linken und rechten FG2 Seeds	65
3.21	Häufigstes 5er-Muster von FG1	67
3.22	Häufigstes 5er-Muster von FG2	68

Tabellenverzeichnis

2.1	Übersicht über die zytoarchitektonisch untersuchten post-mortem Gehirne	9
2.2	Übersicht über die rezeptorautoradiografisch untersuchten post-mortem Gehirne	16
2.3	Übersicht über die für die Rezeptorautoradiografie verwendeten Liganden	19
3.1	Vergleich zytoarchitektonischer Eigenschaften von FG1, FG2 und den angrenzenden Arealen	40
3.2	Histologische Volumina	42
3.3	Stereotaktische Schwerpunktkoordinaten	43
3.4	Mittlere Rezeptordichten	47

1 Einleitung

1.1 Der menschliche visuelle Kortex

Das visuelle System ist das am besten erforschte sensorische System des Menschen. Da aber insbesondere der visuelle Kortex auch einen der am stärksten differenzierten Teile des menschlichen Gehirns darstellt, ist das Verständnis dieses Systems relativ zu seiner Komplexität nach wie vor gering. Beim Menschen nimmt der visuelle Kortex etwa 27% der gesamten Hirnrinde ein, bei nicht-menschlichen Primaten sogar mehr als die Hälfte (Van Essen, 2004). Dies verdeutlicht, welchen Umfang, aber auch welche Bedeutung dieses System in der kognitiven Verarbeitung hat.

Der visuelle Kortex befindet sich im menschlichen Hinterhauptslappen (Lobus occipitalis) und reicht dorsal bis in den Scheitellappen (Lobus parietalis) bzw. ventral in große Teile des Schläfenlappens (Lobus temporalis). Man unterscheidet den striären Teil des visuellen Kortex vom extrastriären Teil.

Der striäre oder auch primäre visuelle Kortex (V1) befindet sich am Okzipitalpol und im sich auf der medialen Hemisphärenfläche anschließenden Sulcus calcarinus. Seinen Namen erhält der striäre Kortex durch den sogenannten *Gennari-Streifen* (auch *Vicq-d'Azyr-Streifen*), ein markanter Streifen stark myelinisierter Axone in Lamina IVB der Hirnrinde. V1 erhält seine Afferenzen vor allem aus dem Corpus geniculatum laterale des Zwischenhirns sowie „top-down“ aus höheren visuellen Arealen (vgl. Lund, 1988; Felleman u. Van Essen, 1991; Alonso, 2002). Es wird angenommen, dass der primäre visuelle Kortex einer Hemisphäre die gesamte retinale Information der kontralateralen Hälfte des Gesichtsfeldes erhält und sie im Sinne eines „Gateways“ an alle weiteren visuellen Areale verteilt (Goebel et al., 2012).

Der extrastriäre visuelle Kortex schließt sich rostral dem primären visuellen Kortex an. Er ist durch das Fehlen des Gennari-Streifens gekennzeichnet und umfasst eine Vielzahl zytoarchitektonisch und funktionell unterschiedlicher Areale. Die funktionelle Prozessierung der visuellen Information erfolgt dabei in einer anterograd gerichteten, hierarchischen Organisation, von einfacher Form-, Farb- oder Bewegungs-Wahrnehmung in den posterioren Bereichen hin zu höheren assoziativen Funktionen wie Objekt-, Gesichts- oder Worterkennung weiter anterior. Insbesondere die posterioren Gebiete (z. B. V2, V3v, hV4) weisen dabei ebenso wie V1 eine *retinotopische* Repräsentation des Gesichtsfeldes auf, was bedeutet, dass die Lagebeziehung der retinalen Rezeptoren im neuronalen Aufbau dieser kortikalen Areale erhalten bleibt und benachbarte Bildpunkte auf der Netzhaut auch an benachbarten Abschnitten dieser Gebiete prozessiert werden. Die hierarchische Verarbeitung im extrastriären visuellen Kortex folgt zwei funktionellen Strömen: Einem dorsalen „Wo“-Strom, in dem vor allem die Orientierung und Lokalisation von

1 Einleitung

Objekten im Raum erfolgt, und einem ventralen „Was“-Strom für die Erkennung von Objekten und ihrer Eigenschaften (Ungerleider u. Haxby, 1994). Durch neuere nicht-invasive Neurobildgebungs-Verfahren wie der funktionellen Magnetresonanztomografie (fMRT) konnten insbesondere für den ventralen Strom eine Vielzahl funktionell hochspezialisierter Gebiete bestimmt werden, darunter der *Lateral Occipital Complex (LOC)* für Objekterkennung (Malach et al., 1995; Grill-Spector et al., 2001; Malach et al., 2002), die *Fusiform Face Area (FFA)* für die Erkennung von Gesichtern (Kanwisher et al., 1997; Grill-Spector et al., 2004; Kanwisher u. Yovel, 2006; Weiner u. Grill-Spector, 2010), die *Extrastriate Body Area (EBA)* für die Erkennung von Körpern (Downing et al., 2001; Peelen u. Downing, 2005; Weiner u. Grill-Spector, 2011b), die *Visual Word Form Area (VWFA)* für Worterkennung (Cohen et al., 2000; Wandell et al., 2012) und die *Parahippocampal Place Area (PPA)* für die Erkennung von Orten, Häusern und Szenen (Epstein u. Kanwisher, 1998; Epstein, 2008).

1.2 Kartierung der menschlichen Großhirnrinde

1.2.1 „Klassische“ Hirnkarten

Als Folge der im auslaufenden 19. Jahrhundert begonnenen systematischen Untersuchung der Struktur der Großhirnrinde wurden zu Beginn bis zur Mitte des vergangenen 20. Jahrhunderts erste Karten des menschlichen Gehirns entwickelt, die heute als „klassische“ Hirnkarten bezeichnet werden. Dieser Kartierung lag die Beobachtung zu Grunde, dass die menschliche Großhirnrinde nicht homogen ist, sondern eine Unterteilung in zahlreiche kortikale Areale anhand spezifischer Unterschiede im Aufbau ihrer Zellen (Zytoarchitektur) bzw. ihrer markhaltigen Fasern (Myeloarchitektur) möglich ist. Die bedeutendsten dieser Karten stammen von Brodmann (1909), Vogt u. Vogt (1919), von Economo u. Koskinas (1925) und der russischen Schule um Sarkisov et al. (1955). Der hohe Bekanntheitsgrad und die bis heute starke Verbreitung der Brodmann Nomenklatur hängt unter anderem mit der Einbindung dieser Karte in den stereotaktischen Atlas von Talairach u. Tournoux (1988) zusammen, welcher eine räumliche Lokalisation kortikaler Areale ermöglicht.

Beim Vergleich der unterschiedlichen Karten zeigt sich, dass zwischen ihnen zum Teil deutliche Unterschiede und auch Widersprüche bezüglich der Anzahl, Lage und Ausdehnung kortikaler Areale bestehen. Diese Diskrepanz verdeutlicht die konzeptuelle Problematik, die mit diesen Karten einhergeht: Zum einen beruhen alle „klassischen“ Karten auf rein subjektiven Kriterien der jeweiligen Autoren, die zudem aufgrund fehlender Detailbeschreibungen oder erklärender Abbildungen teilweise nicht mehr nachvollziehbar sind. Hinzu kommt, dass einige der Unterschiede zwischen den Karten auch auf tatsächlichen biologischen Unterschieden im Sinne der vorhandenen interindividuellen Variabilität beruhen können, da die Parzellierungen der „klassischen“ Hirnkarten in der Regel auf der Untersuchung von nur ein oder zwei Gehirnen beruhen. Ein weiteres Problem ist darin zu sehen, dass die „klassischen“ Karten lediglich als schematische, zweidimensionale Handzeichnungen vorliegen, was eine genaue anatomische Lokalisation, beispielsweise

von Ergebnissen funktioneller Studien, quasi unmöglich macht. Insbesondere kann keine Beurteilung der Strukturen in den Sulci des Gehirns erfolgen, da diese auf den Darstellungen nicht erfasst sind. Bedenkt man, dass etwa zwei Drittel der Hirnrinde in der Tiefe der Hirnfurchungen lokalisiert sind (Zilles et al., 1988), ist dies ein nicht unbedeutendes Problem.

1.2.2 Moderne Methoden der Hirnkartierung

Um die oben angesprochenen Probleme der „klassischen“ Hirnkarten anzugehen und die Methodik der anatomischen Kartierung des menschlichen Gehirns zu verbessern, wurden verschiedene Ansätze entwickelt. Eine Variante stellt die Untersuchung an hochaufgelösten Magnetresonanztomografie (MRT) Aufnahmen dar. Hierbei lässt sich im Prinzip eine individuelle in-vivo Abgrenzung kortikaler Areale an einzelnen Probanden durchführen, um diese mit funktionellen Messungen am gleichen Probanden zu überlagern. Aufgrund technischer Limitierungen ist dieses Verfahren jedoch bisher auf Ansätze beschränkt und noch nicht praktikabel (Fatterpekar et al., 2002; Walters et al., 2003; Eickhoff et al., 2005a; Walters et al., 2007).

Ein bereits etabliertes und vielfach erfolgreich angewandtes Verfahren stellt die probabilistische zytoarchitektonische Kartierung der Großhirnrinde dar (Schleicher et al., 1999, 2000; Zilles et al., 2002b; Schleicher et al., 2005). Hierbei werden Grenzen zwischen kortikalen Arealen in digitalisierten, zellkörpergefärbten histologischen Schnitten einer Stichprobe von zehn post-mortem Gehirnen mithilfe eines untersucherunabhängigen Computer-Algorithmus identifiziert. Die automatisierte Abgrenzung zwischen verschiedenen Arealen basiert dabei auf Unterschieden im Verlauf der Zellkörperdichte entlang des Kortex. Die abgegrenzten Areale werden anschließend auf eine digitale 3D-Rekonstruktion des jeweiligen Gehirns übertragen. Nach Anpassung aller zehn Einzelgehirne an ein Referenzgehirn können durch Überlagerung dreidimensionale Wahrscheinlichkeitskarten der kortikalen Areale erstellt werden. Diese Karten geben für jeden Voxel des Referenzraums an, wie wahrscheinlich das jeweilige Areal an dieser Stelle aufzufinden ist (Amunts u. Zilles, 2001; Eickhoff et al., 2005b). Somit sind die Karten ideal dazu geeignet, um mit ihnen Aktivierungen aus funktionellen Studien, wie zum Beispiel funktioneller Magnetresonanztomografie (fMRT) oder Positronen-Emissions-Tomografie (PET), im Referenzgehirn zu überlagern und somit die genaue anatomische Lokalisation der Aktivierungen und gegebenenfalls direkte Funktions-Struktur-Übereinstimmungen bestimmen zu können.

Das beschriebene Verfahren stellt eine deutliche Verbesserung zu den „klassischen“ Hirnkarten dar (vgl. Zilles u. Amunts, 2010), da es die zuvor erläuterten Probleme umgeht: Aufgrund des untersucherunabhängigen Algorithmus ist die Abgrenzung objektivierbar und nicht mehr von subjektiven Kriterien abhängig. Durch die quantitative Untersuchung von zehn Gehirnen wird die interindividuelle Variabilität berücksichtigt und statistisch erfassbar. Schließlich ermöglicht die Generierung probabilistischer Karten im dreidimensionalen Referenzraum die genaue Beurteilung der anatomischen Lage kortikaler Areale und erfasst alle Bereiche der Hirnrinde, auch in der Tiefe der Sulci. Die erfolgreiche Anwendung dieser Methode konnte bereits in vielen Studien für

1 Einleitung

frontale (Geyer et al., 1996; Amunts et al., 1999), parietale (Geyer et al., 1999, 2000; Grefkes et al., 2001; Choi et al., 2006; Eickhoff et al., 2006b,a; Caspers et al., 2006, 2008; Scheperjans et al., 2008b,a), temporale (Morosan et al., 2001), insuläre (Kurth et al., 2010) und okzipitale Areale (Amunts et al., 2000; Rottschy et al., 2007; Malikovic et al., 2007; Kujovic et al., 2012; Caspers et al., 2012c) demonstriert werden.

1.2.3 Karten des visuellen Kortex

Die ersten Untersuchungen des visuellen Kortex reichen bis in das 19. Jahrhundert zurück. Sie zeigten eine Zweiteilung, welche weitgehend der Unterscheidung in den striären und extrastriären visuellen Kortex (s. o.) entsprach (Meynert, 1872; Betz, 1881; Hammarberg, 1895). Anfang des 20. Jahrhunderts wurde diese Zweiteilung von Bolton (1900) und Campbell (1905) bestätigt, sie prägten jedoch die auf funktionelle Aspekte bezogenen Begriffe „visuosensorischer Kortex“ für den striären Teil und „visuopsychischer Kortex“ für den extrastriären Teil. Die zytoarchitektonischen Untersuchungen von Brodmann (1909), von Economo u. Koskinas (1925) und der russischen Schule (Sarkisov et al., 1955) (vgl. Abb. 1.1) sowie die myeloarchitektonischen Untersuchungen von Smith (1907) bzw. Vogt u. Vogt (1919) zeigten schließlich die auch heute noch weit verbreitete Dreiteilung des visuellen Kortex. Im Vergleich zum vorher gebräuchlichen Schema wurde hierbei der extrastriäre visuelle Kortex noch einmal in zwei Teile aufgeteilt, während der striäre Teil weiterhin einem einzelnen Areal entsprach.

In dem wohl bekanntesten Schema nach Brodmann (1909) wird der striäre visuelle Kortex durch Brodmann's Area 17 (BA17, „Area striata“) repräsentiert, welche hufeisenförmig von BA18 („Area occipitalis“) umgeben wird (siehe Abb. 1.1 (a)). Letztere wird wiederum von BA19 („Area praeoccipitalis“) umgeben. Diese Einteilung wurde später mit der gleichen Nomenklatur auch von Sarkisov et al. (1955) publiziert (siehe Abb. 1.1 (b)).

Eine sehr ähnliche Einteilung wurde durch von Economo u. Koskinas (1925) gefunden (siehe Abb. 1.1 (c) u. (d)). Sie grenzten drei „Formationen“ O_C („Area striata“), O_B („Area parastriata“) und O_A („Area peristriata“) ab, die weitgehend mit Brodmann's Arealen 17, 18 und 19 vergleichbar sind (Zilles u. Clarke, 1997). In ihrem Gebiet O_A konnten von Economo und Koskinas eine zusätzliche Unterteilung in die Subareale O_{A1} , O_{A2} und O_{Am} finden, welche sie als lokale Variationen in den sonst einheitlichen zytoarchitektonischen Eigenschaften der Area peristriata interpretierten. Auch in O_B fanden sie Differenzierungen, die sie mit $O_{B\gamma}$ bzw. $O_{B\Omega}$ bezeichneten.

Die von Smith (1907) in seinen myeloarchitektonischen Studien gefundenen „striate“, „parastriate“ und „peristriate areas“ entsprechen nur sehr grob den drei Brodmann Arealen und lassen deutliche Unterschiede bezüglich der genauen topografischen Lage erkennen. Die insgesamt weitaus detaillierteren Untersuchungen von Vogt u. Vogt (1919) konnten die von Brodmann und von Economo und Koskinas entdeckten zytoarchitektonischen Areale jedoch auf myeloarchitektonischer Ebene bestätigen. Im Gegensatz zu vielen anderen Gebieten, fanden sie jedoch für den visuellen Kortex keine weitere Unterteilung.

Durch eine andere Untersuchungsmethode, die sogenannte Pigmentoarchitektonik,

1.2 Kartierung der menschlichen Großhirnrinde

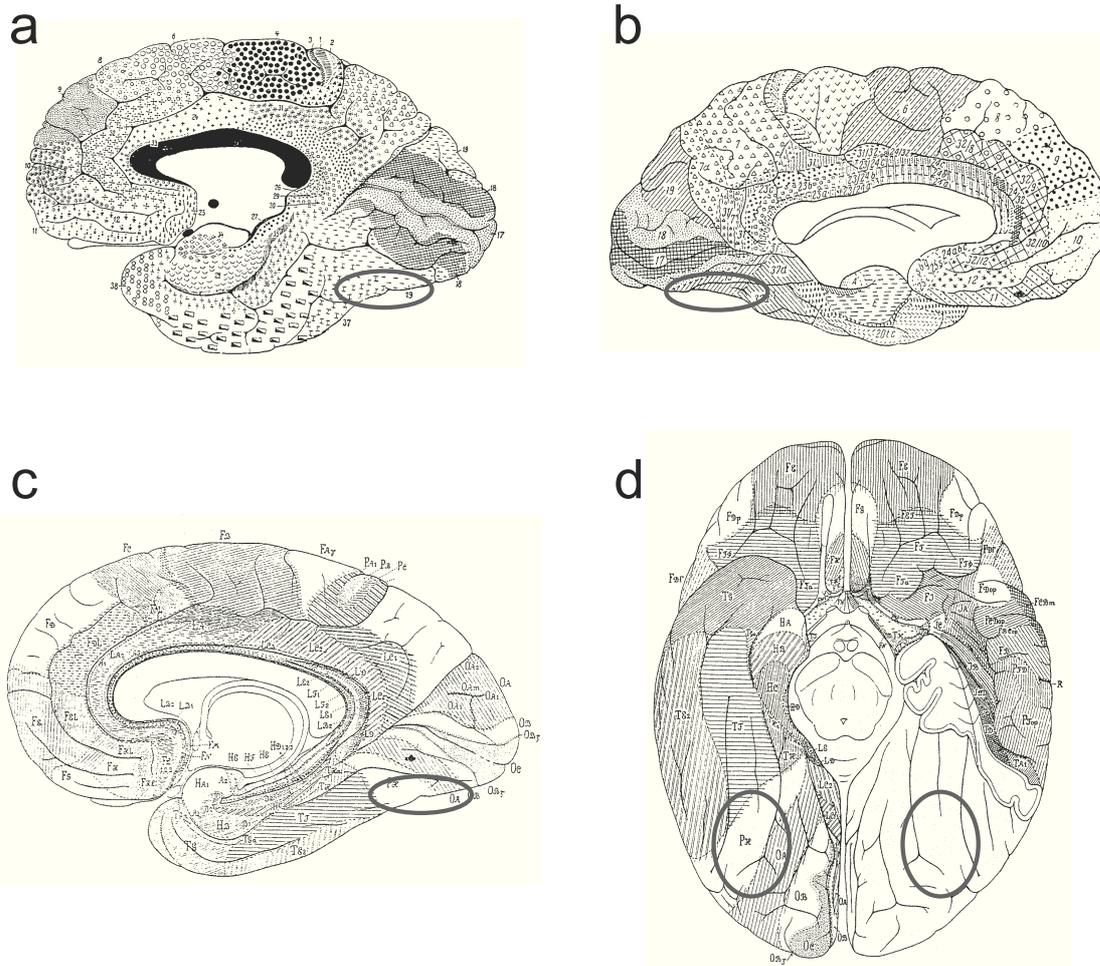


Abbildung 1.1: „Klassische“ zytoarchitektonische Hirnkarten von (a) Brodmann (1909), (b) Sarkisov et al. (1955) und (c, d) von Economo u. Koskinas (1925). Abbildungen a, b und c zeigen Ansichten auf die mesiale, Abbildung d eine Ansicht auf die basale Fläche des Gehirns (jeweils ohne Cerebellum). Ellipsen markieren die im Rahmen dieser Arbeit untersuchte Region.

welche auf der Anfärbung des Lipofusins in Zellkörpern beruht, konnte Braak (1977) ebenfalls eine „striate“ und „parastriate area“ entsprechend Brodmann's Arealen 17 und 18 abgrenzen. In der Area peristriata konnte Braak jedoch eine zusätzliche Unterteilung in viele kleinere Subareale aufdecken. Trotz seiner umfangreichen Darstellungen sind diese Unterteilungen jedoch nur schwer mit heutigen funktionellen Ergebnissen des extrastriären visuellen Kortex in Einklang zu bringen.

Es sei angemerkt, dass Brodmann (1909) die Ausdehnung des visuellen Kortex auf den Okzipitallappen beschränkte. Er merkte jedoch an, dass sein ventral anschließendes Gebiet BA37, welches er zum Temporallappen zählte, nicht die typischen zytoarchitekto-

1 Einleitung

nischen Eigenschaften temporaler Gebiete hätte, sondern vielmehr ein Übergangsbereich zwischen temporalen und okzipitalen Arealen darstelle. Auch von Economo u. Koskinas (1925) fanden ein vergleichbares Areal, welches ventral an ihr Areal O_A anschließt. Sie beschrieben die Zytoarchitektur dieses Gebietes als sehr heterogen, konnten jedoch keine weitere Unterteilung spezifizieren. Da sie in diesem Gebiet hauptsächlich zytoarchitektonische Charakteristika des Parietallappens sahen, ordneten sie dieses Gebiet dem parietalen Kortex zu und nannten es „area parietalis temporooccipitalis“ bzw. P_H .

Diese durch von Economo u. Koskinas (1925) gesehene Heterogenität weist bereits auf die deutlich höhere Komplexität in diesem Teil des visuellen Systems hin, die inzwischen durch Studien an nicht-menschlichen Primaten und funktionelle Studien beim Menschen gezeigt werden konnte. Untersuchungen an Nachtaffen konnten beispielsweise insgesamt 20, beim Makaken sogar über 30 visuelle Areale nachweisen (vgl. Kaas u. Krubitzer, 1991; Felleman u. Van Essen, 1991). Durch retinotopische Kartierung, bei der eine Abgrenzung kortikaler Areale durch Variation des Präsentationswinkels und des Fovea-Abstandes eines visuellen Stimulus erfolgt (vgl. Engel et al., 1994; DeYoe et al., 1994), konnten robuste Karten insbesondere der „frühen“ visuellen Areale V1, V2, V3v, V3d, V3A und hV4 erstellt werden (Sereno et al., 1995; DeYoe et al., 1996; Tootell et al., 1998; Wade et al., 2002). Insgesamt sind heute über ein Dutzend retinotopischer Areale beim Menschen bekannt (vgl. Wandell u. Winawar, 2011). Auf die große Vielfalt kategoriespezifischer funktioneller Areale des weiter anterior gelegenen visuellen Kortex wurde bereits in Abschnitt 1.1 hingewiesen.

Eine einfache Dreiteilung des visuellen Kortex, wie sie in den „klassischen“ Karten beschrieben wird, ist demzufolge eine zu simplifizierte Betrachtung. Durch die im vorigen Abschnitt beschriebene probabilistische zytoarchitektonische Kartierung konnten bereits die primären und sekundären Areale hOc1 und hOc2 abgegrenzt werden, welche Brodmanns Arealen 17 und 18 entsprechen (Amunts et al., 2000) und mit der retinotopischen Kartierung von V1 und V2 übereinstimmen (Wohlschläger et al., 2005). Innerhalb Brodmann's Area 19 konnten im ventralen visuellen Kortex die zytoarchitektonischen Areale hOc3v und hOc4v bestimmt werden (Rottschy et al., 2007), welche wiederum weitgehend mit den retinotopisch abgegrenzten V3v und hV4 übereinstimmen (Wilms et al., 2010). Die Frage, wie der ventrale visuelle Kortex anterior zu hOc4v aufgebaut ist und ob sich die starke funktionelle Heterogenität in diesem Bereich auch auf zytoarchitektonischer Ebene widerspiegelt, ist bisher nicht geklärt.

1.3 Zielsetzung und Aufbau der Arbeit

Vor dem Hintergrund der beschriebenen funktionellen Vielfalt im ventralen Strom des visuellen Kortex, soll im Rahmen dieser Arbeit der zytoarchitektonische Aufbau des Kortex antero-lateral zu hOc4v auf dem posterioren Gyrus fusiformis untersucht und basierend auf dieser strukturellen Charakterisierung auch funktionell genauer analysiert werden. Um dieses Ziel zu erreichen, werden folgende fünf Untersuchungen vorgestellt:

1. Es wird mithilfe des in Abschnitt 1.2.2 erläuterten untersucherunabhängigen Kar-

tierungsverfahrens ermittelt, inwieweit der Kortex anterolateral zu hOc4v zytoarchitektonisch weiter unterteilt werden kann. Primäre Fragestellungen dieser Untersuchung betreffen Zahl, Lage, Ausdehnung, zytoarchitektonische Charakteristika, Asymmetrie und interindividuelle Variabilität der abgegrenzten Areale.

2. Da die Rezeptorarchitektonik eng mit der Funktion kortikaler Areale verknüpft ist, werden in den zytoarchitektonisch abgegrenzten Areale mittels quantitativer in-vitro Rezeptorautoradiografie die mittleren Konzentrationen und laminären Verteilungen von 15 Rezeptoren verschiedener Neurotransmitter-Systeme bestimmt, um ein rezeptorarchitektonisches Profil der Areale zu erstellen. Wichtige Fragen sind hierbei, ob sich die gefundenen zytoarchitektonischen Areale auch anhand ihrer Rezeptor-Verteilung unterscheiden lassen und welche Rezeptoren am meisten zu dieser Unterscheidung beitragen. Weiterhin wird anhand von Clusteranalyse-Methoden untersucht, wie sich die Gebiete im Vergleich zu anderen visuellen und nicht-visuellen kortikalen Arealen einordnen lassen.
3. Zur weiteren funktionellen Einordnung der identifizierten Areale wird eine koordinatenbasierte Meta-Analyse auf funktionellen Neurobildgebungsdaten durchgeführt. Hierbei wird untersucht, welche Paradigmen und welche angesprochenen kognitiven Prozesse in funktionellen Studien häufig Aktivierungen in den abgegrenzten Arealen hervorrufen. Es wird ermittelt, wie sich die gefundenen Gebiete funktionell unterscheiden und ob mögliche Rückschlüsse auf die funktionelle Verarbeitung der Areale gezogen werden können.
4. Die vierte Untersuchung betrifft die funktionelle Konnektivität der gefundenen Gebiete. Hierzu wird ein etabliertes meta-analytisches Modellierungsverfahren angewandt, welches diejenigen Hirnregionen ermittelt, die in funktionellen Studien häufig mit den zytoarchitektonisch abgegrenzten Arealen koaktiviert sind. Wichtig ist hierbei wiederum, ob sich die Areale anhand ihrer Konnektivität unterscheiden und ob dadurch Rückschlüsse auf ihre Funktion möglich sind.
5. Um einzelne funktionelle Netzwerke und Sub-Netzwerke der in der vierten Untersuchung ermittelten Konnektivitäts-Karten zu identifizieren und nach ihrer Relevanz zu beurteilen, wird ein neuartiges meta-analytisches Data-Mining Verfahren entwickelt und angewendet. Dabei werden Koaktivierungen aus funktionellen Studien probabilistisch modelliert und anschließend häufige Konnektivitätsmuster extrahiert. Diese Untersuchung zeigt, an welchen Netzwerken die identifizierten Gebiete häufig beteiligt sind, und ermöglicht so ein besseres Verständnis ihrer funktionellen Verarbeitung.

2 Material und Methoden

2.1 Zytoarchitektonik

2.1.1 Histologie und Digitalisierung

Für die zytoarchitektonische Analyse wurden zehn post-mortem Gehirne, fünf von weiblichen und fünf von männlichen Spendern (siehe Tab. 2.1), aus dem Körperspenderprogramm der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf untersucht. Ein Gehirn stammte von einem Spender mit transitorischen motorischen Beschwerden (Gehirn 3), alle anderen Spender zeigten keine neurologischen oder psychiatrischen Vorerkrankungen in ihren klinischen Unterlagen. Die Händigkeit der Körperspender war nicht bekannt. Aufgrund der durchschnittlichen Häufigkeit für Linkshändigkeit von etwa 10% in der allgemeinen Bevölkerung (Annett, 1973) kann jedoch davon ausgegangen werden, dass die meisten der Spender Rechtshänder waren.

Gehirn	Alter	Geschlecht	Todesursache
1	79	weiblich	Harnblasenkarzinom
2	56	männlich	Rektalkarzinom
3	69	männlich	Multiple Hirninfarkte
4	75	männlich	Akute Glomerulonephritis
5	59	weiblich	Kardiorespiratorische Insuffizienz
6	54	männlich	Myokardinfarkt
7	37	männlich	Rechtsherzversagen
8	72	weiblich	Nierenversagen
9	79	weiblich	Kardiorespiratorische Insuffizienz
10	85	weiblich	Mesenterialinfarkt

Tabelle 2.1: Übersicht über die zytoarchitektonisch untersuchten post-mortem Gehirne

Die Gehirne wurden innerhalb der ersten 24 Stunden nach Todeseintritt aus dem Schädel entnommen und anschließend für mindestens sechs Monate in 4%iger Formaldehydlösung oder Bodian-Lösung (100 ml Lösung bestehen aus 90 ml 80 % Ethanol, 5 ml Glutaraldehyd und 5 ml Eisessig) fixiert. Um Verformungen zu vermeiden, wurden die Gehirne an der Arteria basilaris in der Fixierlösung frei schwebend aufgehängt. Zur Erfassung ihrer ursprünglichen Größe und Form vor der weiteren histologischen Präparation wurde anschließend für jedes fixierte Gehirn ein T_1 -gewichteter MRT-Volumendatensatz (3D-FLASH Sequenz, Flip-Winkel = 40° , TR = 40 ms, TE = 5 ms, Voxelgröße = 1,0 mm \times 1,0 mm \times 1,17 mm) angefertigt, welcher für die spätere digitale

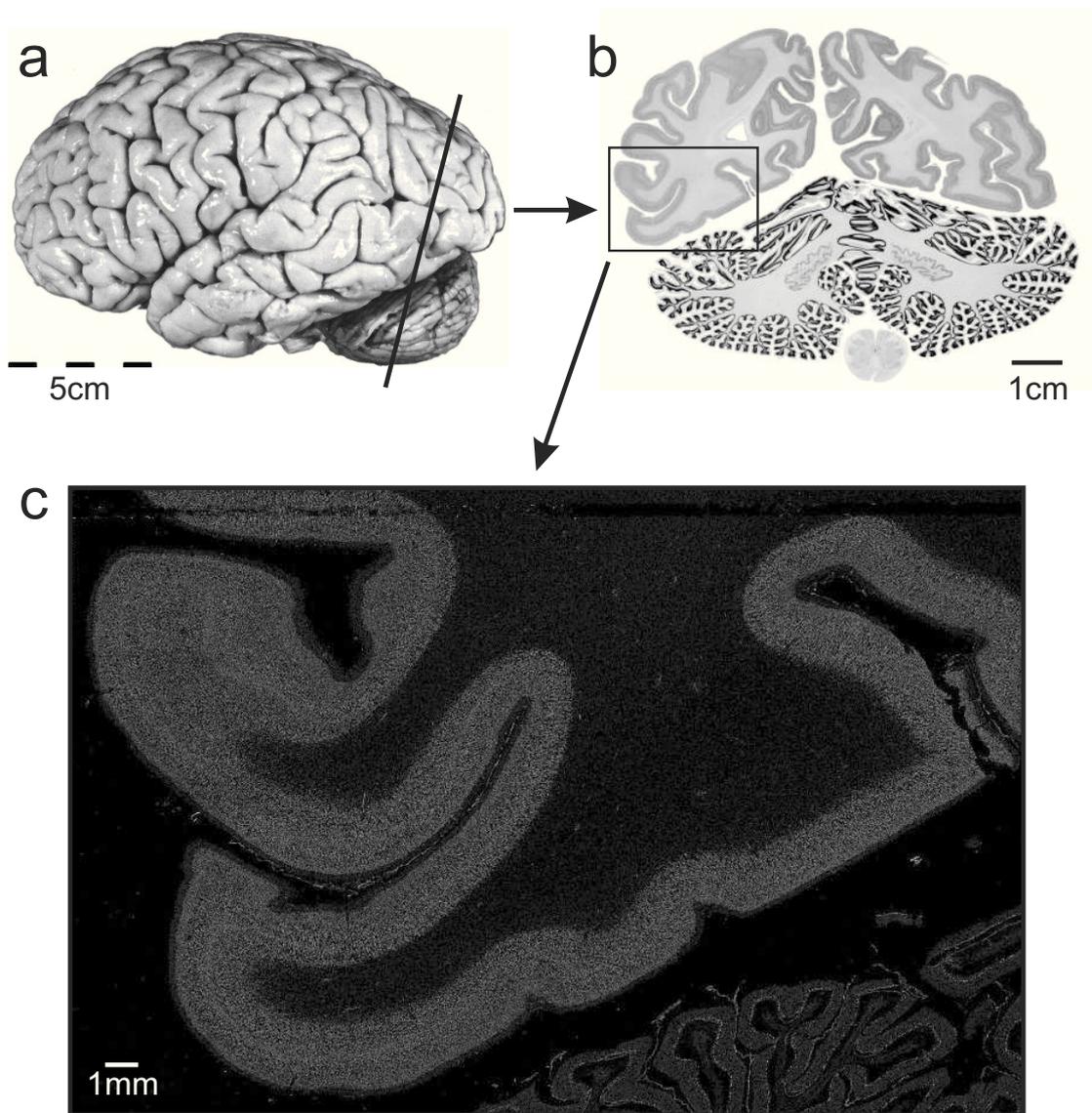


Abbildung 2.1: Histologische Verarbeitung und Digitalisierung im Überblick: (a) Laterale Ansicht der linken Hemisphäre eines fixierten post-mortem Gehirns (Gehirn 6) mit Markierung der in b verwendeten Schnittposition. (b) Zellkörpergefärbter, koronarer Ganzhirnschnitt. Die rechteckige Markierung kennzeichnet die analysierte ROI. (c) GLI-Bild der in b markierten ROI.

Rekonstruktion der zytoarchitektonischen Areale im dreidimensionalen Raum notwendig war. Zusätzlich wurden Fotos der fixierten Gehirne von dorsal, ventral, links und rechts aufgenommen, um später die anatomische Orientierung zu erleichtern (Abb. 2.1 (a)).

Anschließend wurden die Gehirne in einer aufsteigenden Alkoholreihe dehydriert, in Paraffin eingebettet und mit einem Großschnitt-Mikrotom in koronarer Ausrichtung in Serie geschnitten (Schnittdicke = 20 μm). Durch eine über dem Mikrotom angebrachte Kamera (XC-75, Sony/Japan, 256 \times 256 Pixel, 256 Graustufen) wurde nach jedem 60. Schnitt ein Aufsichtsbild des Paraffinblocks angefertigt („blockface-image“), welches ebenso wie der MR-Datensatz der späteren Rekonstruktion der Gehirne diene. Jeder 15. Schnitt der Serie wurde auf einen mit Gelatine beschichteten Objektträger aufgezogen und mit einer nach Merker (1983) modifizierten Nissl-Färbung gefärbt (Abb. 2.1 (b)). Diese Färbemethode war für die weitere digitale Bildverarbeitung durch ihren guten Kontrast zwischen Zellkörpern (dunkel) und Neuropil (hell) besonders geeignet.

Für die weitere histologische Analyse wurden pro Hemisphäre in 20 bis 30 Schnitten (ca. jeder 60. Schnitt) rechteckige Analysefelder („Regions of Interest“, *ROIs*) unmittelbar anterolateral des bereits in den gleichen Gehirnen kartierten Areals hOc4v (Rottschy et al., 2007) definiert, welche den posterioren Gyrus fusiformis und die angrenzenden Sulci (S. collateralis und S. occipitotemporalis lateralis) umfassten. Diese ROIs wurden mithilfe eines computergesteuerten Mikroskops (Universal Microscope, Zeiss/Oberkochen), welches mit einem motorisierten Objektisch und einer CCD-Kamera (XC-75, Sony/Japan) mit Autofokusfunktion ausgestattet war, in einer mäanderförmigen Sequenz mit einer Auflösung von 1,01 μm / Pixel eingescannt. Die einzelnen Kachelbilder wurden mit der Software „KS 400“ (Zeiss, Version 3.0) zusammengeführt und anschließend weiterverarbeitet.

Die digitalisierten Analysefelder wurden anschließend in sogenannte *GLI*-Bilder (*GLI* = gray level index) (Wree et al., 1982) umgewandelt, in welchen der Anteil an Zellkörpern pro Fläche durch Grauwerte kodiert ist (Schleicher u. Zilles, 1990; Zilles et al., 2002b). Dazu wurde jedes Bild zunächst in 16 \times 16 μm große Messfelder unterteilt, in denen der Anteil schwarz gefärbter Zellkörper am Gesamtvolumen mittels adaptiver Schwellwertbestimmung ermittelt und als Grauwert kodiert wurde. Dabei erhielten Messfelder, die ausschließlich Neuropil enthielten, den Grauwert 0 (schwarz) und solche, die vollständig auf einem Zellkörper lagen, den Grauwert 255 (weiß). Durch Zusammenführen aller Messfelder konnte das *GLI*-Bild der gesamten ROI erstellt werden (Abb. 2.1 (c)). Der Vorteil des *GLI*-Verfahrens im Vergleich zur Verwendung der Originalbilder lag darin, dass Färbeminhomogenitäten innerhalb und zwischen verschiedenen Schnitten durch die adaptive Schwellwertbestimmung ausgeglichen werden konnten (Wree et al., 1982; Schleicher et al., 2000).

2.1.2 Untersucherunabhängige Auffindung kortikaler Grenzen

Für die Anwendung des untersucherunabhängigen Grenzfindungs-Algorithmus wurden aus den *GLI*-Bildern zunächst senkrecht zur pialen Oberfläche verlaufende, äquidistante Dichteprofile extrahiert. Dazu wurden in den *GLI*-Bildern interaktiv zwei Konturlinien zur Begrenzung des Kortex definiert. Die äußere Linie verlief dabei an der Grenze zwischen Lamina I und Lamina II der grauen Substanz, die innere Konturlinie entlang der Rinden-Mark-Grenze. Durch ein auf der Laplace-Diffusions-Gleichung beruhendes, automatisiertes Verfahren (Jones et al., 2000; Schmitt u. Böhme, 2002; Annese et al., 2004;

Schleicher et al., 2005) wurden anschließend äquidistante Traversen zwischen den beiden Konturlinien generiert (Abb. 2.2 (a)), welche senkrecht zu den kortikalen Schichten und annähernd parallel zu den kortikalen Zellsäulen verliefen. Entlang dieser Traversen wurden GLI-Dichteprofile extrahiert, die somit die GLI-Verteilung entlang der Schichten II bis VI widerspiegelten (vgl. Abb. 3.2). Um Unterschiede in der kortikalen Dicke an verschiedenen Stellen der Hirnrinde auszugleichen, wurden die Profile mittels linearer Interpolation auf eine einheitliche Länge von 100 Bildpunkten normalisiert.

Für den weiteren Vergleich zwischen verschiedenen Profilen wurde die Form jeder Profilkurve durch einen zehndimensionalen Merkmalsvektor beschrieben. Die zehn Parameter des Vektors umfassten den Mittelwert in x- und y-Richtung, die Standardabweichung, die Schiefe und die Wölbung (Kurtosis) der Profilkurve sowie der Absolutwerte ihrer ersten Ableitung (Schleicher et al., 1999). Unterschiede zwischen Profilen wurden mittels der Mahalanobis-Distanz (Mahalanobis et al., 1949) ihrer Merkmalsvektoren quantifiziert. Da die GLI-Profile das laminäre Muster der Zellverteilung und damit die lokale Zytoarchitektur widerspiegeln, zeigen diese Differenzen zwischen Profilkurven Unterschiede im zellulären Aufbau an.

Um das Signal-zu-Rausch-Verhältnis zu verbessern, wurden nicht einzelne Profile, sondern die Mittelwertvektoren aus Blöcken b benachbarter Profile miteinander verglichen. Zur automatisierten Grenzfindung erstellte der Algorithmus für unterschiedliche Blockgrößen b ($8 \leq b \leq 24$) Distanzfunktionen in Abhängigkeit der Profilverteilung, indem repetitiv die Distanz zwischen zwei benachbarten Profil-Blöcken berechnet wurde und die Blöcke anschließend um eine Profilverteilung verschoben wurden (sliding-window-Verfahren) (Schleicher et al., 2005). Grenzen zwischen kortikalen Arealen waren dort zu erwarten, wo die Zytoarchitektur der benachbarten Blöcke am unähnlichsten war, die Mahalanobis-Distanzfunktion also ein Maximum aufwies (Abb. 2.2 (b)). Die statistische Signifikanz dieser Maxima wurde mit einem Hotellings T^2 -Test ermittelt und die entsprechenden p -Werte mittels Bonferroni-Methode für multiple Vergleiche korrigiert (Schleicher et al., 1999).

Die signifikanten Maxima ($p < 0,01$) wurden für die verschiedenen Blockgrößen b ($8 \leq b \leq 24$) in einem Streudiagramm gegen die Profilverteilung aufgetragen, an der sie gefunden wurden (Abb. 2.2 (c)). Die entsprechenden Grenzen konnten als umso reliabler eingestuft werden, je mehr Maxima sie für unterschiedliche Blockgrößen an der entsprechenden Profilverteilung aufwiesen. Als kortikale Grenzen wurden nur solche Maxima angenommen, die zum einen für verschiedene Blockgrößen an der gleichen Position gefunden und die zum anderen in aufeinanderfolgenden Hirnschnitten an vergleichbaren Stellen reproduziert werden konnten. Die durch den Algorithmus gefundenen Grenzen wurden abschließend mit dem zytoarchitektonischen Muster in den zellkörpergefärbten histologischen Schnitten visuell abgeglichen, um eine endgültige anatomische Zuordnung vornehmen zu können.

2.1.3 3D-Rekonstruktion und räumliche Normalisierung

Zur dreidimensionalen Rekonstruktion der untersuchten post-mortem Gehirne wurde jeder 60. histologische Schnitt mit einer über einem Leuchtpult angebrachten CCD-Kamera

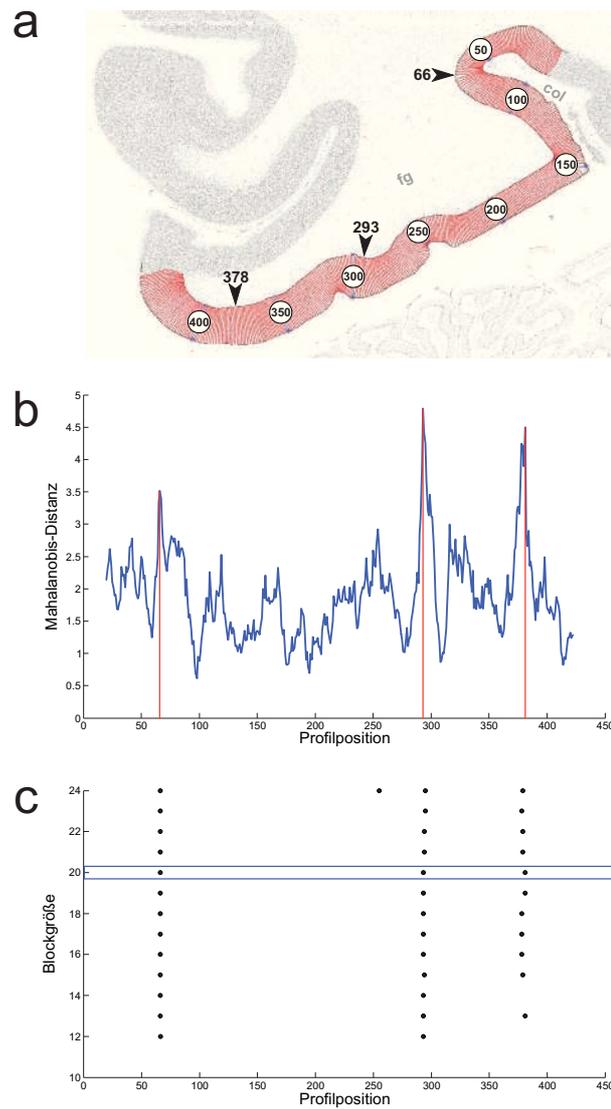


Abbildung 2.2: Übersicht über den untersucherunabhängigen Grenzfindungsalgorithmus. (a) Invertiertes GLI-Bild der ROI aus Abb. 2.1 mit äußerer und innerer Konturlinie sowie eingezeichneten Traversen (*rot*). Jede 50. Traverse ist gekennzeichnet. Schwarze Pfeilspitzen kennzeichnen die Profilpositionen, an denen der Algorithmus eine Grenze gefunden hat. *fg*: Gyrus fusiformis. *col*: Sulcus collateralis. (b) Mahalanobis-Distanzfunktion zwischen benachbarten Profilblöcken (Blockgröße = 20). Signifikante Maxima ($p < 0,01$) sind mit roten Linien markiert. (c) Positionen signifikanter Maxima für verschiedene Blockgrößen. Der blaue Kasten markiert die in b gezeigte Distanzfunktion.

2 Material und Methoden

(256×256 Pixel, 256 Graustufen) digitalisiert und die erhaltenen Bilder anschließend automatisiert aneinander ausgerichtet. Zusammen mit den Informationen aus den zuvor aufgenommenen „blockface“-Bildern und dem dreidimensionalen MR-Datensatz (s. o.) konnte jedes Gehirn mittels linearer und nicht-linearer Verfahren im dreidimensionalen Raum rekonstruiert werden (Amunts et al., 2004; Hömke, 2006). Die ermittelten zytoarchitektonischen Grenzen wurden anschließend interaktiv auf die digitalisierten Schnitte übertragen, um durch die gleichen Transformationsschritte 3D-Rekonstruktionen der zytoarchitektonisch definierten Areale zu erhalten.

Die erstellten Rekonstruktionen der zehn Gehirne wurden räumlich normalisiert, um interindividuelle Unterschiede in Größe, Form und Konfiguration der Gyri und Sulci auszugleichen und die definierten Areale vergleichbar zu machen. Dazu wurden die rekonstruierten Hirnvolumina an das Referenzgehirn des Montreal Neurological Institute (MNI, Evans et al., 1993; Collins et al., 1994; Holmes et al., 1998) angepasst. Im ersten Anpassungsschritt wurden die individuellen Volumina mittels einer affinen Transformation global an das Referenzgehirn angeglichen, wodurch Unterschiede in Skalierung, Rotation, Translation und Scherung kompensiert wurden. Im zweiten Schritt wurde eine nichtlineare Feinanpassung mittels sogenanntem „fluid elastic warping“ angewandt, bei dem das histologische Volumen als elastisch verformbarer Körper modelliert wird. Durch Erweiterung dieses Modells zu einem Bewegungsmodell, welches auch größere Deformationen berücksichtigt, konnte eine sehr präzise Anpassung der Einzelgehirne erzielt werden (Amunts et al., 2004). Um den Koordinatenursprung des verwendeten Referenzraums an der Commissura anterior des Gehirns auszurichten und somit die erstellten Karten mit denen von früheren zytoarchitektonischen Studien vergleichbar zu machen, wurden die resultierenden Volumina um 4 mm nach kaudal (y-Achse) und 5 mm nach dorsal (z-Achse) in den sogenannten „anatomischen MNI-Referenzraum“ (Amunts et al., 2005) verschoben.

2.1.4 Berechnung zytoarchitektonischer Wahrscheinlichkeitskarten

Die normalisierten Karten der in den zehn individuellen Gehirnen zytoarchitektonisch definierten Areale wurden im anatomischen MNI-Referenzraum miteinander überlagert, um Wahrscheinlichkeitskarten der jeweiligen Areale zu erhalten. Diese Karten stellen für jeden Voxel des Referenzgehirns den Grad der Überlappung der zehn Einzelgehirne für das jeweilige Areal dar, welcher durch eine Spektralfarbskala farbkodiert wird. Ein dunkelblauer Voxel in der Wahrscheinlichkeitskarte bedeutet dabei, dass das Areal nur in einem von zehn Gehirnen an dieser Stelle des Referenzraums zu finden war, also eine Auftretenswahrscheinlichkeit von 10%. Über Zwischenstufen reicht die Skala bis zu dunkelroten Voxeln, die eine Überlappung der Karten in allen zehn Gehirnen anzeigen, entsprechend einer Wahrscheinlichkeit für das Areal von 100%. Die räumlichen Wahrscheinlichkeitskarten spiegeln die interindividuelle Variabilität der kartierten Areale wider. Sie können durch Überlagerung mit Ergebnissen funktioneller Bildgebungsstudien als probabilistische anatomische Referenz für Funktions-Struktur-Beziehungen verwendet werden. Für die Angabe der anatomischen Lokalisation der zytoarchitektonischen Areale wurden außerdem Schwerpunktkoordinaten der einzelnen Karten im anatomi-

schen MNI-Referenzraum berechnet.

Aufgrund der beschriebenen interindividuellen Variabilität treten zwischen benachbarten Arealen stets auch Bereiche auf, in denen ihre Wahrscheinlichkeitskarten überlappen. Um dennoch eine integrierte, aber überlappungsfreie und eindeutige Darstellung der Lokalisation mehrerer Areale zu erhalten, wurde außerdem eine sogenannte maximale Wahrscheinlichkeitskarte (Maximum Probability Map (MPM)) (Eickhoff et al., 2005b, 2006a) erstellt, welche die in dieser Arbeit gefundenen Areale auf dem posterioren Gyrus fusiformis sowie die in früheren Studien kartierten ventralen visuellen Areale hOc1, hOc2 (Amunts et al., 2000), hOc3v und hOc4v (Rottschy et al., 2007) umfasste. Dafür wurde für jeden Voxel des Referenzgehirns das Areal ausgewählt, dessen Wahrscheinlichkeitskarte die höchste Auftretenswahrscheinlichkeit anzeigte. Wiesen für einen Voxel zwei oder mehr Karten die gleiche Wahrscheinlichkeit aus, so wurde der Voxel dem Areal zugeordnet, dessen Karte in den 26 angrenzenden Voxeln die höchste durchschnittliche Wahrscheinlichkeit aufwies. Die resultierende Karte zeigt eine ähnliche Darstellung wie die „klassischen“ anatomischen Karten. Im Gegensatz zu diesen beruht sie jedoch auf der statistischen histologischen Untersuchung von zehn Gehirnen und liegt zudem im dreidimensionalen Referenzgehirn vor, wodurch sie einen idealen Bezugspunkt für die Zuordnung funktioneller Bildgebungsdaten darstellt.

2.1.5 Volumetrische Analyse

Die Volumina der kartierten Areale wurden anhand von Flächenmessungen auf den digitalisierten histologischen Koronarschnitten bestimmt. Dazu wurde folgende Formel verwendet:

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

Darin ist V das zu berechnende Volumen, s die Anzahl an Schnitten von einem verwendeten Schnitt zum nächsten (60 (s. o.)), T die Dicke eines Schnittes (20 μm), x und y die Breite und Höhe eines Pixels in den digitalisierten Schnitten (jeweils 21,16 μm), $\sum A_i$ die Summe der in Pixeln gemessenen Flächen in allen i verwendeten Schnitten und F der Schrumpfungsfaktor des jeweiligen Gehirns. Der Schrumpfungsfaktor gleichte dabei die durch den Dehydratationsprozess und die Einbettung in Paraffin entstehende, unvermeidbare Schrumpfung des Hirngewebes aus. Er wurde als das Verhältnis zwischen dem nativen Hirnvolumen vor und nach der histologischen Verarbeitung bestimmt (Amunts et al., 2005).

Die berechneten Volumina wurden mittels einer Varianzanalyse mit Messwiederholungen (rm-ANOVA) auf arealspezifische, geschlechtsspezifische und interhemisphärische Unterschiede untersucht. Das verwendete Design umfasste *Hemisphäre* (links / rechts) und *Areal* (FG1 / FG2 (s. u.)) als Innersubjekt-Faktoren und *Geschlecht* (männlich / weiblich) als Zwischensubjekt-Faktor. Das Signifikanzniveau wurde auf $\alpha = 0,05$ festgelegt.

2.2 Rezeptorarchitektonik

2.2.1 Gewebegewinnung

Für die rezeptorautoradiografische Analyse wurden neun menschliche Hemisphären (fünf linke und vier rechte) von sechs unterschiedlichen post-mortem Gehirnen (drei männlich, drei weiblich) untersucht (siehe Tab. 2.2). Die Gehirne stammten wie bei der zytoarchitektonischen Analyse (vgl. Abschnitt 2.1) aus dem Körperspenderprogramm der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, waren jedoch nicht mit den zytoarchitektonisch untersuchten Gehirnen identisch. Bei den Körperspendern waren keine neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen bekannt. Um eine Bindung der Liganden an die unterschiedlichen Rezeptoren zu ermöglichen, bevor der Zellstoffwechsel vollständig zum Erliegen kam, wurde die post-mortem Zeit so kurz wie möglich gehalten. Nach der Entnahme der Gehirne aus dem Schädel wurden Hirnstamm und Kleinhirn entfernt und die beiden Großhirnhemisphären durch Schnitt durch das Corpus callosum voneinander getrennt.

Gehirn	Seite	Alter	Geschlecht	Todesursache	p.m.-Zeit
1	li.	77	weiblich	Koronare Herzkrankheit	10 Std.
2	re.	72	männlich	Kardialer Arrest	8 Std.
3	li. & re.	77	weiblich	Lungenödem	18 Std.
4	li.	78	männlich	Multiorganversagen	12 Std.
5	li. & re.	75	weiblich	Bronchialkarzinom	16 Std.
6	li. & re.	79	männlich	Chronische Herzinsuffizienz	12 Std.

Tabelle 2.2: Übersicht über die rezeptorautoradiografisch untersuchten post-mortem Gehirne

Jede Hemisphäre wurde koronar in fünf bzw. sechs etwa gleich große Scheiben geschnitten (vgl. Abb. 2.3 (a)). Zur Vermeidung von Gefrierartefakten wurden die Scheiben zunächst für zehn Minuten in flüssigem Isopentan bei ca. -50°C schockgefroren und anschließend bis zur weiteren Verarbeitung bei -70°C in luftdichten Plastikbeuteln verpackt in einer Tiefkühltruhe gelagert.

Am Abend vor der Erstellung der Schnittserien wurden die Hirnscheiben der Tiefkühltruhe entnommen und zum Antauen bei -20°C zwischengelagert. Zum Schneiden wurden die Scheiben mithilfe eines Gefrierklebers auf einem Kryostat-Mikrotom für große Schnitte (PolyCryocut, Reichert-Jung / Leica, Wien, Österreich) fixiert und bei ca. -20°C koronar in Serie geschnitten (Schnittdicke = $20\ \mu\text{m}$) (vgl. Abb. 2.3 (b)). Die Schnitte wurden unmittelbar auf vorgekühlte und mit Gelatine beschichtete Objektträger aufgeschmolzen, unter einem kalten Luftstrom vorgetrocknet und anschließend bei Raumtemperatur in einem mit Trockenperlen gefüllten, luftdichten Behälter über Nacht gelagert.

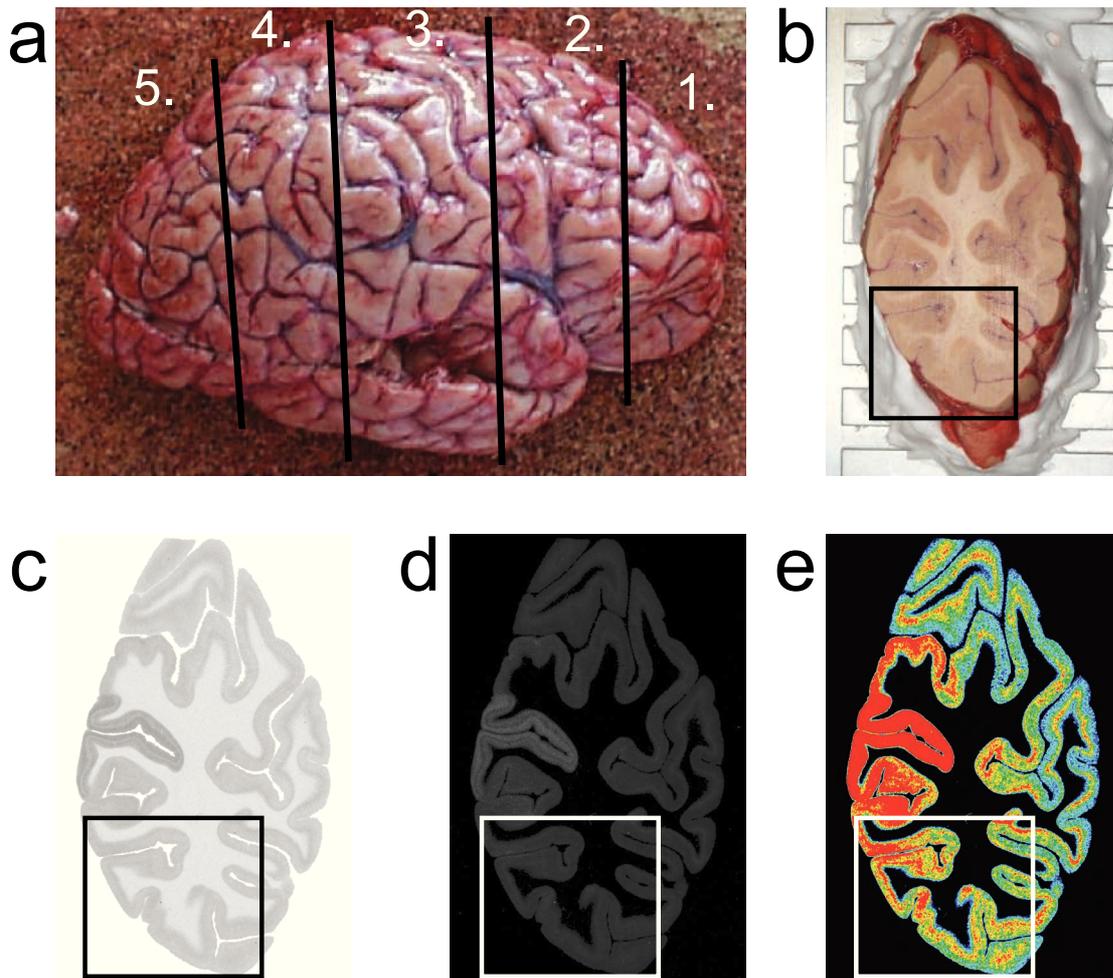


Abbildung 2.3: Erstellung der Rezeptorautoradiogramme. (a) Lateralansicht einer rechten Hemisphäre unmittelbar nach der Entnahme. Schwarze Linien markieren die Schnittpositionen für die Zerteilung in fünf Scheiben (*Nummern*). (b) Aufsicht von okzipital auf die tiefgefrorene 5. Hirnscheibe während der Verarbeitung im Kryostat-Mikrotom. Das Rechteck markiert die untersuchte Region of Interest (ROI) im Bereich des posterioren Gyrus fusiformis. (c) Digitalisiertes Autoradiogramm des M₂-Rezeptors nach Inkubation mit [³H]-Oxotremorin (vgl. Tab. 2.3). ROI wie in b. (d) Linearisiertes Autoradiogramm aus c. Gleiche ROI wie in b. (e) Pseudofarbkodiertes Autoradiogramm aus c. Gleiche ROI wie in b.

2.2.2 Inkubation mit Tritium-markierten Liganden

Zur weiteren Verarbeitung wurden die Schnittserien der Hirnscheiben in Gruppen (bzw. Schnittebenen) aufeinanderfolgender Schnitte aufgeteilt, in denen jeder Schnitt mit ei-

2 Material und Methoden

nem anderen radioaktiv markierten Liganden bzw. mit einem markierten Liganden und einem entsprechenden Kompetitor (s. u.) inkubiert wurde oder mittels der modifizierten Silberfärbung nach Merker (1983) auf Zellkörper bzw. mittels Färbung nach Gallyas (1979) auf Myelinscheiden angefärbt wurde. Für die quantitative in-vitro Rezeptorautoradiografie wurden die verschiedenen Rezeptorbindungsstellen mit Tritium (^3H) markierten Liganden inkubiert. Es wurden dabei folgende 15 Rezeptoren autoradiografisch erfasst: Glutamaterge (AMPA, Kainat und NMDA) mit [^3H]-AMPA, [^3H]-Kainat bzw. [^3H]-MK-801, GABAerge (GABA_A , GABA_B und die GABA_A -assoziierte Benzodiazepin-Bindungsstelle) mit [^3H]-Muscimol, [^3H]-CGP-5426 bzw. [^3H]-Flumazenil, cholinerge (nikotinisch, M_1 , M_2 und M_3) mit [^3H]-Epibatidin, [^3H]-Pirenzepin, [^3H]-Oxotremorin bzw. [^3H]-4-DAMP, adrenerge (α_1 und α_2) mit [^3H]-Prazosin bzw. [^3H]-RX-821002, serotoninerge (5-HT_{1A} und 5-HT_2) mit [^3H]-8-OH-DPAT bzw. [^3H]-Ketanserin und dopaminerge Rezeptoren (D_1) mit [^3H]-SCH-23390. Die Inkubation der Hirnschnitte erfolgte anhand standardisierter Protokolle (Zilles u. Palomero-Gallagher, 2001; Zilles et al., 2002a, 2004) und setzte sich aus drei Teilschritten zusammen: Vorinkubation, Hauptinkubation und Waschvorgang. Eine Übersicht gibt Tabelle 2.3.

Die Vorinkubation diente dazu, die noch an die Rezeptoren gebundenen endogenen Substanzen aus dem Gewebe auszuwaschen, um die entsprechenden Bindungsstellen für die [^3H]-Liganden freizugeben. Dazu wurden je nach Ligand ein spezieller Puffer und unterschiedliche Zeiten und Temperaturen verwendet (vgl. Tab. 2.3).

In der folgenden Hauptinkubation wurden die Schnitte mit dem jeweiligen Tritiummarkierten Liganden versetzt. Da die Liganden nicht nur an ihren spezifischen Rezeptor, sondern stets auch an unspezifische Bindungsstellen binden, wurde das Ausmaß dieser unspezifischen Bindung in drei Gruppen pro Scheibe bestimmt. Dazu wurde in diesen Gruppen die doppelte Anzahl an Schnitten angefertigt und für jeden Liganden der jeweils benachbarte Schnitt sowohl mit dem [^3H]-markierten Liganden, als auch mit einem entsprechenden Kompetitor, welcher mit hoher Affinität um die gleiche spezifische Bindungsstelle konkurriert, versetzt. Für den jeweiligen Kompetitor wurde dabei im Vergleich zum markierten Liganden eine 1.000- bis 10.000-fache Konzentration verwendet (vgl. Tab. 2.3), um das Bindungsgleichgewicht zugunsten des Kompetitors zu verschieben. Durch diese Blockade der spezifischen Bindungsstellen markierte der Ligand nur noch die unspezifischen Bindungsstellen. Durch Subtraktion der gemessenen Werte für diese unspezifische Bindung von denen der Gesamtbindung in den benachbarten Schnitten konnte schließlich die spezifische Bindung eines Liganden ermittelt werden.

Zuletzt wurden die Schnitte mit einem weiteren Puffer und anschließend mit Aqua bidestillata gewaschen, um überschüssige ungebundene Liganden und Puffersalze von den Schnitten zu entfernen. Die mit AMPA bzw. Kainat inkubierten Schnitte wurden statt der Waschung mit Aqua bidestillata mittels Aceton / Glutaraldehyd-Lösung fixiert.

2.2.3 Erstellung der Autoradiogramme und Digitalisierung

Die inkubierten Schnitte wurden zusammen mit Eichstandards (Microscales, Amersham, Braunschweig) bei 4°C auf β -strahlungsempfindlichen Filmen (Hyperfilm, Amersham, Braunschweig bzw. BioMax MR Film, Eastman Kodak, New York) exponiert. Die Expo-

2.2 Rezeptorarchitektonik

Transmitter-system	Rezeptor	Ligand	Pharma-kologie	Kompetitor	Inkubationspuffer	Vor-inkubation	Haupt-inkubation	Wasch-vorgang
Glutamaterg	AMPA	[³ H]-AMPA (10,0 nM)	Agonist	Quisqualat (10 µM)	50 mM Tris-Acetat (pH 7,2) [+ 100 mM KSCN]*	3 x 10 min, 4°C	45 min, 4°C	4 x 4 s, 4°C Fixierung
	Kainat	[³ H]-Kainat (9,4 nM)	Agonist	SYM 2081 (100 µM)	50 mM Tris-Acetat (pH 7,1) [+ 10 mM Ca-Acetat]*	3 x 10 min, 4°C	45 min, 4°C	3 x 4 s, 4°C Fixierung
	NMDA	[³ H]-MK-801 (3,3 nM)	Antagonist	(+)-MK-801 (100 µM)	50 mM Tris-HCl (pH 7,2) [+ 30 µM Glycin + 50 µM Spermidin]*	15 min, 22°C	60 min, 22°C	2 x 5 min, 4°C
GABAerg	GABA _A	[³ H]-Muscimol (7,7 nM)	Agonist	GABA (10 µM)	50 mM Tris-Citrat (pH 7,0)	3x5 min, 4°C	40 min, 4°C	3 x 3 s, 4°C
	GABA _B	[³ H]-CGP 54626 (2,0 nM)	Antagonist	CGP 55845 (100 µM)	50 mM Tris-HCl (pH 7,2) + 2,5 mM CaCl ₂	3x5 min, 4°C	60 min, 4°C	3 x 2 s, 4°C
Cholinerg	Benzodiazepin	[³ H]-Flumazenil (1,0 nM)	Kompetitiver Antagonist	Clonazepam (2 µM)	170 mM Tris-HCl (pH 7,4)	15 min, 4°C	60 min, 4°C	2 x 1 min, 4°C
	Nikotin	[³ H]-(-)-Epibatidin (0,5 nM)	Agonist	(-)-Nikotin-Hydrogentartrat (100 µM)	15 mM HEPES (pH 7,5) + 120 mM NaCl + 5,4 mM KCl + 0,8 mM MgCl ₂ + 1,8 mM CaCl ₂	20 min, 22°C	90 min, 22°C	5 min, 4°C
	M ₁	[³ H]-Pirenzepin (1,0 nM)	Antagonist	Pirenzepin (2 µM)	Mod. Krebs-Ringer (pH 7,4)	20 min, 22°C	60 min, 22°C	2 x 1 min, 4°C
Adrenerg	M ₂	[³ H]-Oxotremorin-M (1,7 nM)	Agonist	Carbachol (10 µM)	20 mM HEPES-Tris (pH 7,5) + 10 mM MgCl ₂ + 300 nM Pirenzepin	20 min, 22°C	60 min, 22°C	2 x 2 min, 4°C
	M ₃	[³ H]-4-DAMP (1,0 nM)	Antagonist	Atropinsulfat (100 µM)	50 mM Tris-HCl (pH 7,4) + 1 mM EDTA + 0,1 mM PSMF	15 min, 22°C	45 min, 22°C	3 x 4 min, 4°C
	α ₁	[³ H]-Prazosin (0,2 nM)	Antagonist	Phentolamin-Mesylat (10 µM)	50 mM Na/K-Phosphat Puffer (pH 7,4)	15 min, 22°C	60 min, 22°C	2 x 5 min, 4°C
Serotoniner	α ₂	[³ H]-RX-821002 (1,4 nM)	Antagonist	Phentolamin-Mesylat (10 µM)	50 mM Tris-HCl (pH 7,7) + 100 µM MnCl ₂	30 min, 22°C	30 min, 22°C	5 min, 4°C
	5-HT _{1A}	[³ H]-8-OH-DPAT (1,0 nM)	Agonist	5-Hydroxytryptamin (1 µM)	170 mM Tris-HCl (pH 7,4) [+ 4 mM CaCl ₂ + 0,01% Ascorbat]*	30 min, 22°C	60 min, 22°C	5 min, 4°C
	5-HT ₂	[³ H]-Ketanserin (1,14 nM)	Antagonist	Mianserin (10 µM)	170 mM Tris-HCl (pH 7,7)	30 min, 22°C	120 min, 22°C	2 x 10 min, 4°C
Dopaminerg	D ₁	[³ H]-SCH-23390 (1,67 nM)	Antagonist	SKF 83566 (1 µM)	50 mM Tris-HCl (pH 7,4) + 120 mM NaCl + 5 mM KCl + 2 mM CaCl ₂ + 1 mM MgCl ₂	20 min, 22°C	90 min, 22°C	2 x 20 min, 4°C

Tabelle 2.3: Übersicht über die für die Rezeptorautoradiografie verwendeten Liganden. Mit (*) markierte Substanzen wurden nur im Hauptinkubationspuffer verwendet.

2 Material und Methoden

sitionsdauer lag je nach verwendetem Liganden zwischen 8 und 15 Wochen. Anschließend wurden die Filme entwickelt, fixiert und luftgetrocknet. Auf den so entstandenen Autoradiogrammen war die Schwärzung umso stärker, je höher die Rezeptordichte an der entsprechenden Stelle des Schnittes war. Letzere konnte mithilfe der bekannten Tritiumkonzentrationen auf den koexponierten Eichstandards densitometrisch ermittelt werden (Zilles u. Schleicher, 1995).

Zur quantitativen Bestimmung der Rezeptordichten wurden die Autoradiogramme zunächst mithilfe einer über einem Leuchtpult angebrachten CCD-Kamera (Sony/Japan, 1924×1450 Pixel, $27,2 \mu\text{m}/\text{Pixel}$, 256 Graustufen) digitalisiert (Abb. 2.3 (c)). Anhand der Grauwerte der Eichstandards wurde für jeden Film eine nichtlineare Transformationskurve erstellt, aus der sich das Verhältnis zwischen Grauwert und Rezeptorkonzentration berechnen ließ. Mithilfe dieser Umrechnung wurden die Autoradiogramme linearisiert, das heißt, es wurden Bilder erzeugt, in denen ein linearer Zusammenhang zwischen Grauwert und zugehöriger Rezeptorkonzentration bestand (Abb. 2.3 (d)). Abschließend wurden die errechneten Rezeptorkonzentrationen anhand folgender Formel auf Sättigungsbedingungen korrigiert (Schleicher u. Zilles, 1988; Zilles u. Schleicher, 1995):

$$C_{KB} = \frac{C_B \times (K_D + L)}{L}$$

Hierin ist C_{KB} die korrigierte Rezeptorkonzentration, C_B die unkorrigierte Rezeptorkonzentration unter Inkubationsbedingungen, K_D die Dissoziationskonstante entsprechend dem Massenwirkungsgesetz und L die für die Inkubation verwendete Konzentration der Liganden.

Zur besseren Visualisierung der Rezeptordichte-Verteilung entlang des Kortex wurden die Autoradiogramme linear kontrastverstärkt und anschließend pseudo-farbkodiert (Abb. 2.3 (e)). Dazu wurden die Grauwerte aus dem digitalisierten Bild eliminiert, die keine oder nur geringe Bedeutung für die Markierung des Kortex hatten (z. B. Grauwerte des Hintergrunds oder in der weißen Substanz), und die verbleibenden Grauwerte durch lineare Interpolation auf 8 bit Farbtiefe (256 Grauwerte) gespreizt. Anschließend wurden die Grauwerte mit einer diskreten spektralen Farbskala von blau für schwache Konzentrationen bis rot für hohe Konzentrationen farbkodiert, wobei die Farbskala für jede untersuchte Hemisphäre und jeden Rezeptor individuell angefertigt wurde.

Weitere Details zum Verfahren der quantitativen in-vitro Rezeptorautoradiografie finden sich in Zilles et al. (2002b).

2.2.4 Bestimmung mittlerer und laminärer Dichten

Zur rezeptorarchitektonischen Charakterisierung der in der zytoarchitektonischen Analyse abgegrenzten kortikalen Arealen wurden mittlere Rezeptordichten über die gesamte Kortexdicke sowie für jede einzelne Lamina extrahiert. Dazu wurden die Areale durch visuelle Inspektion am Mikroskop anhand ihrer zytoarchitektonischen Charakteristika (vgl. Abschn. 3.1) in den histologisch gefärbten Schnitten (s. o.) der für die Rezeptorautoradiografie verwendeten neun Hemisphären identifiziert. Anschließend wurden pro Areal und Hemisphäre drei repräsentative Stellen ausgewählt, an denen der Kortex mög-

lichst orthogonal geschnitten war und keine Artefakte aufwies. An den entsprechenden Stellen der linearisierten Autoradiogramme, die aus der gleichen Schnittebene wie der jeweilige histologische Schnitt stammten, wurden interaktiv Konturlinien definiert und Dichteprofile extrahiert. Dazu wurde das gleiche Verfahren wie für die zytoarchitektonische Analyse verwendet (vgl. Abschn. 2.1). An jeder Messtelle wurde die mittlere Dichte aus 15–20 aufeinanderfolgenden Profilen bestimmt und aus den drei Messwerten pro Areal, Hemisphäre und Transmitterrezeptor Gesamtmittelwerte errechnet.

Zur Bestimmung der laminären Dichten wurde an jeder Messtelle die Schichtdicke der Laminae I–VI relativ zur gesamten Kortexdicke in den zytoarchitektonischen Schnitten bestimmt. Für Lamina III wurde dabei weiterhin die Sublamina IIIc von den Sublaminae IIIa / IIIb unterschieden. Durch diese Unterteilung ließen sich Anfangs- und Endpunkte in den extrahierten Profilen bestimmen, auf deren Grundlage mittlere Dichten aus den einzelnen Laminae bestimmt werden konnten. Dabei wurden genau wie für die gesamte Kortexdicke und unter Verwendung der jeweils gleichen drei Messtellen für jede Lamina Gesamtmittelwerte pro Areal, Hemisphäre und Transmitterrezeptor ermittelt. Aufgrund der an der pialen Oberfläche vermehrt auftretenden Präparationsartefakte wurden die gemessenen Werte von Lamina I nicht für die weitere Analyse verwendet.

2.2.5 Rezeptor-Fingerprints

Die rezeptorarchitektonischen Charakteristika der untersuchten Areale wurden mithilfe sogenannter Rezeptor-Fingerprints veranschaulicht. Dazu wurden für jedes Areal die mittleren Dichten der 15 Rezeptoren über alle neun Hemisphären gemittelt, in ein Polar-Koordinatensystem aufgetragen und die Konzentrationswerte der verschiedenen Rezeptoren durch Linien verbunden. Durch die Verwendung eines einheitlichen Koordinatensystems konnten die Fingerprints verschiedener kortikaler Areale anhand ihrer Form und Größe miteinander verglichen werden, um gegebenenfalls Assoziationen zwischen Arealen zu erkennen. Ähnlichkeiten in den Fingerprints verschiedener Areale lassen dabei auf Ähnlichkeiten in ihren funktionellen Eigenschaften und ihrer Verarbeitung schließen (Zilles et al., 2002b; Zilles u. Amunts, 2009).

Für die Darstellung der laminären Dichten wurde ebenfalls eine Repräsentation in Polar-Koordinatendiagrammen gewählt. Hierbei wurde jedoch für jeden Rezeptor ein eigenes Diagramm erstellt, in dem die über alle neun Hemisphären gemittelten laminären Dichten nach Lamina getrennt aufgetragen und durch Linien miteinander verbunden wurden.

2.2.6 Statistische Analyse

Neben der qualitativen Bewertung der rezeptorarchitektonischen Ähnlichkeit zwischen den Arealen durch die Rezeptor-Fingerprints wurden die gemessenen Werte auch quantitativ statistisch auf Unterschiede hin untersucht. Dazu wurde eine Varianzanalyse (ANOVA) auf den Mittelwerten der Rezeptordichten in den einzelnen Hemisphären durchgeführt, wobei „Region“ (FG1 / FG2 (s. u.)) und „Rezeptor“ (die 15 untersuchten Rezeptoren (s. o.)) die Faktoren der Analyse darstellten. Das Signifikanzniveau wurde auf

2 Material und Methoden

$\alpha = 0,05$ festgelegt. Um weiterhin zu erfassen, für welche Rezeptoren signifikante Unterschiede zwischen den beiden Arealen vorlagen, wurden bei positivem Ausgang der Varianzanalyse für jeden untersuchten Rezeptor *post-hoc*-Tests in Form von zweiseitigen T-Tests für gepaarte Stichproben zwischen den Rezeptordichten von FG1 und FG2 durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde ebenfalls mit $\alpha = 0,05$ gewählt. Auf eine Korrektur für multiple Vergleiche wurde verzichtet, da durch die zuvor vollzogene Varianzanalyse bereits das grundsätzliche Vorliegen von Unterschieden nachgewiesen wurde.

Um die Laminae zu identifizieren, welche am meisten zur rezeptorarchitektonischen Unterscheidung der identifizierten Areale beitrugen, wurde eine Distanzanalyse auf den gemessenen laminären Dichten durchgeführt. Hierfür wurde für jede kortikale Schicht und jedes der beiden Areale ein Vektor aus den 15 Mittelwerten der in dieser Schicht gemessenen Rezeptordichten erstellt. Auf diesen Vektoren wurden paarweise euklidische Distanzen zwischen FG1 und FG2 bestimmt. Die Laminae, bei denen die Distanz zwischen den Vektoren von FG1 und FG2 größer oder gleich dem Median aller Distanzen war, wurden als relevant erachtet.

Zum Vergleich der Rezeptor-Fingerprints der untersuchten Areale mit denen anderer kortikaler Areale wurde eine Clusteranalyse durchgeführt. Dazu wurden mittlere Rezeptordichten von insgesamt elf weiteren Arealen in acht der neun Hemisphären bestimmt. Zur Bildung der Eingangsvariablen wurde für jedes Areal ein 15-dimensionaler Vektor erstellt, der aus den über die acht Hemisphären gemittelten mittleren Dichten jedes untersuchten Rezeptors bestand und somit dem Rezeptor-Fingerprint entsprach. Um Unterschiede in der relativen Konzentrationshöhe zwischen den verschiedenen Rezeptoren auszugleichen, wurden die Werte in den Vektoren durch Transformation in z -Werte normiert, sodass jeder Rezeptor die gleiche Gewichtung auf den Vektor hatte. Es wurden insgesamt zwei Analysen durchgeführt. Die erste Analyse sollte klären, welchem funktionellen System die kartierten Areale zugeordnet werden können. Als Vergleichsareale dienten die primär und sekundär visuellen Areale hOc1 und hOc2 (Amunts et al., 2000), die tertiären visuellen Areale hOc3v und hOc4v (Rottschy et al., 2007), die primär und sekundär auditorischen Areale Te1 und Te2 (Morosan et al., 2001), die primär somatosensorischen Areale 1 und 3b (Geyer et al., 1999) sowie das primär motorische Areal 4 (Geyer, 2004). Es wurden euklidische Distanzen zwischen den Vektoren der verschiedenen Areale gebildet und eine hierarchische Clusteranalyse unter Verwendung des Ward-Linkage Verfahrens durchgeführt. In der zweiten Analyse sollte geklärt werden, ob die Rezeptorverteilungen der beiden kartierten Areale eher denen von frühen visuellen Arealen entsprechen oder mehr denen von höherhierarchischen, assoziativen Arealen. Dazu wurden als Vertreter der frühen visuellen Areale erneut die Gebiete hOc1, hOc2, hOc3v und hOc4v als Vergleichsregionen verwendet und als Vertreter der in die höhere visuelle Verarbeitung involvierten, assoziativen Areale das Gebiet PGp des inferioren parietalen Kortex (Caspers et al., 2006, 2008, 2012d) sowie Area 7A des oberen parietalen Kortex (Scheperjans et al., 2005, 2008b,a). Auch für diese Gruppe von Arealen wurde eine hierarchische Clusteranalyse mittels euklidischer Distanzen zwischen den z -transformierten Mittelwerts-Vektoren und mit dem Ward-Linkage Verfahren vollzogen. Zusätzlich wurde bei dieser Gruppe eine multidimensionale Skalierung durchgeführt, wobei ebenfalls das

euklidische Distanzmaß zur Verwendung kam. Durch dieses Verfahren wurden die Arealen anhand ihrer Vektoren so im zweidimensionalen Raum platziert, dass diese Anordnung möglichst gut die Distanzverhältnisse der 15-dimensionalen Mittelwerts-Vektoren widerspiegelt, wodurch wiederum Rückschlüsse auf Ähnlichkeiten bzw. Unähnlichkeiten in der Rezeptorverteilung gezogen werden konnten.

2.3 Funktionelle Meta-Analyse

2.3.1 Definition von Seed-Regions

Zur weiteren funktionellen Charakterisierung der zytoarchitektonisch abgegrenzten Gebiete wurden funktionelle Bildgebungsstudien, welche in den Arealen Aktivierungen zeigten, hinsichtlich ihrer verwendeten Paradigmen und behavioralen Kategorien meta-analytisch untersucht. Als Basis für diese Analyse dienten die in der zytoarchitektonischen Analyse (Abschn. 2.1) generierten Maximum Probability Maps (MPM's), welche für jede Stelle des Gehirns das wahrscheinlichste zytoarchitektonische Areal angeben. Auf Grundlage dieser Karten wurden disjunkte Ausgangs-Regionen (Seed-Regions) nach Areal und Seite getrennt definiert, um einerseits funktionelle Unterschiede zwischen den Arealen und andererseits auch Lateralisierungseffekte erfassen zu können. Entsprechend den Ergebnissen der zytoarchitektonischen Untersuchung (Abschn. 3.1) ergaben sich vier Seed-Regions (FG1 links, FG1 rechts, FG2 links, FG2 rechts).

2.3.2 Zusammenstellung funktioneller Bildgebungsstudien

Die in die Meta-Analyse einbezogenen funktionellen Bildgebungsstudien wurden aus der Datenbank *BrainMap*¹ (Fox u. Lancaster, 2002; Laird et al., 2005, 2009) erhoben. BrainMap ist eine frei zugängliche Datenbank des Research Imaging Institutes am University of Texas Health Science Center San Antonio (UTHSCSA), die Ergebnisse von publizierten funktionellen und strukturellen Bildgebungsexperimenten anhand ihrer Repräsentationen als dreidimensionale Koordinaten im Referenzraum (MNI bzw. Talairach) archiviert. Neben den Aktivierungs-Koordinaten sind in BrainMap zu jedem Experiment außerdem Meta-Daten, wie die Anzahl teilnehmender Probanden oder eine Kategorisierung bezüglich verschiedener Modalitäten (Fox et al., 2005b), abrufbar. Zum Zeitpunkt des Abrufs waren in der BrainMap Datenbank Daten von über 10.000 Experimenten verfügbar. Für die Meta-Analyse wurden fMRT und PET Studien einbezogen, die ausschließlich gesunde Probanden einschlossen und keine Alters-, Geschlechts-, Händigkeit- oder Trainings-Effekte untersuchten. Für jede der vier definierten Seed-Regionen wurden diejenigen Experimente aus der Datenbank ausgewählt, welche wenigstens einen Aktivierungsfokus innerhalb der jeweiligen Region aufwiesen. Auf diese Weise wurden insgesamt 470 Experimente zusammengestellt. In FG1 aktivierten insgesamt 221 Experimente, wobei 130 der linken und 118 der rechten Hemisphäre zugeordnet wurden. In FG2 zeigten 352 Experimente wenigstens eine Aktivierung, davon 246 auf der linken und 160 auf der

¹<http://www.brainmap.org>

rechten Seite. Die Tatsache, dass die Summe der Experimente beider Seiten größer ist als die angegebene Gesamtzahl an Experimenten für ein Gebiet, ist dadurch zu erklären, dass einige Experimente sowohl in der rechten, als auch in der linken Hemisphäre eine Aktivierung zeigten und dementsprechend beiden Seiten zugeordnet werden konnten, in der Gesamtzahl jedoch nur einmal auftauchten. Äquivalent gilt dies für die Summe der Experimente beider Areale und für die totale Anzahl an Experimenten.

2.3.3 Erstellung eines funktionellen Profils

Für die Erstellung eines funktionellen Profils der untersuchten Seed-Regionen wurden die in BrainMap für jedes Experiment abgelegten Meta-Daten *Behavioural Domains* („Behaviorale Domänen“) und *Paradigm Classes* („Paradigma Klassen“) ausgewertet. Diese Meta-Daten stellen Klassifikationssysteme entsprechend einer von BrainMap entwickelten Taxonomie dar, wobei jedes Experiment einer oder mehreren Klassen in diesen Systemen zugeordnet wurde (Fox et al., 2005b; Laird et al., 2005). Behavioural Domains repräsentieren dabei die mentalen Prozesse, welche während eines Experiments beansprucht werden, und sind in BrainMap zur Zeit in fünf Hauptkategorien (*Action*, *Cognition*, *Emotion*, *Interoception*, *Perception*) und ihre Unterkategorien klassifiziert. Die Paradigm Classes kategorisieren die Aufgaben, die in einem Experiment gestellt wurden.

Für jede Seed-Region wurde die Häufigkeit der einzelnen Behavioural Domains und Paradigm Classes erfasst und mit den Verteilungen dieser Kategorien über die gesamte BrainMap Datenbank verglichen (Eickhoff et al., 2010). Dazu wurde für jede Kategorie und Sub-Kategorie die Anzahl der Aktivierungsfoki erfasst, die in der Seed-Region tatsächlich beobachtet wurde, und der Anzahl an Foki gegenübergestellt, welche aufgrund der Gesamthäufigkeit dieser Kategorie innerhalb der Datenbank in dem jeweiligen Seed zu erwarten wäre. Mithilfe eines Binomialtests wurde ermittelt, ob eine Kategorie im Vergleich zur Gesamtverteilung überrepräsentiert war (Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$). Zur Veranschaulichung wurde die Anzahl gefundener Foki von signifikant überrepräsentierten Kategorien zusammen mit der entsprechenden zu erwartenden Anzahl an Foki in einem Balkendiagramm aufgetragen.

2.4 Meta-analytische Konnektivitätsmodellierung

2.4.1 Zusammenstellung der Daten

Zur Beurteilung der funktionellen Konnektivität (Friston, 1994) der zytoarchitektonischen Areale wurde eine meta-analytische Konnektivitätsmodellierung (meta-analytic connectivity modeling (MACM)) (Robinson et al., 2010) durchgeführt. Die Idee hinter MACM ist es, von den Experimenten, die in einer Ausgangsregion Aktivierung zeigen, alle berichteten Aktivierungsfoki zu betrachten und zu analysieren, in welchen Hirnregionen diese Foki konvergieren. Die indentifizierten Regionen entsprechen Gebieten, die häufig mit der Ausgangsregion koaktiviert sind und können entsprechend als funktionelle Verbindungen interpretiert werden.

Für die MACM-Analyse wurden die gleichen vier Seed-Regions wie für die funktionelle Meta-Analyse verwendet (s. Abschn. 2.3). Zusätzlich zu diesen nach Areal und Hemisphäre getrennten Seed-Regions wurde pro Areal eine weitere Seed-Region definiert, welche die bilateralen Anteile des Areals enthielt. Dazu wurden die jeweils linke und rechte Seed-Region kombiniert. Für die sechs Seed-Regions (FG1 links, FG1 rechts, FG1 bilateral, FG2 links, FG2 rechts, FG2 bilateral) wurden ebenfalls, wie bei der funktionellen Meta-Analyse (s. Abschn. 2.3), jeweils alle Experimente aus der BrainMap Datenbank identifiziert, welche wenigstens einen Aktivierungsfokus innerhalb der Seed-Region aufzeigten. Zu den identifizierten Experimenten wurden anschließend die Koordinaten aller Aktivierungsfoki, die für das jeweilige Experiment berichtet wurden, aus der Datenbank geladen.

2.4.2 Activation Likelihood Estimation von Koaktivierungsfoki

Die Konvergenz der gesammelten Aktivierungsfoki wurde für jede Seed-Region mithilfe des modifizierten *Activation Likelihood Estimation (ALE)*-Algorithmus (Eickhoff et al., 2009; Turkeltaub et al., 2012; Eickhoff et al., 2012) analysiert. Dabei wurde jeder Fokus als eine dreidimensionale Gauß-Verteilung modelliert, um die durch unterschiedliche Normalisierungstechniken und interindividuelle Variabilität bedingte räumliche Unsicherheit zu repräsentieren (Turkeltaub et al., 2002). Die Ausdehnung der einzelnen Gauß-Verteilungen wurde dabei anhand empirischer Schätzungen und abhängig von der Anzahl der an der jeweiligen Studie teilnehmenden Probanden bestimmt (Eickhoff et al., 2009). Für jedes Experiment wurden sogenannte *Modeled Activation maps (MA-maps)* berechnet, indem die Gauß-Verteilungen der aus dem jeweiligen Experiment stammenden Foki kombiniert wurden (Turkeltaub et al., 2012) und die entstehenden Wahrscheinlichkeitswerte auf die graue Substanz des Gehirns maskiert wurden. Durch voxelweise Vereinigung der MA-maps aller zugrunde liegender Experimente wurden ALE-Karten für jede Seed-Region generiert. In diesen Karten ist für jeden Voxel des Referenzgehirns ein ALE-Wert abgelegt, der anzeigt, wie wahrscheinlich das Auftreten wenigstens eines Aktivierungsfokus an dieser Stelle ist. Um tatsächliche Konvergenzeffekte von zufälligen Anhäufungen unterscheiden zu können, wurden die ALE-Karten mittels eines Permutationstests statistisch getestet. Für die Generierung der entsprechenden Nullverteilung wurde aus jeder MA-map, welche zu einer ALE-Karte beigetragen hatte, ein zufälliger Voxel der grauen Substanz ausgewählt und anschließend durch Vereinigung der in diesen Voxeln abgelegten Wahrscheinlichkeitswerte ein räumlich unabhängiger ALE-Wert generiert (Eickhoff et al., 2009, 2012). Dieses Verfahren wurde 10^{11} mal wiederholt und die tatsächlich beobachteten Werte aus den ALE-Karten gegen die Verteilung der sich ergebenden ALE-Werte unter Annahme der Nullhypothese getestet. Die entsprechenden p -Werte der Karten wurden anschließend für multiple Vergleiche auf Gruppenebene korrigiert, auf $p < 0,05$ begrenzt und zur Visualisierung in z -Werte transformiert.

In den so entstandenen Konnektivitätskarten entsprachen Voxel mit signifikanten ALE-Werten den Regionen, die mit der Seed-Region koaktiviert waren und entsprechend funktionelle Konnektivität mit ihr aufwiesen.

2.4.3 Kombination der Konnektivitätskarten

Um Gemeinsamkeiten und Unterschiede in den Konnektivitätskarten der einzelnen Seed-Regionen aufzudecken, wurden Konjunktions- und Differenz-Analysen durchgeführt. Die Konjunktion von zwei ALE-Karten wurde unter Verwendung der Minimum-Statistik (Nichols et al., 2005) berechnet, wodurch die Schnittmenge der auf Gruppenebene korrigierten ALE-Karten gebildet wurde (Caspers et al., 2010). Die Voxel in der entstehenden Konjunktionskarte zeigten an, ob signifikante ALE-Werte sowohl in der einen, als auch in der anderen zugrunde liegenden Karte vorlagen und gaben somit die Regionen an, die sowohl mit der einen, als auch mit der anderen Seed-Region funktionell verbunden waren.

Differenzkarten zeigen an, in welchen Regionen eine Seed-Region signifikant stärkere Konnektivität als die andere aufweist. Sie wurden berechnet, indem die z -Werte der zugrunde liegenden Konnektivitätskarten voxelweise voneinander subtrahiert wurden. Zur Bestimmung signifikanter Differenzwerte wurde eine Nullverteilung generiert, indem die Experimente der beiden ursprünglichen Karten zufällig auf zwei ALE-Karten aufgeteilt wurden und eine Differenzkarte dieser zufälligen Karten berechnet wurde (Eickhoff et al., 2011). Das Signifikanzniveau war dabei $\alpha = 0,001$. Damit in den Voxeln, die in der zugrunde liegenden ALE-Karte, von der subtrahiert wurde, keine signifikanten ALE-Werte aufwiesen, auch keine signifikanten ALE-Werte in der resultierenden Differenzkarte angezeigt wurden, wurde die Differenzkarte mit dem Haupteffekt der entsprechenden ALE-Karte maskiert.

Es wurden Konnektivitäts- und Differenzkarten zwischen den Karten der beiden bilateralen Seed-Regions berechnet, um grundlegende Ähnlichkeiten und Unterschiede zwischen den beiden untersuchten zytoarchitektonischen Arealen zu erkennen. Um Lateralisierungseffekte in der Konnektivität zu untersuchen, wurden außerdem für beide Areale Differenzkarten der jeweils linken gegen die rechte Seed-Region und umgekehrt generiert.

Für die Auswertung wurden nur Regionen mit wenigstens 20 zusammenhängenden Voxeln beachtet. Zur genauen anatomischen Lokalisierung der in den entstandenen Karten angezeigten Regionen wurde die SPM Anatomy Toolbox² (Eickhoff et al., 2005b, 2007) verwendet, die eine integrierte Möglichkeit bietet, funktionelle Aktivierungen anhand makroanatomischer Landmarken zuzuordnen und mit den existierenden zytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarten des Jülich-Düsseldorf zytoarchitektonischen Atlas (Zilles u. Amunts, 2010) zu überlagern.

2.5 Pattern-Mining der Konnektivität

2.5.1 Allgemeine Beschreibung und Zusammenstellung der Daten

Durch die meta-analytische Konnektivitätsmodellierung konnten die Hirnregionen identifiziert werden, die mit den kartierten Arealen funktionelle Konnektivität aufwiesen. Zusätzlich zu dieser Information stellte sich jedoch die Frage, an welchen Netzen und Sub-

²http://www.fz-juelich.de/inm/inm-1/spm_anatomy_toolbox

Netzwerken die kartierten Areale besonders häufig teilnahmen. Dazu wurde im Rahmen dieser Arbeit ein neuartiges Verfahren zum Auffinden häufiger Aktivierungsmuster in Neurobildgebungsstudien entwickelt, welches mit dem Namen *PaMiNI* (*Pattern Mining in NeuroImaging*) bezeichnet wurde (Caspers et al., 2012a,b).

Das Verfahren ist in der Lage, aus einem Satz von Neurobildgebungsexperimenten häufig auftretende Muster von Aktivierungen anhand der übermittelten Maxima-Koordinaten im dreidimensionalen Referenzraum zu berechnen. Die Verarbeitung erfolgt dabei in zwei Schritten, welche beide auf etablierte Data-Mining Techniken zurückgreifen: Im ersten Schritt werden die zugrunde liegenden Hirnregionen mit Hilfe des aus dem Bereich der Clusteranalyse stammenden Verfahrens *Gaussian mixture modeling* modelliert. Im zweiten Schritt werden die Eingabe-Koordinaten den modellierten Regionen zugeordnet und mittels eines aus der Assoziationsanalyse abgeleiteten Algorithmus werden häufige Muster in den zugrunde liegenden Experimenten ermittelt.

Zur Analyse mit PaMiNI wurden die gleichen Experimente aus der BrainMap-Datenbank wie bei der Meta-Analytischen Konnektivitätsmodellierung (s. Abschn. 2.4) verwendet. Es wurden hierbei jedoch nur die beiden Datensätze der bilateralen Seed-Regions benutzt.

2.5.2 Modellierung der zugrunde liegenden Hirnregionen

Für die Modellierung der zugrunde liegenden Hirnregionen wurden zunächst in jedem Datensatz alle berichteten Aktivierungsfoki aus allen Experimenten gesammelt. Die Aktivierungsfoki lagen als dreidimensionale Raumkoordinaten, also als Triplet der x -, y - und z -Komponenten, im MNI-Referenzraum vor. Anschließend wurde das zu den probabilistischen Clusteranalyse-Verfahren zählende *Gaussian mixture modeling* („Gauß’sche Mischmodellierung“) (vgl. Gan et al., 2007, Kap. 14) auf diese Koordinaten angewandt (Caspers et al., 2012a). Dabei wurden K_{opt} dreidimensionale Gauß-Verteilungen so an die vorhandenen Daten modelliert, dass sie gemeinsam die Datenpunkte möglichst gut repräsentierten. Genauer gesagt wurde jede Koordinate als zufällig ausgewählte Instanz behandelt, die aus einer Mischung aus K_{opt} dreidimensionalen Gauß-Verteilungen entstammt. Die Wahrscheinlichkeitsdichtefunktion für den Ursprung einer Koordinate C_i aus einer solchen Mischung konnte formalisiert werden mit

$$f(C_i) = \sum_{k=1}^{K_{\text{opt}}} p_k \cdot \Phi(C_i | \mu_k, \Sigma_k)$$

Darin spezifiziert p_k den Anteil einer Verteilung k an der gesamten Mischung, wobei $0 < p_k < 1$ und $\sum_{k=1}^{K_{\text{opt}}} p_k = 1$ gilt. $\Phi(C_i | \mu_k, \Sigma_k)$ ist der Wert der Dichtefunktion der einer Gauß’schen Normalverteilung mit dem dreidimensionalen Mittelwert μ_k und der 3×3 Kovarianz-Matrix Σ_k an der Stelle C_i .

Um die K_{opt} Gauß-Verteilungen an die vorhandenen Daten zu modellieren, mussten demnach die variablen Parameter $\Theta = p_1, \dots, p_{K_{\text{opt}}}, \mu_1, \dots, \mu_{K_{\text{opt}}}, \Sigma_1, \dots, \Sigma_{K_{\text{opt}}}$ geschätzt werden. Dies geschah durch Optimierung der Log-Likelihood-Funktion (*LL*-Funktion).

2 Material und Methoden

Für alle Koordinaten $C = C_1, \dots, C_n$ war die Log-Likelihood-Funktion definiert als

$$\begin{aligned} LL(\Theta | C) &= \ln f(C_1, \dots, C_n) \\ &= \sum_{i=1}^n \ln \left[\sum_{k=1}^{K_{\text{opt}}} p_k \cdot \Phi(C_i | \mu_k, \Sigma_k) \right] \end{aligned}$$

Zur Optimierung der LL -Funktion wurde der *expectation-maximization (EM) Algorithmus* (Dempster et al., 1977) eingesetzt. Dabei wurden abwechselnd die Schritte *expectation*, bei dem die LL -Funktion basierend auf den vorliegenden Schätzungen für die Parameter berechnet wurde, und *maximization*, bei dem die Parameter anhand der berechneten LL -Funktion optimiert wurden, so lange durchgeführt, bis die Optimierung der LL -Funktion konvergierte, das heißt die Verbesserung für die Schätzung in einem Schritt unter einen bestimmten Grenzwert fiel. Zu Beginn der Berechnung wurden die Parameter mit zufällig gewählten Werten initialisiert. Um das Risiko zu minimieren, dass dabei ein lokales Maximum der LL -Funktion gefunden wurde, wurde die Durchführung des EM Algorithmus 5.000 mal wiederholt und die Schätzung mit dem größten Log-Likelihood Wert verwendet. Die Parameter wurden bei jedem Durchlauf neu per Zufall initialisiert.

Da nicht von vorneherein klar war, wie viele Hirnregionen einem Datensatz zugrunde lagen und welchen Wert demnach der Parameter K_{opt} für die Anzahl an Gauß-Verteilungen in der Mischung haben sollte, wurde die Modellierung für aufsteigende Anzahlen von Komponenten zwischen 1 und 30 durchgeführt und dasjenige Modell gewählt, bei dem das *Bayes'sche Informationskriterium (Bayesian information criterion, BIC)* (Schwarz, 1978) minimal war. Das Bayes'sche Informationskriterium ist ein statistisches Hilfsmittel, um abzuschätzen, welche Dimension eines Modells am besten zu einem zugrunde liegenden Datensatz passt. Für eine Komponentenzahl K ist es definiert als

$$BIC_K = -2LL_K + |\Theta_K| \cdot (\ln |C|)$$

wobei LL_K die Log-Likelihood, $|\Theta_K|$ die Anzahl der zu schätzenden Parameter des entsprechenden Modells sind und $|C|$ die Anzahl der zu schätzenden Datenpunkte angibt, also in diesem Fall die Anzahl im Datensatz vorhandener Aktivierungsfoki. Da für jede Komponente $k \in \{1, \dots, K\}$ eines K -dimensionalen Modells genau die drei Parameter p_k , μ_k und Σ_k geschätzt werden mussten, konnte $|\Theta_K|$ durch $3 \cdot K$ ersetzt werden.

Durch die beschriebene Methode erhielt man demnach eine Mischung von K_{opt} Gauß-Verteilungen innerhalb des Referenzgehirns, welche die Eingabekoordinaten möglichst gut modellierten, wobei die optimale Anzahl K_{opt} der beteiligten Komponenten unter Berücksichtigung des BIC gewählt wurde. Die Gaußverteilungen in diesem Modell konnten als räumliche Schätzer für die dem Datensatz zugrunde liegenden Hirnregionen betrachtet werden (vgl. Caspers et al., 2012a). In Regionen, in denen nur wenige Aktivierungsfoki mit großen Distanzen zwischen den Foki vorlagen, konnten durch das

Gaussian mixture modeling Verteilungen generiert werden, welche eine sehr große Varianz aufwiesen und somit viele Bereiche des Gehirns überdeckten. Da solche Cluster für eine neurobiologisch sinnvolle Interpretation nicht verwertbar waren, wurden Verteilungen von der weiteren Analyse ausgeschlossen, wenn sie eine Standardabweichung von 25 mm überschritten.

2.5.3 Auffinden häufiger Aktivierungsmuster

Im zweiten Schritt der PaMiNI Methode wurden häufige Aktivierungsmuster in den Experimenten des jeweiligen Datensatzes ermittelt (vgl. Caspers et al., 2012a). Dazu wurden Begriffe und Methoden aus der Assoziationsanalyse adaptiert. Die Assoziationsanalyse stammt ursprünglich aus dem Wirtschaftssektor und wurde für sogenannte Warenkorbanalysen entwickelt, bei denen anhand der von Kunden eingekauften Waren Schlussfolgerungen bezüglich ihres Kaufverhaltens gezogen werden und dementsprechend Werbung platziert wird, Artikel in Supermärkten angeordnet werden oder Kaufempfehlungen in Online-Shops ausgesprochen werden (vgl. Agrawal et al., 1993).

Zur Musterfindung in PaMiNI wurde zunächst für jedes Experiment ermittelt, in welchen der durch den vorigen Schritt identifizierten Hirnregionen es Aktivierung zeigte. Dazu wurde für jeden Aktivierungsfokus seine Wahrscheinlichkeitsdichte in jeder der modellierten Gauß-Verteilungen berechnet. Ein Fokus wurde einer Hirnregion zugewiesen, wenn das Verhältnis seiner Wahrscheinlichkeit zur maximalen Wahrscheinlichkeitsdichte in der entsprechenden Verteilung größer als 0,25 war, wodurch die Fokus-Zuordnung auf einen relativen Abstand zum Verteilungszentrum begrenzt wurde. Ein Experiment aktivierte genau dann eine Hirnregion, wenn wenigstens eines seiner Aktivierungsfoki der entsprechenden Gauß-Verteilung auf diese Weise zugeordnet wurde. Durch diese Zuordnung konnte jedes Experiment als eine Teilmenge der K_{opt} modellierten Hirnregionen betrachtet werden. Ein Aktivierungsmuster, also ein Muster von in gleichen Regionen gemeinsam bzw. gleichzeitig auftretenden Aktivierungen, konnte ebenfalls als Teilmenge der identifizierten Hirnregionen ausgedrückt werden. Ein Aktivierungsmuster wurde genau dann von einem Experiment unterstützt, wenn das Aktivierungsmuster selbst Teilmenge der Komponentenmenge des Experiments war, wenn also alle Hirnregionen des Musters in dem Experiment auch tatsächlich Aktivierung zeigten. Der *support* eines Aktivierungsmusters war dann definiert als die Anzahl der Experimente im Datensatz, die dieses Muster unterstützten. Ein Muster war häufig, wenn sein *support* größer oder gleich einem festgelegten minimalen Wert *minsup* war. Für die Analyse der kartierten Areale wurde der Wert 5 für den *minsup* gewählt.

Durch diese Konventionen konnte das Auffinden häufiger Aktivierungsmuster auf die klassische Fragestellung der Assoziationsanalyse zurückgeführt werden. In den konventionellen Begriffen der Assoziationsanalyse (vgl. Agrawal et al., 1993) ausgedrückt entsprachen die durch die K_{opt} Gauß-Verteilungen repräsentierten Hirnregionen den *Items* und die Experimente den *Transaktionen*. Die häufigen Aktivierungsmuster entsprachen den *häufigen Itemmengen*, welche es durch Assoziationsanalyse aufzufinden galt. Das Auffinden häufiger Muster hätte auch durch einfaches Abzählen des Vorkommens aller überhaupt möglichen Kombinationen von Hirnregionen erreicht werden können. Dieses

2 Material und Methoden

Vorgehen hätte jedoch für N Experimente und K_{opt} Regionen eine Komplexität von $O(N \cdot 2^{K_{\text{opt}}})$ gehabt, was beispielsweise bei 250 Experimenten und 20 identifizierten Hirnregionen bereits mehr als eine viertel Milliarde Vergleiche nach sich gezogen hätte und dementsprechend ineffektiv gewesen wäre. Um die häufigen Aktivierungsmuster daher deutlich effektiver zu identifizieren, wurde der aus der Assoziationsanalyse bekannte *Apriori Algorithmus* (Agrawal u. Srikant, 1994) an die spezifische Problemstellung adaptiert und angewandt. Der Apriori Algorithmus macht sich eine Monotonieeigenschaft häufiger Itemmengen zu nutze, nämlich dass jede Teilmenge einer häufigen Itemmenge ebenfalls häufig sein muss. Andersherum ausgedrückt, kann eine Itemmenge nur dann häufig sein, wenn alle in ihr enthaltenen Teilmengen häufig sind. Übertragen auf die häufigen Aktivierungsmuster bedeutete dies, dass ein Muster, welches sich aus k Hirnregionen zusammensetzt, nur dann häufig sein konnte, wenn die in ihm vollständig enthaltenen Teilmuster mit $(k - 1)$ Komponenten auch bereits häufige Muster darstellten. Der Algorithmus berechnete daher induktiv alle häufigen k -Muster aus den häufigen $(k - 1)$ -Mustern beginnend bei den „Mustern“ mit nur einer Komponente. Es wurde demnach zunächst für jede einzelne identifizierte Hirnregion geprüft, ob ihr *support* größer als der *minsup*-Wert war, also ausreichend Experimente in der jeweiligen Hirnregion wenigstens eine Aktivierung aufwiesen. Durch Kombination dieser häufigen Hirnregionen wurden alle Kandidaten für die häufigen Muster mit zwei Komponenten generiert und anschließend anhand ihres *supports* geprüft, ob sie tatsächlich häufig waren. Dieses Vorgehen, bei dem zunächst Kandidaten für die häufigen k -Muster aus den $(k - 1)$ -Mustern generiert und anschließend diese Kandidaten mittels ihres *support* auf tatsächliche Häufigkeit geprüft wurden, wurde für Muster mit drei, vier, fünf usw. beteiligten Hirnregionen fortgesetzt, bis sich in einem Schritt kein häufiges Muster mehr fand und der Algorithmus anhielt. Die Kandidaten für häufige k -Muster wurden dabei durch die Vereinigung von

Apriori(GC, D, minsup)

```

 $P^{(1)} := \{\{gc\} \mid gc \in GC \text{ mit } \text{support}_D(\{gc\}) \geq \text{minsup}\}$ 
 $k := 2$  ;
while  $P^{(k-1)} \neq \emptyset$  do
     $C^{(k)} := \{\}$  ;
    for all Aktivierungsmuster  $p_1, p_2 \in P^{(k-1)}$  mit  $|p_1 \cap p_2| = k - 2$  do
         $C^{(k)} := C^{(k)} \cup \{p_1 \cup p_2\}$  ;
    end for
     $P^{(k)} := \{c \in C^{(k)} \mid \text{support}_D(c) \geq \text{minsup}\}$  ;
     $k++$  ;
end while
return  $\bigcup_k P^{(k)}$  ;

```

Abbildung 2.4: Adaptierter Apriori Algorithmus für ein die Hirnregionen repräsentierendes Gauß'sches Mischmodell GC , einen Datensatz D mit Experimenten und einem unteren Grenzwert für den Support minsup .

den häufigen $(k-1)$ -Mustern erzeugt, die genau $(k-2)$ Regionen gemeinsam hatten, sich also nur in einer Komponente unterschieden. Eine formalisierte Pseudocode-Darstellung des adaptierten Apriori Algorithmus findet sich in Abb. 2.4.

2.5.4 Analyse mittels grafischer Benutzerobergebung

Zur weiteren Analyse der häufigen und relevanten Aktivierungsmuster wurde die beschriebene Methode in eine in MATLAB (The Mathworks Inc./USA) implementierte Software mit grafischer Benutzerobergebung eingebettet, welche zusätzliche Werkzeuge zur integrativen Analyse und Beurteilung der Muster bot (vgl. Caspers et al., 2012b). Dieses System wurde, genau wie die Methode selbst, *PaMiNI* (für *Pattern Mining in NeuroImaging*) benannt. Eine Ansicht der grafischen Benutzeroberfläche von PaMiNI findet sich in Abbildung 2.5.

Mit dem Programm konnten die Datensätze eingelesen und die häufigen Muster nach der oben erläuterten Methode berechnet werden, wobei die Parameter für das Gaussian mixture modeling, die Fokuzuordnung und die Assoziationsanalyse individuell eingestellt werden konnten. Die Ergebnisse waren über ein Streudiagramm zugänglich, in dem die einzelnen Muster als Punkte repräsentiert wurden und ihr *support* gegen die Anzahl der beteiligten Hirnregionen aufgetragen war. Durch Auswahl eines dieser Datenpunkte im Diagramm konnte das entsprechende Muster genauer analysiert werden. Dazu stand ein integriertes Visualisierungswerkzeug zur Verfügung, welches Schnittbilder des MNI-

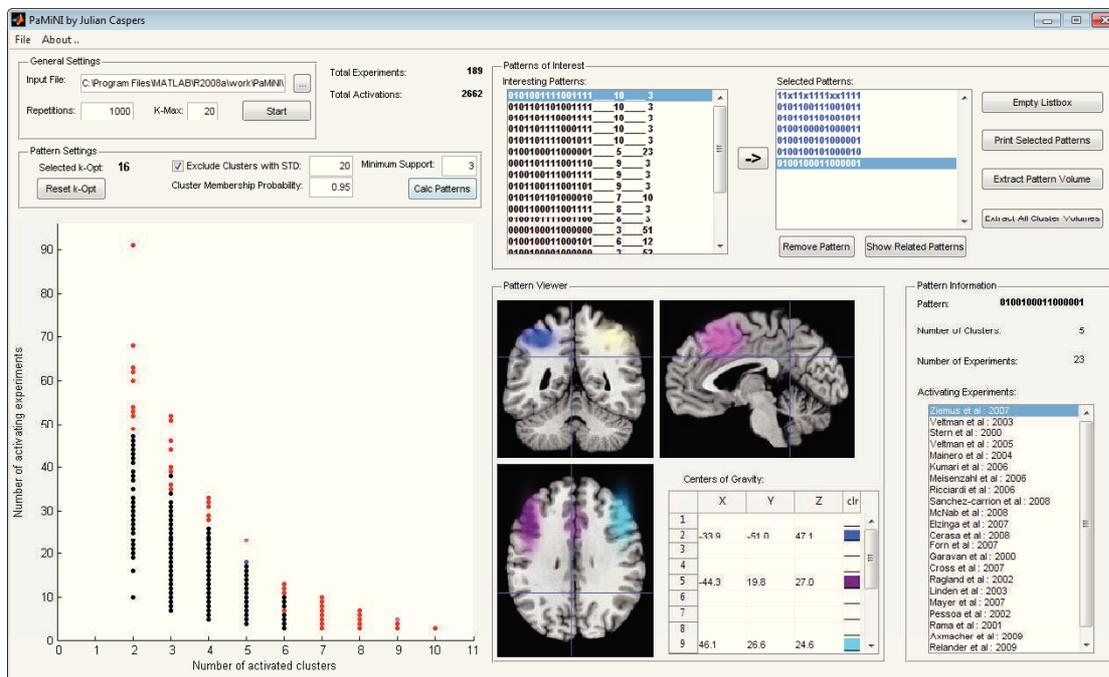


Abbildung 2.5: Screenshot der grafischen Benutzerobergebung von PaMiNI

2 Material und Methoden

Referenzgehirns in allen drei Raumrichtungen enthielt, durch die interaktiv mit der Maus navigiert werden konnte. Die beteiligten Gauß-Verteilungen eines ausgewählten Musters wurden als farbige Wolken auf diese Schnittbilder projiziert, wodurch die Lokalisation des Netzwerkes unmittelbar betrachtet werden konnte. In der PaMiNI Software wurden außerdem die Experimente ausgegeben, welche ein ausgewähltes Muster unterstützten, und es konnten weitere Informationen wie das verwendete Paradigma oder die Anzahl der teilnehmenden Probanden zu ihnen abgerufen werden. Zusätzlich zu der Auswahlmöglichkeit der Muster über das Streudiagramm wurde eine Liste erstellt, in denen die Muster nach ihrer potenziellen Interessantheit bzw. Relevanz sortiert waren. Als Kriterium dafür wurde ein Maß verwendet, welches die Anzahl der beteiligten Hirnregionen, den *Support* sowie die „*Closedness*“ eines Musters berücksichtigte. Die *Closedness* wurde in Anlehnung an Boley et al. (2009) definiert als Differenz zwischen dem *Support* eines Musters und dem größten *Support* der Muster, welche das betrachtete Muster um eine Hirnregion erweitern. Die *Closedness* brachte also zum Ausdruck, wie stark der *Support* eines Muster wenigstens sank, wenn eine beliebige Hirnregion hinzugenommen wurde und zeigte dementsprechend an, ob ein häufiges Muster nicht bloß Teilmuster eines ähnlich häufigen größeren Musters war.

Die Ergebnisse zu ausgewählten Muster aus dem PaMiNI System konnten als Dokumentation exportiert werden. Weiterhin konnten die Gauß-Wolken der beteiligten Hirnregionen eines Musters als dreidimensionale Bilddateien im NIfTI Format (Neuroimaging Informatics Technology Initiative)³ extrahiert werden und in anderer Software weiterverarbeitet werden. Insbesondere konnten die relevanten Muster in der SPM Anatomy Toolbox⁴ (Eickhoff et al., 2005b, 2007) mit anatomischen Karten überlagert werden.

³<http://nifti.nimh.nih.gov/>

⁴http://www.fz-juelich.de/inm/inm-1/spm_anatomy_toolbox

3 Ergebnisse

3.1 Zytoarchitektur

3.1.1 Nomenklatur und Topografie der kartierten Areale

Durch die beschriebene untersucherunabhängige Grenzfindung konnten zwei zytoarchitektonisch unterschiedliche Areale auf dem posterioren Gyrus fusiformis identifiziert werden (vgl. Caspers et al., 2012c). Eine direkte Zuordnung der beiden Areale zu früheren zytoarchitektonischen Karten (z. B. Brodmann (1909) oder von Economo u. Koskinas (1925)) war nicht möglich. Daher wurden die Areale FG1 und FG2 benannt. „FG“ steht dabei für die englische Bezeichnung „fusiform gyrus“, wodurch eine neutrale makroanatomische Nomenklatur gewährleistet ist. Da die Gesamtzahl und Lagebeziehungen verschiedener zytoarchitektonischer Areale auf dem Gyrus fusiformis noch nicht bekannt sind, wurden aufsteigende Zahlen beginnend bei 1 anstatt deskriptiver Bezeichnungen wie „medial“ oder „lateral“ für die Areale verwendet, um spätere Inkonsistenzen in der Nomenklatur zu vermeiden.

Das mediale der beiden identifizierten Areale, FG1, lag unmittelbar antero-lateral des rostralen Anteils von Area hOc4v (Rottschy et al., 2007). Es erstreckte sich über die mediale Hälfte des posterioren Gyrus fusiformis sowie die laterale Seitenwand des Sulcus collateralis. FG2 befand sich direkt lateral zu FG1 auf der lateralen Hälfte des posterioren Gyrus fusiformis und auf der medialen Seite und im Fundus des Sulcus occipitotemporalis lateralis (vgl. Abb. 3.1). In wenigen Fällen reichten Teile von FG2 bis auf den Gyrus temporalis inferior. FG2 erstreckte sich etwas weiter nach rostral als FG1 und bedeckte in diesen rostralen Partien fast die gesamte Breite des Gyrus fusiformis.

3.1.2 Zytoarchitektonische Beschreibung

Beide Areale, FG1 und FG2, waren histologisch dem granulären Isokortex zuzuordnen. Darüber hinaus zeigten sie jedoch Unterschiede in ihren zytoarchitektonischen Charakteristika:

FG1 zeichnete sich vor allem durch die säulenförmige Anordnung relativ kleiner Pyramidenzellen in Lamina III sowie eine schmale und wenig dichte Lamina IV aus (vgl. Abb. 3.2). Lamina II zeigte eine geringe Zelldichte und ging ohne scharfe Grenze in die ebenfalls wenig dichte Lamina III über. Die Pyramidenzellen in Lamina III waren klein und nahmen von der Oberfläche zur Tiefe kaum an Größe zu. Sie waren in deutlich sichtbaren Zellsäulen angeordnet. Diese Eigenschaft war eine charakteristische Eigenheit von FG1 und unterschied dieses Areal von allen umliegenden zytoarchitektonischen Arealen. FG1 wies weiterhin eine dünne Lamina IV auf, die sich dennoch gut von den anliegenden

3 Ergebnisse

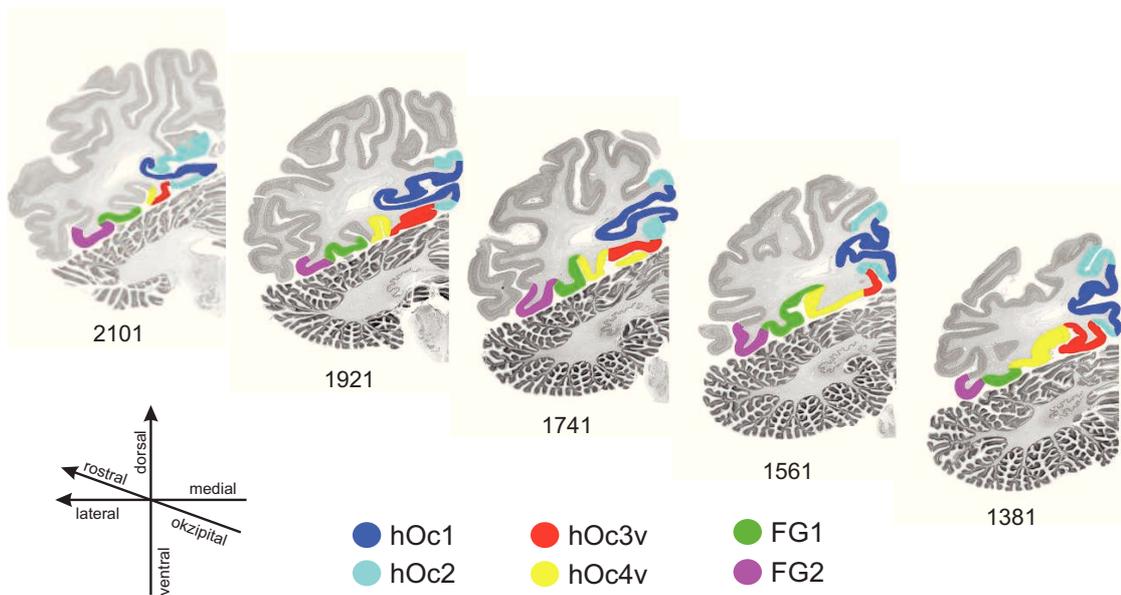


Abbildung 3.1: Sequenz von fünf aufeinanderfolgenden koronaren MRT Schnittbildern durch die linke Hemisphäre eines Gehirns (Gehirn 10) mit Markierung des Kortex für die abgegrenzten zytoarchitektonischen Areale hOc1, hOc2, hOc3v, hOc4v, FG1 und FG2 in unterschiedlichen Farben. Zahlen unterhalb der Bilder kennzeichnen die Schnittnummer. Abstand zwischen zwei Schnitten: 3,6 mm.

Schichten IIIc und V abgrenzen ließ. Die Pyramidenzellen in Lamina V waren ebenfalls relativ klein und zeigten eine Anordnung in Zellsäulen. Lamina VI war zellarm und hatte keine eindeutige Grenze zu Lamina V. Die Grenze zwischen Schicht VI und der weißen Substanz war unscharf.

FG2 war charakterisiert durch große Pyramidenzellen in der unteren Schicht III und eine sehr prominente Lamina IV (vgl. Abb. 3.2). Lamina II wies eine relativ hohe Zelldichte auf und grenzte sich scharf von der zellarmen Schicht IIIa ab. Große Pyramidenzellen fanden sich vor allem in den Schichten IIIb und IIIc, wobei eine geringe Größenzunahme der Zellen in der unteren Sublamina IIIc zu erkennen war. Weder in Schicht III noch in Schicht V waren die Pyramidenzellen in Säulen angeordnet. Lamina IV war relativ dick und zell dicht und verschmolz häufig mit der unteren Schicht IIIc zu einem breiten und prominenten Band. Die Pyramidenzellen in Lamina V waren gleichmäßig in dieser Schicht verteilt. Sie waren kleiner als die in Lamina III, aber größer als diejenigen von FG1. Die Grenze zwischen Schicht V und der zell dichten Lamina VI war klar abgrenzbar. Schicht VI wiederum hatte eine ebenfalls scharfe Grenze zur weißen Substanz.

Wie bei jedem Gewebe war das zytoarchitektonische Erscheinungsbild der beiden identifizierten Areale nicht an jeder Stelle absolut identisch, sondern konnte zwischen den verschiedenen untersuchten Gehirnen bzw. auch zwischen verschiedenen Schnitten in-

3.1 Zytoarchitektur

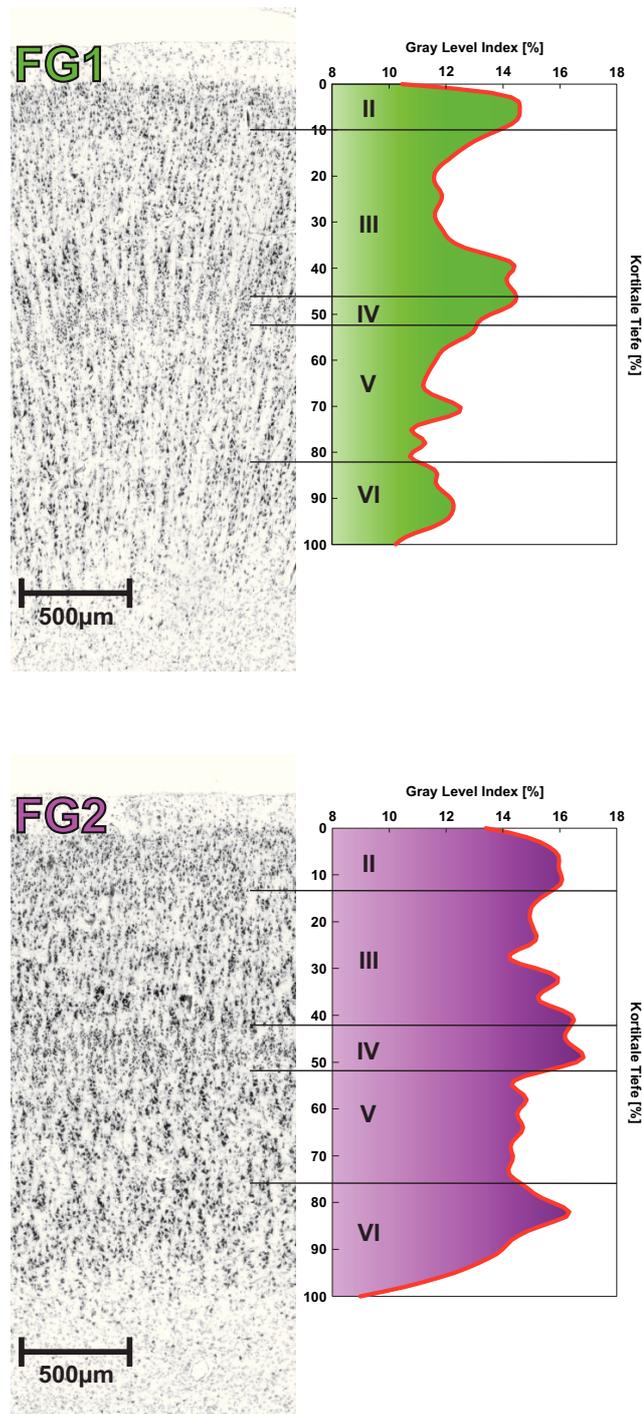


Abbildung 3.2: Zytoarchitektur und GLI-Profilkurve von FG1 und FG2. Die Abgrenzung der sechs kortikalen Schichten ist durch schwarze Linien markiert und mit römischen Zahlen beschriftet.

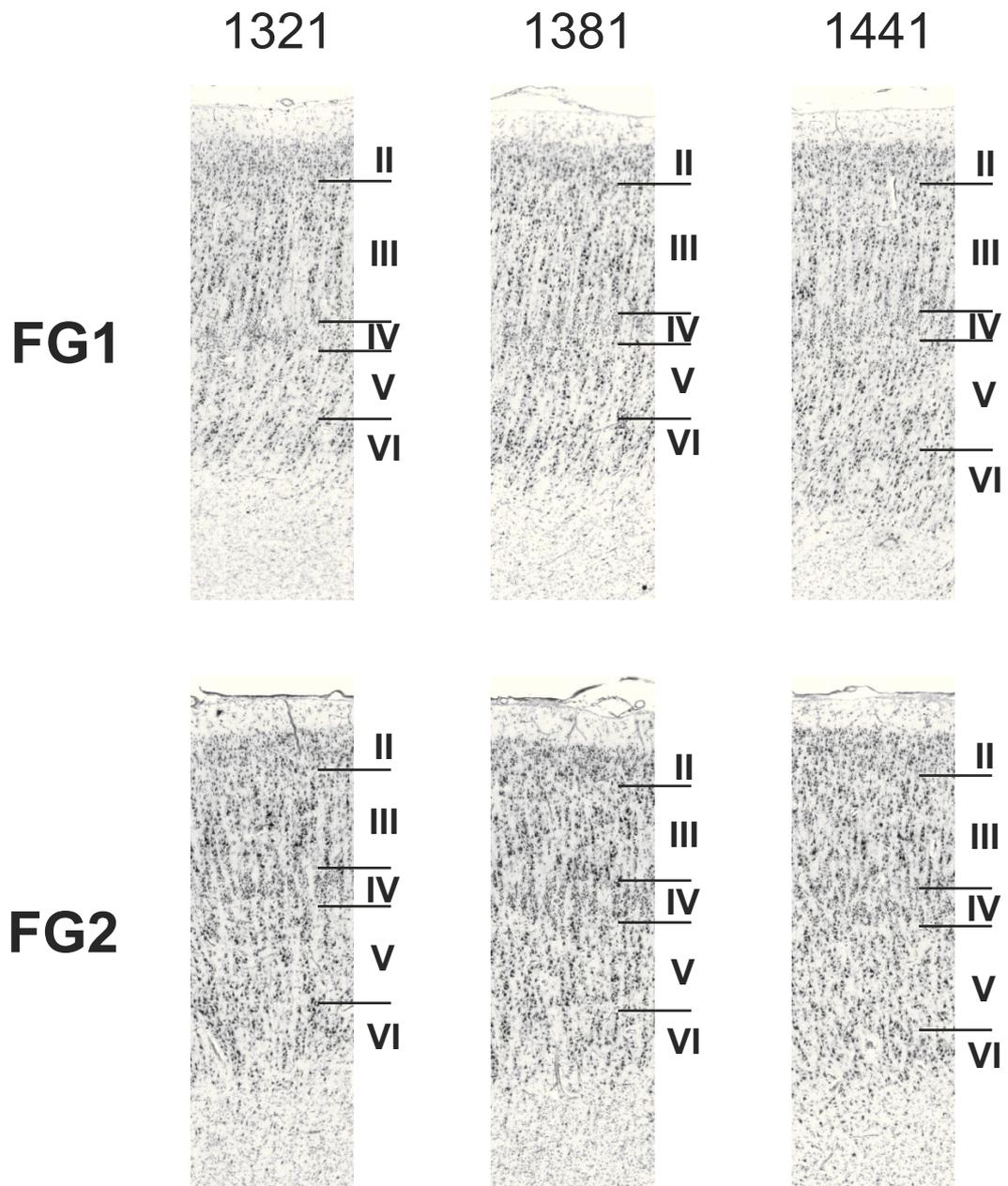


Abbildung 3.3: Intraindividuelle zytoarchitektonische Variabilität von FG1 und FG2 in drei aufeinanderfolgenden Schnitten der gleichen Hemisphäre (Gehirn 8, links). Die arabischen Zahlen oberhalb der Ausschnitte kennzeichnen die jeweilige Schnittnummer. Römische Zahlen bezeichnen kortikale Schichten.

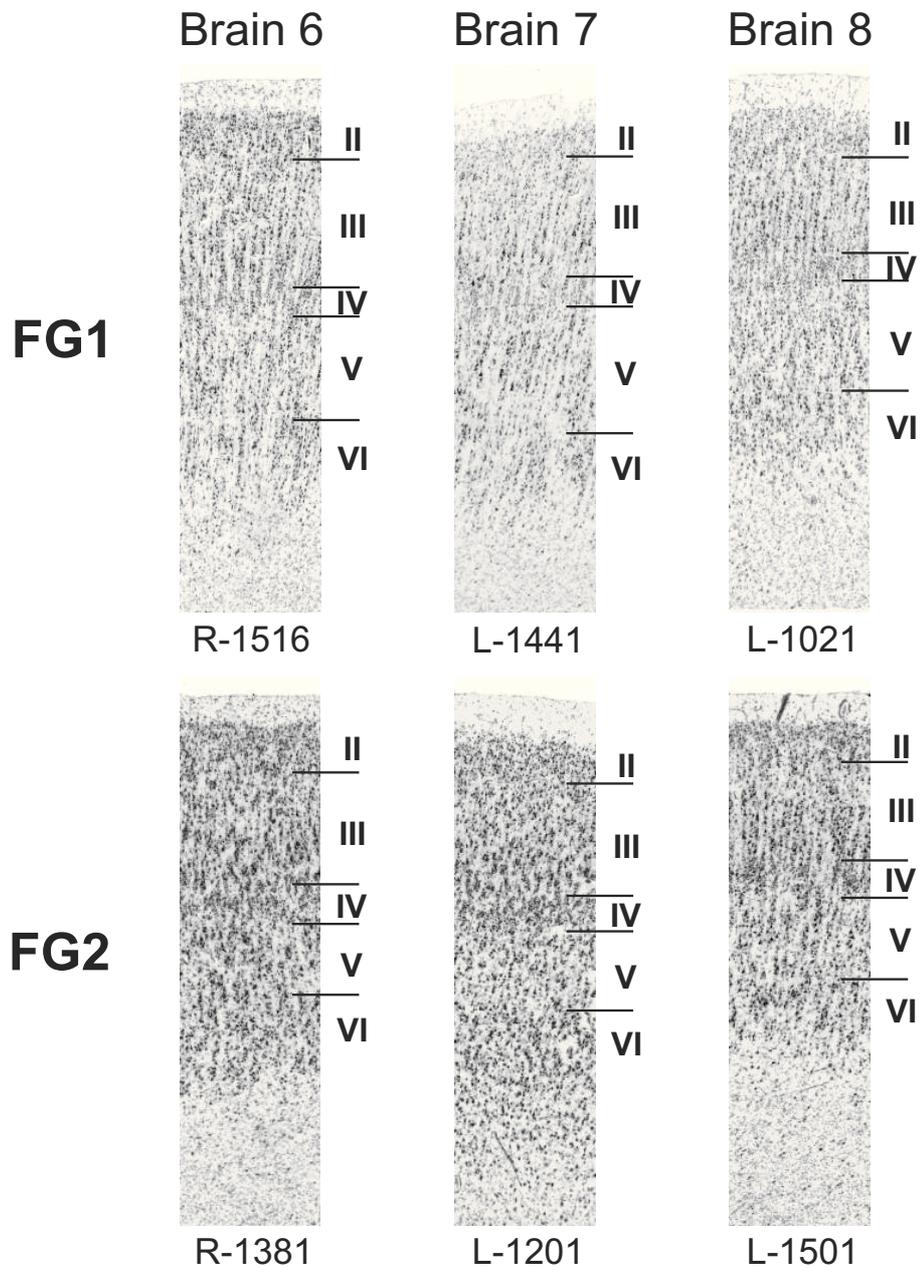


Abbildung 3.4: Interindividuelle zytoarchitektonische Variabilität von FG1 und FG2 in jeweils drei Schnitten aus unterschiedlichen Gehirnen. Die Nummer des verwendeten Gehirns ist oberhalb der Ausschnitte angegeben. Die Bezeichner unterhalb jedes Ausschnitts kennzeichnen Hemisphäre (rechts bzw. links) und Schnittnummer. Römische Zahlen bezeichnen kortikale Schichten.

3 Ergebnisse

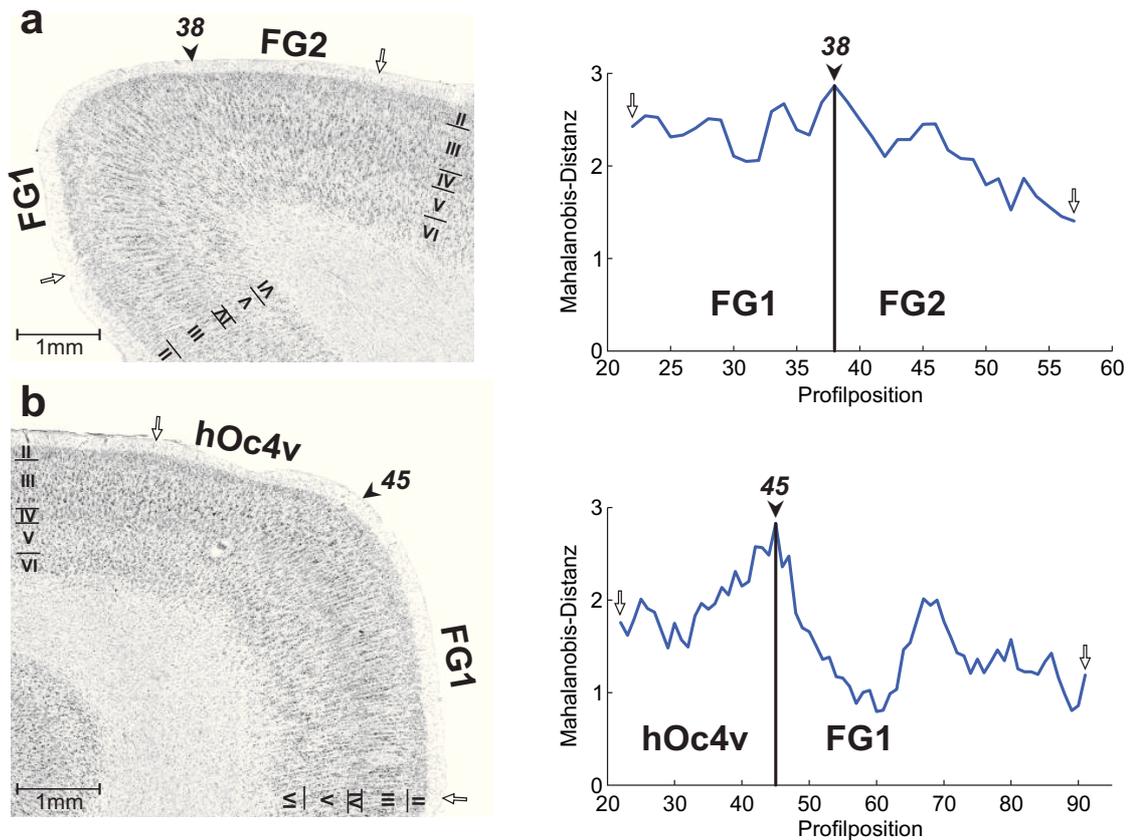
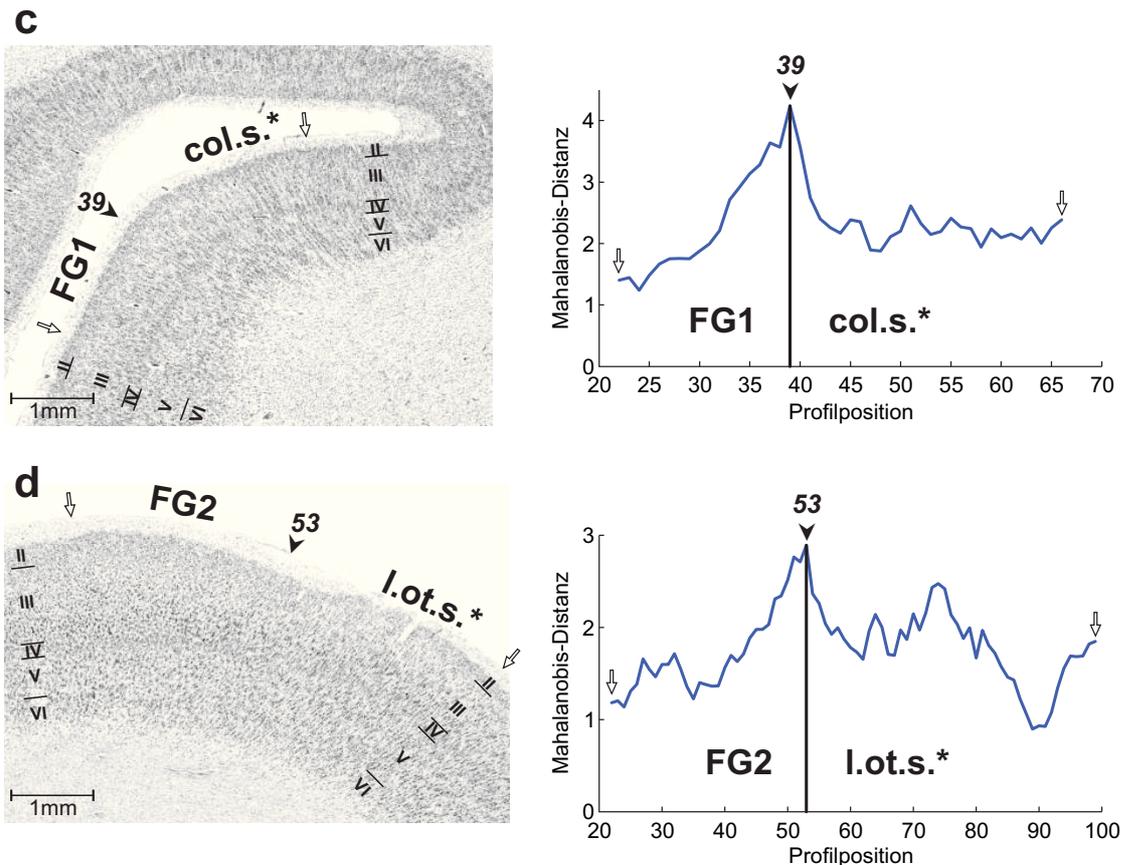


Abbildung 3.5: Zytoarchitektur und Mahalanobis-Distanz Funktionen benachbarter kortikaler Areale (Blockgröße = 22). Grenzen entsprechen Maxima in den Distanzfunktionen und sind mit einem schwarzen Pfeilkopf markiert. Weiße Pfeile markieren Anfangs- und Endpunkte der Distanzfunktionen. Römische Zahlen bezeichnen kortikale Schichten. *Links:* Grenzen zwischen (a) FG1 und FG2, (b) FG1 und hOc4v. *Rechts:* Grenzen zwischen (c) FG1 und einem medial angrenzenden unkartierten Gebiet (col.s.*), (d) FG2 und einem lateral angrenzenden unkartierten Gebiet (l.ot.s.*).

nerhalb eines Gehirns variieren. Trotz dieser Abweichungen ließen sich bestimmte zytoarchitektonische Charakteristika, wie die oben beschriebenen, konsistent in allen zehn untersuchten Gehirnen und allen Schnittebenen finden und somit zur Differenzierung der beiden Areale heranziehen. Abbildung 3.3 illustriert die intraindividuelle zytoarchitektonische Variabilität von FG1 und FG2 anhand von jeweils drei unterschiedlichen Schnitten aus demselben Gehirn und Abbildung 3.4 die interindividuelle Variabilität anhand von jeweils drei Schnitten aus unterschiedlichen Gehirnen.

Anhand ihrer zytoarchitektonischen Charakteristika konnten FG1 und FG2 auch klar von den angrenzenden kortikalen Arealen unterschieden werden (vgl. Tab. 3.1 zur Übersicht):



Fortsetzung Abbildung 3.5

FG1 grenzte posterior unmittelbar an hOv4v, welches eine zell dichtere Lamina II mit einer deutlicheren Grenze zu Schicht III aufwies (vgl. Abb. 3.5 (b)). Die Pyramidenzellen in Lamina III waren in hOc4v insgesamt größer und zeigten zudem eine deutliche von der Oberfläche zur Tiefe gerichtete Größenzunahme. Eine säulenförmige Anordnung der Pyramidenzellen wie in FG1 war nicht erkennbar. Lamina VI zeigte den deutlichsten Unterschied zwischen den beiden benachbarten Arealen, denn sie war in hOc4v dicker und zell dichter als in FG1. Ähnlich wie in FG1, waren die Pyramidenzellen in Lamina V von hOc4v nicht sehr dicht angeordnet, jedoch waren sie größer als die von FG1. Schicht VI von hOc4v zeigte wiederum eine höhere Zelldichte als die von FG1 und hatte eine besser definierte Grenze zur weißen Substanz.

Weiter rostral grenzte FG1 medial an ein neues, bisher noch nicht kartiertes Gebiet (vgl. Abb. 3.5 (c)), welches vor allem im Fundus und auf der medialen Wand des Sulcus collateralis zu finden war und direkt anterior von hOc4v lag. Da bisher keine weitere Information über dieses Gebiet existierte, wurde es im Folgenden mit „col.s.*“ (für „collateral sulcus“ (engl.); der Stern kennzeichnet, dass das Gebiet noch nicht weiter abgegrenzt wurde) bezeichnet. Dieses Gebiet hatte mittelgroße und dicht angeordnete Pyramidenzellen in Schicht III, die vor allem in der Tiefe der Sublamina IIIc zu finden

3 Ergebnisse

waren. Eine Anordnung in Zellsäulen lag nicht vor. Lamina VI in col.s.* war dichter und auch etwas dicker als in FG1, jedoch nicht so dick wie in hOc4v oder FG2. Schicht V dieser unkartierten Region zeigte eine höhere Zelldichte als FG1 sowie eine klarere Grenze zwischen Schicht VI und der weißen Substanz.

FG2 hatte auf der lateralen Seite eine Grenze zu einer ebenfalls noch nicht kartierten Region (vgl. Abb. 3.5 (d)), die sich vor allem im Fundus und auf der lateralen Wandseite des Sulcus occipitotemporalis lateralis sowie teilweise auf dem Gyrus occipitalis inferior und Gyrus temporalis inferior befand. Diese Region wurde im Weiteren mit „l.ot.s.“ (für „lateral occipitotemporal sulcus“ (engl.); der Stern kennzeichnet, dass das Gebiet noch nicht weiter abgegrenzt wurde) bezeichnet. Im Gegensatz zu FG2 lagen große Pyramidenzellen der Schicht III in l.ot.s.* vor allem in der Sublamina IIIc, während die Sublaminae IIIa und IIIb eher zellarm waren. Lamina IV war weniger prominent als in FG2 und nur schwer von Schicht III abgrenzbar. Die Zelldichte in Schicht V von l.ot.s.* war niedriger als die von FG2 und die Grenze von Lamina VI zur weißen Substanz war unschärfer.

		hOc4v	col.s.*	FG1	FG2	l.ot.s.*
II	Zelldichte	●●●	●●	●●	●●●	●●
III	Zellgröße Pyramiden	●● Größenzunahme	●● Tiefe IIIc	● Zellsäulen	●● IIIb / IIIc	●●● IIIc
IV	Dicke Zelldichte	●● ●●●	●● ●●	● ●	●●● ●●●	●● ●
V	Zelldichte	●●	●●	●	●●	●
VI	Zelldichte	●●●	●●	●	●●●	●

Tabelle 3.1: Vergleich zytoarchitektonischer Eigenschaften von FG1, FG2 und den angrenzenden Arealen. Die Intensität der unterschiedlichen Eigenschaften ist mit schwarzen Punkten kodiert: ●●● = hoch, ●● = mittel, ● = niedrig. Das bisher noch nicht kartierte Gebiet medial von FG1 ist mit „col.s.“ bezeichnet, das ebenfalls nicht kartierte Gebiet lateral von FG2 mit „l.ot.s.“.

3.1.3 Wahrscheinlichkeitskarten

Für die abgegrenzten Areale, FG1 und FG2, wurde jeweils durch Überlagerung ihrer räumlich normalisierten Repräsentationen aus den zehn untersuchten Gehirnen eine Wahrscheinlichkeitskarte erstellt (vgl. Abb. 3.6). In diesen Wahrscheinlichkeitskarten war zu erkennen, dass sowohl FG1 als auch FG2 nur wenige Bereiche besaßen, in denen sie eine hohe Überlagerung, z. B. in neun oder allen zehn Gehirnen (rot in der Karte), aufwiesen. Dafür gab es aber größere Randregionen, in denen die Überlappung gering war, das Areal also in nur einem oder zwei Gehirnen gefunden wurde (violett in der Karte). Dieser Sachverhalt zeigte, dass beide Areale eine sehr hohe interindividuelle Variabilität ihrer räumlichen Lage aufwiesen, die beispielsweise deutlich höher als in den primären und sekundären visuellen Arealen hOc1 und hOc2 war (Amunts et al., 2000).

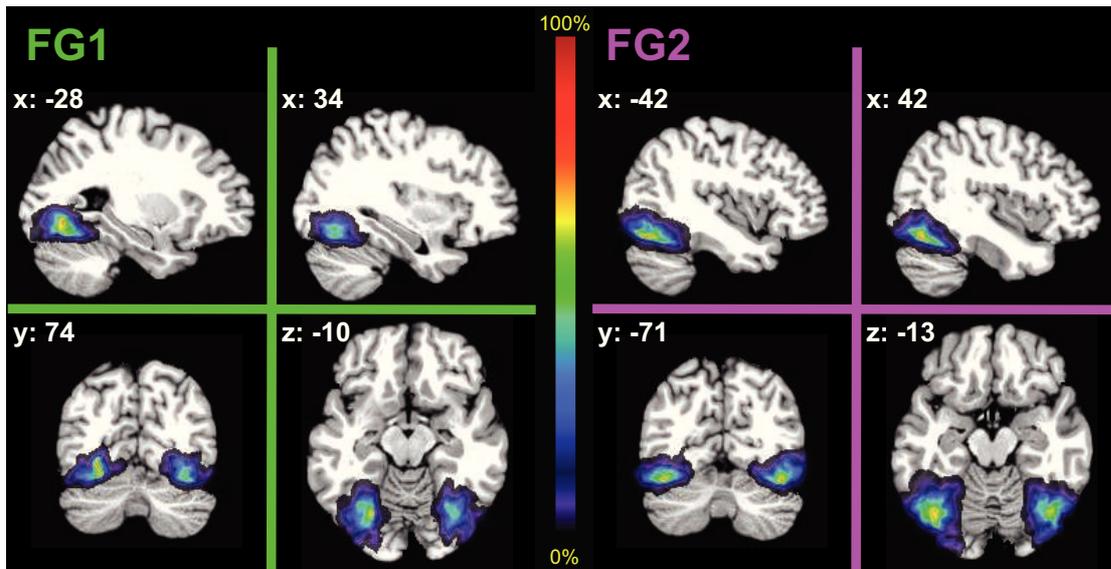


Abbildung 3.6: Wahrscheinlichkeitskarten von FG1 und FG2 im MNI-Referenzgehirn. Der Grad der Überlagerung ist farbkodiert (siehe Farbskala). Gezeigt sind repräsentative sagittale (oben), koronare (unten links) und horizontale (unten rechts) Schnitte. Die stereotaktischen Koordinaten der jeweiligen Schnittebene im anatomischen MNI-Referenzraum sind links über jedem Schnitt angegeben.

Wegen dieser großen räumlichen Streuung gab es auch große Bereiche, in denen sich die Wahrscheinlichkeitskarten von FG1 und FG2 sowie vom angrenzenden Areal hOc4v überlappten. Um eine überschneidungsfreie Darstellung aller bisher kartierten visuellen Areale zu erhalten, wurde eine maximale Wahrscheinlichkeitskarte (Maximum Probability Map, MPM) erstellt, in der für jeden Voxel des Referenzgehirns angezeigt wird, welches Areal mit der größten Wahrscheinlichkeit an dieser Stelle zu finden ist (vgl. Abb. 3.7). Diese Karte ist für den direkten Vergleich von funktionellen Ergebnissen mit anatomischen Karten besonders geeignet.

3.1.4 Volumina und stereotaktische Lokalisation

Die Volumina der beiden identifizierten Areale wurden in allen zehn Gehirnen ermittelt und jeweils das durchschnittliche Volumen bestimmt (vgl. Tab. 3.2). Die statistische Analyse der histologischen Volumina ergab eine signifikante Größendifferenz zwischen beiden kartierten Arealen zugunsten von FG2 ($F = 25,5$; $p = 0,01$). Es lagen hingegen keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Faktoren Hemisphäre ($F = 3,0$; $p = 0,12$) oder Geschlecht ($F = 1,8$; $p = 0,22$) vor und keine Interaktionseffekte der Faktoren Areal und Hemisphäre ($F = 0,0$; $p = 0,92$), der Faktoren Areal und Geschlecht ($F = 0,3$; $p = 0,63$), der Faktoren Hemisphäre und Geschlecht ($F = 0,4$; $p = 0,56$) oder der

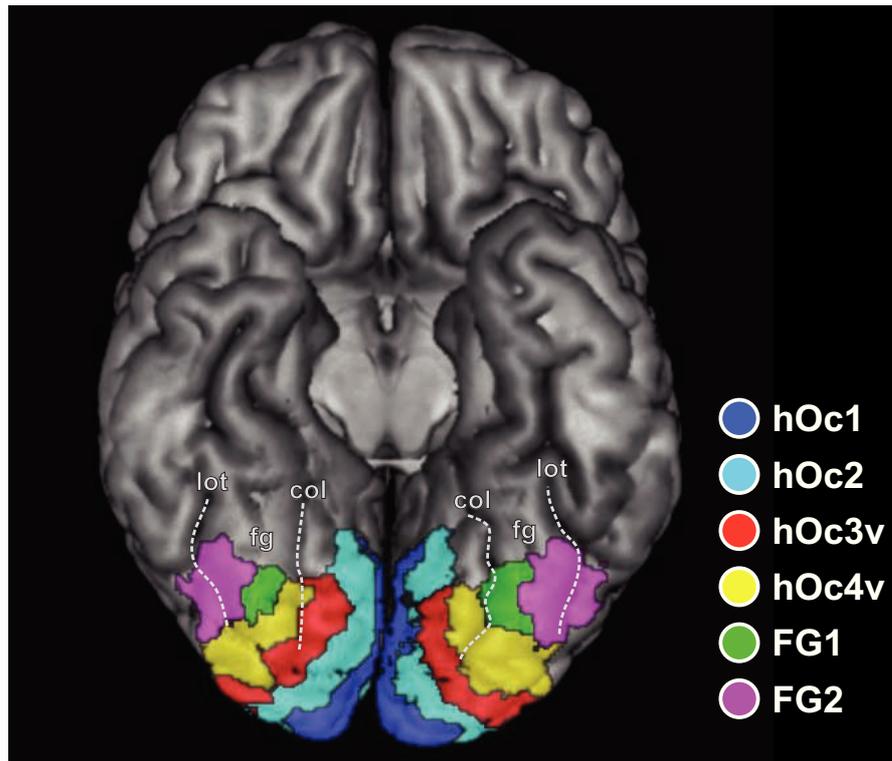


Abbildung 3.7: Maximale Wahrscheinlichkeitskarte der kartierten visuellen Areale hOc1 (blau), hOc2 (zyan), hOc3v (rot), hOc4v (gelb), FG1 (grün) und FG2 (violett) als Projektionen auf eine 3D-Rekonstruktion des MNI-Referenzgehirns (ohne Kleinhirn) mit Ansicht von basal. Die gestrichelten Linien zeigen den Verlauf der begrenzenden Sulci an. *fg* = Gyrus fusiformis, *col* = Sulcus collateralis, *lot* = Sulcus occipitotemporalis lateralis.

Faktoren Areal, Hemisphäre und Geschlecht ($F = 0,0$; $p = 0,98$). Das bedeutet, dass die kartierten Areale in der untersuchten Stichprobe in beiden Hemisphären etwa gleich groß waren, und dass das Geschlecht keinen Einfluss auf die Größe der Areale hatte.

		Mittelwert	Standardabw.
FG1	links	1091 mm ³	333 mm ³
	rechts	886 mm ³	322 mm ³
FG2	links	1617 mm ³	554 mm ³
	rechts	1430 mm ³	575 mm ³

Tabelle 3.2: Mittelwerte und Standardabweichung der histologischen Volumina von FG1 und FG2 in der untersuchten Stichprobe von zehn Gehirnen. Die angegebenen Volumina sind bezüglich Schrumpfung korrigiert.

Es wurden außerdem die Koordinaten der Schwerpunkte von FG1 und FG2 im anatomischen MNI-Referenzraum berechnet (vgl. Tab. 3.3). Die Schwerpunkte wurden sowohl in Bezug auf die Wahrscheinlichkeitskarte als auch in Bezug auf die maximale Wahrscheinlichkeitskarte bestimmt. Es konnte eine geringe Differenz der Schwerpunktkoordinaten zwischen beiden Hemisphären in anterior-posteriorer Richtung festgestellt werden, da beide Areale auf der rechten Seite etwas weiter rostral lagen. Diese interhemisphärische Verschiebung wurde bereits für früher kartierte visuelle Areale berichtet (Rottschy et al., 2007; Amunts et al., 2000) und beruht auf der Asymmetrie der Okzipitalpole im MNI-Referenzgehirn.

		PMap			MPM		
		<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>
FG1	links	-32,3	-76,3	-8,8	-29,7	-75,6	-8,6
	rechts	33,6	-73,6	-10,1	33,4	-73,1	-10,8
FG2	links	-42,7	-72,3	-12,6	-41,2	-74,3	-12,3
	rechts	42,0	-70,7	-13,3	42,1	-72,1	-13,7

Tabelle 3.3: Stereotaktische Schwerpunktkoordinaten im anatomischen MNI-Referenzraum für die Wahrscheinlichkeitskarten (PMap) und die maximalen Wahrscheinlichkeitskarten (MPM) von FG1 und FG2.

3.2 Rezeptorarchitektonik

Im zweiten Teil der Analyse wurden die zytoarchitektonisch kartierten Areale hinsichtlich ihrer Rezeptorarchitektur untersucht. Dazu wurden FG1 und FG2 in den histologischen Schnitten von neun weiteren post-mortem Hemisphären identifiziert und die Konzentrationen und Dichteverteilungen von 15 verschiedenen Neurotransmitterrezeptoren in den jeweils benachbarten, rezeptorautoradiografisch präparierten Schnitten analysiert.

3.2.1 Rezeptorarchitektonische Beschreibung

Die beiden benachbarten Areale, FG1 und FG2, zeigten, verglichen mit beispielsweise dem primären visuellen Kortex oder extravisuellen Arealen, untereinander ein recht ähnliches Erscheinungsbild ihres rezeptorarchitektonischen Aufbaus. Dennoch ließ sich die Grenze zwischen beiden Arealen nach der zytoarchitektonischen Abgrenzung auch für einige Rezeptoren in den kontrastverstärkten und pseudo-farbkodierten Autoradiogrammen nachvollziehen, z. B. für den 5-HT_{1A}-Rezeptor, den NMDA-Rezeptor oder den M₃-Rezeptor (vgl. Abb. 3.8). Andere, wie beispielsweise der Kainat-Rezeptor, zeigten die Grenze hingegen nicht.

Eine Übersicht über die Rezeptorarchitektur aller 15 untersuchten Transmitterrezeptoren gibt Abbildung 3.9. Durch visuelle Inspektion ließen sich Unterschiede in der Rezeptorarchitektonik zwischen FG1 und FG2 vor allem für den NMDA-Rezeptor, den

3 Ergebnisse

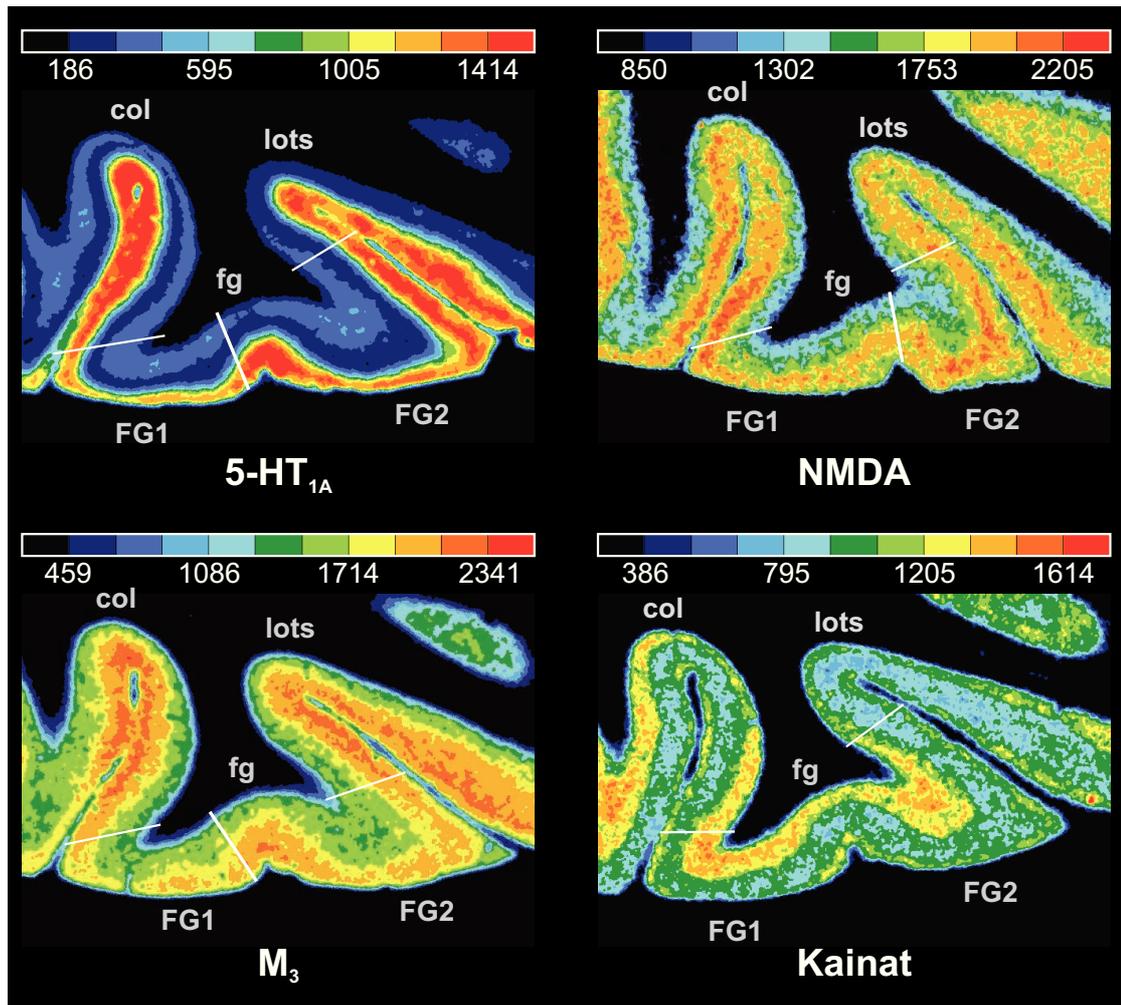


Abbildung 3.8: Grenze zwischen den Arealen FG1 und FG2 in kontrastverstärkten und pseudo-farbkodierten Autoradiogrammen von vier verschiedenen Transmitterrezeptoren aus derselben Schnittebene. Die rezeptorarchitektonisch sichtbaren Begrenzungen der Areale sind mit weißen Balken markiert. Während die Grenze beim 5-HT_{1A}-, beim NMDA- sowie beim M₃-Rezeptor sichtbar ist, zeigt der Kainat-Rezeptor diese nicht. Die diskrete Farbskala wurde für jeden Rezeptor separat ermittelt. *fg* = Gyrus fusiformis, *col* = Sulcus collateralis, *lots* = Sulcus occipitotemporalis lateralis.

GABA_B-Rezeptor, die Benzodiazepin-Bindungsstelle des GABA_A-Rezeptors, den M₃-Rezeptor sowie den 5-HT_{1A}-Rezeptor identifizieren. Alle übrigen Rezeptorautoradiogramme ließen nur geringfügige Unterschiede im laminären Aufbau zwischen FG1 und FG2 erkennen. Das laminäre Verteilungsmuster des AMPA-Rezeptors offenbarte relativ hohe Dichten vor allem in den Schichten I, II und den oberen Anteilen von Lamina III

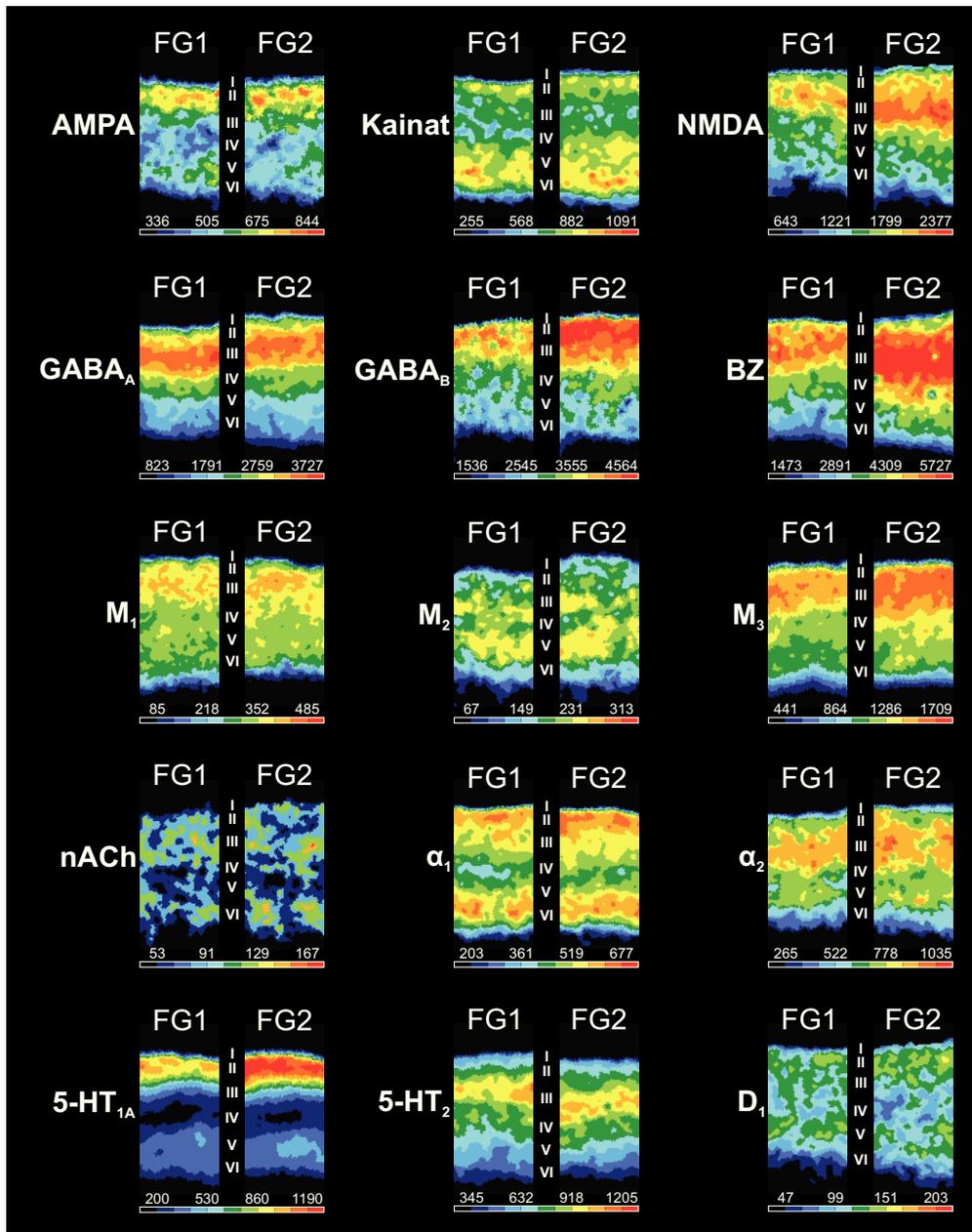


Abbildung 3.9: Rezeptorarchitektur von FG1 und FG2 im Überblick. Abgebildet sind pseudofarbgekodierte Ausschnitte von FG1 bzw. FG2 der Rezeptorautoradiogramme aller 15 untersuchten Transmitterrezeptoren aus derselben Schnittebene. Die Farbskala wurde für jeden Rezeptor separat ermittelt und ist für FG1 und FG2 jeweils identisch. Römische Ziffern kennzeichnen kortikale Schichten.

3 Ergebnisse

sowie mittelhohe Dichten in Lamina V. Beim Kainat-Rezeptor hatten die Lamina I, II, V und VI relativ hohe Dichten, während die Schichten III und IV niedrigere Dichten aufzeigten. Die NMDA-Rezeptorverteilung offenbarte in erster Linie in den supragranulären Schichten hohe Konzentrationen, wobei FG2 vor allem in den unteren Anteilen von Lamina III höhere Dichten zeigte als FG1. Auch im GABAergen System fanden sich bei allen drei untersuchten Liganden vor allem in den supragranulären Schichten hohe Konzentrationen sowie mittelhohe Konzentrationen in Lamina IV und eher geringe Konzentrationen in den infragranulären Schichten. Während sich in der laminären Dichteverteilung des GABA_A-Rezeptors zwischen FG1 und FG2 allenfalls geringfügige Unterschiede in den oberen beiden Schichten zugunsten von FG1 erkennen ließen, erschienen die Konzentrationen des GABA_B-Rezeptors in FG2 vor allem in den Schichten I, II und III höher als in FG1. Die Dichten der Benzodiazepin-Bindungsstelle waren in FG2 in den Schichten III, IV und V höher als in FG1. Im cholinergen System waren die Konzentrationen für den M₁-Rezeptor relativ homogen über alle kortikalen Schichten verteilt, wobei die supragranulären Schichten etwas dichter waren. Der M₂-Rezeptor hatte in beiden untersuchten Arealen vor allem in den unteren Anteilen von Schicht III sowie in Schicht V höhere Konzentrationen. Dazwischen bildete Schicht IV einen erkennbaren Streifen niedrigerer Konzentration. Für den M₃-Rezeptor zeigte sich eine ähnlich homogene laminäre Verteilung mit Betonung der supragranulären Schichten wie für den M₁-Rezeptor. Hier hatte FG2 jedoch in den Schichten I und II sowie den oberen Anteilen von Lamina III höhere Konzentrationen als FG1. Der nikotinische Acetylcholin-Rezeptor wies insgesamt sehr geringe Rezeptorkonzentrationen auf, die bis auf eine deutlich sichtbare Aussparung in Lamina V relativ homogen verteilt war und in FG2 insgesamt etwas höher erschien als in FG1. Der adrenerge α_1 -Rezeptor wies in den Schichten I und II höhere Konzentrationen, in Schicht III mittelhohe und in der unteren Schicht V sowie Schicht VI wieder höhere Konzentrationen auf. Lamina IV zeigte eine geringere Dichte. Für den α_2 -Rezeptor fanden sich in erster Linie in Schicht III höhere Konzentrationen, während Schicht VI eher geringe Konzentrationen und alle übrigen Schichten mittelhohe Dichten hatten. Für den α_1 -Rezeptor erschienen die supragranulären Schichten, für den α_2 -Rezeptor die Laminae I und II in FG2 etwas höher konzentriert als in FG1. Der 5-HT_{1A}-Rezeptor zeigte nur in den Schichten I und II sowie den oberen Anteilen von Lamina III hohe Konzentrationen, wobei diese in FG2 deutlich höher als in FG1 erschienen. Alle übrigen Schichten wiesen in beiden Arealen geringe Konzentrationen auf, wobei sich vor allem die tiefe Schicht III und Schicht IV als ein sehr niedrig konzentrierter Streifen absetzten. Für den 5-HT₂-Rezeptor war die Konzentration nur in Lamina III etwas höher, welche von mittelhohen Dichten in Lamina II und IV flankiert wurde, während die übrigen Schichten eher niedrig konzentriert waren. Der dopaminerge D₁-Rezeptor wies in den Schichten I, II und V etwas höhere Konzentrationen auf, die durch die weniger dichten Laminae IIIc und IV getrennt wurden. Die oberen beiden Schichten erschienen in FG2 etwas höher konzentriert als in FG1.

3.2.2 Mittlere Dichten und Rezeptor-Fingerprints

Um die Rezeptordichten in den beiden zytoarchitektonischen Gebieten zu quantifizieren, wurden in den neun verwendeten Hemisphären für jedes Gebiet jeweils repräsentative Stellen aus drei unterschiedlichen Schnittebenen ausgewählt und die über alle kortikalen Schichten gemittelten Rezeptorkonzentrationen für die 15 untersuchten Rezeptorliganden gemessen. Die resultierenden Mittelwerte sind zusammen mit ihrem entsprechenden Standardfehler in Tabelle 3.4 aufgeführt.

	FG1	FG2
AMPA	419 ± 65	427 ± 65
Kainat	499 ± 117	490 ± 116
NMDA	1176 ± 142	1315 ± 152
GABA _A	1933 ± 255	1933 ± 292
GABA _B	2140 ± 216	2329 ± 237
BZ	2731 ± 421	2918 ± 422
M ₁	480 ± 67	499 ± 72
M ₂	219 ± 34	213 ± 35
M ₃	833 ± 163	871 ± 172
nACh	56 ± 12	61 ± 12
α ₁	343 ± 45	368 ± 57
α ₂	467 ± 93	522 ± 118
5-HT _{1A}	317 ± 60	396 ± 74
5-HT ₂	441 ± 82	476 ± 97
D1	107 ± 20	114 ± 20

Tabelle 3.4: Mittlere Rezeptordichten von FG1 und FG2. Aufgeführt sind die Mittelwerte (in fmol/mg Protein) der über alle kortikalen Schichten gemittelten Rezeptorkonzentrationen der 15 untersuchten Rezeptoren ± Standardfehler.

Anhand von Tabelle 3.4 wird deutlich, dass nicht nur zwischen verschiedenen Rezeptoren, sondern auch teilweise für den gleichen Rezeptortyp große Unterschiede in den Absolutwerten der gemessenen Rezeptorkonzentrationen zwischen den Hemisphären vorlagen, was sich in einem relativ hohen Standardfehler niederschlug. Dies kann unter anderem mit unterschiedlich langen post-mortem Zeiten und unterschiedlichen perimortalen Umständen zwischen den verwendeten Gehirnen zusammenhängen, die die Zusammensetzung der Transmitterrezeptoren stark beeinflussen können.

Die gemessenen absoluten und über alle Hemisphären gemittelten Rezeptordichten wurden anschließend dazu verwendet, um Rezeptor-Fingerprints zu erstellen. Dazu wurden die Werte jedes Rezeptors in ein Polar-Koordinatendiagramm aufgetragen. Die Fingerprints für FG1 und FG2 sind in Abbildung 3.10 dargestellt. Hierin werden noch einmal die Unterschiede in der Höhe der Konzentrationen zwischen den unterschiedlichen Rezeptoren deutlich, die den Fingerprints eine unregelmäßige, aber charakteristische Form geben. Die Fingerprints von FG1 und FG2 unterschieden sich auf den ersten Blick kaum

3 Ergebnisse

voneinander, was den aus der visuellen Inspektion der Autoradiogramme gewonnenen Eindruck bestätigte und in Einklang mit ihrer unmittelbaren Nachbarschaft und ihrer Herkunft aus dem gleichen funktionellen System war. Bei genauer Betrachtung der Fingerprints konnten jedoch bereits Unterschiede zwischen FG1 und FG2 aufgedeckt werden. Im Bereich des NMDA- und der GABAergen Rezeptoren, die alle hohe absolute Konzentrationswerte aufwiesen, erreichte der Fingerprint von FG2 noch höhere Werte als der von FG1 und hatte zudem eine deutlichere „Ecke“ beim GABA_B-Rezeptor. Zudem war die mittlere Konzentration beim 5-HT_{1A}-Rezeptor in FG2 höher als in FG1, wodurch die dort gebildete „Mulde“ im Fingerprint bei FG2 weniger stark ausgeprägt war als bei FG1.

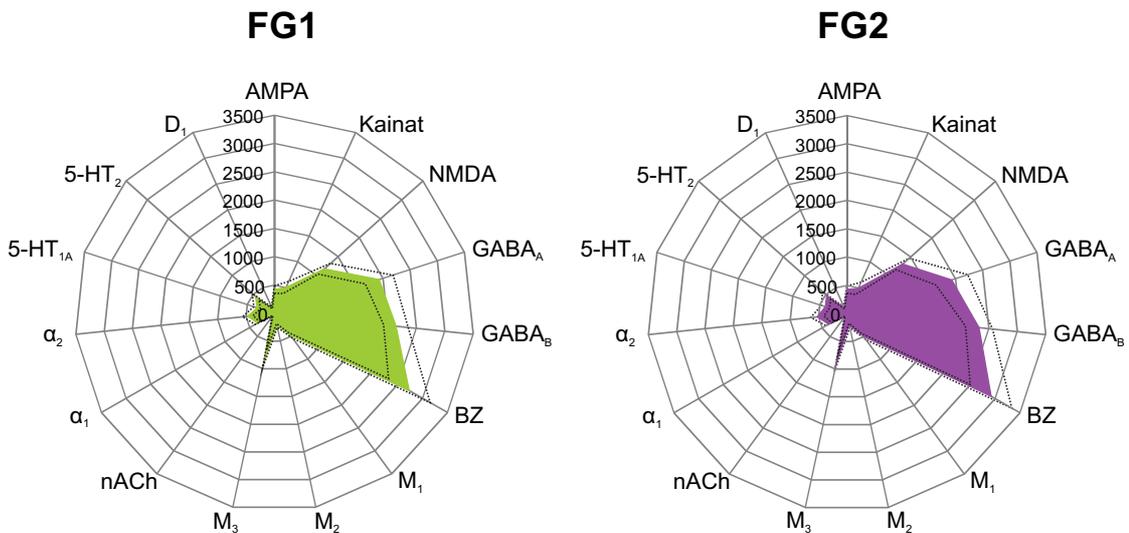


Abbildung 3.10: Rezeptor-Fingerprints von FG1 und FG2.

Maßeinheit der Achsen: fmol/mg Protein. Gestrichelte Linien markieren den jeweiligen Standardfehler.

Um die Unterschiede in den mittleren Rezeptordichten zwischen FG1 und FG2 auch statistisch zu erfassen, wurde zunächst ein Omnibus-Test in Form einer univariaten Varianzanalyse durchgeführt, um zu klären, ob sich die beiden Areale anhand ihrer mittleren Dichten unterscheiden ließen. Der Test ergab, dass signifikante Unterschiede in den mittleren Rezeptorkonzentrationen zwischen FG1 und FG2 vorlagen ($F = 18,1$; $p = 0,02$). Basierend auf diesem Wissen konnten anschließend für jeden einzelnen Rezeptor gepaarte T-Tests auf den mittleren Dichten zwischen FG1 und FG2 durchgeführt werden, um zu untersuchen, durch welche Rezeptoren die Unterschiede in den mittleren Dichten in erster Linie zustande kommen. Durch die T-Tests ergaben sich signifikante Unterschiede für den NMDA-Rezeptor ($p = 0,01$), den GABA_B-Rezeptor ($p = 0,01$), die Benzodiazepin-Bindungsstelle des GABA_A-Rezeptors ($p < 0,01$), den M₃-Rezeptor ($p = 0,03$), den nikotinischen Acetylcholin-Rezeptor ($p = 0,04$) sowie für den 5-HT_{1A}-Rezeptor ($p = 0,02$). Alle übrigen Transmitterrezeptoren zeigten keine signifikanten

Unterschiede in ihren mittleren Dichten. Diese Ergebnisse der statistischen Auswertung deckten sich zum größten Teil mit den Beobachtungen der visuell-deskriptiven Analyse der Autoradiogramme (vgl. Abschn. 3.2.1).

Der direkte Vergleich der mittleren Rezeptordichten von FG1 und FG2 ist in Abbildung 3.11 in Form eines Balkendiagramms veranschaulicht. Hier wird noch einmal deutlich, dass die Unterschiede zwischen den beiden Arealen in allen Rezeptoren außer dem Kainat- und dem M₂-Rezeptor, und damit insbesondere in allen sich signifikant unterscheidenden Rezeptoren, zugunsten von FG2 ausfielen. FG2 zeigte demnach in 13 der 15 untersuchten Rezeptoren zumindest geringfügig höhere Konzentrationen als FG1.

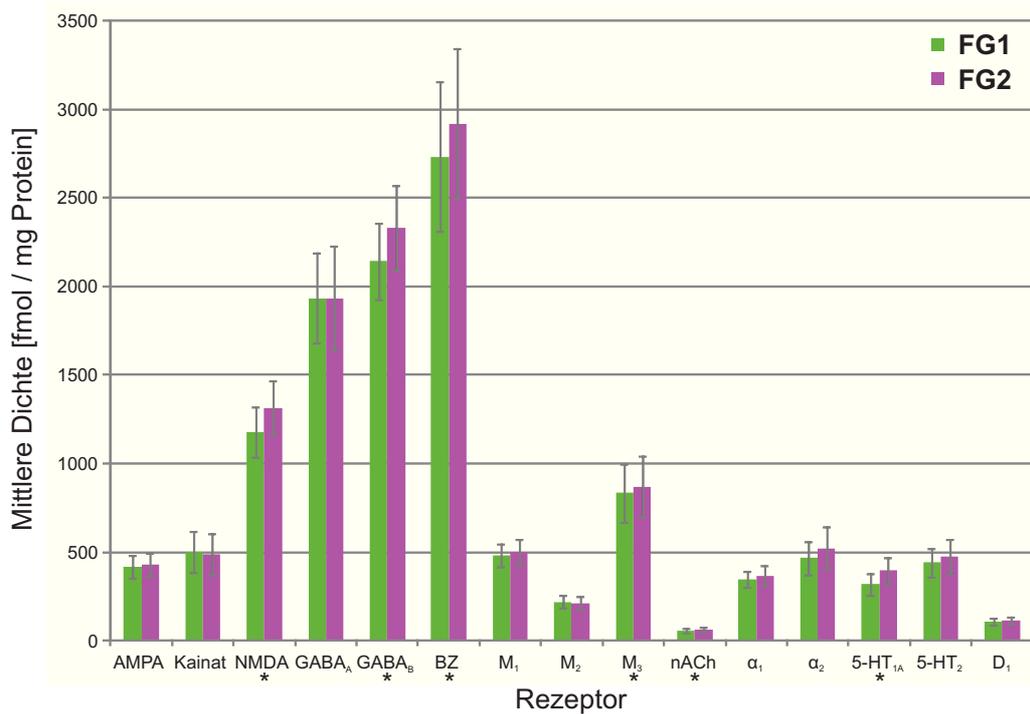


Abbildung 3.11: Mittlere Rezeptordichten von FG1 und FG2 in einem Balkendiagramm. Graue Intervalllinien markieren den jeweiligen Standardfehler. Signifikante Unterschiede ($p \leq 0,05$) sind durch ein * gekennzeichnet.

3.2.3 Laminäre Dichten

Neben den über alle kortikalen Schichten gemittelten Rezeptordichten wurden außerdem die laminären Rezeptorkonzentrationen von FG1 und FG2 bestimmt, welche genaueren Aufschluss über den Rezeptoraufbau der Areale gaben. Die laminären Dichten wurden an den gleichen Stellen und auf die gleiche Weise gemessen wie die mittleren Rezeptordichten. Es wurden dabei jedoch zusätzlich die Begrenzungen der Laminae in den jeweiligen zytoarchitektonischen Schnitten bestimmt, um die Konzentrationen schichtweise zu ex-

3 Ergebnisse

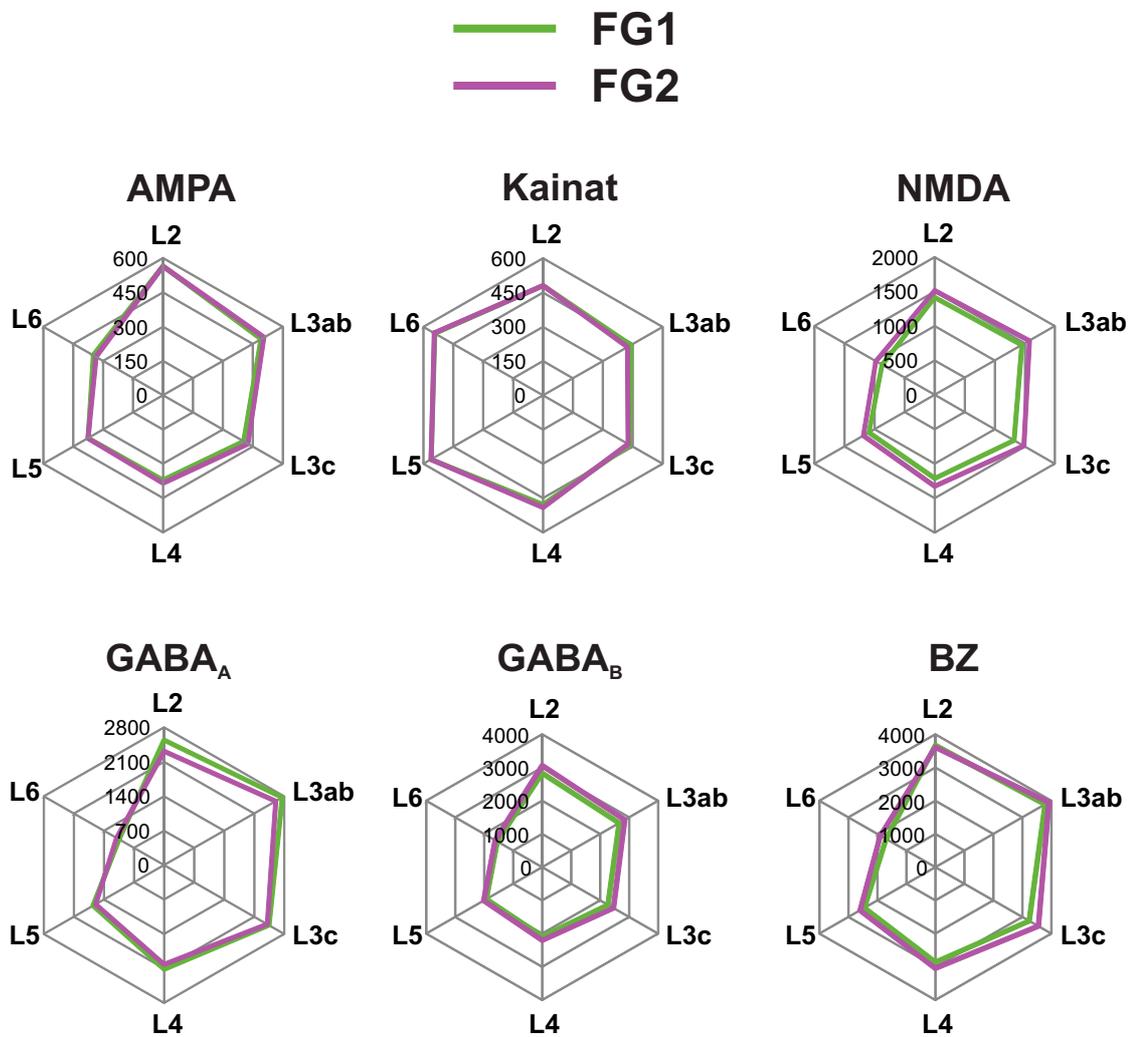
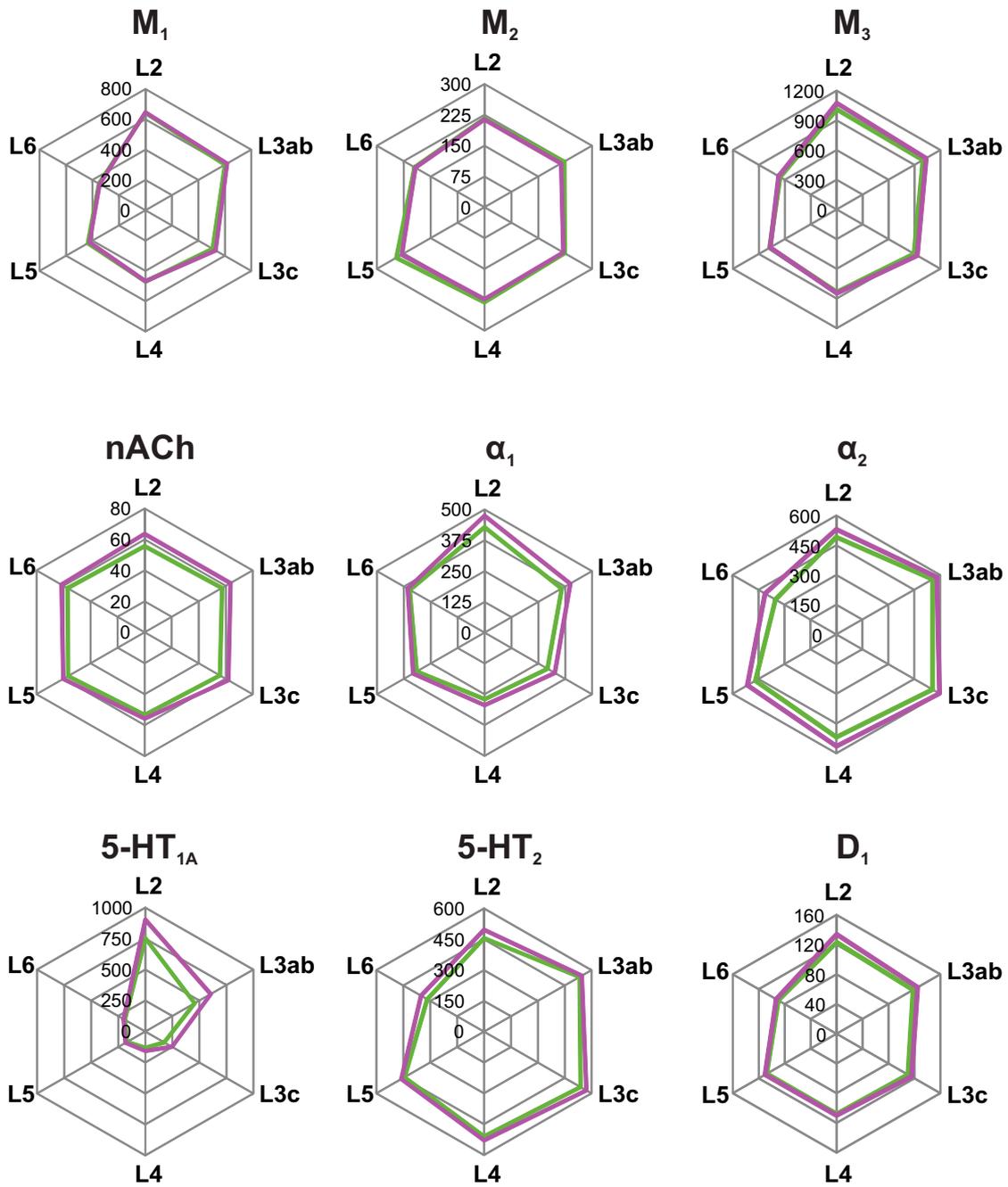


Abbildung 3.12: Vergleich der laminären Rezeptordichten aller 15 untersuchten Transmitterrezeptoren zwischen FG1 und FG2. Abgebildet sind Polar-Koordinatensysteme mit den Mittelwerten der laminären Konzentrationen jeder einzelnen kortikalen Schicht. Maßeinheit der Achse: fmol/mg Protein.

3.2 Rezeptorarchitektur



Fortsetzung Abbildung 3.12

3 Ergebnisse

trahieren. In Schicht III wurde dabei Sublamina IIIc getrennt von den Sublaminæ IIIa und IIIb analysiert.

Die Verteilung der gemessenen laminären Dichten von FG1 und FG2 sind in Abbildung 3.12 vergleichend gegenübergestellt. Es war festzustellen, dass sich die Verteilung der über alle Hemisphären gemittelten laminären Rezeptordichten weitgehend mit den Beobachtungen anhand der pseudo-farbkodierten Rezeptorautoradiogramme deckten (vgl. Abb. 3.9). Auch die beobachteten Unterschiede in der laminären Rezeptorverteilung zwischen FG1 und FG2 (vgl. Abschn. 3.2.1) konnten in den quantifizierten laminären Dichtewerten gut nachvollzogen werden. Während FG1 und FG2 beim AMPA- und Kainat-Rezeptor nahezu identische laminäre Dichteverteilungen aufwiesen, wurde für den NMDA-Rezeptor deutlich, dass sich der statistisch ermittelte, signifikante Unterschied in den mittleren Dichten vor allem in Sublamina IIIc zeigte. Der GABA_A-Rezeptor offenbarte in den Schichten II, III und IV geringfügig höhere Dichten für FG1 als für FG2, während beim GABA_B-Rezeptor in den gleichen Schichten die Konzentrationen von FG2 höher waren als die von FG1. Die laminären Dichtewerte der Benzodiazepin-Bindungsstelle ließen erkennen, dass die in der Statistik beobachteten Mittelwertdifferenzen besonders durch die untere Schicht III sowie die Schichten IV und V hervorgerufen wurden, welche in FG2 höhere Konzentrationen zeigten. Der M₁-Rezeptor hatten in allen Schichten nahezu identische Dichten für FG1 und FG2. Auch für den M₂-Rezeptor wiesen FG1 und FG2 sehr ähnliche Dichten in allen Laminae auf, lediglich Schicht V zeigte geringe Unterschiede zugunsten von FG1. Beim M₃-Rezeptor lagen die Dichte-Unterschiede vor allem in Lamina II und den oberen Anteilen von Lamina III. Beim nikotinischen Acetylcholin-Rezeptor wiesen alle Schichten höhere Werte für FG2 als für FG1 auf. Diese Differenzen waren jedoch in Sublamina IIIc am stärksten und in Laminae IV und V etwas geringer ausgeprägt. Beim α_1 -Rezeptor fanden sich vor allem in den supragranulären Schichten unterschiedliche Dichten zwischen beiden Arealen, beim α_2 -Rezeptor war dies vor allem in den Schichten II, IV, V und VI der Fall. Der charakteristische laminäre Aufbau beim serotonergen 5-HT_{1A}-Rezeptor offenbarte deutliche Unterschiede in allen supragranulären Schichten. Beim 5-HT₂-Rezeptor waren die Konzentrationen von FG2 in den Laminae II und VI etwas höher als die von FG1. Der dopaminerge D₁-Rezeptor wies erneut nur in den supragranulären Schichten geringe Unterschiede auf.

Zur weiteren Abklärung, welche kortikalen Schichten anhand der gemessenen laminären Dichten am meisten zur Unterscheidung von FG1 und FG2 beitrugen wurde eine Distanzanalyse auf den Mittelwertsvektoren der einzelnen Schichten durchgeführt. Das Ergebnis dieser Analyse ist in Abbildung 3.13 grafisch dargestellt. Es zeigte sich ein stufenweiser Abfall der Distanzen in den Laminae II bis IV. Vor allem Lamina II wies große Unterschiede in den mittleren Dichten zwischen FG1 und FG2 aus, aber auch Lamina III zeigte noch hohe Distanzen. Dabei waren die Distanzwerte der beiden untersuchten sublaminären Unterteilungen von Schicht III ähnlich hoch mit geringfügig größeren Distanzen in Sublamina IIIc. Die unteren drei Schichten wiesen deutlich niedrigere Distanzen auf, wobei hier ein geringer Anstieg der Dichteunterschiede von Lamina IV zu Lamina VI zu verzeichnen war. Insgesamt konnte auf Grundlage dieser Analyse festgehal-

ten werden, dass vor allem die supragranulären Schichten zur rezeptorarchitektonischen Unterscheidung von FG1 und FG2 beitragen.

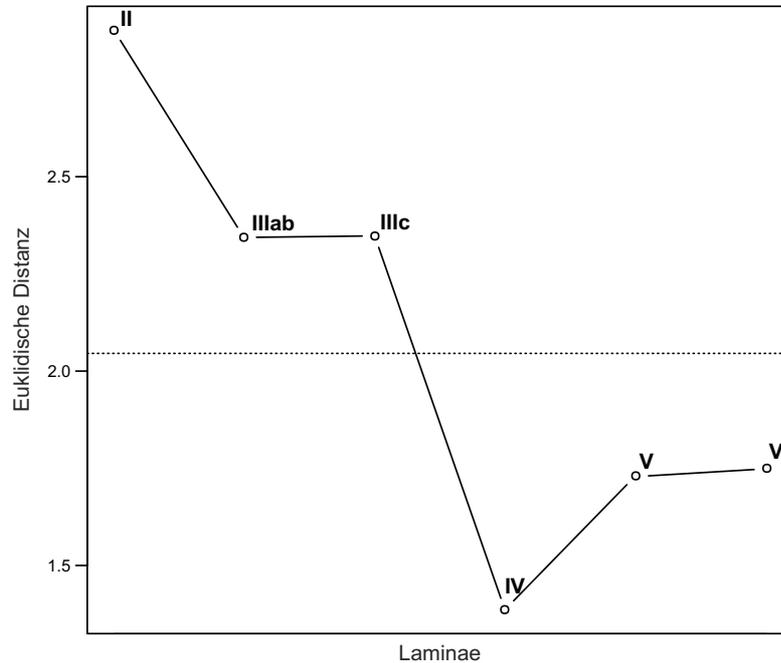


Abbildung 3.13: Distanzanalyse der laminären Rezeptordichten. Aufgetragen sind die euklidischen Distanzen zwischen den Vektoren der mittleren laminären Dichten von FG1 und FG2 für jede untersuchte Schicht. Die gestrichelte Linie kennzeichnet den Median aller berechneten Distanzen.

3.2.4 Vergleich mit anderen kortikalen Arealen

Um einen Eindruck davon zu erhalten, wie sich FG1 und FG2 im Vergleich zu anderen Hirnregionen rezeptorarchitektonisch einordnen ließen, wurden die aus acht untersuchten Hemisphären erstellten Fingerprints von FG1 und FG2 mit denen weiterer kortikaler Areale in zwei Clusteranalysen gegenüber gestellt. Zunächst sollte ermittelt werden, welchem funktionellem System sich die Rezeptor-Fingerprints von FG1 und FG2 am ehesten zuordnen ließen und insbesondere, ob auch die Rezeptorverteilung beider Areale zum Ausdruck brachte, dass sie dem visuellen Kortex entspringen. Dazu wurden die Fingerprints, also die Vektoren, welche jeweils die gemittelten mittleren Dichten aller 15 untersuchten Transmitterrezeptoren enthielten, von FG1 und FG2 zusammen mit denen der visuellen Areale hOc1, hOc2, hOc3v und hOc4v, der auditorischen Areale Te1 und Te2, der somatosensorischen Areale 1 und 3b sowie des motorischen Areals 4 in einer hierarchischen Clusteranalyse untersucht. Das resultierende Dendrogramm zeigt Abbildung 3.14.

Die hierarchische Clusteranalyse offenbarte, dass sich die untersuchten Areale sehr gut

3 Ergebnisse

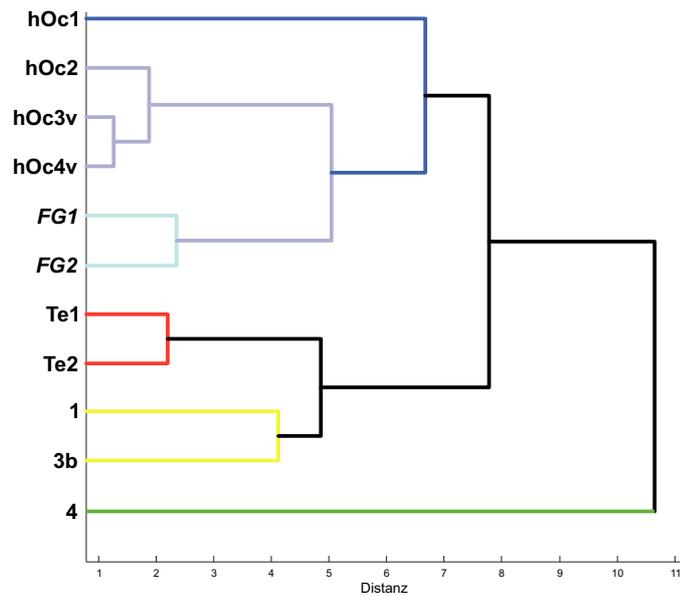


Abbildung 3.14: Hierarchische Clusteranalyse der Rezeptor-Fingerprints aus verschiedenen funktionellen Systemen. Eingeschlossen wurden die untersuchten Areale FG1 und FG2, die visuellen Areale hOc1 (V1), hOc2 (V2), hOc3v (V3v) und hOc4v (hV4), die auditorischen Areale Te1 (A1) und Te2 (A2), die somatosensorischen Areale 1 (S1) und 3b (S1) sowie das motorische Areal 4 (M1). Die Farben kennzeichnen funktionelle Systeme: *blau* = visuell, *rot* = auditorisch, *gelb* = somatosensorisch, *grün* = motorisch.

anhand ihrer Rezeptorverteilungen in funktionelle Systeme gliedern ließen. FG1 und FG2 bildeten ein Cluster, welches sich mit dem Cluster aus den sekundär und tertiären visuellen Arealen zusammenfügte. Zusammen mit dem primär visuellen Areal hOc1 bildete sich ein rein visuelles Cluster (blau), welches zudem die Hierarchie des visuellen Systems widerspiegelte. Die auditorischen Areale (rot) und die somatosensorischen Areale (gelb) bildeten jeweils ein Cluster, welche sich auf der nächsten Stufe zusammenschlossen und getrennt vom zuvor beschriebenen visuellen Cluster vorlagen. Der motorische Kortex (grün) fügte sich erst mit deutlich größerer Distanz an das gesamte Dendrogramm an. Somit bestätigte diese erste Analyse, dass die Rezeptorarchitektonik dazu in der Lage ist, funktionelle Systeme zu unterscheiden. Zudem wurde gezeigt, dass die Rezeptorarchitektonik von FG1 und FG2 sich, wie zu erwarten, dem visuellen System zuordnen ließ. Die Distanz im Dendrogramm zwischen FG1 und FG2, welche beispielsweise größer war als die zwischen hOc3v und hOc4v, deutete zudem darauf hin, dass die beiden Gebiete trotz ihrer unmittelbaren topografischen Nachbarschaft auch erkennbare Unterschiede in ihrem Rezeptoraufbau aufweisen, was die zytoarchitektonische Abgrenzung weiter untermauerte.

In einem zweiten Schritt sollte ermittelt werden, ob FG1 und FG2 aufgrund ihrer Rezeptorverteilung mehr Eigenschaften von frühen visuellen Arealen aufwiesen oder ob sie bereits eher dem höhergeordneten, assoziativen visuellen Kortex zuzuordnen waren. Dazu wurde eine zweite hierarchische Clusteranalyse durchgeführt, welche erneut FG1, FG2 und die frühen visuellen Areale hOc1, hOc2, hOc3v und hOc4v einschloss sowie zusätzlich das Areal 7A des oberen Parietallappens und das Areal PGp des unteren Parietallappens, von denen eine Involvierung in höhere visuelle Verarbeitung angenommen wird (vgl. Scheperjans et al., 2008b; Caspers et al., 2012d). Darüber hinaus wurde mit den gleichen Gebieten eine multidimensionale Skalierung durchgeführt. Dabei wurden die Areale so im zweidimensionalen Raum angeordnet, dass die Distanzen zwischen ihnen möglichst gut die tatsächliche Distanz zwischen ihren Fingerprint-Vektoren darstellten. Das Dendrogramm der hierarchischen Clusteranalyse sowie das Diagramm der multidimensionalen Skalierung findet sich in Abbildung 3.15.

In der hierarchischen Clusteranalyse zeigte sich, dass erneut die tertiären visuellen Areale hOc3v und hOc4v zunächst ein Cluster bildeten, welches sich mit dem sekundären hOc2 zusammenschloss. Mit etwas größerer Distanz fügte sich auch der primäre visuelle Kortex hOc1 dazu, sodass sie gemeinsam ein Cluster der frühen visuellen Areale bildeten (hellblau). Im Vergleich zu der vorigen Analyse waren die untersuchten Areale FG1 und FG2 nicht mehr in diesem Cluster zu finden, sondern bildeten mit den assoziativen Arealen PGp und Area 7A ein separates Cluster. Diese Trennung in der Clusteranalyse der Rezeptor-Fingerprints deutete daraufhin, dass FG1 und FG2 eher rezeptorarchitektonische Eigenschaften von höherassoziativen Arealen aufwiesen und nicht mehr zum frühen visuellen Kortex zu zählen waren. Genauerem Aufschluss ergab die multidimensionale Skalierung: Auch dort gruppieren sich die frühen visuellen Areale hOc2, hOc3v und hOc4v zusammen, während hOc1 mit einiger Distanz weiter rechts angeordnet wurde. Weiter links fanden sich die beiden assoziativen Areale PGp und 7A deutlich getrennt von den frühen Arealen. FG2 kam, der hierarchischen Clusteranalyse entsprechend, zwischen diesen assoziativen Arealen zu liegen. FG1 hingegen wurde genau zwischen der frühen und der assoziativen Gruppe angeordnet und zeigte dabei sogar eine etwas größere Nähe zu den frühen Arealen. Dies konnte als Hinweis darauf gewertet werden, dass FG2 bereits ausgeprägte rezeptorarchitektonische Eigenschaften eines assoziativen Areals aufwies, während FG1 eine Art Übergang zwischen frühen und höherhierarchischen Arealen bildete.

3.3 Funktionelle Meta-Analyse

Um einen genaueren Eindruck der funktionellen Einbindung der beiden zytoarchitektonisch abgegrenzten und rezeptorarchitektonisch näher charakterisierten Areale zu erhalten, wurde durch eine Meta-Analyse über verschiedene funktionelle Bildgebungsstudien ein funktionelles Profil erstellt. Dazu wurden die maximalen Wahrscheinlichkeitskarten (MPM) von FG1 und FG2 als Seed-Regions verwendet, um alle Bildgebungsstudien aus der BrainMap Datenbank zu selektieren, die mindestens einen Aktivierungsfokus innerhalb der jeweiligen Seed-Region berichten. Von diesen Studien wurden die von BrainMap

3 Ergebnisse

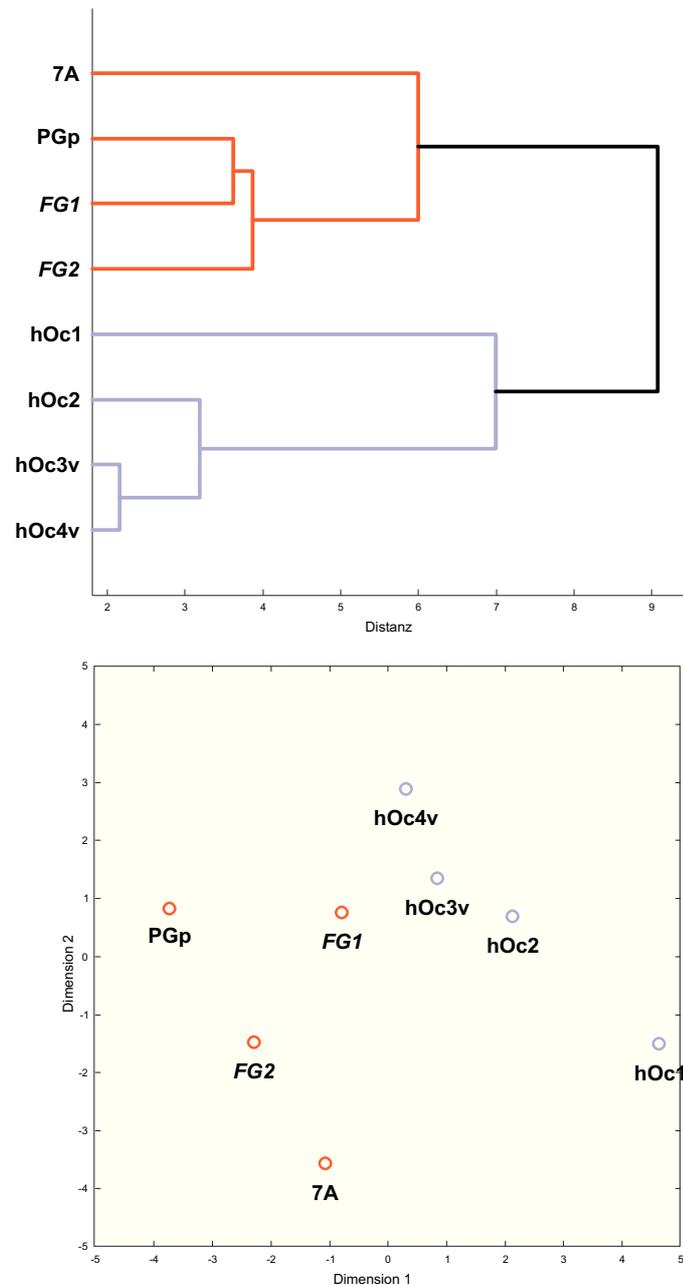


Abbildung 3.15: Hierarchische Clusteranalyse (*oben*) und multidimensionale Skalierung (*unten*) der Rezeptor-Fingerprints von frühen und assoziativen visuellen Arealen. Eingeschlossen wurden die untersuchten Areale FG1 und FG2, das primär visuelle hOc1, das sekundär visuelle hOc2, die tertiär visuellen hOc3v und hOc4v sowie das Areal PGp des inferioren Parietallappens und Area 7a des superiorioren Parietallappens. Die Farben zeigen visuelle Hierarchiestufen: *hellblau* = früh visuell, *orange* = assoziativ.

archivierten Kategorien *Behavioural Domains*, welche sich auf die zugrunde liegenden mentalen Prozesse beziehen, und *Paradigm Classes*, welche die im Experiment gestellten Aufgaben referenzieren, abgerufen und die überrepräsentierten Ausprägungen zu einem Profil zusammengestellt.

Die Ergebnisse der Analyse für die vier Seed-Regions (FG1 links, FG1 rechts, FG2 links und FG2 rechts) sind in Abbildung 3.16 dargestellt. Zu erkennen sind die überrepräsentierten Ausprägungen der *Behavioural Domains* einer Seed-Region in der jeweils linken Spalte und die der *Paradigm Classes* in der rechten Spalte. Die farbigen Balken zeigen an, wieviele Aktivierungsfoki mit der entsprechenden Ausprägung tatsächlich in der Seed-Region gefunden wurden, während demgegenüber die grauen Balken indizieren, wie viele Foki man aufgrund der Verteilung der *Behavioural Domains* und *Paradigm Classes* in der gesamten BrainMap Datenbank für die Größe des Seeds erwarten konnte.

Es zeigte sich, dass alle vier Seed-Regions in der Wahrnehmung visueller Stimuli und in Aufgaben zu passivem Sehen involviert waren, was zu erwarten war, da es sich bei FG1 und FG2 um Areale des visuellen Kortex handelte. Insbesondere die visuelle Wahrnehmung von Formen war für beide Areale auf beiden Seiten signifikant überrepräsentiert. Außerdem waren alle Seeds an der Verarbeitung von Sprache beteiligt, jedoch zeigten sich Unterschiede im Ausmaß dieser Beteiligung.

FG1 wies in den *Behavioural Domains* auf beiden Seiten die gleichen überrepräsentierten Ausprägungen auf, die zudem auch in ihrer Stärke nahezu indentisch waren. Mit visueller Wahrnehmung, insbesondere von Formen, Wahrnehmung von Sprache, speziell Semantik, sowie räumlicher Wahrnehmung waren die häufigen Domänen zudem recht unspezifisch. Auch für die *Paradigm Classes* zeigte sich ein weitgehend unspezifisches Profil, welches mit Aufgaben zu Erkennung auf Anweisung bzw. phonologischer Unterscheidung auf der linken Seite gegenüber Aufgaben zu visueller Aufmerksamkeit und semantischer Unterscheidung auf der rechten Seite ebenfalls als weitgehend symmetrisch bezeichnet werden konnte. Auffällig war hingegen, dass der rechte FG1 Seed stärker in Aufgaben zur Erkennung von Gesichtern involviert war, während die linke Seite eine leichte Überrepräsentation von Rechenaufgaben zeigte.

Das Profil von FG2 war deutlich spezifischer, was die Art der überrepräsentierten Ausprägungen anging, und zeigte zudem stärkere Asymmetrien als das von FG1. In den *Behavioural Domains* fanden sich wie bei FG1 auf beiden Seiten visuelle Wahrnehmung, insbesondere von Formen, Wahrnehmung von Sprache, speziell Semantik, sowie für die linke Seite noch räumliche Wahrnehmung. Die Sprachkomponente von FG2 trat im Vergleich zu FG1 jedoch stärker hervor, da auch die orthografische Wahrnehmung von Sprache auf beiden Seiten und die phonologische Sprachwahrnehmung auf der linken Seite überrepräsentiert waren. Auffällig war zudem die Beteiligung des rechten FG2 Seeds an der Gefühlsverarbeitung von Glück, was die einzige überrepräsentierte Ausprägung einer affektiven Verarbeitung unter den vier Seeds war. In den *Paradigm Classes* von FG2 zeigte sich gegenüber FG1 ein beidseitiges Involvement in Aufgaben des Ar-

3 Ergebnisse

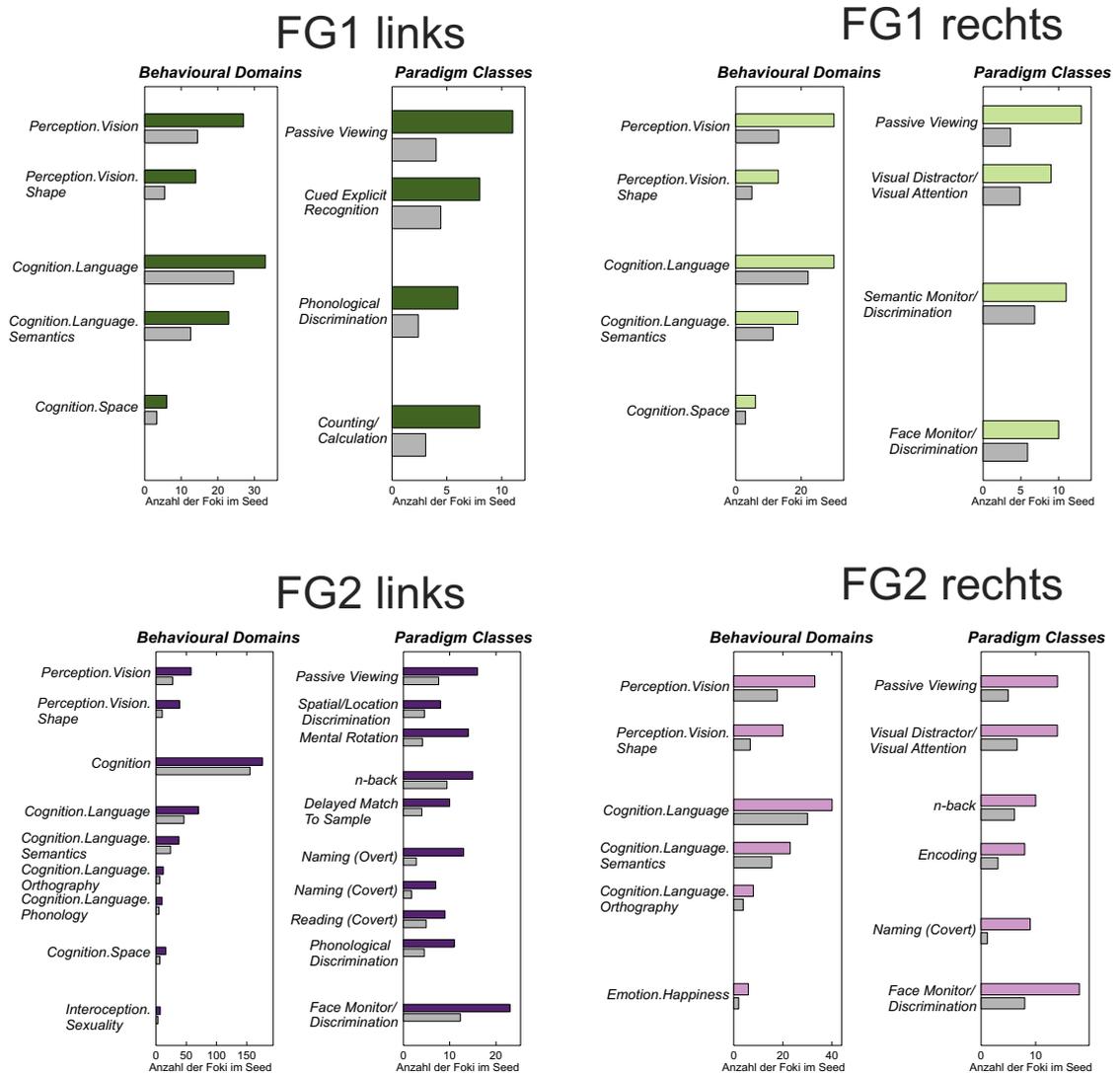


Abbildung 3.16: *Behavioural Domains* und *Paradigm Classes* von FG1 und FG2. Gezeigt sind die überrepräsentierten Ausprägungen in den beiden Kategorien für die vier Seed-Regionen. Farbige Balken geben die Anzahl der tatsächlich beobachteten Foki innerhalb der Seed-Region an, graue Balken die aufgrund der Gesamtverteilung in der BrainMap Datenbank zu erwartende Anzahl an Foki.

beitsgedächtnisses, nämlich *n-back*¹, Merk- und verzögerte Vergleichsaufgaben. Die in den *Behavioural Domains* nur angedeutete Asymmetrie der Sprachkomponente trat in den *Paradigm Classes* wesentlich deutlicher zutage, da auf der rechten Seite nur gedankliche Benennung als sprachliche Aufgabe überrepräsentiert war, auf der linken Seite aber zusätzlich ausgesprochene Benennung, stilles Lesen und phonologische Unterscheidung. Beide Seiten von FG2 waren zudem sehr stark an der Erkennung von Gesichtern beteiligt, wobei die gefundene Anzahl an Foki relativ zur erwarteten Anzahl auf der rechten Seite noch etwas höher war als auf der linken.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass FG1 ein symmetrisches und eher unspezifisches funktionelles Profil aufzeigte mit recht basalen Funktionen wie Form-, Sprach- und räumlicher Wahrnehmung sowie visueller Aufmerksamkeit. Das Profil von FG2 war demgegenüber deutlich spezifischer mit einer starken Beteiligung an assoziativen Funktionen wie dem Arbeitsgedächtnis, höheren Sprachfunktionen und Gesichtserkennung. Insbesondere für die letzten beiden Funktionen zeigte FG2 zudem eine Asymmetrie, wobei die Sprachkomponente stark zur linken Seite lateralisiert war, während Gesichtserkennung und emotionale Wahrnehmung eher rechts lateralisiert waren.

3.4 Meta-analytische Konnektivitätsmodellierung

Als weiterer wichtiger Baustein zum funktionellen Verständnis der zytoarchitektonisch abgegrenzten Areale wurde ihre Konnektivität mit anderen Hirnregionen untersucht. Dazu wurden wie in der funktionellen Meta-Analyse (vgl. Abschn. 3.3) die maximalen Wahrscheinlichkeitskarten (MPMs) von FG1 und FG2 verwendet um diejenigen Experimente aus der BrainMap Datenbank zu erhalten, die wenigstens eine Aktivierung in den Gebieten zeigten. Die Koaktivierungen der so ermittelten Experimente wurden anschließend auf Konvergenz im Referenzgehirn überprüft und Regionen konvergierender Koaktivierungen als mit der jeweiligen Seed-Region funktionell verbundenes Hirnareal interpretiert.

Da die Analyse in erster Linie auf einen direkten Vergleich der Konnektivitäten zwischen den beiden Arealen FG1 und FG2 abzielte, wurde zum einen eine Konjunktion der beiden Konnektivitätskarten der bilateralen Seed-Regions berechnet, wodurch die Regionen ermittelt wurden, mit denen beide zytoarchitektonischen Areale signifikante Konnektivität aufwiesen. Zum anderen wurde ein Kontrast zwischen den Konnektivitätskarten aus den bilateralen Seeds ermittelt, welcher diejenigen Regionen anzeigte, die stärker mit der einen als mit der anderen Seed-Region verbunden waren und andersherum. Um die Areale außerdem bezüglich einer möglichen Asymmetrie der Konnektivität zu untersuchen, wurde für beide zytoarchitektonischen Gebiete ein Kontrast zwischen den Konnektivitätskarten ihrer unilateralen Seeds generiert, womit jeweils die Regionen angezeigt wurden, die stärkere Konnektivität mit der linken als mit der rechten Seite

¹*n-back* ist ein psychologischer Test, der häufig im Zusammenhang mit Gedächtnis verwendet wird.

Dabei werden einem Probanden hintereinander bestimmte Stimuli, z. B. Bilder oder Wörter, vorgeführt und er wird dazu aufgefordert immer dann ein Signal zu geben, wenn der aktuelle Stimulus der gleiche ist wie der *n* Stimuli zuvor, wobei *n* in der Regel zwischen 1 und 3 gewählt wird.

aufwiesen bzw. andersherum.

3.4.1 Gemeinsamkeiten: Konjunktionsanalyse der bilateralen Seeds

Die aus der Konjunktion der Konnektivitätskarten von FG1 und FG2 entstandene Karte ist in Abbildung 3.17 abgebildet. Zu den Hirnregionen, die sowohl mit FG1 als auch mit FG2 signifikante Konnektivität zeigten, gehörte vor allem ein großer Bereich im ventralen und dorsalen visuellen Kortex, welcher die Seed-Regions umgab bzw. beinhaltete. Ein Abgleich mit anatomischen Karten in der SPM Anatomy Toolbox ergab, dass der ventrale Teil die zytoarchitektonischen Areale hOc1, hOc2 (Amunts et al., 2000), hOc3v und hOc4v (Rottschy et al., 2007) beinhaltete und sich bis auf den lateralen okzipitalen Kortex zum Areal hOc5 (Malikovic et al., 2007) erstreckte. Dorsal reichte die Region bis in den intraparietalen Sulcus, wo sie die zytoarchitektonischen Areale hIP1 (Choi et al., 2006) und hIP3 (Scheperjans et al., 2008a) überlagerte. Außerhalb des visuellen Kortex hatten FG1 und FG2 in beiden Hemisphären gemeinsame Konnektivität mit einer Region im Bereich der Pars triangularis und Pars opercularis des Gyrus frontalis inferior, welche die Areale 44 und 45 (Amunts et al., 1999) teilweise mit einschloss. Auch prämotorische Areale waren in diesem Konnektivitätsnetzwerk enthalten, und zwar bilateral auf dem dorsolateralen Gyrus praecentralis sowie medial im Bereich des supplementär-motorischen Kortex. Außerdem konnte in beiden Hemisphären Konnektivität mit der anterioren Inselrinde nachgewiesen werden. Als subkortikale Regionen, die funktionell mit FG1 und FG2 verbunden waren, konnten zudem die basolateralen und superfiziellen Kerngebiete beider Amygdalae (Amunts et al., 2005) identifiziert werden sowie der linke Thalamus und das linke Putamen.

3.4.2 Unterschiede: Differenzanalyse der bilateralen Seeds

Die als Differenz zwischen den beiden Konnektivitätskarten der bilateralen FG1 und FG2 Seeds entstandenen Karten sind in Abbildung 3.18 dargestellt. Darin ist sowohl die Karte der Regionen, mit denen FG1 mehr Konnektivität aufwies als FG2 (in grün), als auch die Karte der Regionen, mit denen FG2 mehr Konnektivität als FG1 aufwies (in violett), abgebildet.

Regionen, mit denen FG1 stärker als FG2 verbunden war, befanden sich vor allem bilateral im visuellen Kortex sowie im Bereich des Sulcus intraparietalis. Sie überlappten die okzipitalen zytoarchitektonischen Areale hOc1, hOc2, hOc3v und hOc4v sowie die parietalen Areale hIP3 und 7PC (Scheperjans et al., 2008a). Die einzige extravisuelle Region, die signifikant stärkere Konnektivität mit FG1 als mit FG2 hatte, war ein Bereich in der mittleren Inselrinde.

FG2 hingegen war vor allem mit Regionen außerhalb des visuellen Kortex stärker verbunden als FG1. Diese waren insbesondere der rechte Sulcus intraparietalis im Bereich der Areale hIP1 und hIP3, die bilaterale anteriore Inselrinde, der prä-supplementär-motorische Kortex, der linke Gyrus praecentralis im Bereich von Area 4p (Geyer et al., 1996), der linke dorsolaterale prä-motorische Kortex (Area 6) sowie die Pars triangularis

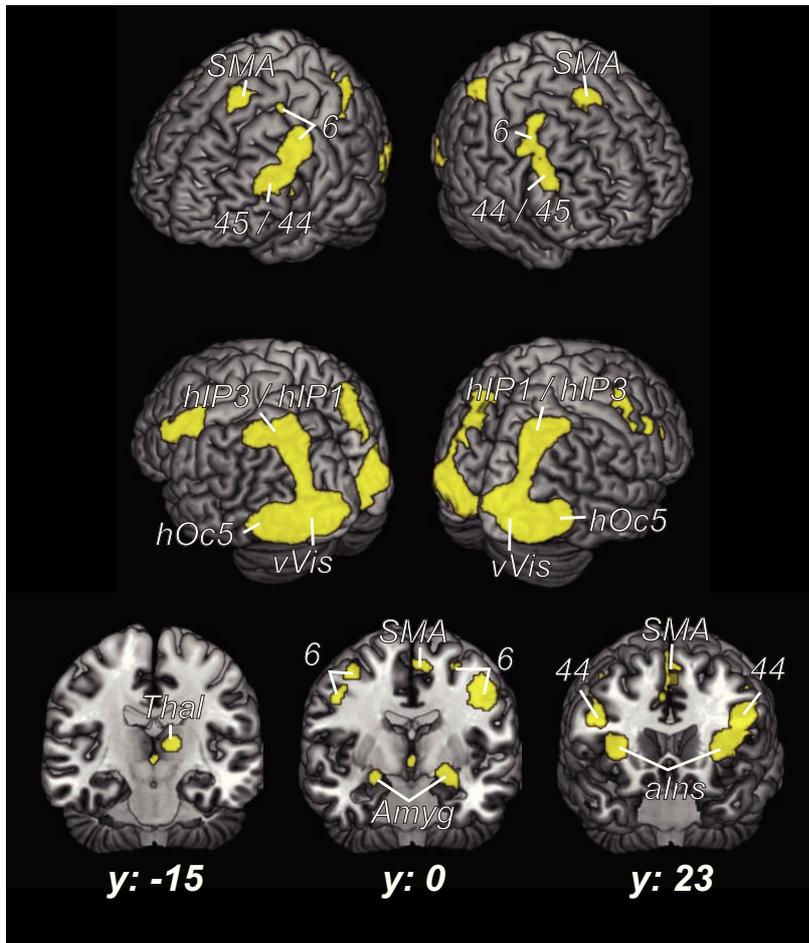


Abbildung 3.17: Konjunktion der Konnektivitätskarten der bilateralen FG1 und FG2 Seeds. Regionen, die funktionelle Konnektivität mit beiden Seeds aufwiesen, sind als Projektionen (*gelb*) auf eine 3D-Rekonstruktion des MNI-Referenzgehirns dargestellt (teilweise Durchprojektionen). Abgebildet sind Ansichten von vier verschiedenen Blickwinkeln sowie von drei repräsentativen Koronarschnitten. Die Schnittposition im MNI-Referenzraum ist jeweils unter den Schnittbildern angegeben. In den Koronarschnitten ist teilweise der primäre visuelle Kortex durchprojiziert. *SMA* = supplementär-motorisches Areal, *6* (Geyer, 2004), *44*, *45* (Amunts et al., 2005), *hIP1* (Choi et al., 2006), *hIP3* (Scheperjans et al., 2008a), *hOc5* (Malikovic et al., 2007), *vVis* = ventraler visueller Kortex mit *hOc1*, *hOc2* (Amunts et al., 2000), *hOc3v*, *hOc4v* (Rottschy et al., 2007), *Thal* = Thalamus, *Amyg* = Amygdala, *aIns* = anteriore Insula.

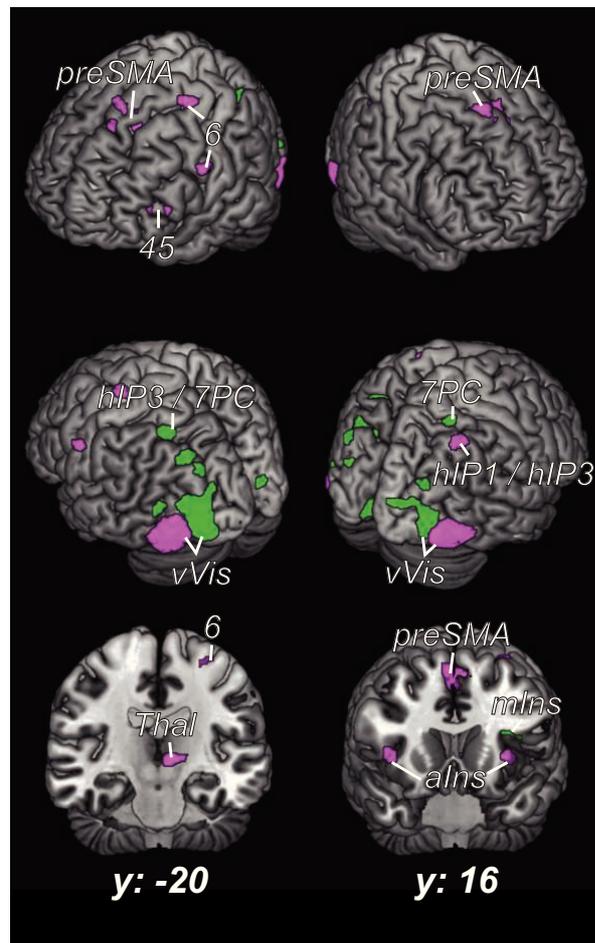


Abbildung 3.18: Differenz zwischen den Konnektivitätskarten der bilateralen FG1 und FG2 Seeds. Regionen, die mehr funktionelle Konnektivität mit FG1 als mit FG2 aufwiesen, sind in *grün*, solche mit mehr Konnektivität zu FG2 als zu FG1 in *violett* auf eine 3D-Rekonstruktion des MNI-Referenzgehirns projiziert (teilweise Durchprojektionen). Abgebildet sind Ansichten von vier verschiedenen Blickwinkeln sowie von zwei repräsentativen Koronarschnitten. Die Schnittposition im MNI-Referenzraum ist jeweils unter den Schnittbildern angegeben. *preSMA* = prä-supplementär-motorisches Areal, *6* (Geyer, 2004), *45* (Amunts et al., 2005), *hIP1* (Choi et al., 2006), *hIP3*, *7PC* (Scheperjans et al., 2008a), *vVis* = ventraler visueller Kortex mit hOc1, hOc2 (Amunts et al., 2000), hOc3v und hOc4v (Rottschy et al., 2007), *Thal* = Thalamus, *aIns* = anteriore Insula, *mIns* = mittlere Insula.

des linken Gyrus frontalis inferior mit teilweiser Überlappung von Area 45. Subkortikal zeigte zudem der linke Thalamus stärkere Konnektivität zu FG2 als zu FG1.

3.4.3 Lateralisierung: Differenzanalyse der unilateralen Seeds

Für die Untersuchung von Seitenunterschieden in der Konnektivität wurden für beide Areale die Konnektivitätskarten ihrer unilateralen Seeds gegeneinander kontrastiert. Die resultierenden Karten für FG1 sind in Abbildung 3.19 dargestellt. Regionen, die stärker mit der linken als mit der rechten Seite von FG1 verbunden waren, sind in dunkelgrün, solche, die mehr mit der rechten als mit der linken Seite verbunden waren, in hellgrün abgebildet. Insgesamt stellte sich für FG1 ein recht symmetrisches Bild seiner Konnektivität dar. Sowohl die linke, als auch die rechte Seite von FG1 zeigten stärkere Konnektivität als die entsprechende Gegenseite mit dem jeweils ipsilateralen ventralen visuellen Kortex, welcher die Seed-Region umgab. Ebenso waren auch der dorsale visuelle Kortex und der Sulcus intraparietalis mit den Arealen hIP1 und hIP3 sowie der obere parietale Kortex mit den Arealen 7A und 7P (Scheperjans et al., 2008a) stärker mit der ipsilateralen als mit der kontralateralen Seite von FG1 verbunden. Einige Bereiche im ventralen visuellen Kortex, insbesondere aus hOc1, hOc3v und hOc4v, zeigten jedoch auch stärkere Konnektivität mit dem kontralateralen als mit dem ipsilateralen Seed. Dies war vor allem für den linken FG1 Seed der Fall. Neben diesen weitgehend symmetrischen Unterschieden in der Konnektivität beider Seiten, war die linke Seite von FG1 stärker mit dem prä-supplementär-motorischen Kortex verbunden als die rechte Seite sowie mit dem rechten Putamen und einer Region in der Pars opercularis des Gyrus frontalis inferior, welche teilweise mit Area 44 überlappte. Die rechte Seite von FG1 hingegen zeigte auf beiden Seiten mehr Verbindung mit hOc5 des lateralen okzipitalen Kortex als der linke Seed. Weitere Regionen mit stärkerer Konnektivität zur rechten als zur linken Seite von FG1 fanden sich in den superfiziellen und basolateralen Kernen der linken Amygdala, auf dem linken lateralen Gyrus praecentralis am Übergang zwischen Area 44 und Area 6 sowie im inferioren parietalen Kortex mit Überlappung der Areale PFcm und PFop (Caspers et al., 2008).

Die resultierenden Karten des entsprechenden Vergleichs für FG2 finden sich in Abbildung 3.20. Hierin sind Areale mit stärkerer Konnektivität zum linken als zum rechten FG2 Seed in dunkel-violett und solche mit stärkerer Konnektivität zur rechten als zur linken Seite von FG2 in hell-violett dargestellt. Es zeigte sich eine deutlich asymmetrischere Verteilung der Konnektivität als bei FG1. Neben lokalen Unterschieden im ventralen visuellen Kortex war die linke Seite von FG2 stärker mit den intraparietalen Arealen hIP1 und hIP3, mit dem inferioren frontalen Kortex im Bereich von Area 44 sowie dem dorsolateralen motorischen und prä-motorischen Kortex beider Seiten verbunden als die rechte Seite. Weiterhin war auch eine Region im linken Gyrus temporalis medius sowie der linke Thalamus stärker mit dem linken FG2 Seed als mit dem rechten verbunden. Die rechte Seite von FG2 hatte demgegenüber stärkere Verbindungen mit den primären und sekundären visuellen Arealen hOc1 und hOc2 beider Seiten, mit den superfiziellen Kerngebieten der linken Amygdala, mit einer kleinen Region auf dem linken Gyrus frontalis inferior sowie mit dem Lobulus VI des Kleinhirns (Diedrichsen et al.,

3 Ergebnisse

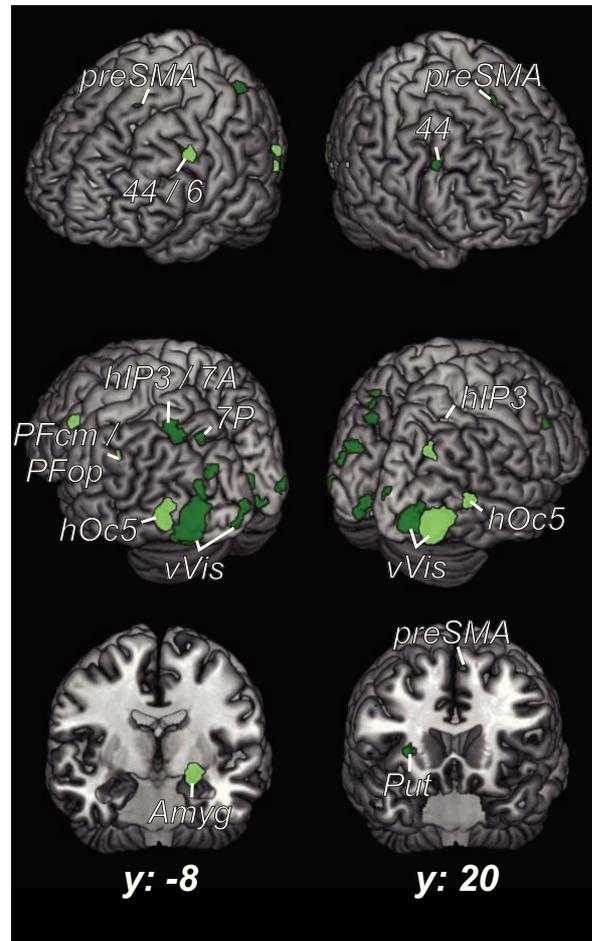


Abbildung 3.19: Differenz zwischen den Konnektivitätskarten des linken und rechten FG1 Seeds. Regionen, die signifikant mehr funktionelle Konnektivität mit der linken als mit der rechten Seite von FG1 aufwiesen, sind in *dunkelgrün*, solche mit mehr Konnektivität zur rechten als zur linken Seite in *hellgrün* auf eine 3D-Rekonstruktion des MNI-Referenzgehirns projiziert (teilweise Durchprojektionen). Abgebildet sind Ansichten von vier verschiedenen Blickwinkeln sowie von zwei repräsentativen Koronarschnitten. Die Schnittposition im MNI-Referenzraum ist jeweils unter den Schnittbildern angegeben. *preSMA* = prä-supplementär-motorisches Areal, *44* (Amunts et al., 2005), *6* (Geyer, 2004), *hIP3*, *7A*, *7P* (Scheperjans et al., 2008a), *PFcm*, *PFop* (Caspers et al., 2008), *hOc5* citepMalikovic2007, *vVis* = ventraler visueller Kortex mit hOc1, hOc2 (Amunts et al., 2000), hOc3v, hOc4v (Rottschy et al., 2007), *Amyg* = Amygdala, *Put* = Putamen.

3.4 Meta-analytische Konnektivitätsmodellierung

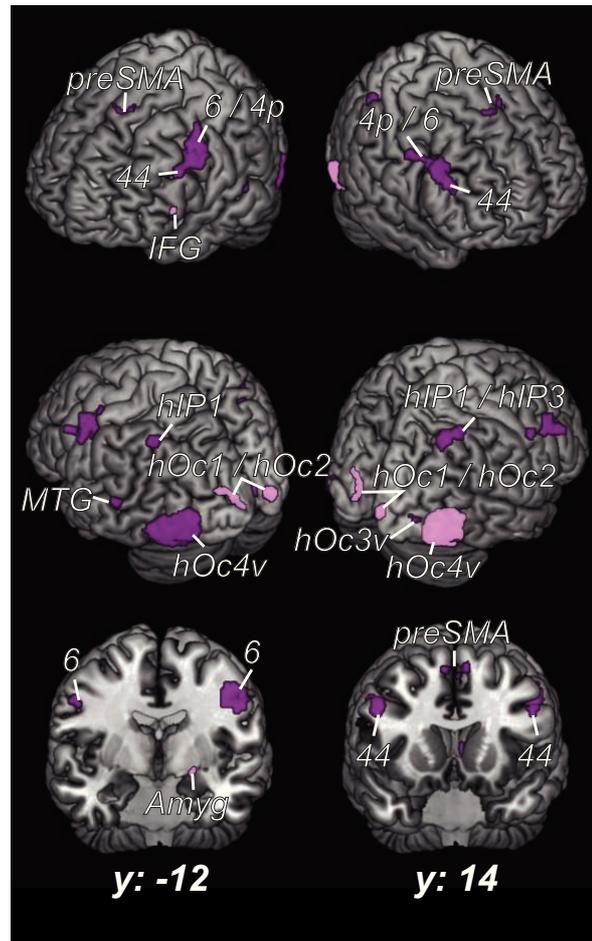


Abbildung 3.20: Differenz zwischen den Konnektivitätskarten des linken und rechten FG2 Seeds. Regionen, die signifikant mehr funktionelle Konnektivität mit der linken als mit der rechten Seite von FG2 aufwiesen, sind in *dunkelviolett*, solche mit mehr Konnektivität zur rechten als zur linken Seite in *hellviolett* auf eine 3D-Rekonstruktion des MNI-Referenzgehirns projiziert (teilweise Durchprojektionen). Abgebildet sind Ansichten von vier verschiedenen Blickwinkeln sowie von zwei repräsentativen Koronarschnitten. Die Schnittposition im MNI-Referenzraum ist jeweils unter den Schnittbildern angegeben. *preSMA* = prä-supplementär-motorisches Areal, *6* (Geyer, 2004), *4p* (Geyer et al., 1996), *44* (Amunts et al., 2005), *IFG* = Gyrus frontalis inferior, *hIP1* (Choi et al., 2006), *hIP3* (Scheperjans et al., 2008a), *MTG* = Gyrus temporalis medius, *hOc1*, *hOc2* (Amunts et al., 2000), *hOc3v*, *hOc4v* (Rottschy et al., 2007), *Amyg* = Amygdala.

2009) auf beiden Seiten. Außerdem zeigte die rechte Seite von FG2 eine weitere, von der linken Seite verschiedene Koaktivierung auf dem rechten Gyrus fusiformis, die anterior und getrennt vom eigentlichen Seed lag.

3.5 Pattern-Mining der Konnektivität

Um weitere Erkenntnisse über die Netzwerke und Subnetzwerke, an denen die zytoarchitektonischen Areale beteiligt waren, zu sammeln, wurden die in FG1 und FG2 aktivierenden Experimente mit der neu entwickelten Methode PaMiNI (vgl. Caspers et al., 2012a,b) analysiert. Hierdurch wurden die den Aktivierungsfoki der Experimente zugrunde liegenden Hirnregionen modelliert und anschließend alle häufigen Koaktivierungsmuster ausgegeben.

Bei der Analyse von FG1 wurden durch das Bayes'sche Informationskriterium das Modell mit 15 Komponenten gewählt, wovon drei Cluster wegen einer zu großen Standardabweichung von über 25 mm ausgeschlossen wurden. Von den verbleibenden 12 Clustern entsprachen zwei den bilateralen Seed-Regions, zwei waren unmittelbar posterior im frühen ventralen visuellen Kortex lokalisiert, zwei weitere lagen in beiden Hemisphären im Bereich des Sulcus intraparietalis und eine repräsentierte den primären visuellen Kortex beider Seiten. Außerdem fanden sich auf der linken Seite ein Cluster, welches den Gyrus temporalis superior sowie die hintere Inselrinde überdeckte und eines, welches den Gyrus frontalis inferior und medius bedeckte. Auf der rechten Seite wurde ein Cluster im Bereich der anterioren Insel und den unteren Anteilen des Gyrus frontalis inferior lokalisiert sowie eines auf dem Gyrus frontalis medius und dem Gyrus praecentralis. Die letzte Region lag medial im Bereich des supplementär-motorischen Areals. Somit waren der Großteil der Regionen, die sich auch in der Konjunktionsanalyse zwischen FG1 und FG2 aus der meta-analytischen Konnektivitätsanalyse (siehe Abschn. 3.4) fanden, vertreten.

Die Analyse der häufigen Muster zeigte, dass vor allem Netzwerke innerhalb des visuellen Kortex eine Rolle spielten. Die häufigsten 2er-Muster bestanden aus einer Seed-Region mit dem jeweils gleichseitigen oder kontralateralen frühen visuellen Kortex, die in 80 bis 95 Studien gefunden werden konnten. Die gleichzeitige Aktivierung beider Seed-Regionen lag innerhalb der 2er-Muster demgegenüber erst an fünfter Stelle mit 73 unterstützenden Experimenten. Besonders repräsentativ war das häufigste 5er-Muster, welches die bilateralen Seed-Regions, den bilateralen frühen visuellen Kortex und den primären visuellen Kortex beinhaltete (siehe Abb. 3.21). Diese Konstellation war in fast allen der häufig repräsentierten Muster mit mehr Komponenten vollständig enthalten. An solchen Kombinationen waren noch relativ häufig die bilateralen Regionen des intraparietalen Sulcus beteiligt, wobei auffällig war, dass diese meistens gemeinsam an häufigen Mustern teilnahmen. Alle weiteren extravisuellen Regionen waren deutlich seltener an Mustern beteiligt. Es war dabei jedoch festzustellen, dass die beiden rechtsseitigen frontalen bzw. insulären Regionen deutlich häufiger vertreten waren, als die entsprechenden linksseitigen.

In der Analyse der in FG2 aktivierenden Experimente wurden nach Evaluierung des

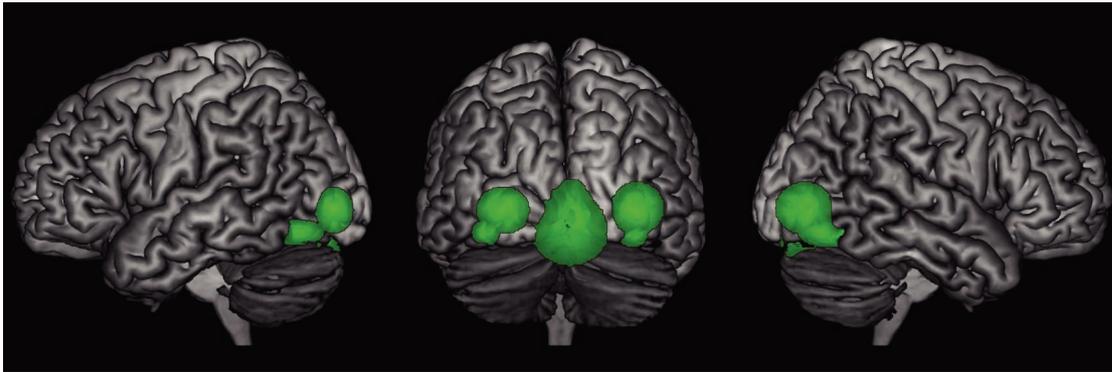


Abbildung 3.21: Häufigstes 5er-Muster, an dem FG1 in der Analyse mit PaMiNI beteiligt war. Die an diesem Muster teilnehmenden Hirnregionen sind als modellierte Gauß-Wolken auf das MNI Referenzgehirn projiziert. Gezeigt sind Ansichten von links-lateral, von posterior und von rechts-lateral.

Bayes'schen Informationskriteriums insgesamt 21 Regionen identifiziert, von denen vier wegen einer zu großen Standardabweichung ausgeschlossen wurden. Im ventralen visuellen Kortex lagen, ähnlich wie bei FG1, fünf Cluster vor, die den Seed-Regions, den jeweils dahinterliegenden frühen visuellen Arealen und dem primären visuellen Kortex entsprachen. Weiterhin waren bilaterale Cluster im Sulcus intraparietalis, im Bereich des temporoparietalen Übergangs, im dorsolateralen prämotorischen Kortex sowie auf dem Gyrus frontalis inferior zu finden, wobei das rechtsseitige Cluster auch Teile der anterioren Insel überdeckte. Auf der linken Seite fand sich ein separates umschriebenes Cluster in der anterioren Insula. Zudem lag auf der linken Seite ein Cluster auf dem oberen Parietallappen, eines medial im Bereich des supplementär-motorischen Areals sowie eines im linken Thalamus.

Aus der Musteranalyse ging hervor, dass die häufigste Interaktion zwischen dem linken FG2 und dem linken Gyrus frontalis inferior bestand, die in 115 Experimenten gefunden wurde. Die zweithäufigste Kombination war das gemeinsame Auftreten beider Seed-Regions in 107 Experimenten. Es folgten die gemeinsamen Aktivierungen einer der beiden Seed-Regions mit dem primären visuellen Kortex oder mit dem jeweils ipsilateralen frühen visuellen Kortex. Insgesamt konnte festgestellt werden, dass Muster mit Beteiligung der linken Seite von FG2 deutlich häufiger vorkamen als solche mit der rechten Seite. Dabei war die Kombination aus dem linken FG2, dem bilateralen dorsolateralen prämotorischen Kortex und dem linken Gyrus frontalis inferior besonders häufig. Sie fand sich meist vollständig in übergeordneten häufigen Mustern wieder. In diesen größeren Mustern waren außerdem der primäre visuelle Kortex (siehe Abb. 3.22), der rechte Gyrus frontalis inferior und der supplementär-motorische Kortex relativ häufig involviert. Deutlich seltener waren Kombinationen mit den frühen visuellen Arealen, den Regionen im intraparietalen Sulcus oder mit einer der übrigen Regionen zu finden. Für die rechte Seite von FG2 war ebenfalls die häufigste 4er-Kombination die mit dem bi-

3 Ergebnisse

lateralen dorsolateralen prämotorischen Kortex und dem linken Gyrus frontalis inferior. Diese war mit 28 unterstützenden Experimenten jedoch deutlich seltener als die gleiche Kombination mit der linken Seite von FG2, welche von 40 Experimenten unterstützt wurde.

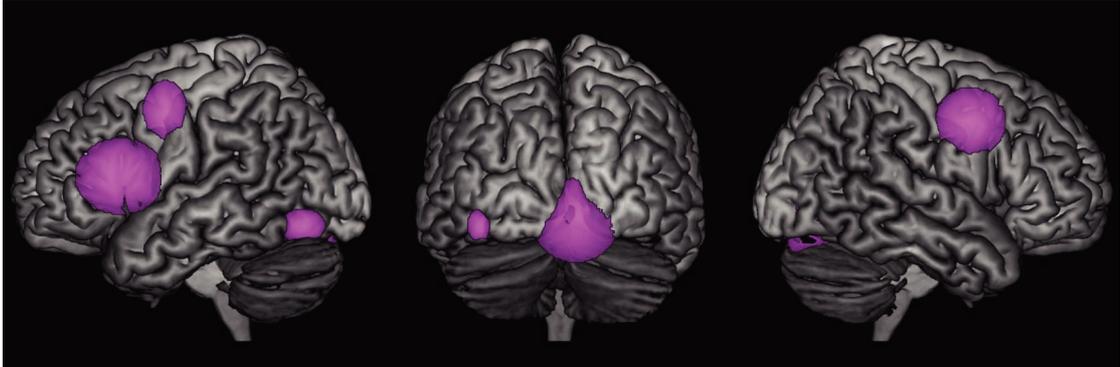


Abbildung 3.22: Häufigstes 5er-Muster, an dem FG2 in der Analyse mit PaMiNI beteiligt war. Die an diesem Muster teilnehmenden Hirnregionen sind als modellierte Gauß-Wolken auf das MNI Referenzgehirn projiziert. Gezeigt sind Ansichten von links-lateral, von posterior und von rechts-lateral.

Insgesamt konnte also festgestellt werden, dass FG1 eher an Netzwerken innerhalb des visuellen Kortex und dabei häufiger seitensymmetrisch beteiligt war, während FG2 verstärkt an Verbindungen mit extravisuellen Arealen involviert war und die linke Seite von FG2 hierbei stark dominierte.

4 Diskussion

Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine multimodale Untersuchung des ventralen visuellen Kortex im Bereich des posterioren Gyrus fusiformis vorgenommen. Dabei wurden zwei bisher nicht bekannte zytoarchitektonische Areale, FG1 und FG2, entdeckt und ihre mikroskopischen Eigenschaften sowie ihre stereotaktische Lokalisation beschrieben. Durch das hierbei verwendete untersucherunabhängige, quantitative Verfahren sind die entstandenen Karten denen der „klassischen“ Hirnkartierung hinsichtlich Objektivität, Berücksichtigung der interindividuellen Variabilität sowie stereotaktischer räumlicher Repräsentation deutlich überlegen. Es konnte zudem gezeigt werden, dass in FG1 und FG2 keine volumetrischen Geschlechts- oder Seitendifferenzen vorliegen. Basierend auf der zytoarchitektonischen Abgrenzung wurden die rezeptorarchitektonischen Eigenschaften beider Areale beschrieben und gezeigt, dass auch dort Unterschiede zwischen FG1 und FG2 bestehen. Es wurden die Rezeptoren ermittelt, die am meisten zu diesen Unterschieden beitrugen und ein Vergleich der Rezeptordichten auf laminärer Ebene vorgestellt. Durch eine Clusteranalyse konnte eine erste funktionelle Einordnung beider Areale erfolgen und gezeigt werden, dass beide Areale Charakteristika eines visuellen Gebietes haben, wobei FG2 mehr rezeptorarchitektonische Eigenschaften eines assoziativen Gebietes aufweist und FG1 eine intermediäre Stellung zwischen frühen und assoziativen Gebieten einnimmt. Durch eine Meta-Analyse auf den im Rahmen der zytoarchitektonischen Abgrenzung erstellten Wahrscheinlichkeitskarten konnte gezeigt werden, dass FG1 sehr symmetrisch in recht unspezifische mentale Prozesse und Aufgaben involviert ist, während FG2 eine stärkere Beteiligung an der Verarbeitung von Sprache und von Gesichtern hat, die zudem lateralisiert ist. Zusätzlich wurde die funktionelle Konnektivität der beiden Areale anhand einer meta-analytischen Konvergenzuntersuchung von Koaktivierungen näher beleuchtet. Die Betrachtung von Gemeinsamkeiten bzw. Unterschieden sowie von Seitendifferenzen gab dabei weitere wertvolle Hinweise über die funktionelle Bedeutung von FG1 und FG2. Zur genaueren Analyse der funktionell verbundenen Netzwerke, in die FG1 und FG2 involviert sind, wurde außerdem ein neuartiges Meta-Analyseverfahren entwickelt, welches etablierte Data-Mining verfahren kombiniert und interdisziplinär auf Neurobildgebungsdaten transferiert.

4.1 Topografische Einordnung der zytoarchitektonischen Karten

Ein Vergleich der zytoarchitektonischen Areale mit Ergebnissen aus der bestehenden Literatur sollte basierend auf einer umfassenden Evaluierung der in Publikationen zur Verfügung gestellten Informationen erfolgen. Insbesondere beim Vergleich mit funktionellen

Bildgebungsdaten zeigt sich, dass die reine Gegenüberstellung von Schwerpunktkoordinaten alleine nicht zielführend ist, da teilweise enorme Unterschiede in den berichteten Koordinaten zwischen verschiedenen Studien bestehen (Beispielsweise geben Bartels u. Zeki (2004) das Zentrum der *Fusiform Face Area* mit L: [-44; -46; -24] / R: [44; -46; -26] an, während Spiridon et al. (2006) L: [-50,1; -69,2; -7,5] / R: [31,3; -55,8; -5,9] berichten und beide als Referenzsystem „Talairach space“ angegeben). Diese Unterschiede können durch die Verwendung verschiedener Referenzsysteme verursacht sein, da die Begriffe „MNI Raum“ oder „Talairach Raum“ in vielen Studien keine eindeutigen Bezeichnungen darstellen. Zudem können abhängig von der exakten Position der *CA-CP*-Linie (*CA* = commissura anterior, *CP* = commissura posterior) sowie anderen Faktoren die stereotaktischen Koordinaten der gleichen Stelle des Kortex zwischen verschiedenen Studien enorm variieren (vgl. Lancaster et al., 2007). Bereits leichte Verschiebungen der Position der *CA-CP*-Linie können zu großen Abweichungen in weiter entfernten kortikalen Gebieten führen. Aufgrund dieses Mangels an Vergleichbarkeit bei scheinbar identischen Referenzräumen ist die reine Gegenüberstellung der zytoarchitektonischen Ergebnisse mit funktionellen Bildgebungsdaten problematisch. Die funktionelle Interpretation sollte daher unter zusätzlicher Berücksichtigung der topografischen Beschreibungen und dargestellten Abbildungen aus Publikationen erfolgen sowie die Nachbarschaftsbeziehungen zu anderen Gebieten beachten.

4.1.1 Vergleich mit früheren anatomischen Karten

Die „klassischen“ Karten des Gehirns von Brodmann (1909), von Economo u. Koskinas (1925) und Sarkisov et al. (1955) zeigen eine Dreiteilung des visuellen Kortex in das striäre Areal BA17 / *O_C* und die beiden extrastriären Areale BA18 / *O_B* und BA19 / *O_A*. Anterior von diesen Gebieten schließt in Brodmann's Karte auf der ventralen Seite BA37 an, welches Brodmann (1909) als Übergangsbereich zwischen okzipitalen und temporalen Regionen beschrieb, letztlich jedoch dem Temporallappen zugeordnet. Bei von Economo u. Koskinas (1925) findet sich mit *P_H* ein vergleichbares Gebiet, welches sie aufgrund der vorherrschenden zytoarchitektonischen Eigenschaften des Parietallappens dem parietalen Kortex zugeordneten. Während die „klassischen“ Abgrenzungen des primären und sekundären visuellen Kortex (BA17 = V1 und BA18 = V2) auch heute noch akzeptiert sind (vgl. Amunts et al., 2000), wurde für BA19 / *O_A* bereits deutlich, dass es den Gegebenheiten sowohl funktionell, als auch architektonisch nicht gerecht wird und eine weitere Unterteilung nötig ist (vgl. Zeki, 1969; Van Essen, 1979; Braak, 1980; Tootell et al., 1996). Diese feingranulärere Einteilung des extrastriären visuellen Kortex wird letztlich durch die Abgrenzung von FG1 und FG2 weiter untermauert. Innerhalb von BA19 konnten bereits die zytoarchitektonischen Gebiete hOc3v und hOc4v definiert werden (Rottschy et al., 2007). FG1 und FG2 liegen unmittelbar anterolateral von diesen beiden Arealen auf dem posterioren Gyrus fusiformis. Auch wenn ein direkter Vergleich aufgrund der nur schematischen zweidimensionalen Aufzeichnungen der „klassischen“ Karten schwierig ist, ist anzunehmen, dass FG1 und FG2 am ehesten in der Grenzregion zwischen BA19 und BA37 bzw. zwischen *O_A* und *P_H* liegen.

Etwas detailliertere Karten des Okzipitallappens und des angrenzenden temporalen

4.1 Topografische Einordnung der zytoarchitektonischen Karten

und parietalen Kortex wurden von Braak (1977) im Rahmen seiner pigmentoarchitektonischen Arbeit veröffentlicht. Neben Zeichnungen der kortikalen Oberfläche zeigte er auch Zeichnungen von Koronarschnitten, was einen Vergleich erheblich erleichtert. Dementsprechend lassen sich FG1 und FG2 topografisch Braak's „Area peristriata densopyramidalis“ zuordnen. Er beschreibt dieses Areal als gut entwickelten, zweistreifigen Kortex mit einer auffälligen Sublamina IIIc (vgl. Braak, 1977, S. 241), was sich gut mit dem zytoarchitektonischen Erscheinungsbild von FG2 in Einklang bringen lässt. Während Braak (1977) nur ein Areal in diesem Bereich identifiziert, zeigt die zytoarchitektonische Abgrenzung in dieser Arbeit deutliche Unterschiede zwischen zwei verschiedenen Arealen und deutet deshalb eine Unterteilung von „Area peristriata densopyramidalis“ in FG1 und FG2 hin.

4.1.2 Vergleich mit retinotopischen Karten

Ein bedeutendes Feld in der funktionellen Untersuchung des visuellen Kortex stellt die retinotopische Kartierung dar. Retinotopie ist ein gemeinsames Organisationsprinzip der frühen visuellen Areale im Primaten, bei dem benachbarte Bildpunkte auf der Netzhaut an benachbarten Orten der Hirnrinde verarbeitet werden (Serenio et al., 1995; DeYoe et al., 1996; Engel et al., 1997). Durch speziell konzipierte Versuchsaufbauten, die sich dieses Phänomen zunutze machen, kann in fMRT Untersuchungen die retinotopische Kartierung realisiert werden, welche sich für die Bildgebung der frühen visuellen Areale zum Goldstandard entwickelt hat. Dadurch konnten robuste Grenzen für die Areale V1, V2 und V3v des ventralen visuellen Kortex ermittelt werden (vgl. Tootell et al., 1998; Wade et al., 2002; Wohlschläger et al., 2005).

Bezüglich der Abgrenzung des sich beim Menschen anschließenden Areals V4 kam es jedoch im Laufe der letzten Jahre zu einer teils hitzigen Auseinandersetzung. Eine Ansicht war, dass anterior zu V3v ein Areal V4v existiere, welches das kontralaterale obere Viertel des Gesichtsfeldes repräsentiert und dass wiederum anterior dazu ein als V8 bezeichnetes Areal mit einer kompletten Halbfeld-Repräsentation zu finden sei, welches in der Wahrnehmung von Farben involviert ist (Hadjikhani et al., 1998; Tootell u. Hadjikhani, 2001). Ein anderes Schema besagte, dass V3v die am weitesten anterior liegende Viertelfeld-Repräsentation des ventralen visuellen Kortex sei und anterior eine Halbfeld-Repräsentation liege, die wiederum farbselektiv ist. Dieses Gebiet wurde der „V4-Komplex“ genannt, welcher sich aus V4 und einer anterior davon liegenden, nicht retinotopischen Formation V4 α zusammensetzte. Für eine Viertelfeld-Repräsentation wie in V4v sahen die Autoren keine Hinweise (Bartels u. Zeki, 1998, 2000; Zeki, 2001). Eine dritte Gruppe schlug schließlich vor, dass in diesem Bereich ein oberes Viertelfeld analog zu V4v repräsentiert sei, welchem sich unmittelbar das passende untere Viertelfeld anschließt. Sie nannten das Gebiet „human V4“ (hV4). Sie wiesen außerdem eine weitere farbselektive Halbfeld-Repräsentation anterior zu hV4 nach, welche VO-1 benannt wurde (Wade et al., 2002; Wandell et al., 2005; Brewer et al., 2005). Es sollte erwähnt werden, dass das hV4/VO-1 Modell dem V4-Komplex Modell nicht vollständig widerspricht, sondern mit ihm in Einklang gebracht werden kann, während dies für das V8 Modell nicht möglich ist (Wade et al., 2002). Das hV4/VO-1 Modell konnte zudem später

auch von anderen Arbeitsgruppen bestätigt werden (Kastner et al., 2001; Larsson et al., 2006; Arcaro et al., 2009; Kolster et al., 2010). Die in dieser Arbeit identifizierten zytoarchitektonischen Areale FG1 und FG2 liegen unmittelbar antero-lateral des ebenfalls zytoarchitektonisch definierten hOc4v (Rottschy et al., 2007), welches wiederum dem retinotopisch abgegrenzten hV4 entspricht (Wilms et al., 2010). Die Beschreibungen des anterior zu hV4 liegenden VO-1 weisen es als Areal im Sulcus collateralis und auf der medialen Seite des Gyrus fusiformis aus (Brewer et al., 2005; Liu u. Wandell, 2005), was topografisch zu der Lokalisation von FG1 passen würde. Allerdings sprechen die größere Nähe von VO-1 zum Sulcus collateralis, seine Lage direkt anterior statt antero-lateral zu hV4 sowie die berichteten Zentrumskoordinaten (Kastner et al., 2001; Brewer et al., 2005; Liu u. Wandell, 2005; Arcaro et al., 2009) eher dafür, dass VO-1 etwas weiter medial als FG1 liegt und möglicherweise dem medial an FG1 grenzenden, bisher nicht kartierten Gebiet entspricht, welches hier mit col.s.* bezeichnet wurde.

Eine weitere retinotopische Region wurde kürzlich lateral von hV4 entdeckt und mit dem Namen phPIT Cluster („putative human Posterior Inferior Temporal“) bezeichnet (Kolster et al., 2010), womit sich die Autoren auf die Areale PITd und PITv auf dem Gyrus temporalis inferior des Makaken beziehen (Felleman u. Van Essen, 1991). Das phPIT Cluster liegt auf dem menschlichen Gyrus temporalis inferior am hinteren Ende des Sulcus occipitotemporalis lateralis und besteht aus zwei Halbfeldrepräsentationen phPITd und phPITv, welche ihre foveale Repräsentation und ihren vertikalen Meridian teilen. FG2, das laterale der in dieser Arbeit identifizierten zytoarchitektonischen Areale, liegt auf der lateralen Seite des posterioren Gyrus fusiformis und innerhalb des hinteren Sulcus occipitotemporalis lateralis. Nur selten reichte FG2 in den untersuchten post-mortem Gehirnen auch bis auf den Gyrus temporalis inferior. Aufgrund dessen und aufgrund der berichteten Zentrumskoordinaten ist anzunehmen, dass phPIT weiter posterior und dorsal von FG2 liegt und eher mit dem sich lateral an FG2 anschließenden, nicht kartierten kortikalen Gebiet übereinstimmt, das hier l.ot.s.* genannt wurde.

Zusammengenommen ergibt der Vergleich mit der aktuellen Literatur zu retinotopischer Kartierung, dass FG1 und FG2 keinem bisher identifizierten retinotopischen Areal entsprechen. Vielmehr scheinen beide zytoarchitektonischen Areale die retinotopisch bisher nicht erschlossene Lücke auszufüllen, welche sich zwischen VO-1 auf der medialen Seite und phPITv lateral aufspannt (vgl. Kolster et al., 2010, Abb. 16A). Eine teilweise Überlappung der angesprochenen retinotopischen Areale mit FG1 und FG2 kann anhand der zur Verfügung stehenden Materialien zwar nicht sicher ausgeschlossen werden, allerdings würde solch eine Diskrepanz zwischen retinotopisch und zytoarchitektonisch definierten Einheiten in starkem Kontrast zu der guten Übereinstimmung beider Verfahren in anderen kortikalen Gebieten stehen, z. B. in V1 und V2 (Wohlschläger et al., 2005).

4.1.3 Vergleich mit kategoriespezifischen Regionen

Neben seiner retinotopischen Organisation existieren im menschlichen visuellen Kortex auch verschiedene kategoriespezifische Module der visuellen Verarbeitung. Im Bereich des posterioren Gyrus fusiformis und des Gyrus occipitalis inferior wurden einige Regio-

4.1 Topografische Einordnung der zytoarchitektonischen Karten

nen, die stärker auf visuell dargebotene Objekte als auf verzerrte Bilder reagieren, identifiziert und als „Lateral Occipital Complex“ (LOC) zusammengefasst (Malach et al., 1995; Kanwisher et al., 1996; Grill-Spector et al., 2001; Malach et al., 2002). Es konnte nachgewiesen werden, dass die Aktivierungen im LOC visuelle Reize aus beiden Halbfeldern verarbeiten (Grill-Spector et al., 1998) und dass die Stärke der Aktivierung mit der Erkennungsleistung von Objekten korreliert ist (Grill-Spector et al., 2000). Der LOC setzt sich aus zwei Anteilen zusammen, dem dorsalen „LO“ und dem ventral und weiter anterior gelegenen „pFs“, welches sich auf dem hinteren und mittleren Gyrus fusiformis befindet. Die beiden Anteile unterscheiden sich vor allem in ihrem Antwortverhalten gegenüber Größen- und Positionsveränderungen von präsentierten Objekten (Grill-Spector et al., 1999). In einem später postulierten Schema wurde pFs einem objektselektiven Cluster des ventralen okzipitotemporalen Kortex zugerechnet, welches sich unmittelbar anterior an die frühen, retinotopischen Areale anschloss und „VOT“ benannt wurde (Malach et al., 2002). In Anbetracht der Beschreibungen des LOC scheint eine direkte Übereinstimmung mit einem der hier kartierten zytoarchitektonischen Areale unwahrscheinlich, da sie genau zwischen den beiden klassischen LOC Anteilen lokalisiert sind, nämlich ventral von LO und posterior von pFs. Die Schwerpunktkoordinaten von FG2 zeigen sogar eine große Nähe zu den von Malach et al. (1995) berichteten Koordinaten des ‚Teilungspunktes‘ zwischen beiden LOC Anteilen. Auch deshalb ist eine teilweise Überlappung mit FG2 in den Randbereichen des LOC gut möglich. In Anbetracht des VOT-Schemas, welches besagt, dass objektspezifische visuelle Areale unmittelbar an die frühen visuellen angrenzen (Malach et al., 2002), kann angenommen werden, dass FG1 und FG2 beide innerhalb dieses höhergeordneten visuellen Kortex lokalisiert sind und in die Verarbeitung und Erkennung visueller Objekte involviert sind.

Zusätzlich zum LOC bzw. teilweise in ihm wurden einige weitere Areale im ventralen okzipitotemporalen Kortex identifiziert, die für ganz spezifische Objekte selektive Aktivierung zeigen. Eines davon, und gleichzeitig das wohl prominenteste Beispiel, ist die „Fusiform Face Area“ (FFA), welche selektiv auf die visuelle Präsentation von Gesichtern reagiert. Erste Hinweise auf die Existenz eines solchen Areals gaben Studien an Patienten mit Prosopagnosie („Gesichtsblindheit“), einer Krankheit, bei der Patienten nicht in der Lage sind, bekannte Personen anhand ihres Gesichts zu erkennen. Bei einigen solcher Patienten konnten bilaterale oder rechts-hemisphärische Läsionen des ventralen okzipitotemporalen Kortex nachgewiesen werden (Damasio et al., 1982; De Renzi, 1986; Landis et al., 1986; Sergent u. Signoret, 1992). Später konnten mithilfe von Positronen-Emissions-Tomografie (PET) umschriebene Aktivierungen im Bereich des Gyrus fusiformis beobachtet werden, während gesunde Probanden Gesichter betrachteten (Sergent u. Signoret, 1992; Haxby et al., 1994). Die genaue Position der FFA sowie ihre Spezifität für Gesichter konnten schließlich in zahlreichen funktionellen Magnetresonanztomografie (fMRT) Untersuchungen bestimmt werden (Clark et al., 1996; Puce et al., 1996; Kanwisher et al., 1997; Tong et al., 1998; Halgren et al., 1999; Hasson et al., 2001; Grill-Spector et al., 2004; Kanwisher u. Yovel, 2006). Es konnte außerdem auch nach Präsentation von kopflosen Körpern eine Aktivität auf dem Gyrus fusiformis in der Nähe der FFA beobachtet werden (Cox et al., 2004; Peelen u. Downing,

2005). Durch hochauflösendes fMRT wurde jedoch gezeigt, dass sich diese Aktivierung von der FFA abgrenzen ließ und deshalb als eigene Region, die „Fusiform Body Area“ (FBA), definiert werden konnte (Schwarzlose et al., 2005). In den meisten Untersuchungen wird die FFA auf der lateralen Bank des posterioren bzw. mittleren Gyrus fusiformis lokalisiert, allerdings etwa 1 cm – 2 cm anterior vom hier abgegrenzten Areal FG2 (z. B. Gauthier et al., 2000; Hasson et al., 2001; Levy et al., 2001; Avidan et al., 2003; Rossion et al., 2003; Grill-Spector et al., 2004; Bartels u. Zeki, 2004; Peelen u. Downing, 2005). Es existieren jedoch auch andere Berichte, in denen die Schwerpunktkoordinaten der FFA deutlich näher an denen von FG2 sind (Puce et al., 1996; Kanwisher et al., 1997; Halgren et al., 1999; Ishai et al., 1999). Diese Streuung und Diskrepanz in den publizierten Zentrumskoordinaten der FFA kann möglicherweise auf eine kürzlich nachgewiesene Unterteilung der Fusiform Face Area in einen posterioren und einen anterioren Teil zurückgeführt werden (Weiner u. Grill-Spector, 2010, 2011a), welche bereits zuvor Erwähnung fand (Pinsk et al., 2009; Mei et al., 2010). Der hintere Anteil, welcher von Weiner u. Grill-Spector (2010) „pFus-faces“ benannt wurde, befindet sich auf der lateralen Bank des Gyrus fusiformis antero-lateral von hV4. Damit stimmt die Lokalisation von pFus-faces sehr gut mit der von FG2 überein, und es könnte sich bei diesem Gebiet um ein direktes funktionelles Korrelat des zytoarchitektonisch abgegrenzten Areals handeln.

Im Bereich des Sulcus occipitotemporalis lateralis und dem lateralen Teil des Gyrus fusiformis findet sich eine weitere kategoriespezifische Region, welche selektiv auf die visuelle Präsentation von Wörtern und Zeichenketten reagiert und als „Visual Word-Form Area“ (VWFA) bekannt wurde. Auch hier kamen erste Hinweise auf dieses Areal aus Läsionsstudien: Patienten mit einer Schädigung im ventralen okzipitotemporalen Kortex zeigten als charakteristisches neuropsychologisches Defizit eine Alexie, also eine Unfähigkeit zu lesen (Damasio u. Damasio, 1983; Binder u. Mohr, 1992). Der entsprechende kortikale Bereich konnte später mittels PET (Petersen et al., 1990; Petersen u. Fiez, 1993), Magnetoenzephalografie (MEG) (Tarkiainen et al., 1999) und fMRT Untersuchungen (Wagner et al., 1998; Cohen et al., 2000; Hasson et al., 2002; Dehaene et al., 2002) genauer lokalisiert werden, obgleich die funktionelle Spezifität dieses Gebietes kontrovers diskutiert wurde (Price u. Devlin, 2003). In den früheren Berichten wurde für die Lokalisation der VWFA der laterale posteriore Gyrus fusiformis beschrieben (Cohen et al., 2000; Dehaene et al., 2002), also dort, wo auch FG2 liegt. Neuere Berichte machen jedoch deutlich, dass der größere Teil der VWFA im Fundus des Sulcus occipitotemporalis lateralis und etwa 1 cm anterior von FG2 vorzufinden ist (Cohen u. Dehaene, 2004; Baker et al., 2007; Ben-Shachar et al., 2007; Wandell et al., 2012). Eine Überlappung zwischen Teilen der VWFA und FG2 ist dennoch möglich, da auch FG2 bis weit in den Sulcus occipitotemporalis lateralis reicht und die Distanzen der Schwerpunktkoordinaten zum Teil nicht sehr groß sind (z. B. Cohen et al., 2002; Vigneau et al., 2005; Dehaene et al., 2010; Mei et al., 2010). Desweiteren wird angenommen, dass die visuelle Verarbeitung von Wörtern hierarchisch in kontinuierlich aufeinanderfolgenden kortikalen Regionen zwischen dem frühen visuellen Kortex und den späteren okzipitotemporalen Regionen erfolgt (Dehaene et al., 2005; Szwed et al., 2011). Demzufolge könnte FG2 in

die Verarbeitung von Wörtern auf einer intermediären Stufe involviert sein.

Zusammenfassend kann man aus dem topografischen Vergleich mit funktionellen Bildgebungsstudien schließen, dass FG1 und FG2 am Übergangsbereich zwischen dem frühen visuellen und den höhergeordneten, objektspezifischen Arealen liegt. Speziell für FG2 kommt ein unmittelbarer Bezug zu gesichts- und wortspezifischen Regionen infrage. Für das posteriore gesichtssensitive Areal pFus-faces kann sogar angenommen werden, dass es vollständig in FG2 realisiert ist. Es bleibt dennoch anzumerken, dass in der Region von FG1 und FG2 nur sehr wenige mögliche funktionelle Korrelate zu finden sind. Dies könnte mit einem häufig zu beobachtenden Artefakt in der fMRT Bildgebung zusammenhängen, welches durch den Sinus transversalis hervorgerufen wird. Dieses venöse Gefäß verläuft gewöhnlich unmittelbar inferior von dem hier untersuchten Kortex und kann zu einer lokalen Auslöschung des MRT Signals führen und so die funktionelle Bildgebung beeinträchtigen (Winawer et al., 2010). Passenderweise bezeichnen Winawer et al. (2010) diese Region deshalb als ‚No man’s land‘.

4.2 Funktionelle Einordnung

Um den aus dem topografischen Vergleich mit funktionellen Bildgebungsstudien gewonnenen Eindruck besser einzuordnen und die kartierten Areale funktionell näher zu charakterisieren, können die weiteren durchgeführten Untersuchungen wertvolle Hinweise liefern. Zum funktionellen Verständnis eines kortikalen Areals sind drei Komponenten von entscheidender Bedeutung: Seine Struktur, sein funktionelles Verhalten sowie seine Konnektivität (Eickhoff u. Grefkes, 2011). Basierend auf der strukturellen Abgrenzung der kortikalen Module auf zytoarchitektonischer Ebene, wurden durch den multimodalen Ansatz dieser Arbeit genau diese Bausteine näher beleuchtet. Einen Eindruck des funktionellen Verhaltens von FG1 und FG2 verschafft das in der funktionellen Meta-Analyse erstellte Profil. Die funktionelle Konnektivität ist eingehend durch die meta-analytische Konnektivitätsmodellierung sowie das Pattern-Mining der Konnektivität untersucht worden. Einen besonderen Stellenwert hat die Analyse der Rezeptorarchitektur, da sie eine wichtige Schnittstelle zum Verständnis von Struktur-Funktions-Beziehungen bildet. Es wird davon ausgegangen, dass eine unterschiedliche Ausstattung kortikaler Areale in den verschiedenen Rezeptorsystemen auf verschiedene funktionelle Eigenschaften schließen lässt, während ähnliche Rezeptorverteilungen auf funktionelle Assoziationen hindeuten (Zilles u. Amunts, 2009). Somit können aus der Rezeptorarchitektonik wichtige Hinweise über Organisationsprinzipien im menschlichen Kortex gewonnen werden.

Aus den genannten Gründen sollen die aus den erhobenen Befunden hervorgehenden Erkenntnisse in Zusammenschau aller verwendeten Methoden erfolgen, um eine möglichst vielseitige Charakterisierung von FG1 und FG2 durch Struktur, Funktion und Konnektivität zu erhalten.

4.2.1 Gemeinsame Verarbeitung in einem allgemeinen Netzwerk

Bereits bei der visuellen Inspektion der Rezeptorautoradiogramme von FG1 und FG2 wurde deutlich, dass sie eine insgesamt sehr ähnliche Rezeptorarchitektur aufweisen und nur wenige Rezeptoren eine Grenze zwischen beiden Arealen erkennen lassen. Die Gegenüberstellung der ermittelten Rezeptor-Fingerprints bestätigt schließlich den gewonnenen Eindruck, da sich beide Fingerprints in Form und Größe sehr ähneln, was für ähnliche funktionelle Eigenschaften spricht (vgl. Zilles u. Amunts, 2009). Die relativ geringen Distanzen zwischen FG1 und FG2 und der Zusammenschluss in gemeinsame Cluster in den durchgeführten Cluster-Analysen machen diese Ähnlichkeit weiter deutlich. Die erste der beiden Clusteranalysen zeigt dabei deutlich, dass beide Areale, verglichen mit anderen funktionellen Systemen, rezeptorarchitektonische Eigenschaften von visuellen Arealen besitzen. In der zweiten hierarchischen Clusteranalyse konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass FG1 und FG2 in ihrer Rezeptorarchitektur eher den assoziativen Arealen PGp und 7A ähneln, als den frühen Arealen hOc1, hOc2, hOc3v und hOc4v. Dies ist insofern erstaunlich, als dass beide untersuchten assoziativen Vergleichsareale dem dorsalen Strom des visuellen Kortex angehören, während FG1 und FG2 so wie die untersuchten frühen Areale dem ventralen Strom angehören. Somit scheint die konsistente rezeptorarchitektonische Trennung beider Ströme, wie sie in den frühen visuellen Arealen zu finden ist (Eickhoff et al., 2008), an dieser Stelle aufgebrochen zu sein und einer ventro-dorsal integrativen Organisation zu weichen. Insbesondere die Verbindung zwischen PGp mit dem höheren ventralen extrastriären Kortex wurde bereits von Caspers et al. (2012d) gezeigt und diskutiert. Demzufolge könnten FG1 und FG2 ebenfalls Schaltstationen zur Weitergabe der Signale aus dem ventralen visuellen Kortex an den dorsalen Strom und an weitere kortikale Areale darstellen. Es kann also bereits aus dieser Betrachtung davon ausgegangen werden, dass FG1 und FG2 gemeinsam in die assoziative visuelle Verarbeitung des ventralen extrastriären Kortex eingebunden sind und dabei einen ähnlichen Zweck erfüllen, was mit der Vorstellung von einer kontinuierlichen hierarchischen Verarbeitung im ventralen visuellen Strom gut vereinbar ist (Felleman u. Van Essen, 1991; Young, 1992; Ungerleider u. Haxby, 1994).

Diese noch sehr grundsätzliche Vorhersage aus der rezeptorarchitektonischen Betrachtung findet sich auch im funktionellen Profil von FG1 und FG2 wieder, denn für beide Areale zeigte sich jeweils in beiden Hemisphären eine Einbindung in unmittelbar visuelle Aufgaben mit ähnlicher Intensität. Insbesondere fiel dabei ein ähnliches Involvement beider Areale für die Wahrnehmung von Formen auf. Dies bestätigt die bereits aus dem topografischen Vergleich mit funktionellen Studien hervorgehende Annahme, dass FG1 und FG2 beide Teil des für die Aufschlüsselung visuell dargebotener Objekte verantwortlichen Kortex sind, der unmittelbar vor den frühen visuellen Arealen beginnt (Malach et al., 1995). Ebenfalls konnte sowohl für FG1 als auch für FG2 eine Beteiligung an der Wahrnehmung von Sprache festgestellt werden, wobei sich die Ausprägungen vor allem hinsichtlich ihrer Spezifität noch differenzieren ließen. Auch dies steht gut damit in Einklang, dass die visuelle Verarbeitung von Sprache in kontinuierlicher Weise und von posterior nach anterior gerichtet entlang des ventralen okzipitotemporalen Kortex erfolgt (Dehaene et al., 2005; Szwed et al., 2011).

Einen weiteren Aspekt, der den gemeinsamen Verarbeitungsweg von FG1 und FG2 unterstreicht, zeigt die gemeinsame Konnektivität von FG1 und FG2. Die Konjunktionsanalyse der meta-analytischen Konnektivitätsmodellierung offenbarte ein großes Ensemble von okzipitalen, temporalen, parietalen, frontalen, insulären und subkortikalen Regionen, die sowohl mit FG1, als auch mit FG2 vernetzt waren. Dieser Verbund von funktionell konnektivierten Regionen kann als allgemeines Netzwerk angesehen werden, in das beide Areale des posterioren Gyrus fusiformis gemeinsam involviert sind. Große Teile dieses Netzwerks stimmen sehr gut mit dem sogenannten „task-positive-network“ (Fox et al., 2005a; Fransson, 2005; Dosenbach et al., 2007) überein, von dem angenommen wird, dass es ein grundlegendes Netz von Regionen bildet, welche allgemein bei kognitiven Aufgaben und insbesondere bei solchen, die zielgerichtete Aufmerksamkeit erfordern, aktiv sind. Die Beteiligung an diesem Netzwerk kann als weiterer Hinweis darauf gewertet werden, dass FG1 und FG2 beide in die visuelle Prozessierung und Erkennung von Objekten im weiteren Sinn eingebunden sind, da diese Prozesse eine erhöhte und gerichtete Aufmerksamkeit auf das entsprechende Objekt erfordern.

Für einige Teile des gemeinsamen Netzwerks von FG1 und FG2 gibt es auch Hinweise auf direkte Verbindungen über Faserbahnen der weißen Substanz. Beispielsweise enthält der Fasciculus longitudinalis inferior Fasern, die vom Gyrus fusiformis zum Temporalpol und zur Amygdala führen (Catani et al., 2003). Der Fasciculus fronto-occipitalis inferior verbindet zudem den Gyrus fusiformis mit den dorsolateralen und ventrolateralen Regionen des Frontallappens (Catani et al., 2002). Der Signalweg zu den übrigen Regionen des allgemeinen Netzwerks erfolgt möglicherweise per indirekter Verbindung über zwischengestellte Schaltknoten.

Zusammenfassend kann also festgestellt werden, dass FG1 und FG2 an einer gemeinsamen assoziativen Verarbeitung beteiligt sind und dabei an einem großen Netzwerk partizipieren, welches sich über große Teile des Gehirns erstreckt. Insbesondere die Involvierung in das bei gerichteter Aufmerksamkeit aktivierte „task-positive“ und die überzufällig häufige Einbindung in visuelle Formwahrnehmung machen zusammen mit der topografischen Einordnung eine Einbindung beider Areale in die Prozessierung zur visuellen Objekterkennung wahrscheinlich.

4.2.2 Hierarchische Trennung von FG1 und FG2

Neben diesen Gemeinsamkeiten in der funktionellen Verarbeitung von FG1 und FG2 geben die erhobenen Befunde auch Hinweise darauf, inwiefern sich beide Areale funktionell unterscheiden. Die statistische Analyse der mittleren Rezeptordichten zeigt, dass die auf zytoarchitektonischer Ebene gefundenen Unterschiede zwischen beiden Gebieten sich auch in der Rezeptorarchitektur widerspiegeln. Diese Differenzen in der Rezeptorausstattung beider Areale deuten darauf hin, dass auch funktionelle Unterschiede in der Art der Verarbeitung existieren. Speziell die multidimensionale Skalierung aus der zweiten Clusteranalyse der Rezeptor-Fingerprints legt nahe, dass FG2 in seiner Rezeptorstruktur viel mehr den assoziativen Arealen PGp und 7A ähnelt, während die Rezeptorverteilung von FG1 noch deutlich größere Ähnlichkeiten mit den sekundär und tertiären visuellen Arealen hOc2, hOc3v und hOc4v aufweist und damit eine Zwischenstellung zwischen

4 Diskussion

den frühen visuellen Arealen und diesen Assoziationsgebieten einnimmt.

Die funktionelle Meta-Analyse lässt zudem erkennen, dass FG1 ein sehr symmetrisches, jedoch wenig spezifisches funktionelles Profil aufweist. Das Profil von FG2 zeigt hingegen ein äußerst vielseitiges Bild und eine Einbindung von FG2 in assoziative Aufgaben wie Sprachverarbeitung, Gesichtserkennung und das Arbeitsgedächtnis. Darüber hinaus ist diese Beteiligung von FG2 asymmetrisch zwischen beiden Hemisphären verteilt mit einer stärkeren Sprachbeteiligung auf der linken Seite und einer vermehrten Beteiligung an Gesichtserkennung rechts. Diese Beobachtungen bezüglich des funktionellen Verhaltens beider Areale sprechen ebenfalls sehr stark dafür, dass FG2 bereits ein höhergeordnetes, assoziatives visuelles Areal darstellt, während FG1 eher funktionelle Eigenschaften eines frühen Areals aufweist, welche seitensymmetrisch für beide Hälften des Gesichtsfeldes sehr grundlegende Operationen zur Entschlüsselung der visuellen Information vornehmen.

Bei der im Rahmen der rezeptorarchitektonischen Untersuchung durchgeführten Distanzanalyse der laminären Rezeptordichten zeigte sich, dass vor allem die supragranulären Schichten zu den rezeptorarchitektonischen Unterschieden beider Areale beigetragen haben. Dies kann bereits als Hinweis darauf gewertet werden, dass sich die funktionellen Unterschiede auch insbesondere in einer unterschiedlichen Konnektivität niederschlagen, da in diesen oberen kortikalen Schichten die Verschaltung kortiko-kortikaler Verbindungen erfolgt (Tigges et al., 1981). Tatsächlich wird in beiden Untersuchungen zur Konnektivität deutlich, dass für FG1 vor allem Verbindungen innerhalb des visuellen Kortex bis zu Bereichen im Sulcus intraparietalis bestehen, die zudem sehr symmetrisch vorliegen. Diese Eigenschaften sind erneut eher typisch für ein frühes visuelles Areal. FG2 hingegen weist deutlich mehr extravisuelle Verbindungen auf, vor allem mit prämotorischen, inferior frontalen sowie insulären Regionen. Außerdem ist die Konnektivität von FG2 stärker lateralisiert als die von FG1.

Es kann also festgehalten werden, dass sich FG1 und FG2 anhand ihrer Rezeptorarchitektur, ihres funktionellen Verhaltens und ihrer Konnektivität hinsichtlich ihrer hierarchischen Einordnung in den visuellen Verarbeitungsweg differenzieren lassen. Alle drei Modalitäten weisen darauf hin, dass es sich bei FG2 um ein vollwertiges höhergeordnetes Assoziationsgebiet handelt, welches vor allem in die Verarbeitung von Gesichts- und visueller Spracherkennung eingebunden ist. FG1 scheint zwar auch in assoziative Prozesse des visuellen Systems eingebunden zu sein, seine Eigenschaften ähneln aber viel stärker denen von frühen visuellen Arealen. Somit nimmt FG1 eine intermediäre Stellung zwischen frühen und höheren visuellen Arealen ein und erfüllt möglicherweise eine integrative Funktion als Verknüpfungsstelle zwischen dem frühen visuellen Kortex und den höhergeordneten Assoziationsgebieten. Diese Befunde aus den zusätzlichen Untersuchungen geben somit wichtige Erkenntnisse über die Rolle von FG1 in der visuellen Prozessierung, da aus dem Vergleich mit funktioneller Literatur hervorging, dass bisher sehr wenig über die Funktion dieses unmittelbar an hV4 anschließenden Gebietes bekannt ist. Die aus den Untersuchungen hervorgehende Charakterisierung von FG2 passt darüber hinaus sehr gut zu der topografischen Einordnung bezüglich funktioneller Bildgebungsergebnisse, da die kategoriespezifischen assoziativen Regionen des Gyrus

fusiformis zur Gesichts- und Worterkennung im Bereich von FG2 lokalisiert sind, was einen Struktur-Funktions-Zusammenhang sehr wahrscheinlich macht.

4.2.3 Zwei unterschiedliche funktionelle Systeme in FG2

Die genauere Betrachtung der Lateralisierung von FG2 in funktionellem Profil und Konnektivität macht einen weiteren Aspekt deutlich, nämlich die seitenunterschiedliche Einbindung in zwei verschiedene funktionelle Systeme.

Die funktionelle Meta-Analyse von FG2 zeigt für die linke Seite eine deutlich stärkere Beteiligung an sprachbezogenen Aufgaben als die rechte Seite. Dies wird noch deutlicher bei Betrachtung der Lateralisierung von FG2 in der meta-analytischen Konnektivitätsmodellierung und dem Pattern-Mining der Konnektivität, bei denen die linke Seite von FG2 deutlich stärker mit dem Gyrus frontalis inferior, dem Gyrus temporalis medius sowie mit dem prämotorischen Kortex verbunden war als die rechte Seite. Diese Regionen sind sehr stark mit der Verarbeitung von Sprache und insbesondere von visueller Sprache assoziiert und wurden schon mehrfach in gemeinsamen Netzwerken mit dem linken Gyrus fusiformis beschrieben (vgl. Vandenberghe et al., 1996; Bokde et al., 2001; Devlin et al., 2004; Price, 2004; Nakamura et al., 2007; Zhao et al., 2011).

Die rechte Seite von FG2 hingegen zeigt im funktionellen Profil eine etwas stärkere Beteiligung an affektiven Prozessen und an Gesichtserkennung. Zudem weist sie eine starke Verbindung mit der linken Amygdala auf, von der angenommen wird, dass sie eine zentrale Rolle in der Verarbeitung von Emotionen im Gehirn einnimmt (vgl. Pessoa, 2011). Interaktionen zwischen dem rechten Gyrus fusiformis und der Amygdala bei der Verarbeitung emotionaler Gesichter sind bereits gut untersucht (Breiter et al., 1996; Phillips et al., 1997; Vuilleumier et al., 2001; Ishai, 2008; Herrington et al., 2011).

Beim Vergleich der Wahrscheinlichkeitskarten von FG1 und FG2 mit funktioneller Bildgebung (siehe Abschn. 4.1) wurde bereits klar, dass sowohl die Fusiform Face Area bzw. insbesondere die hintere gesichtsselektive Region pFus-Faces, als auch der wortselektive visuelle Kortex um die Visual Word-Form Area als potenzielle funktionelle Korrelate für FG2 infrage kommen. Dabei ist anzumerken, dass die Literatur über diese beiden kategoriespezifischen Regionen ebenfalls eine Lateralisierung ausweist, die der für FG2 identifizierten entspricht. In den meisten Berichten wird die FFA vornehmlich auf der rechten Seite gefunden (z. B. Kanwisher et al., 1997; Cabeza u. Nyberg, 2000), wobei diese Präferenz offenbar von der Händigkeit eines Probanden abhängt (Willems et al., 2010). Die VWFA hingegen wird fast ausschließlich links gefunden (z. B. Cohen u. Dehaene, 2004; Vigneau et al., 2005; Cai et al., 2008).

Die Folgerung, dass in der linken Hemisphäre FG2 der Visual Word-Form Area entspricht und das rechtsseitige FG2 einem Teil der Fusiform Face Area, wäre jedoch vor-schnell und aus drei Gründen auch unwahrscheinlich: Zum einen findet sich für FG2 jeweils in beiden Hemisphären der gleiche zytoarchitektonische Aufbau, die gleiche Topografie und keinerlei volumetrische Asymmetrie, sodass auf beiden Seiten vom gleichen zytoarchitektonischen Gebiet ausgegangen werden kann und eine solch strikte funktionelle Trennung implausibel erscheint. Zum anderen zeigt auch das funktionelle Profil, dass zwar eine deutliche Lateralisierung für FG2 vorliegt, die funktionellen Präferenzen

aber keineswegs exklusiv in einer Seite vorliegen, sondern auch weniger stark ausgeprägt in der jeweils nicht präferierten Seite vorkommen. Drittens gibt es auch für die VWFA und die FFA Hinweise, dass die funktionelle Lateralisierung beider Areale deutlich schwächer ausgeprägt ist, als es zunächst angenommen wurde (vgl. Ben-Shachar et al., 2007; Weiner u. Grill-Spector, 2010).

Vielmehr weisen die in dieser Arbeit erhobenen Befunde darauf hin, dass FG2 sowohl an der Verarbeitung von visuell präsentierten Wörtern, als auch von Gesichtern beteiligt ist und somit die neuronale Grundlage für beide funktionellen Systeme darstellt. Die Präferenz für eines dieser Systeme scheint je nach Seite unterschiedlich stark ausgeprägt, jedoch nicht exklusiv zu sein. Somit nimmt FG2 wahrscheinlich eine zentrale Stellung bei der Entschlüsselung und Erkennung von visuell präsentierten Objekten allgemein ein, darunter vor allem von Gesichtern und Wörtern.

4.3 Folgerungen für die funktionelle Verarbeitung im visuellen Kortex

Im heutigen Kenntnisstand über die Verarbeitung im menschlichen ventralen visuellen Kortex herrscht eine gewisse Diskrepanz zwischen dem sowohl strukturell, als auch funktionell sehr gut erforschten frühen visuellen Kortex, bei dem architektonische und funktionelle Abgrenzung übereinstimmen (Wohlschläger et al., 2005; Wilms et al., 2010), und dem in erster Linie funktionell erforschten höheren visuellen Kortex, in dem scheinbar eine Vielzahl kategoriespezifischer funktioneller Regionen zu finden sind. Insbesondere über den Übergangsbereich zwischen diesen beiden Teilen des visuellen Systems und darüber, wie sich das modulare Konzept des höheren visuellen Kortex mit einer strukturellen Organisation in Einklang bringen lässt, liegen wenig Kenntnisse vor. Genau hier bringen die in dieser Arbeit vorgestellten Untersuchungen neue Einblicke.

Die zytoarchitektonische Abgrenzung zeigt, dass entgegen der durch die funktionelle Bildgebung nahegelegten starken und teilweise asymmetrischen funktionellen Zersplitterung in viele spezialisierte Module, der Kortex unmittelbar anterolateral vom letzten frühen visuellen Areal hV4 nach wie vor in größere und vor allem seitengleiche zytoarchitektonische Einheiten einzuteilen ist. Die abgegrenzten Areale FG1 und FG2 stellen sehr wahrscheinlich den Übergang von der frühen, unspezifischen Verarbeitung in den ersten vier visuellen Arealen hin zu einer höhergeordneten assoziativen Verarbeitung zum Zwecke der Erkennung von Objekten dar. Hierbei kommt vor allem FG1 offenbar eine Schnittstellenfunktion zu diesen höheren assoziativen Arealen zu, während FG2 bereits stärker die Eigenschaften eines solchen Assoziationsgebiets vertritt.

Die aus der funktionellen Bildgebung hervorgehenden und in den Neurowissenschaften äußerst populären objektspezifischen Gebiete Fusiform Face Area und Visual Word-Form Area werden üblicherweise an sehr ähnlichen Stellen des ventralen visuellen Kortex, jedoch mit unterschiedlich lateralisierte Ausprägung gefunden (Dien, 2009). Trotz dieser offensichtlichen Nähe beider Gebiete gibt es bis heute keine umfassenden Untersuchungen über die genauen topografischen Verhältnisse beider Regionen im gleichen Probanden. Es gibt jedoch einige Hinweise, dass beide Systeme nicht völlig unabhängig voneinander

4.3 Folgerungen für die funktionelle Verarbeitung im visuellen Kortex

agieren. In einer Studie konnte gezeigt werden, dass die VWFA sowohl in die Erinnerung von Wörtern, als auch von Gesichtern involviert ist (Mei et al., 2010). Zum anderen konnte durch höher aufgelöste fMRT Untersuchungen gezeigt werden, dass die gesichtssensitiven Regionen auf dem Gyrus fusiformis nicht als kontinuierliches Gebiet, sondern als verteilte kortikale Flecken vorliegen, welche mit Flecken anderer funktioneller Spezialisierung, in diesem Fall körperteilsensitiven, alternieren (Weiner u. Grill-Spector, 2010). In der Arbeit wurde bereits vermutet, dass diese Interaktion auch für wort- und gesichtsselektive Regionen zutrifft. Diese verteilten und ineinandergreifenden funktionellen Flecken auf dem kategoriespezifischen visuellen Kortex könnten möglicherweise dadurch realisiert sein, dass sie im gleichen strukturellen Gebiet vorliegen und lediglich spezielle Ausprägungen der gleichen Prozessierung sind. Die Identifizierung dieser kategoriespezifischen Regionen geschieht üblicherweise durch sogenannte funktionelle Localizer, welche die Kortexaktivität bei Präsentation des kategoriespezifischen Stimulus gegen die Aktivität bei Präsentation von unspezifischen Stimuli wie verrauschten Bildern kontrastiert, was wenig Aufschluss über die Art der zugrunde liegenden Verarbeitung gibt. Die Ergebnisse dieser Arbeit weisen klar darauf hin, dass sowohl die Verarbeitung von visueller Sprache, als auch die von Gesichtern in der gleichen mikrostrukturellen Umgebung auf dem Gyrus fusiformis posterior erfolgt, nämlich im zytoarchitektonischen Areal FG2. Somit liegt nahe, dass die posterioren wort- und gesichtsselektiven Regionen des Gyrus fusiformis auf der gleichen neuronalen Basis arbeiten.

Dieses Konzept steht sehr gut in Einklang mit einer kürzlich postulierten Theorie über die Entstehung der Visual Word-Form Area, welche als „Recycling Hypothese“ bekannt wurde (Dehaene u. Cohen, 2007, 2011). Diese Theorie basiert auf der Annahme, dass die Fähigkeit zu lesen ein relativ junges menschliches Merkmal in der menschlichen Evolution darstellt und daher nicht genetisch determiniert sein kann. Wenn der Mensch zu lesen lernt, muss das Gehirn deshalb solche Gebiete des Kortex „recyclen“, welche am besten dazu in der Lage sind, die erforderlichen Verarbeitungsschritte durchzuführen, wobei die alte Funktionalität ersetzt wird. Bei der Visual Word-Form Area scheinen solche Gebiete in dem Teil des Kortex zu liegen, der ursprünglich in die Erkennung von visuellen Objekte und Gesichtern involviert ist. Die Recycling Hypothese wird durch die Beobachtung gestützt, dass die neuronale Antwort auf Präsentation von geschriebener Sprache im ventralen visuellen Kortex immer stärker zur rechten Seite lateralisiert, wenn Menschen das Lesen erlernen (Maurer et al., 2006). Gleichzeitig tritt die zunehmende Fähigkeit zu lesen mit der neuronalen Antwort auf Gesichtswahrnehmung in Wechselwirkung, welche auf der linken Seite abnimmt und auf der rechten Seite zunimmt (Dehaene et al., 2010; Cantlon et al., 2011).

Wenn Teile der Gesichts- und Worterkennung im gleichen zytoarchitektonischen Areal verarbeitet werden, kann der gemeinsame Prozess, der für die Verarbeitung beider Systeme benötigt wird, nicht in der Spezialisierung auf die Stimuli begründet sein, sondern muss auf einer abstrakteren Ebene liegen. Dies könnte zum Beispiel die Entschlüsselung bestimmter Formationen oder der Anordnung bestimmter Formen sein, deren Informationen aus der Verarbeitung im frühen visuellen Kortex hervorgehen. Solche Prozesse scheinen sowohl für die Erkennung von Wörtern, als auch für die von Gesichtern von

Bedeutung zu sein, denn bisherige Berechnungsmodelle sagen unabhängig voneinander sehr ähnliche Konzepte voraus, wie Wörter und Gesichter im ventralen visuellen Kortex kodiert sein könnten (Dehaene et al., 2005; Jian et al., 2006). Die unterschiedlichen Ausprägungen dieser Verarbeitung auf beiden Hemisphärenseiten kommen möglicherweise durch unterschiedliche Eingabe- und Ausgabe-Muster zustande, also unterschiedlicher Konnektivität. Genau so eine Divergenz in der Konnektivität beider Hemisphären konnte durch diese Arbeit in FG2 nachgewiesen werden, was letztlich den Schlüssel zu dem Verständnis darstellt, wie das gleiche strukturelle Gebiet scheinbar unterschiedliche Funktionen ausführen kann. Die vorgestellte Arbeit unterstreicht also in besonderem Maße, dass das funktionelle Erscheinungsbild eines Areals sowohl durch seine mikrostrukturelle Organisation, als auch durch seine Konnektivität determiniert ist und ein umfassendes Verständnis nur durch die integrative Betrachtung von Struktur, Funktion und Konnektivität gewährleistet ist (Kötter u. Sommer, 2000; Eickhoff u. Grefkes, 2011).

4.4 Offene Fragen und Ausblick

Durch die in dieser Arbeit vorgestellten Untersuchungen konnte ein umfassender Überblick über die Struktur und Funktion des posterioren Gyrus fusiformis des Menschen gegeben werden. Dennoch bleiben einige Fragen bezüglich der genauen Organisation und der Verarbeitung im ventralen visuellen Kortex offen.

Gerade im Bereich des kartierten Areals FG1 ist die funktionelle Datenlage eher karg, was möglicherweise durch die vom Sinus transversalis ausgehende Beeinträchtigung der Bildgebung mitverursacht ist (Winawer et al., 2010). Hier wäre es interessant, wenn Paradigmen und Kontraste für die funktionelle Bildgebung entwickelt werden könnten, die dieses Areal speziell isolieren und näher ergründen, inwieweit die hier implizierte Schnittstellenfunktion zwischen frühen und assoziativen Arealen für FG1 zutreffend ist.

Für FG2 konnte gezeigt werden, dass es sowohl an der Verarbeitung von Gesichtern, als auch von visueller Sprache beteiligt ist und somit beide Systeme auf der gleichen neuronalen Grundlage operieren. Dies ist ein völlig neuer Ansatzpunkt bezüglich des Verständnisses, wie visuelle Objekte im menschlichen Gehirn verarbeitet werden, auf dem weitere Forschung aufbauen könnte. Vor allem wäre interessant zu erfahren, wie die genaue Lagebeziehung der verschiedenen kategoriespezifischen Regionen im gleichen Probanden ist. Vor dem Hintergrund des hier demonstrierten Sachverhalts, dass mehrere dieser funktionellen Ausprägungen im gleichen Gebiet liegen können, muss eventuell das Konzept der funktionellen Localizer überdacht werden und hinterfragt werden, wieviel solche über Gruppen gemittelten Kontraste tatsächlich über die Struktur und die Organisation des visuellen Kortex aussagen. Insbesondere kategorieübergreifende Untersuchungen auf Einzelprobanden-Ebene könnten weitreichende Erkenntnisse liefern (vgl. Weiner u. Grill-Spector, 2012). Möglicherweise können auch informativere Berechnungsmodelle dazu beitragen die tatsächliche „Funktion“ der Areale besser zu verstehen.

In dieser Arbeit konnten die beiden am weitesten posterior liegenden zytoarchitektonischen Areale auf dem Gyrus fusiformis abgegrenzt werden und ihre funktionellen Eigenschaften näher beleuchtet werden. Entlang des Gyrus fusiformis existieren jedoch noch

einige weitere kategoriespezifische Module, wie beispielsweise die Parahippocampal Place Area (Epstein u. Kanwisher, 1998) oder die Extrastriate Body Area (Downing et al., 2001). Weitere zytoarchitektonische Untersuchungen in den Regionen anterior von FG1 und FG2 könnten Aufschluss darüber geben, inwieweit die symmetrische strukturelle Untergliederung auch in diesen noch höher geordneten Bereichen des visuellen Kortex Bestand hat und wie sich die weiteren funktionellen Module diesbezüglich einordnen lassen.

Letztlich kann die im Rahmen dieser Arbeit entwickelte Methode PaMiNI zum Auffinden häufiger Konnektivitätsmuster in weiteren Themenfeldern angewandt werden. Es können beliebige Datensätze mit Experimenten, z. B. mit gleichem Paradigma oder mit Aktivierung in der gleichen Seed-Region, verarbeitet werden und die häufigen Aktivierungsmuster analysiert werden, was zu weiteren Erkenntnissen über die Vernetzung des Gehirns und somit zu einem besseren Verständnis der Art seiner Verarbeitung führen kann. Besonders interessant wäre eine Analyse aller Experimente einer Datenbank, wodurch ein Überblick über sehr grundsätzliche und von speziellen Aufgaben weitgehend unabhängige Netzwerke des Gehirns entstehen würde und durch einmalige Berechnung eine Art Konnektivitätsatlas entstehen könnte.

5 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit beschäftigte sich mit der strukturellen und funktionellen Organisation des in Objekterkennung involvierten ventralen visuellen Kortex auf dem posterioren Gyrus fusiformis. Durch einen multimodalen Untersuchungsansatz konnten die Rezeptorarchitektur, das funktionelle Erscheinungsbild und die funktionelle Konnektivität beider Areale näher beleuchtet werden und somit eine integrative Betrachtung dieser Region bezüglich Struktur, Funktion und Konnektivität erfolgen.

Es wurden zwei bisher unbekannte zytoarchitektonische Areale, FG1 und FG2, auf dem Gyrus fusiformis durch ein untersucherunabhängiges Kartierungsverfahren identifiziert. Aus der Abgrenzung in zehn post-mortem Gehirnen wurden probabilistische Karten erstellt, die zum Vergleich mit Ergebnissen aus der funktionellen Bildgebung verwendet werden können. Die Areale sind unmittelbar anterior zu den frühen Arealen des ventralen visuellen Kortex am Übergang zwischen Brodmann's Area 19 und Brodmann's Area 37 lokalisiert. Der Vergleich mit funktioneller Literatur zeigte, dass beide zytoarchitektonischen Areale in einer bisher nicht retinotopisch kartierten Region liegen, die an der objektbezogenen visuellen Verarbeitung beteiligt ist und dass insbesondere FG2 einen direkten Bezug zu der wortselektiven Visual Word-Form Area und zu der gesichtsselektiven Region pFus-faces hat, die ein Teil der Fusiform Face Area ist.

Durch weitere auf der zytoarchitektonischen Abgrenzung basierende Untersuchungen konnten wertvolle Hinweise auf die funktionelle Verarbeitung beider Areale gewonnen werden. Beide Gebiete gliedern sich in eine Hierarchie einer gemeinsamen Verarbeitung zur visuellen Objekterkennung ein und partizipieren an einem umfangreichen, sich über das gesamte Gehirn erstreckenden Netzwerk. FG1 kommt dabei die Rolle einer intermediären Schaltstation zwischen den frühen visuellen und den höhergeordneten assoziativen Regionen zu. FG2 hingegen hat bereits eindeutige Charakteristika eines assoziativen Gebietes und ist sowohl an der visuellen Erkennung von Wörtern, als auch der von Gesichtern beteiligt. Es konnte gezeigt werden, dass in FG2 zwei funktionelle Systeme im gleichen strukturellen Gebiet implementiert sind und ihr unterschiedliches funktionelles Erscheinungsbild möglicherweise nur durch ihre unterschiedliche Konnektivität bedingt ist. Dieses Kenntnis gibt einen völlig neuen Blick auf die Organisation in diesem Teil des visuellen Kortex und kann die Grundlage für ein besseres Verständnis kategoriespezifischer Regionen, wie der Fusiform Face Area und der Visual Word-Form Area, bilden.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde außerdem ein neuartiges meta-analytisches Verfahren entwickelt, mit dem häufig auftretende Netzwerke funktioneller Konnektivität in Datensätzen großer Neurobildgebungsdatenbanken identifiziert werden können. Dieses Pattern-Mining Verfahren, PaMiNI, kann nun für beliebige andere Datensätze verwendet werden und somit als wertvolles Werkzeug bei der Ergründung der kortikalen Vernetzung des menschlichen Gehirns dienen.

Literaturverzeichnis

- Agrawal, R. ; Imielinski, T. ; Swami, A. (1993):** Mining Association Rules between Sets of Items in Large Databases. In: *Proceedings of the 1993 ACM SIGMOD International Conference on Management of Data, Washington, DC*, ACM Press, New York, S. 207–216
- Agrawal, R. ; Srikant, R. (1994):** Fast Algorithms for Mining Association Rules. In: *Proceedings of the 20th International Conference on Very Large Data Bases (VLDB), Santiago, Chile*, Morgan Kaufmann, San Francisco, S. 487–499
- Alonso, J.-M. (2002):** Neural Connections and Receptive Field Properties in the Primary Visual Cortex. In: *The Neuroscientist* 8, S. 443–456
- 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. In: *Anatomy and Embryology* 210, S. 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? In: *NeuroImage* 11, S. 66–84
- Amunts, K. ; Schleicher, A. ; Bürgel, U. ; Mohlberg, H. ; Uylings, H. B. M. ; Zilles, K. (1999):** Broca's Region Revisited: Cytoarchitecture and Intersubject Variability. In: *The Journal of Comparative Neurology* 412, S. 319–341
- 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. In: *NeuroImage* 22, S. 42–56
- Amunts, K. ; Zilles, K. (2001):** Advances in Cytoarchitectonic Mapping of the Human Cerebral Cortex. In: *Neuroimaging Clinics of North America* 11, S. 151–169
- Annese, J. ; Pitiot, A. ; Dinov, I. D. ; Toga, A. W. (2004):** A Myelo-Architectonic Method for the Structural Classification of Cortical Areas. In: *NeuroImage* 21, S. 15–26
- Annett, M. (1973):** Handedness in Families. In: *Annals of Human Genetics* 37, S. 93–105

- Arcaro, M. J. ; McCains, S. A. ; Singer, B. D. ; Kastner, S. (2009):** Retinotopic Organization of Human Ventral Visual Cortex. In: *The Journal of Neuroscience* 29, S. 10638–10652
- Avidan, G. ; Levy, I. ; Hendler, T. ; Zohary, E. ; Malach, R. (2003):** Spatial vs. Object Specific Attention in High-Order Visual Areas. In: *NeuroImage* 19, S. 308–318
- Baker, C. I. ; Liu, J. ; Wald, L. L. ; Kwong, K. K. ; Benner, T. ; Kanwisher, N. (2007):** Visual Word Processing and Experimental Origins of Functional Selectivity in Human Extrastriate Cortex. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 104, Nr. 21, S. 9087–9092
- Bartels, A. ; Zeki, S. (1998):** The Theory of Multistage Integration in the Visual Brain. In: *Proceedings of the Royal Society of London B* 265, S. 2327–2332
- Bartels, A. ; Zeki, S. (2000):** The Architecture of the Colour Centre in the Human Visual Brain: New Results and a Review. In: *European Journal of Neuroscience* 12, S. 172–193
- Bartels, A. ; Zeki, S. (2004):** Functional Brain Mapping During Free Viewing of Natural Scenes. In: *Human Brain Mapping* 21, S. 75–83
- Ben-Shachar, M. ; Dougherty, R. F. ; Deutsch, G. K. ; Wandell, B. A. (2007):** Differential Sensitivity to Words and Shapes in Ventral Occipito-Temporal Cortex. In: *Cerebral Cortex* 17, S. 1604–1611
- Betz, W. (1881):** Ueber die feinere Structur der Gehirnrinde des Menschen. In: *Centralblatt für die medizinischen Wissenschaften* 19, S. 193–195, 210–213, 231–234
- Binder, J. R. ; Mohr, J. P. (1992):** The Topography of Callosal Reading Pathways. In: *Brain* 115, S. 1807–1826
- Bokde, A. L. W. ; Tagamets, M.-A. ; Friedmann, R. B. ; Horwitz, B. (2001):** Functional Interactions of the Inferior Frontal Cortex during the Processing of Words and Word-like Stimuli. In: *Neuron* 30, S. 609–617
- Boley, M. ; Horváth, T. ; Wrobel, S. (2009):** Efficient Discovery of Interesting Patterns Based on Strong Closedness. In: *Statistical Analysis and Data Mining* 2, S. 346–360
- Bolton, J. S. (1900):** The Exact Histological Localisation of the Visual Area of the Human Cerebral Cortex. In: *Philosophical Transactions of the Royal Society of London, Series B* 193, S. 165–222
- Braak, H. (1977):** The Pigment Architecture of the Human Occipital Lobe. In: *Anatomy and Embryology* 150, S. 229–250
- Braak, H. (1980):** *Architectonics of the Human Telencephalic Cortex*. Springer, Berlin

- Breiter, H. C. ; Etcoff, N. L. ; Whalen, P. J. ; Kennedy, W. A. ; Rauch, S. L. ; Buckner, R. L. ; Strauss, M. M. ; Hyman, S. E. ; Rosen, B. R. (1996):** Response and Habituation of the Human Amygdala during Visual Processing of Facial Expression. In: *Neuron* 17, S. 875–887
- Brewer, A. A. ; Liu, J. ; Wade, A. R. ; Wandell, B. A. (2005):** Visual Field Maps and Stimulus Selectivity in Human Ventral Occipital Cortex. In: *Nature Neuroscience* 8, S. 1102–1109
- Brodmann, K. (1909):** *Vergleichende Lokalisationslehre der Großhirnrinde – in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues.* Barth, Leipzig
- Cabeza, R. ; Nyberg, L. (2000):** Imaging Cognition II: An Empirical Review of 275 PET and fMRI Studies. In: *Journal of Cognitive Neuroscience* 12, Nr. 1, S. 1–47
- Cai, Q. ; Lavidor, M. ; Brysbaert, M. ; Paulignan, Y. ; Nazir, T. A. (2008):** Cerebral Lateralization of Frontal Lobe Language Processes and Lateralization of the Posterior Visual Word Processing System. In: *Journal of Cognitive Neuroscience* 20, S. 672–681
- Campbell, A. W. (1905):** *Histological Studies on the Location of Cerebral Function.* University Press, Cambridge
- Cantlon, J. F. ; Pinel, P. ; Dehaene, S. ; Pelphey, K. A. (2011):** Cortical Representations of Symbols, Objects and Faces are Pruned Back during Early Childhood. In: *Cerebral Cortex* 21, S. 191–199
- Caspers, J. ; Zilles, K. ; Eickhoff, S. B. ; Beierle, C. (2012a):** Coordinate-Based Pattern-Mining on Functional Neuroimaging Databases. In: *Proceedings of the 14th International Conference on Information Processing and Management of Uncertainty in Knowledge-Based Systems (IPMU), Catania, Italien,* Springer, Berlin
- Caspers, J. ; Zilles, K. ; Eickhoff, S. B. ; Beierle, C. (2012b):** PaMiNI: A Comprehensive System for Mining Frequent Neuronal Patterns of the Human Brain. In: *Proceedings of the 25th IEEE International Symposium on Computer-Based Medical Systems (CBMS), Rom, Italien,* IEEE Press, New York
- Caspers, J. ; Zilles, K. ; Eickhoff, S. B. ; Schleicher, A. ; Mohlberg, H. ; Amunts, K. (2012c):** Cytoarchitectonical Analysis and Probabilistic Mapping of Two Extrastriate Areas of the Human Posterior Fusiform Gyrus. In: *Brain Structure and Function* Epub ahead of print
- Caspers, S. ; Eickhoff, S. B. ; Geyer, S. ; Scheperjans, F. ; Mohlberg, H. ; Zilles, K. ; Amunts, K. (2008):** The Human Inferior Parietal Lobule in Stereotaxic Space. In: *Brain Structure and Function* 212, S. 481–495

- Caspers, S. ; Geyer, S. ; Schleicher, A. ; Mohlberg, H. ; Amunts, K. ; Zilles, K. (2006):** The Human Inferior Parietal Cortex: Cytoarchitectonic Parcellation and Interindividual Variability. In: *NeuroImage* 33, S. 430–448
- Caspers, S. ; Schleicher, A. ; Bacha-Trams, M. ; Palomero-Gallagher, N. ; Amunts, K. ; Zilles, K. (2012d):** Organization of the Human Inferior Parietal Lobule Based on Receptor Architectonics. In: *Cerebral Cortex* Epub ahead of print
- Caspers, S. ; Zilles, K. ; Laird, A. R. ; Eickhoff, S. B. (2010):** ALE Meta-Analysis of Action Observation and Imitation in the Human Brain. In: *NeuroImage* 50, S. 1148–1167
- Catani, M. ; Howard, R. J. ; Pajevic, S. ; Jones, D. K. (2002):** Virtual in Vivo Interactive Dissection of White Matter Fasciculi in the Human Brain. In: *NeuroImage* 17, S. 77–94
- Catani, M. ; Jones, D. K. ; Donato, R. ; ffytche, D. H. (2003):** Occipito-Temporal Connections in the Human Brain. In: *Brain* 126, S. 2093–2107
- Choi, H.-J. ; Zilles, K. ; Mohlberg, H. ; Schleicher, A. ; Fink, G. R. ; Armstrong, E. ; Amunts, K. (2006):** Cytoarchitectonic Identification and Probabilistic Mapping of Two Distinct Areas within the Anterior Ventral Bank of the Human Intraparietal Sulcus. In: *The Journal of Comparative Neurology* 495, S. 53–69
- Clark, V. P. ; Keil, K. ; Maisog, J. M. ; Courtney, S. ; Ungerleider, L. G. ; Haxby, J. V. (1996):** Functional Magnetic Resonance Imaging of Human Visual Cortex during Face Matching: A Comparison with Positron Emission Tomography. In: *NeuroImage* 4, S. 1–15
- Cohen, L. ; Dehaene, S. (2004):** Specialization Within the Ventral Stream: The Case for the Visual Word Form Area. In: *NeuroImage* 22, S. 466–476
- Cohen, L. ; Dehaene, S. ; Naccache, L. ; Lehéricy, S. ; Dehaene-Lambertz, G. ; Hénaff, M.-A. ; Michel, F. (2000):** The Visual Word Form Area – Spatial and Temporal Characterization of an Initial Stage of Reading in Normal Subjects and Posterior Split-Brain Patients. In: *Brain* 123, S. 291–307
- Cohen, L. ; Lehéricy, S. ; Chochon, F. ; Lemer, C. ; Rivaud, S. ; Dehaene, S. (2002):** Language-Specific Tuning of Visual Cortex? Functional Properties of the Visual Word Form Area. In: *Brain* 125, S. 1054–1069
- Collins, D. L. ; Neelin, P. ; Peters, T. M. ; Evans, A. C. (1994):** Automatic 3D Intersubject Registration of MR Volumetric Data in Standardized Talairach Space. In: *Journal of Computer Assisted Tomography* 18, S. 192–205
- Cox, D. ; Meyers, E. ; Sinha, P. (2004):** Contextually Evoked Object-Specific Responses in Human Visual Cortex. In: *Science* 304, Nr. 5667, S. 115–117

- Damasio, A. R. ; Damasio, H. (1983):** The Anatomic Basis of Pure Alexia. In: *Neurology* 33, Nr. 12, S. 1573–1583
- Damasio, A. R. ; Damasio, H. ; Van Hoesen, G. W. (1982):** Prosopagnosia: Anatomic Basis and Behavioural Mechanisms. In: *Neurology* 32, Nr. 4, S. 331–341
- De Renzi, E. (1986):** Prosopagnosia in Two Patients with CT Scan Evidence of Damage Confined to the Right Hemisphere. In: *Neuropsychologia* 24, S. 385–389
- Dehaene, S. ; Cohen, L. (2007):** Cultural Recycling of Cortical Maps. In: *Neuron* 56, S. 384–398
- Dehaene, S. ; Cohen, L. (2011):** The Unique Role of the Visual Word Form Area in Reading. In: *Trends in Cognitive Sciences* 15, S. 254–262
- Dehaene, S. ; Cohen, L. ; Sigman, M. ; Vinckier, F. (2005):** The Neural Code for Written Words: A Proposal. In: *Trends in Cognitive Sciences* 9, Nr. 7, S. 335–341
- Dehaene, S. ; Le Clec'H, G. ; Poline, J.-B. ; Le Bihan, D. ; Cohen, L. (2002):** The Visual Word Form Area: A Prelexical Representation of Visual Words in the Fusiform Gyrus. In: *Neuroreport* 13, S. 321–325
- Dehaene, S. ; Pegado, F. ; Braga, L. W. ; Ventura, P. ; Nunes Filho, G. ; Jobert, A. ; Dehaene-Lambertz, G. ; Kolinsky, R. ; Morais, J. ; Cohen, L. (2010):** How Learning to Read Changes the Cortical Networks for Vision and Language. In: *Science* 330, Nr. 6009, S. 1359–1364
- Dempster, A. P. ; Laird, N. M. ; Rubin, D. B. (1977):** Maximum Likelihood Estimation from Incomplete Data via the EM Algorithm. In: *Journal of the Royal Statistical Society: Series B* 39, S. 1–38
- Devlin, J. T. ; Jamison, H. L. ; Matthews, P. M. ; Gonnerman, L. M. (2004):** Morphology and the Internal Structure of Words. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 101, Nr. 41, S. 14984–14988
- DeYoe, E. A. ; Bandettini, P. ; Neitz, J. ; Miller, D. ; Winans, P. (1994):** Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) of the Human Brain. In: *Journal of Neuroscience Methods* 54, S. 171–187
- DeYoe, E. A. ; Carman, G. J. ; Bandettini, P. ; Glickman, S. ; Wieser, J. ; Cox, R. ; Miller, D. ; Neitz, J. (1996):** Mapping Striate and Extrastriate Visual Areas in Human Cerebral Cortex. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 93, S. 2382–2386
- Diedrichsen, J. ; Balsters, J. H. ; Flavell, J. ; Cussans, E. ; Ramnani, N. (2009):** A Probabilistic MR Atlas of the Human Cerebellum. In: *NeuroImage* 46, S. 39–46

- Dien, J. (2009):** A Tale of Two Recognition Systems: Implications of the Fusiform Face Area and the Visual Word Form Area for Lateralized Object Recognition Models. In: *Neuropsychologia* 47, S. 1–16
- Dosenbach, N. U. F. ; Fair, D. A. ; Miezin, F. M. ; Cohen, A. L. ; Wenger, K. K. ; Dosenbach, R. A. T. ; Fox, M. D. ; Snyder, A. Z. ; Vincent, J. L. ; Raichle, M. E. ; Schlaggar, B. L. ; Petersen, S. E. (2007):** Distinct Brain Networks for Adaptive and Stable Task Control in Humans. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 104, Nr. 26, S. 11073–11078
- Downing, P. E. ; Jiang, Y. ; Shuman, M. ; Kanwisher, N. (2001):** A Cortical Area Selective for Visual Processing of the Human Body. In: *Science* 293, S. 2470–2473
- Economo, C. von ; Koskinas, G. N. (1925):** *Die Cytoarchitektonik der Hirnrinde des erwachsenen Menschen.* Springer, Wien
- Eickhoff, S. ; Walters, N. B. ; Schleicher, A. ; Kril, J. ; Egan, G. F. ; Zilles, K. ; Watson, J. D. G. ; Amunts, K. (2005a):** High-Resolution MRI Reflects Myeloarchitecture and Cytoarchitecture of Human Cerebral Cortex. In: *Human Brain Mapping* 24, S. 204–215
- Eickhoff, S. B. ; Amunts, K. ; Mohlberg, H. ; Zilles, K. (2006a):** The Human Parietal Operculum. II. Stereotaxic Maps and Correlation With Functional Imaging Results. In: *Cerebral Cortex* 16, S. 268–279
- Eickhoff, S. B. ; Bzdok, D. ; Laird, A. R. ; Kurth, F. ; Fox, P. T. (2012):** Activation Likelihood Estimation Meta-Analysis Revisited. In: *NeuroImage* 59, S. 2349–2361
- Eickhoff, S. B. ; Bzdok, D. ; Laird, A. R. ; Roski, C. ; Caspers, S. ; Zilles, K. ; Fox, P. T. (2011):** Co-Activation Patterns Distinguish Cortical Modules, Their Connectivity and Functional Differentiation. In: *NeuroImage* 57, S. 938–949
- Eickhoff, S. B. ; Grefkes, C. (2011):** Approaches for the Integrated Analysis of Structure, Function and Connectivity of the Human Brain. In: *Clinical EEG and Neuroscience* 42, S. 107–121
- Eickhoff, S. B. ; Jbabdi, S. ; Caspers, S. ; Laird, A. R. ; Fox, P. T. ; Zilles, K. ; Behrens, T. E. J. (2010):** Anatomical and Functional Connectivity of Cytoarchitectonic Areas within the Human Parietal Operculum. In: *The Journal of Neuroscience* 30, S. 6409–6421
- Eickhoff, S. B. ; Laird, A. R. ; Grefkes, C. ; Wang, L. E. ; Zilles, K. ; Fox, P. T. (2009):** Coordinate-Based ALE Meta-Analysis of Neuroimaging Data: A Random-Effects Approach Based on Empirical Estimates of Spatial Uncertainty. In: *Human Brain Mapping* 30, S. 2907–2926

- Eickhoff, S. B. ; Paus, T. ; Caspers, S. ; Grosbras, M.-H. ; Evans, A. C. ; Zilles, K. ; Amunts, K. (2007):** Assignment of Functional Activations to Probabilistic Cytoarchitectonic Areas Revisited. In: *NeuroImage* 36, S. 511–521
- Eickhoff, S. B. ; Rottschy, C. ; Kujovic, M. ; Palomero-Gallagher, N. ; Zilles, K. (2008):** Organizational Principles of Human Visual Cortex Revealed by Receptor Mapping. In: *Cerebral Cortex* 18, S. 2637–2645
- Eickhoff, S. B. ; Schleicher, A. ; Zilles, K. ; Amunts, K. (2006b):** The Human Parietal Operculum. I. Cytoarchitectonic Mapping of Subdivisions. In: *Cerebral Cortex* 16, S. 254–267
- Eickhoff, S. B. ; Stephan, K. E. ; Mohlberg, H. ; Grefkes, C. ; Fink, G. R. ; Amunts, K. ; Zilles, K. (2005b):** A New SPM Toolbox for Combining Probabilistic Cytoarchitectonic Maps and Functional Imaging Data. In: *NeuroImage* 25, S. 1325–1335
- Engel, S. A. ; Glover, G. H. ; Wandell, B. A. (1997):** Retinotopic Organization in Human Visual Cortex and the Spatial Precision of Functional MRI. In: *Cerebral Cortex* 7, S. 181–192
- Engel, S. A. ; Rumelhart, D. E. ; Wandell, B. A. ; Lee, A. T. ; Glover, G. H. ; Chichilnisky, E.-J. ; Shadlen, M. N. (1994):** fMRI of Human Visual Cortex. In: *Nature* 369, S. 525
- Epstein, R. ; Kanwisher, N. (1998):** A Cortical Representation of the Local Visual Environment. In: *Nature* 392, S. 598–601
- Epstein, R. A. (2008):** Parahippocampal and Retrosplenial Contributions to Human Spatial Navigation. In: *Trends in Cognitive Sciences* 12, S. 388–396
- Evans, A. C. ; Collins, D. L. ; Mills, S. R. ; Brown, E. D. ; Kelly, R. L. ; Peters, T. M. (1993):** 3D Statistical Neuroanatomical Models from 305 MRI Volumes. In: *Proceedings of the 1993 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference (NSS-MIC), San Francisco, CA*, IEEE Press, New York, S. 1813–1817
- Fatterpekar, G. M. ; Naidich, T. P. ; Delman, B. N. ; Aguinaldo, J. G. ; Gultekin, S. H. ; Sherwood, C. C. ; Hof, P. R. ; Drayer, B. P. ; Fayad, Z. A. (2002):** Cytoarchitecture of the Human Cerebral Cortex: MR Microscopy of Excised Specimens at 9.4 Tesla. In: *American Journal of Neuroradiology* 23, S. 1313–1321
- Felleman, D. J. ; Van Essen, D. C. (1991):** Distributed Hierarchical Processing in the Primate Cerebral Cortex. In: *Cerebral Cortex* 1, S. 1–47
- Fox, M. D. ; Snyder, A. Z. ; Vincent, J. L. ; Corbetta, M. ; Van Essen, D. C. ; Raichle, M. E. (2005a):** The Human Brain is Intrinsically Organized

- into Dynamic, Anticorrelated Functional Networks. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 102, Nr. 27, S. 9673–9678
- Fox, P. T. ; Laird, A. R. ; Fox, S. P. ; Fox, P. M. ; Uecker, A. M. ; Crank, M. ; Koenig, S. F. ; Lancaster, J. L. (2005b):** BrainMap Taxonomy of Experimental Design: Description and Evaluation. In: *Human Brain Mapping* 25, S. 185–198
- Fox, P. T. ; Lancaster, J. L. (2002):** Mapping Context and Content: The BrainMap Model. In: *Nature Reviews Neuroscience* 3, S. 319–321
- Fransson, P. (2005):** Spontaneous Low-Frequency BOLD Signal Fluctuations: An fMRI Investigation of the Resting-State Default Mode of Brain Function Hypothesis. In: *Human Brain Mapping* 26, S. 15–29
- Friston, K. J. (1994):** Functional and Effective Connectivity in Neuroimaging: A Synthesis. In: *Human Brain Mapping* 2, S. 56–78
- Gallyas, F. (1979):** Silver Staining of Myelin by means of Physical Development. In: *Neurological Research* 1, S. 203–209
- Gan, G. ; Ma, C. ; Wu, J. (2007):** *Data Clustering: Theory, Algorithms, and Applications*. SIAM, Philadelphia
- Gauthier, I. ; Tarr, M. J. ; Moylan, J. ; Skudlarski, P. ; Gore, J. C. ; Anderson, A. W. (2000):** The Fusiform “Face Area” is Part of a Network that Processes Faces at the Individual Level. In: *Journal of Cognitive Neuroscience* 12, Nr. 3, S. 495–504
- Geyer, S. (2004):** The Microstructural Border between the Motor and the Cognitive Domain in the Human Cerebral Cortex. In: *Advances in Anatomy, Embryology and Cell Biology* 174, S. 1–89
- Geyer, S. ; Axel, S. ; Zilles, K. (1999):** Areas 3a, 3b, and 1 of Human Primary Somatosensory Cortex: 1. Microstructural Organization and Interindividual Variability. In: *NeuroImage* 10, S. 63–83
- Geyer, S. ; Ledberg, A. ; Schleicher, A. ; Kinomura, S. ; Schormann, T. ; Bürgel, U. ; Klinberg, T. ; Larsson, J. ; Zilles, K. ; Roland, P. E. (1996):** Two Different Areas Within the Primary Motor Cortex of Man. In: *Nature* 382, S. 805–807
- Geyer, S. ; Schormann, T. ; Mohlberg, H. ; Zilles, K. (2000):** Areas 3a, 3b, and 1 of Human Primary Somatosensory Cortex: 2. Spatial Normalization to Standard Anatomical Space. In: *NeuroImage* 11, S. 684–696
- Goebel, R. ; Muckli, L. ; Kim, D.-S. (2012):** Visual System. In: Mai, J. K. (Hrsg.) ; Paxinos, G. (Hrsg.): *The Human Nervous System*. Third Edition. Academic Press, London, S. 1301–1327

- Grefkes, C. ; Geyer, S. ; Schormann, T. ; Roland, P. ; Zilles, K. (2001):** Human Somatosensory Area 2: Observer-Independent Cytoarchitectonic Mapping, Interindividual Variability, and Population Map. In: *NeuroImage* 14, S. 617–631
- Grill-Spector, K. ; Knouf, N. ; Kanwisher, N. (2004):** The Fusiform Face Area Subserves Face Perception, Not Generic Within-Category Identification. In: *Nature Neuroscience* 7, S. 555–562
- Grill-Spector, K. ; Kourtzi, Z. ; Kanwisher, N. (2001):** The Lateral Occipital Complex and Its Role in Object Recognition. In: *Vision Research* 41, S. 1401–1422
- Grill-Spector, K. ; Kushnir, T. ; Edelman, S. ; Avidan, G. ; Itzchak, Y. ; Malach, R. (1999):** Differential Processing of Objects under Various Viewing Conditions in the Human Lateral Occipital Complex. In: *Neuron* 24, S. 187–203
- Grill-Spector, K. ; Kushnir, T. ; Hendler, T. ; Edelman, S. ; Itzchak, Y. ; Malach, R. (1998):** A Sequence of Object-Processing Stages Revealed by fMRI in the Human Occipital Lobe. In: *Human Brain Mapping* 6, S. 316–328
- Grill-Spector, K. ; Kushnir, T. ; Hendler, T. ; Malach, R. (2000):** The Dynamics of Object-Selective Activation Correlate with Recognition Performance in Humans. In: *Nature Neuroscience* 3, Nr. 8, S. 837–843
- Hadjikhani, N. ; Liu, A. K. ; Dale, A. M. ; Cavanagh, P. ; Tootell, R. B. H. (1998):** Retinotopy and Color Sensitivity in Human Visual Cortical Area V8. In: *Nature Neuroscience* 1, Nr. 3, S. 235–241
- Halgren, E. ; Dale, A. M. ; Sereno, M. I. ; Tootell, R. B. H. ; Marinkovic, K. ; Rosen, B. R. (1999):** Location of Human Face-Selective Cortex With Respect to Retinotopic Areas. In: *Human Brain Mapping* 7, S. 29–37
- Hammarberg, C. (1895):** Studien über Klinik und Pathologie der Idiotie, nebst untersuchungen über die normale Anatomie der Hirnrinde. In: *Nova Acta Regiae Societatis Scientiarum Upsaliensis* III, S. 1–126
- Hasson, U. ; Hendler, T. ; Ben Bashat, D. ; Malach, R. (2001):** Vase or Face? A Neural Correlate of Shape-Selective Grouping Processes in the Human Brain. In: *Journal of Cognitive Neuroscience* 13, S. 744–753
- Hasson, U. ; Levy, I. ; Behrmann, M. ; Hendler, T. ; Malach, R. (2002):** Eccentricity Bias as an Organizing Principle for Human High-Order Object Areas. In: *Neuron* 34, S. 479–490
- Haxby, J. V. ; Horwitz, B. ; Ungerleider, L. G. ; Maisog, J. M. ; Pietrini, P. ; Grady, C. L. (1994):** The Functional Organization of Human Extrastriate Cortex: A PET-rCBF Study of Selective Attention to Faces and Locations. In: *The Journal of Neuroscience* 14, S. 6336–6353

- Herrington, J. D. ; Taylor, J. M. ; Grupe, D. W. ; Curby, K. M. ; Schultz, R. T. (2011):** Bidirectional Communication between Amygdala and Fusiform Gyrus during Facial Recognition. In: *NeuroImage* 56, S. 2348–2355
- Hömke, L. (2006):** A Multigrid Method for Anisotropic PDEs in Elastic Image Registration. In: *Numerical Linear Algebra with Applications* 13, S. 215–229
- Holmes, C. J. ; Hoge, R. ; Collins, D. L. ; Woods, R. ; Toga, A. W. ; Evans, A. C. (1998):** Enhancement of MR Images Using Registration for Signal Averaging. In: *Journal of Computer Assisted Tomography* 22, S. 324–333
- Ishai, A. (2008):** Let’s Face It: It’s a Cortical Network. In: *NeuroImage* 40, S. 415–419
- Ishai, A. ; Ungerleider, L. G. ; Martin, A. ; Schouten, J. L. ; Haxby, J. V. (1999):** Distributed Representation of Objects in the Human Ventral Visual Pathway. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 96, S. 9379–9384
- Jian, X. ; Rosen, E. ; Zeffiro, T. ; VanMeter, J. ; Blanz, V. ; Riesenhuber, M. (2006):** Evaluation of a Shape-Based Model of Human Face Discrimination Using fMRI and Behavioural Techniques. In: *Neuron* 50, S. 159–172
- Jones, S. E. ; Buchbinder, B. R. ; Aharon, I. (2000):** Three-Dimensional Mapping of Cortical Thickness Using Laplace’s Equation. In: *Human Brain Mapping* 11, S. 12–32
- Kaas, J. H. ; Krubitzer, L. A. (1991):** The Organization of Extrastriate Visual Cortex. In: Dreher, B. (Hrsg.) ; Robinson, S. R. (Hrsg.): *Neuroanatomy of the Visual Pathways and Their Development*. Macmillan Press, Boca Raton, S. 302–323
- Kanwisher, N. ; Chun, M. M. ; McDermott, J. ; Ledden, P. J. (1996):** Functional Imaging of Human Visual Recognition. In: *Cognitive Brain Research* 5, S. 55–67
- Kanwisher, N. ; McDermott, J. ; Chun, M. M. (1997):** The Fusiform Face Area: A Module in Human Extrastriate Cortex Specialized for Face Perception. In: *The Journal of Neuroscience* 17, S. 4302–4311
- Kanwisher, N. ; Yovel, G. (2006):** The Fusiform Face Area: A Cortical Region Specialized for the Perception of Faces. In: *Philosophical Transactions of the Royal Society of London, Series B* 361, S. 2109–2128
- Kastner, S. ; De Weerd, P. ; Pinsk, M. A. ; Elizondo, M. I. ; Desimone, R. ; Ungerleider, L. G. (2001):** Modulation of Sensory Suppression: Implications for Receptive Field Sizes in the Human Visual Cortex. In: *Journal of Neurophysiology* 86, Nr. 3, S. 1398–1411
- Kolster, H. ; Peeters, R. ; Orban, G. A. (2010):** The Retinotopic Organization of the Human Middle Temporal Area MT/V5 and Its Cortical Neighbors. In: *The Journal of Neuroscience* 30, S. 9801–9820

- Kötter, R. ; Sommer, F. (2000):** Global Relationship between Anatomical Connectivity and Activity Propagation in the Cerebral Cortex. In: *Philosophical Transactions of the Royal Society of London, Series B* 355, S. 127–134
- Kujovic, M. ; Zilles, K. ; Malikovic, A. ; Schleicher, A. ; Mohlberg, H. ; Rottschy, C. ; Eickhoff, S. B. ; Amunts, K. (2012):** Cytoarchitectonic Mapping of the Human Dorsal Extrastriate Cortex. In: *Brain Structure and Function* Epub ahead of print
- Kurth, F. ; Eickhoff, S. B. ; Schleicher, A. ; Hömke, L. ; Zilles, K. ; Amunts, K. (2010):** Cytoarchitecture and Probabilistic Maps of the Human Posterior Insular Cortex. In: *Cerebral Cortex* 20, S. 1448–1461
- Laird, A. R. ; Eickhoff, S. B. ; Kurth, F. ; Fox, P. M. ; Uecker, A. M. ; Turner, J. A. ; Robinson, J. L. ; Lancaster, J. L. ; Fox, P. T. (2009):** ALE Meta-Analysis Workflows Via the BrainMap Database: Progress Towards a Probabilistic Functional Brain Atlas. In: *Frontiers in Neuroinformatics* 3. – Artikel 23
- Laird, A. R. ; Lancaster, J. L. ; Fox, P. T. (2005):** BrainMap: The Social Evolution of a Functional Neuroimaging Database. In: *Neuroinformatics* 3, S. 65–78
- Lancaster, J. L. ; Tordesillas-Gutiérrez, D. ; Martinez, M. ; Salinas, F. ; Evans, A. ; Zilles, K. ; Mazziotta, J. C. ; Fox, P. T. (2007):** Bias between MNI and Talairach Coordinates Analyzed Using the ICBM-152 Brain Template. In: *Human Brain Mapping* 28, S. 1194–1205
- Landis, T. ; Cummings, J. L. ; Christen, L. ; Bogen, J. E. ; Imhof, H. G. (1986):** Are Unilateral Right Posterior Cerebral Lesions Sufficient to Cause Prosopagnosia? Clinical and Radiological Findings in Six Additional Patients. In: *Cortex* 22, S. 243–252
- Larsson, J. ; Landy, M. S. ; Heeger, D. J. (2006):** Orientation-Selective Adaptation to First- and Second-Order Patterns in Human Visual Cortex. In: *Journal of Neurophysiology* 95, Nr. 2, S. 862–881
- Levy, I. ; Hasson, U. ; Hendler, T. ; Malach, R. (2001):** Center-Periphery Organization of Human Object Areas. In: *Nature Neuroscience* 4, Nr. 5, S. 533–539
- Liu, J. ; Wandell, B. A. (2005):** Specializations for Chromatic and Temporal Signals in Human Visual Cortex. In: *The Journal of Neuroscience* 25, S. 3459–3468
- Lund, J. S. (1988):** Anatomical Organization of Macaque Monkey Striate Visual Cortex. In: *Annual Review of Neuroscience* 11, S. 253–288
- Mahalanobis, P. C. ; Majumdar, D. N. ; Rao, C. R. (1949):** Anthropometric Survey of the United Provinces, 1941: A Statistical Study. In: *Sankhyā* 9, S. 89–324

- Malach, R. ; Levy, I. ; Hasson, U. (2002):** The Topography of High-Order Human Object Areas. In: *Trends in Cognitive Sciences* 6, S. 176–184
- Malach, R. ; Reppas, J. B. ; Benson, R. R. ; Kwong, K. K. ; Jiang, W. ; Kennedy, W. A. ; Ledden, P. J. ; Brady, T. J. ; Rosen, B. R. ; Tootell, R. B. H. (1995):** Object-Related Activity Revealed by Functional Magnetic Resonance Imaging in Human Occipital Cortex. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 92, S. 8135–8139
- 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. In: *Cerebral Cortex* 17, S. 562–574
- Maurer, U. ; Brem, S. ; Kranz, F. ; Bucher, K. ; Benz, R. ; Halder, P. ; Steinhausen, H.-C. ; Brandeis, D. (2006):** Coarse Neural Tuning for Print Peaks when Children Learn to Read. In: *NeuroImage* 33, S. 749–758
- Mei, L. ; Xue, G. ; Chen, C. ; Xue, F. ; Zhang, M. ; Dong, Q. (2010):** The “Visual Word Form Area” is Involved in Successful Memory Encoding of Both Words and Faces. In: *NeuroImage* 52, S. 371–378
- Merker, B. (1983):** Silver Staining of Cell Bodies by means of Physical Development. In: *Journal of Neuroscience Methods* 9, S. 235–241
- Meynert, T. (1872):** Vom Gehirn der Säugetiere. In: Stricker, S. (Hrsg.): *Handbuch der Lehre von den Geweben des Menschen* Bd. 2. Engelmann, Leipzig, S. 694–808
- Morosan, P. ; Rademacher, J. ; Schleicher, A. ; Amunts, K. ; Schormann, T. ; Zilles, K. (2001):** Human Primary Auditory Cortex: Cytoarchitectonic Subdivisions and Mapping into a Spatial Reference System. In: *NeuroImage* 13, S. 684–701
- Nakamura, K. ; Dehaene, S. ; Jobert, A. ; Le Bihan, D. ; Kouider, S. (2007):** Task-Specific Change of Unconscious Neural Priming in the Cerebral Language Network. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 104, Nr. 49, S. 19643–19648
- Nichols, T. ; Brett, M. ; Andersson, J. ; Wager, T. ; Poline, J.-B. (2005):** Valid Conjunction Inference with the Minimum Statistic. In: *NeuroImage* 25, S. 653–660
- Peelen, M. V. ; Downing, P. E. (2005):** Selectivity for the Human Body in the Fusiform Gyrus. In: *Journal of Neurophysiology* 93, S. 603–608
- Pessoa, L. (2011):** Reprint of: Emotion and Cognition and the Amygdala: From “What is it?” to “What’s to be Done?”. In: *Neuropsychologia* 49, S. 681–694
- Petersen, S. E. ; Fiez, J. A. (1993):** The Processing of Single Words Studied with Positron Emission Tomography. In: *Annual Review of Neuroscience* 16, S. 509–530

- Petersen, S. E. ; Fox, P. T. ; Snyder, A. Z. ; Raichle, M. E. (1990):** Activation of Extrastriate and Frontal Cortical Areas by Visual Words and Word-Like Stimuli. In: *Science* 249, Nr. 4972, S. 1041–1044
- Phillips, M. L. ; Young, A. W. ; Senior, C. ; Brammer, M. ; Andrew, C. ; Calder, A. J. ; Bullmore, E. T. ; Perrett, D. I. ; Rowland, D. ; Williams, S. C. R. ; Gray, J. A. ; David, A. S. (1997):** A Specific Neural Substrate for Perceiving Facial Expressions of Disgust. In: *Nature* 389, S. 495–498
- Pinsk, M. A. ; Arcaro, M. ; Weiner, K. S. ; Kalkus, J. F. ; Inati, S. J. ; Gross, C. G. ; Kastner, S. (2009):** Neural Representations of Faces and Body Parts in Macaque and Human Cortex: A Comparative fMRI Study. In: *Journal of Neurophysiology* 101, S. 2581–2600
- Price, C. J. (2004):** The Functional Anatomy of Reading. In: Frackowiak, R. S. J. (Hrsg.) ; Friston, K. J. (Hrsg.) ; Frith, C. D. (Hrsg.) ; Dolan, R. J. (Hrsg.) ; Mazziotta, J. (Hrsg.): *Human Brain Function*. Second Edition. Academic Press, San Diego, S. 547–562
- Price, C. J. ; Devlin, J. T. (2003):** The Myth of the Visual Word Form Area. In: *NeuroImage* 19, S. 473–481
- Puce, A. ; Allison, T. ; Asgari, M. ; Gore, J. C. ; McCarthy, G. (1996):** Differential Sensitivity of Human Visual Cortex to Faces, Letterstrings, and Textures: A Functional Magnetic Resonance Imaging Study. In: *The Journal of Neuroscience* 16, S. 5205–5215
- Robinson, J. L. ; Laird, A. R. ; Glahn, D. C. ; Lovallo, W. R. ; Fox, P. T. (2010):** Meta-Analytic Connectivity Modeling: Delineating the Functional Connectivity of the Human Amygdala. In: *Human Brain Mapping* 31, S. 173–184
- Rossion, B. ; Schiltz, C. ; Crommelinck, M. (2003):** The Functionally Defined Right Occipital and Fusiform “Face Areas” Discriminate Novel from Visually Familiar Faces. In: *NeuroImage* 19, S. 877–883
- 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. In: *Human Brain Mapping* 28, S. 1045–1059
- Sarkisov, S. A. ; Filimonov, I. N. ; Kononova, E. P. ; Preobrazhenskaya, N. S. ; Kukuev, L. A. (1955):** *Atlas der Cytoarchitektonik der Großhirnrinde des Menschen*. Medgiz, Moskau. – [in Russisch]
- Scheperjans, F. ; Eickhoff, S. B. ; Hömke, L. ; Mohlberg, H. ; Hermann, K. ; Amunts, K. ; Zilles, K. (2008a):** Probabilistic Maps, Morphometry, and Variability of Cytoarchitectonic Areas in the Human Superior Parietal Cortex. In: *Cerebral Cortex* 18, S. 2141–2157

- Scheperjans, F. ; Hermann, K. ; Eickhoff, S. B. ; Amunts, K. ; Schleicher, A. ; Zilles, K. (2008b):** Observer-Independent Cytoarchitectonic Mapping of the Human Superior Parietal Cortex. In: *Cerebral Cortex* 18, S. 846–867
- Scheperjans, F. ; Palomero-Gallagher, N. ; Grefkes, C. ; Schleicher, A. ; Zilles, K. (2005):** Transmitter Receptors Reveal Segregation of Cortical Areas in the Human Superior Parietal Cortex: Relations to Visual and Somatosensory Regions. In: *NeuroImage* 28, S. 362–379
- Schleicher, A. ; Amunts, K. ; Geyer, S. ; Kowalski, T. ; Schormann, T. ; Palomero-Gallagher, N. ; Zilles, K. (2000):** A Stereological Approach to Human Cortical Architecture: Identification and Delineation of Cortical Areas. In: *Journal of Chemical Neuroanatomy* 20, S. 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. In: *NeuroImage* 9, S. 165–177
- Schleicher, A. ; Palomero-Gallagher, N. ; Morosan, P. ; Eickhoff, S. B. ; Kowalski, T. ; de Vos, K. ; Amunts, K. ; Zilles, K. (2005):** Quantitative Architectural Analysis: A New Approach to Cortical Mapping. In: *Anatomy and Embryology* 210, Nr. 5–6, S. 373–386
- Schleicher, A. ; Zilles, K. (1988):** The Use of Automated Image Analysis for Quantitative Receptor Autoradiography. In: Van Leuwen, F. W. (Hrsg.) ; Buijs, R. M. (Hrsg.) ; Pool, C. W. (Hrsg.) ; Pach, O. (Hrsg.): *Molecular Neuroanatomy: Techniques in the Behavioural and Neural Sciences*. Elsevier, Amsterdam, S. 147–157
- Schleicher, A. ; Zilles, K. (1990):** A Quantitative Approach to Cytoarchitectonics: Analysis of Structural Inhomogeneities in Nervous Tissue Using an Image Analyser. In: *Journal of Microscopy* 157, S. 367–381
- Schmitt, O. ; Böhme, M. (2002):** A Robust Transcortical Profile Scanner for Generating 2-D Traverses in Histological Sections of Richly Curved Cortical Courses. In: *NeuroImage* 16, S. 1103–1119
- Schwarz, G. (1978):** Estimating the Dimension of a Model. In: *The Annals of Statistics* 6, Nr. 2, S. 461–464
- Schwarzlose, R. F. ; Baker, C. I. ; Kanwisher, N. (2005):** Separate Face and Body Selectivity on the Fusiform Gyrus. In: *The Journal of Neuroscience* 25, S. 11055–11059
- Sereno, M. I. ; Dale, A. M. ; Reppas, J. B. ; Kwong, K. K. ; Belliveau, J. W. ; Brady, T. J. ; Rosen, B. R. ; Tootell, R. B. H. (1995):** Borders of Multiple Visual Areas in Humans Revealed by Functional Magnetic Resonance Imaging. In: *Science* 268, S. 889–893

- Sergent, J. ; Signoret, J.-L. (1992):** Varieties of Functional Deficits in Prosopagnosia. In: *Cerebral Cortex* 2, S. 375–388
- Smith, G. E. (1907):** A New Topographical Survey of the Human Cerebral Cortex, being an Account of the Distribution of the Anatomically Distinct Cortical Areas and their Relationship to the Cerebral Sulci. In: *Journal of Anatomy and Physiology* 41, S. 237–254
- Spiridon, M. ; Fischl, B. ; Kanwisher, N. (2006):** Location and Spatial Profile of Category-Specific Regions in Human Extrastriate Cortex. In: *Human Brain Mapping* 27, S. 77–89
- Szwed, M. ; Dehaene, S. ; Kleinschmidt, A. ; Eger, E. ; Valabrègue, R. ; Amadon, A. ; Cohen, L. (2011):** Specialization for Written Words Over Objects in the Visual Cortex. In: *NeuroImage* 56, S. 330–344
- Talairach, J. ; Tournoux, P. (1988):** *Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain*. Thieme, Stuttgart
- Tarkiainen, A. ; Helenius, P. ; Hansen, P. C. ; Cornelissen, P. L. ; Salmelin, R. (1999):** Dynamics of Letter String Perception in the Human Occipitotemporal Cortex. In: *Brain* 122, S. 2119–2132
- Tigges, J. ; Tigges, M. ; Ansel, S. ; Cross, N. A. ; Letbetter, W. D. ; McBride, R. L. (1981):** Areal and Laminar Distribution of Neurons Interconnecting the Ventral Visual Cortical Areas 17, 18, 19, and MT in Squirrel Monkey (Samiri). In: *Journal of Comparative Neurology* 202, S. 539–560
- Tong, F. ; Nakayama, K. ; Vaughan, T. ; Kanwisher, N. (1998):** Binocular Rivalry and Visual Awareness in Human Extrastriate Cortex. In: *Neuron* 21, S. 753–759
- Tootell, R. B. H. ; Dale, A. M. ; Sereno, M. I. ; Malach, R. (1996):** New Images from Human Visual Cortex. In: *Trends in Neuroscience* 19, S. 481–489
- Tootell, R. B. H. ; Hadjikhani, N. (2001):** Where is 'Dorsal V4' in Human Visual Cortex? Retinotopic, Topographic and Functional Evidence. In: *Cerebral Cortex* 11, S. 298–311
- Tootell, R. B. H. ; Mendola, J. D. ; Hadjikhani, N. K. ; Liu, A. K. ; Dale, A. M. (1998):** The Representation of the Ipsilateral Visual Field in Human Cerebral Cortex. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 95, S. 818–824
- Turkeltaub, P. E. ; Eden, G. F. ; Jones, K. M. ; Zeffiro, T. A. (2002):** Meta-Analysis of the Functional Neuroanatomy of Single-Word Reading: Method and Validation. In: *NeuroImage* 16, S. 765–780

- Turkeltaub, P. E. ; Eickhoff, S. B. ; Laird, A. R. ; Fox, M. ; Wiener, M. ; Fox, P. (2012):** Minimizing Within-Experiment and Within-Group Effects in Activation Likelihood Estimation Meta-Analysis. In: *Human Brain Mapping* 33, S. 1–13
- Ungerleider, L. G. ; Haxby, J. V. (1994):** 'What' and 'Where' in the Human Brain. In: *Current Opinion in Neurobiology* 4, S. 157–165
- Van Essen, D. C. (1979):** Visual Areas of the Mammalian Cerebral Cortex. In: *Annual Review of Neuroscience* 2, S. 227–261
- Van Essen, D. C. (2004):** Organization of Visual Areas in Macaque and Human Cerebral Cortex. In: Chalupa, L. M. (Hrsg.) ; Werner, J. S. (Hrsg.): *Visual Neurosciences*. MIT Press, Cambridge, S. 507–521
- Vandenberghe, R. ; Price, C. ; Wise, R. ; Josephs, O. ; Frackowiak, R. S. J. (1996):** Functional Anatomy of a Common Semantic System for Words and Pictures. In: *Nature* 383, S. 254–256
- Vigneau, M. ; Jobard, G. ; Mazoyer, B. ; Tzourio-Mazoyer, N. (2005):** Word and Non-Word Reading: What Role for the Visual Word Form Area. In: *NeuroImage* 27, S. 694–705
- Vogt, C. ; Vogt, O. (1919):** Allgemeinere Ergebnisse unserer Hirnforschung. In: *Journal für Psychologie und Neurologie* 25, S. 279–461
- Vuilleumier, P. ; Armony, J. L. ; Driver, J. ; Dolan, R. (2001):** Effects of Attention and Emotion on Face Processing in the Human Brain: An Event-Related fMRI Study. In: *Neuron* 30, S. 829–841
- Wade, A. R. ; Brewer, A. A. ; Rieger, J. W. ; Wandell, B. A. (2002):** Functional Measurements of Human Ventral Occipital Cortex: Retinotopy and Colour. In: *Philosophical Transactions of the Royal Society of London, Series B* 357, S. 963–973
- Wagner, A. D. ; Schacter, D. L. ; Rotte, M. ; Koutstaal, W. ; Maril, A. ; Dale, A. M. ; Rosen, B. R. ; Buckner, R. L. (1998):** Building Memories: Remembering and Forgetting of Verbal Experience as Predicted by Brain Activity. In: *Science* 281, Nr. 5380, S. 1188–1191
- Walters, N. B. ; Egan, G. F. ; Kril, J. J. ; Kean, M. ; Waley, P. ; Jenkinson, M. ; Watson, J. D. G. (2003):** In Vivo Identification of Human Cortical Areas Using High-Resolution MRI: An Approach to Cerebral Structure-Function Correlation. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 100, Nr. 5, S. 2981–2986
- Walters, N. B. ; Eickhoff, S. B. ; Schleicher, A. ; Zilles, K. ; Amunts, K. ; Egan, G. F. ; Watson, J. D. G. (2007):** Observer-Independent Analysis of High-Resolution MR Images of the Human Cerebral Cortex: In Vivo Delineation of Cortical Areas. In: *Human Brain Mapping* 28, S. 1–8

- Wandell, B. A. ; Brewer, A. A. ; Dougherty, R. F. (2005):** Visual Field Map Clusters in Human Cortex. In: *Philosophical Transactions of the Royal Society of London, Series B* 360, S. 693–707
- Wandell, B. A. ; Rauschecker, A. M. ; Yeatman, J. D. (2012):** Learning to See Words. In: *Annual Review of Psychology* 63, S. 31–53
- Wandell, B. A. ; Winawar, J. (2011):** Imaging Retinotopic Maps in the Human Brain. In: *Vision Research* 51, S. 718–737
- Weiner, K. S. ; Grill-Spector, K. (2010):** Sparsely-Distributed Organization of Face and Limb Activations in Human Ventral Temporal Cortex. In: *NeuroImage* 52, S. 1559–1573
- Weiner, K. S. ; Grill-Spector, K. (2011a):** Neural Representations of Faces and Limbs Neighbor in Human High-Level Visual Cortex: Evidence for a New Organization Principle. In: *Psychological Research* Epub ahead of print
- Weiner, K. S. ; Grill-Spector, K. (2011b):** Not One Extrastriate Body Area: Using Anatomical Landmarks, hMT+, and Visual Field Maps to Parcellate Limb-Selective Activations in Human Lateral Occipitotemporal Cortex. In: *NeuroImage* 56, S. 2183–2199
- Weiner, K. S. ; Grill-Spector, K. (2012):** The Improbable Simplicity of the Fusiform Face Area. In: *Trends in Cognitive Sciences* 16, S. 251–254
- Willems, R. M. ; Peelen, M. V. ; Hagoort, P. (2010):** Cerebral Lateralization of Face-Selective and Body-Selective Visual Areas Depends on Handedness. In: *Cerebral Cortex* 20, S. 1719–1725
- Wilms, M. ; Eickhoff, S. B. ; Hömke, L. ; Rottschy, C. ; Kujovic, M. ; Amunts, K. ; Fink, G. R. (2010):** Comparison of Functional and Cytoarchitectonic Maps of Human Visual Areas V1, V2, V3d, V3v, and V4(v). In: *NeuroImage* 49, S. 1171–1179
- Winawar, J. ; Horiguchi, H. ; Sayres, R. A. ; Amano, K. ; Wandell, B. A. (2010):** Mapping hV4 and Ventral Occipital Cortex: The Venous Eclipse. In: *Journal of Vision* 10, Nr. 5. – Artikel 1
- Wohlschläger, A. M. ; Specht, K. ; Lie, C.-H. ; Mohlberg, H. ; Wohlschläger, A. ; Bente, K. ; Pietrzyk, U. ; Stöcker, T. ; Zilles, K. ; Amunts, K. ; Fink, G. R. (2005):** Linking Retinotopic fMRI Mapping and Anatomical Probability Maps of Human Occipital Areas V1 and V2. In: *NeuroImage* 26, S. 73–82
- Wree, A. ; Schleicher, A. ; Zilles, K. (1982):** Estimation of Volume Fractions in Nervous Tissue with an Image Analyser. In: *Journal of Neuroscience Methods* 6, S. 29–43

- Young, M. P. (1992):** Objective Analysis of the Topological Organization of the Primate Cortical Visual System. In: *Nature* 358, S. 152–155
- Zeki, S. (2001):** Localization and Globalization in Conscious Vision. In: *Annual Review of Neuroscience* 24, S. 57–86
- Zeki, S. M. (1969):** Representation of Central Visual Fields in Prestriate Cortex of Monkey. In: *Brain Research* 14, S. 271–291
- Zhao, J. ; Liu, J. ; Li, J. ; Liang, J. ; Feng, L. ; Ai, L. ; Lee, K. ; Tian, J. (2011):** Intrinsically Organized Network for Word Processing During Resting State. In: *Neuroscience Letters* 487, S. 27–31
- Zilles, K. ; Amunts, K. (2009):** Receptor Mapping: Architecture of the Human Cerebral Cortex. In: *Current Opinion in Neurology* 22, S. 331–339
- Zilles, K. ; Amunts, K. (2010):** Centenary of Brodmann’s Map – Conception and Fate. In: *Nature Reviews Neuroscience* 11, S. 139–145
- Zilles, K. ; Armstrong, E. ; Schleicher, A. ; Kretschmann, H. J. (1988):** The Human Pattern of Gyrification in the Cerebral Cortex. In: *Anatomy and Embryology* 179, Nr. 2, S. 173–179
- Zilles, K. ; Clarke, S. (1997):** Architecture, Connectivity, and Transmitter Receptors of Human Extrastriate Visual Cortex – Comparison with Nonhuman Primates. In: Rockland, K. S. (Hrsg.) ; Peters, A. (Hrsg.): *Cerebral Cortex* Bd. 12. Plenum Press, New York, S. 673–742
- Zilles, K. ; Palomero-Gallagher, N. (2001):** Cyto-, Myelo-, and Receptor Architectonics of the Human Parietal Cortex. In: *NeuroImage* 14, S. S8–S20
- Zilles, K. ; Palomero-Gallagher, N. ; Grefkes, C. ; Scheperjans, F. ; Boy, C. ; Amunts, K. ; Schleicher, A. (2002a):** Architectonics of the Human Cerebral Cortex and Transmitter Receptor Fingerprints: Reconciling Functional Neuroanatomy and Neurochemistry. In: *European Neuropsychopharmacology* 12, S. 587–599
- Zilles, K. ; Palomero-Gallagher, N. ; Schleicher, A. (2004):** Transmitter Receptors and Functional Anatomy of the Cerebral Cortex. In: *Journal of Anatomy* 205, S. 417–432
- Zilles, K. ; Schleicher, A. (1995):** Correlative Imaging of Transmitter Receptor Distributions in Human Cortex. In: Stumpf, W. E. (Hrsg.) ; Solomon, H. (Hrsg.): *Autoradiography and Correlative Imaging*. Academic Press, San Diego, S. 277–307
- Zilles, K. ; Schleicher, A. ; Palomero-Gallagher, N. ; Amunts, K. (2002b):** Quantitative Analysis of Cyto- and Receptorarchitecture of the Human Brain. In: Toga, A. W. (Hrsg.) ; Mazziotta, J. C. (Hrsg.): *Brain Mapping: The Methods*. Second Edition. Academic Press, San Diego, S. 573–602

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.

Düsseldorf, den

Julian Caspers