

Aus der Neurologischen Klinik
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. Hans-Joachim Freund

**Die Kartierung des menschlichen Gehirns am Beispiel
des praecentralen primär motorischen Systems**

Habilitationsschrift
zur Erlangung der Venia legendi
für das Fach Neurologie

der Hohen Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
vorgelegt von
Dr. Jörg Rademacher

Düsseldorf 2001

INHALTSVERZEICHNIS

1 Einleitung	1
2 Wissenschaftlicher Hintergrund	
2.1 <i>Kartierung des praecentralen primär motorischen Systems</i>	7
2.1.1 Corticale Parzellierung und motorischer Cortex	14
2.1.2 Faserbahn-Parzellierung und Pyramidenbahn	23
2.1.3 Probabilitätskarten	28
2.1.4 Primär somatomotorisches Handareal	31
2.1.5 Nicht-primär motorischer und primär somatosensorischer Cortex	34
2.2 <i>Hemisphärische Lateralisation</i>	38
2.2.1 Asymmetrie des primär motorischen Cortex	41
2.2.2 Asymmetrie der Pyramidenbahn	44
2.2.3 Händigkeit	46
2.3 <i>Cerebrale Gyrfizierung</i>	47
2.4 <i>Fragestellung</i>	50
3 Material und Methoden	
3.1 <i>Histologie</i>	51
3.1.1 Post mortem Gehirne	51
3.1.2 Cytoarchitektonik und Myeloarchitektonik	53
3.1.3 Anpassung an das Referenzgehirn und probabilistische Kartierung von Brodmann Area 4 und Pyramidenbahn	55
3.1.4 Architektonische Volumetrie der sensomotorischen Areale	58
3.2 <i>In vivo Magnetresonanztomographie</i>	59
3.2.1 Probanden	59
3.2.2 MR Volumetrie von Gyrus praecentralis, Gyrus postcentralis und Handareal	59
3.2.3 MR Segmentierung der Pyramidenbahn	62
3.3 <i>Statistik</i>	66
4 Ergebnisse	
4.1 <i>Histologie</i>	67
4.1.1 Probabilitätskarten von Brodmann Area 4 und Pyramidenbahn	67
4.1.2 Stereotaktische Variabilität von Brodmann Area 4 und Pyramidenbahn	76
4.1.3 Cytoarchitektonik und makroskopische Landmarken	81

4.1.4 Myeloarchitektur und makroskopische Landmarken	85
4.1.5 Architektonische Volumetrie	87
4.2 <i>In vivo</i> Magnetresonanztomographie	91
4.2.1 Topographie der Centralregion	91
4.2.2 MR Volumetrie	95
5 Diskussion	
5.1 <i>Lokalisation, Variabilität, Lateralisation und Funktion</i>	99
5.1.1 Architektonische Probabilitätskarten	103
5.1.2 Stereotaktische Lokalisation	108
5.1.3 Landmarken-basierte Lokalisation	110
5.1.4 Strukturelle Grundlagen funktioneller sensomotorischer Systeme	114
5.2 <i>Ausblick</i>	121
6 Zusammenfassung	122
7 Literaturverzeichnis	124
8 Danksagung	142
9 Lebenslauf des Autors	143

Abkürzungsverzeichnis

AC	anteriore Commissur
BA	Brodman Areal
CT	Computertomographie
DT-MR	Diffusions-Tensor Magnetresonanztomographie
ECHBD	European Computerized Human Brain Database
fMR	funktionelle Magnetresonanztomographie
GLI	„Grey Level Index“ (i.e., Grauwertkoeffizient)
HAK	„handknob“ (i.e., primär motorisches Handareal)
HOK	„Hohlkehle“ (i.e., primär somatosensorisches Handareal)
MR	Magnetresonanztomographie
PC	posteriore Commissur
PE	Parzellationseinheit
PET	Positronenemmissionstomographie
P-Karten	Probabilitätskarten
PMCd	dorsaler praemotorischer Cortex beim Affen
PM Cv	postarcuater ventraler praemotorischer Cortex beim Affen
POG	Gyrus postcentralis
PRG	Gyrus praecentralis
PRPT	praecentrale Pyramidenbahn
3-D	drei-dimensional

1 EINLEITUNG

Die Parzellierung des menschlichen cerebralen Cortex in funktionell relevante Areale ist ein zentrales Thema der Neurologie. Ein klassisches neurologisches Axiom besagt in diesem Zusammenhang, dass Unterschiede in Cyto- und Myeloarchitektonik die strukturelle Grundlage für die funktionelle corticale Organisation repräsentieren. Demnach unterscheiden sich funktionell voneinander unterscheidbare Areale auch in ihrer Architektur. Umgekehrt gilt, dass architektonisch voneinander unterscheidbare Areale auch durch spezifische Funktionen charakterisierbar sind. Die Cytoarchitektonik zeigt mit der Methode der Zellfärbung wie die Nervenzellkörper in den corticalen Schichten verteilt sind. Die Myeloarchitektonik zeigt mit der Methode der Myelinfärbung wie die myelinisierten Nervenfasern in den corticalen Schichten und der weissen Substanz arrangiert sind. Jede Methode dokumentiert einen unterschiedlichen Aspekt der cerebralen Organisation. Vergleichende Studien des Gehirns bei Affen sowie Läsionsstudien und funktionelle Aktivierungsstudien beim Menschen haben eine modulare cerebrale Organisation nachgewiesen, wobei spezifische corticocorticale und thalamocorticale Verbindungen die Areale als Teile multifokaler dynamischer Netzwerke untereinander verschalten (Mesulam, 1990; Mountcastle, 1995). Die primären sensorischen und motorischen Cortices sowie die Assoziationsareale sind die Module der funktionellen Architektur. In diesem hierarchischen System sind die primären Areale die erste corticale Station zur Verarbeitung der primären sensorischen und motorischen Signale in einer einzigen Modalität. Die unimodalen Assoziationscortices analysieren und integrieren komplexere aber weiterhin modalitätsspezifische Signale, während die polymodalen Assoziationsareale den multimodalen Transfer gewährleisten. Die morphologischen Korrelate dieser funktionellen Spezialisierung werden bis heute meist auf die klassischen cytoarchitektonischen Karten des cerebralen Cortex durch Brodmann (1909) und von Economo und Koskinas (1925) übertragen (Abb. 1). Diese Hirnkarten haben sich zu den einflussreichsten anatomischen Referenzsystemen zur Analyse von Struktur-Funktion Beziehungen im menschlichen Gehirn entwickelt, nachdem neuroanatomische und elektrophysiologische Studien die spezifische funktionelle Bedeutung cytoarchitektonischer Areale bestätigt hatten (Vogt und Vogt, 1919; Foerster, 1936; Penfield und Boldrey, 1937). Die Annahme einer Übereinstimmung makroanatomisch identifizierbarer Strukturen und cytoarchitektonischer Areale stimulierte im weiteren Verlauf *in vivo* Untersuchungen der Beziehungen zwischen Struktur und Funktion. Sie bildet auch die Grundlage für die Entwicklung und (häufige) Verwendung stereotaktischer Atlssysteme zur Lokalisation corticaler Areale und wird in klassischer Weise durch den Talairach Atlas repräsentiert (Talairach und Tournoux, 1988).

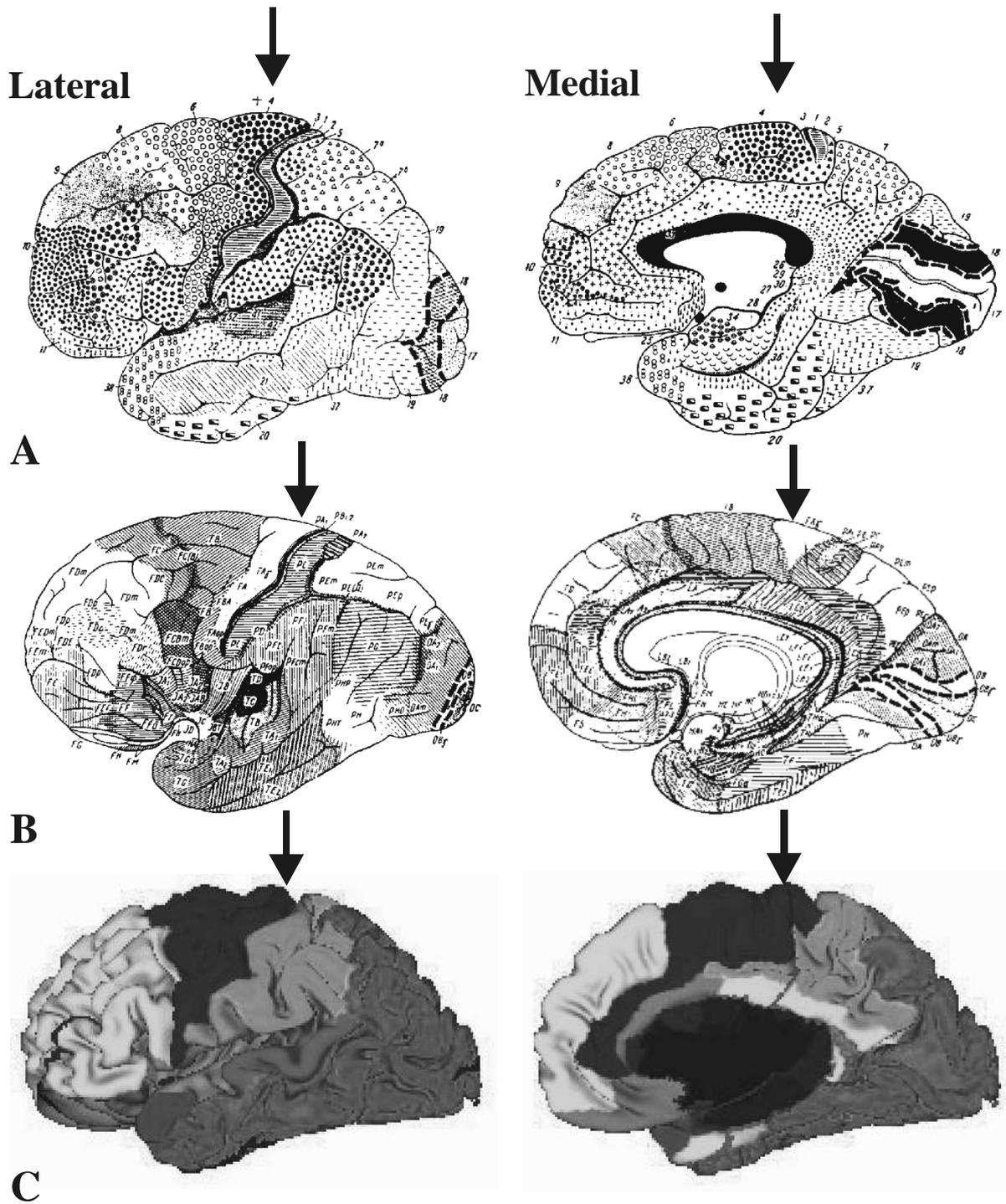


Abb. 1 Cytoarchitektonische Karten für die laterale und mediale Hirnoberfläche nach Brodmann (1909) (A) und von Economo und Koskinas (1925) (B). Zum Vergleich ist die am makroskopischen gyralen Relief orientierte Karte nach Van Essen et al. (1998) (C) abgebildet, die das menschliche Gehirn in spezifische und lokalisierbare funktionelle Regionen unterteilt. Die Pfeile markieren die Lokalisation des Gyrus präcentralis (bzw. Brodmann Area 4/Economo Area FAy) im Bereich der dorsalen Hemisphärenkante. Gelb, präfrontal; dunkel-violett, frontal motorisch; grün, parietal; hell-violett, occipital visuell; rot, temporal auditorisch; malve, anterior temporal; grau, limbisch.

Trotzdem ist die Definition funktioneller Einheiten auf der Basis anatomischer Kriterien spekulativ geblieben, weil wesentliche Aspekte ungeklärt sind (Roland und Zilles, 1998). Welche Bedeutung haben *Landmarken*-basierte neuroanatomische Parzellierungen (qualitative Dokumentation), die die individuellen Gyri und Sulci als makroskopische Landmarken zur Lokalisation corticaler Areale benutzen, im Vergleich zu *Koordinaten*-basierten Systemen (quantitative Dokumentation), die im Gegensatz dazu zur Lokalisation ein kartesisches Koordinatensystem verwenden? Wie valide und reliabel ist die Definition architektonischer Grenzen? Wie gut stimmen mikroskopisch und makroskopisch identifizierte strukturelle Variabilität überein? Wie präzise erfolgt die Kartierung funktioneller Regionen auf das individuelle 3-D Relief des cerebralen Cortex? Welche spezifischen Funktionen haben einzelne Faserbahnen? Welche Bedeutung haben Asymmetrien?

Die aktuelle Arbeit über das praecentrale primär motorische System des Menschen wurde insbesondere durch diese in der neueren methodenkritischen Literatur aufgeworfenen Fragestellungen angeregt (Van Essen und Drury, 1997; Roland und Zilles, 1998) und hat die Analyse der *strukturellen Grundlagen funktioneller Organisation* als Ziel. Die funktionelle Gliederung der motorischen Rindensfelder ist problematisch, weil die präzise Zuordnung von Homologien zwischen dem Affengehirn und dem menschlichen Gehirn nicht geklärt ist. Von besonderem Interesse ist das Verhältnis von primär motorischem Cortex und praemotorischem Cortex auf dem Gyrus praecentralis (PRG), sowie die Lokalisation der übrigen weiter anterior gelegenen praemotorischen Areale (Freund, 1991). Es wird angenommen, dass der inferiore Sulcus praecentralis des Menschen dem Sulcus arcuatus des Affen homolog ist. Demnach entspricht der posteriore Teil der Brodmann Area (BA) 6 (Vogt's Area 6a α) auf PRG dem postarcuaten praemotorischen Cortex beim Affen. Der übrige grössere Teil von BA 6 würde dann topographisch, mit Lokalisation auf dem posterioren Teil des Gyrus frontalis superior und medialis, dem dorsalen praemotorischen Cortex beim Menschen (Vogt's Area 6a β) entsprechen. Läsionsstudien beim Menschen haben bisher nicht klären können, in welchem Ausmass die motorische Defizite bei Schädigung von PRG entweder auf die gestörte Funktion des primär motorischen Cortex oder die der Area 6a α zurückzuführen sind (Freund, 1991). Ein vergleichbares Problem stellt die Differenzierung des medial auf dem Paracentralläppchen gelegenen primär motorischen Cortex (BA 4) von der anterior dazu gelegenen SMA (mediale BA 6) dar (Freund, 1991, 1996).

Ein zentraler Aspekt der vorliegenden deskriptiven und quantitativen Kartierung des motorischen Cortex und seines grössten deszendierenden Projektionssystems, der Pyramidenbahn, ist die Kombination einer *Landmarken*-basierten und einer *Koordinaten*-basierten Lokalisationsmethode. Es ist die erste morphologische Untersuchung die sowohl das Verhältnis von Mikroanatomie (Cyto- und Myeloarchitektonik) zu Makroanatomie (Gyri und Sulci), als auch den Systemcharakter des betroffenen funktionellen Netzwerkes aus cerebralem Cortexareal und projizierender Faserbahn berücksichtigt. Wegen der engen funktionellen Kopplung praemotorischer, primär motorischer und primär somatosensorischer Regionen im „sensomotorischen System“ wurden die benachbarten (nicht-primär motorischen) sensomotorischen Cortices mituntersucht. Durch die Kombination architektonischer post mortem Analysen und *in vivo* MR morphometrischer Messungen wird darüber hinaus der Brückenschlag von der theoretischen Neuroanatomie zur klinischen Neurologie und kognitiven Neuropsychologie ermöglicht. Die *makroanatomisch* definierten (MR sichtbaren) Strukturen umfassen PRG und Gyrus postcentralis (POG), Sulcus prae- und postcentralis, sowie den Sulcus centralis. Die (wahrscheinlichen) strukturellen Korrelate der Handregion im Sulcus centralis sind ebenso Teil der Untersuchung. Die weisse Substanz wurde, dem hypothetischen Verlauf der Pyramidenbahn entsprechend, zwischen PRG, Capsula interna bis zum dorsalen Rand der cerebralen Pedunculi abgegrenzt. Die *mikroanatomisch* definierten Strukturen (funktionell relevante Architektonik) umfassen in anterior-posteriorer Richtung die folgenden cytoarchitektonischen Areale: Vogt's Area 6 α (i.e., posteriorer Teil von BA 6), und die Brodmann Areale (BA) 4a, 4p, 3a, 3b, 1 und 2. Supplementär motorischer Cortex, anterior von PRG gelegener praemotorischer Cortex und posterior von POG gelegene parietale Cortices waren nicht Teil der Untersuchung. Als Faserbahn wurde die myeloarchitektonisch definierte Pyramidenbahn untersucht, soweit sie aus PRG entspringt (PRPT). Diese Definition entspricht der vorausgegangener anatomischer (Ebeling and Reulen, 1992) und klinischer (Kuhn et al., 1989) Studien beim Menschen. Im Vergleich dazu wurden beim Affen bis zu neun verschiedene corticospinale Projektionsbahnen mit Ursprung im frontalen, parietalen und insulären Cortex nachgewiesen (Galea und Darian-Smith, 1994). Die zugrundeliegenden

invasiven Methoden mit Injektion von Tracer-Substanzen sind nicht auf den Menschen übertragbar.

Die aktuelle Studie basiert auf den folgenden in vorausgegangenen Untersuchungen etablierten und validierten **Methoden**: (i) cytoarchitektonische Parzellierung und Volumetrie (Amunts et al., 1996, 1999, 2000; Geyer et al., 1996, 1999, 2000a; Rademacher et al., 1993, 1999a, 2001a, b; Morosan et al. 2001), (ii) myeloarchitektonische Parzellierung und Volumetrie (Bürgel et al., 1997, 1999; Rademacher et al., 1999b) (iii) Anpassung 3-D histologischer Datensätze an ein MR Referenzgehirn zur Erstellung von cytoarchitektonischen und myeloarchitektonischen Probabilitäts-Karten (Schormann et al., 1993, 1995; Schormann und Zilles 1997, 1998) und Validierung des stereotaktischen Talairach Atlas (Talairach und Tournoux, 1988), sowie der (iv) *in vivo* MR Morphometrie des cerebralen Cortex (Rademacher et al., 1992; Caviness et al., 1996; Kennedy et al., 1998) und MR Segmentierung der weissen Substanz (Makris et al., 1999; Meyer et al., 1999). Die zugrundeliegenden Methoden der architektonischen Bildanalyse und der Hirnkartierung entsprechen modernen quantitativen Verfahren und stellen einen deutlichen Fortschritt gegenüber den klassischen rein qualitativen Beschreibungen und Textbuchschemata dar. Die Integration der mikroanatomischen Daten in einen computerisierten Hirnatlas ist ein weiterer Vorteil (Roland und Zilles, 1994). In ihrem mikroanatomischen histologischen Teil (Methoden i-iii) umfasst die Arbeit 10 post mortem Gehirne, in ihrem makroanatomischen *in vivo* MR Teil basiert sie auf 31 gesunden Gehirnen von rechtshändigen Normalpersonen (Methode iv). **Kapitel 2** gibt einen Überblick über die bisherigen Erkenntnisse zu den anatomischen Grundlagen der funktionellen Spezialisierung im primär (senso-) motorischen System. Die Schwerpunkte liegen auf den Aspekten der *Hirnkartierung* (Kap. 2.1) und der *hemisphärischen Lateralisation* (Kap. 2.2), weil ihnen in Neurologie und Neuropsychologie die grösste Bedeutung zukommt. **Kapitel 3** fasst die Methoden und **Kapitel 4** die Ergebnisse (mikroanatomische post mortem und makroanatomische *in vivo* MR Daten) zusammen, die die Beziehungen zwischen mikroanatomischer und makroanatomischer Variabilität (stereotaktisch und volumetrisch) im motorischen System dokumentieren. Die wichtigsten Resultate werden in **Kapitel 5** diskutiert.

Warum kann nicht einfach auf die bekannten cytoarchitektonischen Hirnkarten zurückgegriffen werden? Das Problem der meisten Voruntersuchungen liegt darin, dass die **klassischen Hirnkarten (Landmarken-basierte Lokalisation)** interindividuelle und interhemisphärische

Variabilität mikro- und makroanatomischer Strukturen nicht ausreichend berücksichtigen. Betroffen davon sind sowohl die absolute Grösse und die räumliche Ausdehnung der Areale als auch deren individuelle Beziehung zu den gyralen und sulcalen Landmarken. Auch die Validität der **topographischen Atlassysteme (Koordinaten-basierte Lokalisation)** ist in Frage zu stellen, da sie meist den Versuch darstellen (ohne zusätzliche anatomische Daten) aus der Brodmann Karte ein 3-D Nachschlagewerk zur Lokalisation architektonischer Areale abzuleiten (Talairach und Tournoux, 1988; Damasio und Damasio, 1989). Tatsächlich gibt es nämlich bei Brodmann (1909), der nur ein einziges menschliches Gehirn untersuchte, zur exakten Lokalisation der Cortexareale nur wenige Angaben und die architektonische Topographie in der Tiefe der Sulci muss erraten werden, um aus den spärlichen Informationen eine Darstellung aller Areale in verschiedenen Schnittebenen zu ermöglichen. Ein solches „Komplett“-System hat zwar den Vorteil die gesamte Hirnoberfläche an einem „Prototyp“ zu visualisieren, genügt aber nicht modernen wissenschaftlichen Ansprüchen (Mazziotta et al., 1995). Statt die biologische Realität möglichst genau und differenziert abzubilden wird, was sicherlich sehr pragmatisch ist, ein „Goldstandard“ willkürlich festgelegt.

2 WISSENSCHAFTLICHER HINTERGRUND

2.1 Kartierung des *praecentralen primär motorischen Systems*

Die Lokalisierbarkeit funktioneller corticaler Systeme ist im wesentlichen durch klassische Läsionsstudien belegt worden (Mesulam, 1985). Die Entwicklung schneller Gradienten-Echo MR Sequenzen ermöglicht darüberhinaus den Nachweis lokaler Veränderungen der Blutoxygenierung und des Blutflusses in Abhängigkeit von bestimmten Aufgaben, so dass *in vivo* Untersuchungen an gesunden Probanden durchgeführt werden können. Die daraus abgeleiteten funktionellen (fMR) Hirnkarten u.a. für das visuelle (Frahm et al., 1993), auditorische (Wessinger et al., 2001), und motorische System (Kim et al., 1993; Schad et al., 1993) belegen, ebenso wie positronenemissionstomographische (PET) Untersuchungen, die Gültigkeit der **Lokalisations-Theorie**. Diese postuliert dass cerebrale Funktionen in seriellen und parallelen Prozessen innerhalb modular aufgebauter und hierarchisch organisierter Systeme im Cortex stattfinden (Maunsell und Van Essen, 1983; Mesulam, 1990; Mountcastle, 1995), wobei der Informationsaustausch über axonale Faserbahnen innerhalb der weissen Substanz ermöglicht wird.

BA 4 und seine deszendierende Faserbahn, die Pyramidenbahn, repräsentieren wesentliche Teile des **primären motorischen Systems** (Foerster, 1936; Penfield und Boldrey, 1937). Die cytoarchitektonisch definierte BA 4 ist lateral auf PRG und medial auf dem Paracentralläppchen lokalisiert. Ein grosser Teil von BA 4 liegt in der Tiefe des Sulcus centralis auf der Hinterwand des PRG (Brodmann, 1903, 1909). Von hier nehmen die deszendierenden Axone der Pyramidenbahn ihren Ursprung, passieren die Corona radiata und den hinteren Abschnitt der Capsula interna von wo sie durch die Crus cerebri ins Rückenmark projizieren (Ross, 1980). BA 4 entspricht Area 42 bei Vogt (1910) und Sanides (1962), Area FA γ (von Economo und Koskinas, 1925) und Braak's frontaler ganglionärer Centralregion (Braak, 1980). Es ist allgemein akzeptiert, dass BA 4 das anatomische Korrelat des funktionell definierten primär motorischen Cortex ist. Im klinischen Alltag wird der primär motorische Cortex traditionell als Exekutivorgan für einfache motorische Bewegungen aufgefasst (i.e., hierarchisch niedrig), mit Kontrolle über einzelne Muskeln oder sogar einzelne Motoneurone (Fetz und Finocchio, 1972). Neuere Resultate aus der vergleichenden Hirnforschung und aus Untersuchungen beim Menschen lassen darüberhinaus den Schluss zu, dass BA 4 auch bei motorischen Prozessen grösserer Komplexität eine Rolle spielt, wie z.B. bei komplexen Fingerbewegungen (Gerloff et al., 1998), der räumlich-zeitlichen Kodierung von

Muskelaktivität (Kakei et al., 1999), der Bewegungsplanung (Alexander und Crutcher, 1990), dem Erlernen manueller Fähigkeiten (Karni et al., 1998), sowie der mentalen Rotation von Objekten (i.e., der Vorstellung von Bewegung ohne einen tatsächlichen Bewegungseffekt; Ganis et al., 2000). Die Chronologie einiger wichtiger struktureller und funktioneller Studien zum motorischen System fasst die wesentlichen Befunde kurz zusammen (*Tab. 1*).

Tab. 1 Chronologie der Kartierung (strukturell und funktionell) des cerebralen motorischen Systems

Studie	Analyse des Cortex	Details	Spezies
diverse Autoren, vor 1870	makroskopische Inspektion	keine verwertbaren Daten	Mensch
Fritsch und Hitzig, 1870	elektrische Stimulation	elektrische Erregbarkeit	Hund
Ferrier, 1875	elektrische Stimulation	elektrische Erregbarkeit	Affe
Brodmann, 1903, 1909	Cytoarchitektonik	BA 4	Mensch
Foerster, 1936	elektrische Stimulation	Somatotopie	Mensch
Penfield und Boldrey, 1937	elektrische Stimulation	Somatotopie	Mensch
Penfield und Rasmussen, 1950	elektrische Stimulation	motorischer Homunculus	Mensch
Woolsey et al., 1952	elektrische Stimulation	präcentraler & supplementär motorischer Cortex	Affe
Mountcastle, 1957	Ableitung mit Mikroelektroden	sensomotorischer Cortex	Katze
Asanuma und Rosen, 1972	intracortikale Mikrostimulation	Subregionen & Integration	Affe
Kwan et al., 1978	intracortikale Mikrostimulation	proximal-distale Organisation	Affe
Barker et al., 1985	transcortikale Magnetstimulation	magnetische Erregbarkeit	Mensch
Freund und Hummelsheim, 1985	klinische Läsionsstudie	prämotorischer Cortex	Mensch
Grafton et al., 1991	PET	Somatotopie von M1	Mensch
Kim et al., 1993	fMR	funktionelle Asymmetrie	Mensch
Rademacher et al., 1993	topographische Cytoarchitektonik	Variabilität BA 4	Mensch
Sanes et al., 1995	fMR	Überlappung im Handareal	Mensch
Amunts et al., 1996	quantitative Cytoarchitektonik	Asymmetrie BA 4 Neuropil	Mensch
Geyer et al., 1996	quantitative Cytoarchitektonik	Unterteilung in BA 4a & 4p	Mensch
White et al., 1997a, b	topographische Cytoarchitektonik	Symmetrie von BA 4	Mensch
Yousry et al., 1997	strukturelles & fMR	motorische Handregion	Mensch

BA, Brodmann Areal; M1, primär motorischer Cortex; fMR, (funktionelle) Magnetresonanztomographie; PET, Positronenemissionstomographie

Seit der Entwicklung des Konzeptes eines Motor-Homunculus (Abb. 2) auf der Grundlage corticaler elektrischer Stimulation ist bekannt, dass die corticale Repräsentation der für alle Primaten wesentlichen Handfunktionen im dorsalen Teil des PRG lokalisiert ist. (Foerster, 1936; Penfield und Rasmussen, 1950). Der Homunculus wird meist auf die Oberfläche eines idealisierten Gyrus projiziert, wobei die einzelnen funktionellen Regionen in ihrer gegenseitigen Topographie (d.h., Mund/perisylvisch, Beine/interhemisphärisch, und Arme/dazwischen auf der lateralen Konvexität liegend), nicht aber in bezug auf *intrinsische* gyrale Landmarken abgebildet werden. Ein für die Hirnkartierung wesentliches Problem liegt darin, dass **keine sichtbaren Landmarken** zur Charakterisierung des motorischen (oder sensorischen) Homunculus existieren (Fox et al., 2001).

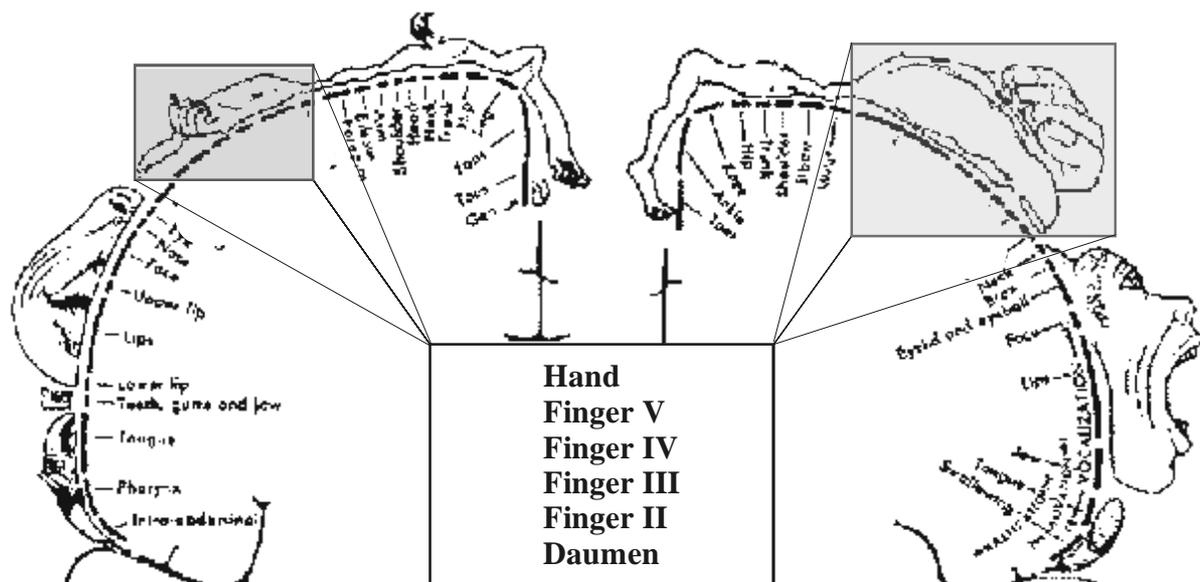


Abb. 2 Somatotopische Repräsentation der kontralateralen Körperhälfte im menschlichen Gehirn. Die Abbildung zeigt den klassischen „Homunculus“ (Penfield und Boldrey, 1937; Penfield und Rasmussen, 1950), wobei der somatosensorische Homunculus links und der motorische Homunculus rechts dargestellt ist. In medio-lateraler Richtung ist die Topik wie folgt definiert: die unteren Extremitäten liegen auf der medialen Oberfläche im interhemisphärischen Spalt, die oberen Extremitäten folgen nach dem Rumpf auf der dorsalen Konvexität, und der Gesichtsbereich folgt nach ventral hin. Auch für die Finger ist eine somatotopische Anordnung beschrieben worden, der Daumen liegt am weitesten ventral (Maldjian et al., 1999; Francis et al., 2000). Auffällig ist die überproportionale Gewichtung der Hand- und Mundregion.

Ein weiteres Hindernis bei der Kartierung corticaler Systeme ist die **anatomische Variabilität**, obwohl moderne Bildgebungsmethoden die makroanatomische Anatomie individueller Gehirne mit hoher räumlicher Auflösung visualisieren. Zum einen erschweren individuelle Sulcuspuster die reliable Identifizierung von Landmarken, zum anderen ist nicht schlüssig bewiesen, dass diese makroanatomischen (topographischen) Landmarken grundsätzlich als Interpretationshilfe für funktionelle Studien taugen. Es können a priori weder konstante Beziehungen zwischen gyral-sulcalen Landmarken und cytoarchitektonischen Arealgrenzen (Amunts et al., 1999, 2000; Geyer et al., 1999, 2000a; Rademacher et al., 1993, 1999a, 2001a, b; Zilles et al., 1995, 1996) noch konstante Korrelationen zwischen struktureller und funktioneller Variabilität (Fox et al., 2001) angenommen werden. Die auch heute noch überwiegend verwendeten klassischen Hirnkarten des vorigen Jahrhunderts helfen nicht, diese grundsätzlichen Fragen zu klären, da sie keine systematischen Informationen zum Ausmass der Beziehung zwischen Mikro- und Makroanatomie bzw. funktionellen Ergebnissen enthalten. Die bisherigen Befunde lassen vermuten, dass sie nur ein grobes Orientierungssystem für die Lokalisation cytoarchitektonischer Areale bieten. Sie enthalten keine Informationen zum räumlichen Verlauf (und der Grösse) einzelner Gyri und erlauben keine prädiktive Aussage zur Lokalisation eines bestimmten architektonischen Areals in einem individuellen Gehirn.

Ausser *fehlenden Landmarken* und *anatomischer Variabilität* (s.o.) komplizieren unterschiedliche Nomenklaturen und Befunddiskrepanzen zwischen verschiedenen Untersuchern die Hirnkartierung. Besonders die topographischen Unterschiede zwischen den einzelnen **Hirnkarten** (Brodmann, 1909; von Economo und Koskinas, 1925; Sarkisov et al., 1949; Braak 1980) sind für die cerebrale Lokalisation von erheblicher praktischer Bedeutung (Zilles, 1990). Zwei Ursachen für die Diskrepanzen stehen im Vordergrund. Einerseits reflektieren sie die Subjektivität nicht-quantitativer anatomischer Kriterien, andererseits sind sie Ausdruck der biologischen Variabilität. Relevant ist, dass beide Faktoren die Wahrscheinlichkeit von strukturell-funktionellen Fehlbestimmungen erhöhen, wobei die relative Bedeutung der beiden Faktoren für die bekannten Hirnkarten retrospektiv nicht sicher beurteilt werden kann. Die Nichtberücksichtigung **cerebraler Asymmetrien** (Geschwind und Levitsky, 1968 Galaburda et al., 1978a, b; Falzi et al., 1982; Steinmetz et al, 1990; Witelson und Kigar, 1992; Ide et al, 1996; Hutsler et al., 1998; Amunts et al, 1999; Rademacher et al, 1999a) ist in diesem Zusammenhang besonders zu betonen, weil die vorhandenen Hirnkarten

und Atlssysteme (zu Unrecht) eine spiegelbildliche makro- und mikrostrukturelle Organisation der linken und rechten cerebralen Hemisphäre voraussetzen (Kap. 2.2).

Vor diesem Hintergrund wurden bereits zahlreiche corticale Parzellierungssysteme entwickelt, die in Abhängigkeit von der zugrundeliegenden Untersuchungsmethode deutlich variieren. **„Landmarken-basierte“ Systeme** und **stereotaktische „Koordinaten-basierte“ Systeme** sollen die Lokalisation im cerebralen Cortex (s.u.), der weissen Substanz (s.u.), oder den subcorticalen Kerngebieten (z.B. Thalamus durch Morel et al., 1997) erleichtern. Die ausführliche Beschreibung der verschiedenen Ansätze, die auf cytoarchitektonischen, myeloarchitektonischen, myelogenetischen, computertomographischen oder MR Methoden basieren, ist nicht Ziel der vorliegenden Untersuchung. Das Augenmerk gilt vielmehr der zugrundeliegenden anatomischen Variabilität und denjenigen (spezifischen) Kartierungsmethoden, die wegen ihrer weiten Verbreitung in der aktuellen Literatur im Vordergrund stehen.

Zur Analyse funktioneller bildgebender Verfahren in der klinischen Hirnforschung hat sich der **stereotaktische Ansatz** (Koordinaten-basiert) historisch zunächst durchgesetzt, weil die relativ geringe räumliche Auflösung von CT- und PET-Untersuchungen im Einzelfall keine direkten Struktur-Funktion Korrelationen zulässt. Funktionelle Aktivierungsfoci werden auf stereotaktisch identifizierte Raumkoordinaten übertragen, die die „Standardlokalisierung“ eines funktionell definierten Areals angeben. Individuelles gyrales Muster und mikroanatomische Parzellierung werden nicht berücksichtigt. Die häufige Angabe cytoarchitektonischer Areale in stereotaktisch basierten Studien dieser Art ist fragwürdig, weil den Systemen explizite architektonische Daten fehlen, die für einen validen 3-D cytoarchitektonischen (oder myeloarchitektonischen) Atlas Voraussetzung sind. Auch die verbesserte räumliche Auflösung von MR und fMR reicht zur Identifizierung architektonischer Organisationsmerkmale in der Regel nicht aus, sie bietet aber die Möglichkeit, die **individuelle makroanatomische Variabilität** (Landmarken-basiert) zu analysieren. Struktur-Funktion Beziehungen können dann mit grösserer Genauigkeit untersucht werden. Spezifische Sulci und Gyri wurden in individuellen Gehirnen identifiziert und segmentiert (Steinmetz et al., 1989b; Filipek et al., 1994; Rademacher et al., 1992; Caviness et al., 1996; Thompson et al., 1996, 1997; Hutsler et al., 1998; Kennedy et al., 1998; Leonard et al., 1998; Lohmann et al., 1999; Westbury et al., 1999). Der Sinn (funktionell/biologisch) einer makroanatomischen Parzellierung hängt

entscheidend davon ab, dass die durchgeführte Parzellierung mit der tatsächlichen individuellen architektonischen Organisation korreliert. Tatsächlich sind aber die vorhandenen Kenntnisse über den Zusammenhang zwischen cytoarchitektonischer Felderung, gyralem Relief, und funktioneller Organisation zu unzureichend, um die publizierten Systeme in allen Einzelheiten zu validieren (Rademacher et al, 1992; Zilles et al, 1995; Geyer et al., 1996; Van Essen et al, 1998; Roland und Zilles, 1998; Schormann und Zilles, 1998; Amunts et al, 1999). Ein Grund dafür, dass die Ergebnisse anatomischer Untersuchungen zudem häufig für funktionelle Auswertungen vernachlässigt werden liegt darin, dass nur selten Referenzsysteme benutzt wurden, die einen *Datentransfer* zwischen strukturellen und funktionellen Studien erlauben. Dieses „Kriterium der Kompatibilität“ kann durch die explizite Beschreibung von Landmarken-basierten (Rademacher et al., 1992) oder Koordinaten-basierten (Penhune et al., 1996) Parzellationssystemen berücksichtigt werden. Durch Übertragung multipler Datensätze auf ein Referenzgehirn können so z.B. Probabilitätskarten (s.u.) berechnet werden, die Informationen über die Wahrscheinlichkeit enthalten, ein spezifisches architektonisches Areal in einer bestimmten makroskopischen Lokalisation anzutreffen. Ein Beispiel dafür ist die Übertragung cytoarchitektonischer Daten zur Variabilität des primär visuellen Cortex auf das so genannte „Visible Man“-Referenzgehirn (*Abb. 3*). Letzteres ist ein digitalisiertes und 3-D rekonstruiertes menschliches post mortem Gehirn (Visible Human Project, National Library of Medicine, USA).

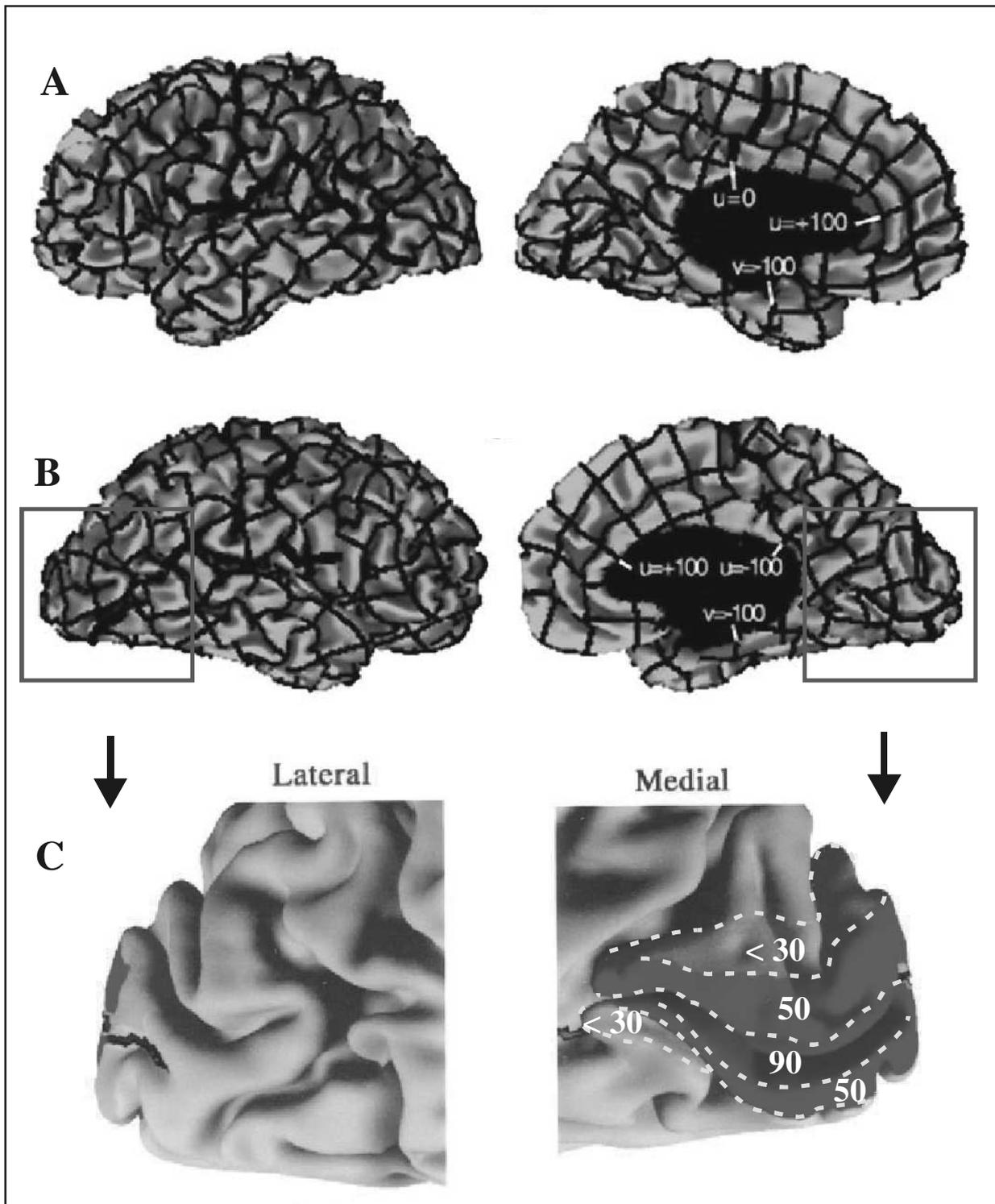


Abb. 3 Lokalisation und Variabilität der cytoarchitektonisch definierten BA 17. *Datentransfer* der cytoarchitektonischen Kartierung aus der Studie von Rademacher et al. (1993) auf die Gehirnoberfläche des "Visible Man"-Referenzgehirns (modifiziert nach Van Essen und Drury, 1997). (A) Laterale (links) und mediale (rechts) Gehirnoberfläche mit 3-D überlagertem *Oberflächen*-basierten Koordinatensystem. (B) Die entsprechende Darstellung der rechten Hemisphäre mit rot markierter "region of interest". (C) Rekonstruiertes "Visible Man"-Referenzgehirn mit überlagelter Probabilitätskarte für BA 17. Dunkelrot, Lokalisation von BA 17 in mehr als 90 % der 20 architektonisch untersuchten Hemisphären im Sulcus calcarinus; rot, Lokalisation von BA 17 mit ca. 50 % Probabilität auf Cuneus (dorsal) und Gyrus lingualis (ventral); hellrot, Lokalisation von BA 17 mit weniger als 30 % Probabilität.

2.1.1 Corticale Parzellierung und motorischer Cortex

Ein präzises Wissen über die anatomische Topographie und Variabilität von BA 4 (und Pyramidenbahn) ist von zunehmender Bedeutung, da die modernen kernspintomographischen Verfahren die strukturelle (MR) und funktionelle (fMR) Analyse des menschlichen Motorsystems mit grosser räumlicher Auflösung ermöglichen (Kim et al., 1993; Wildgruber et al., 1996; Dassonville et al., 1997; Lee et al., 1998; Stephan et al., 1999; Toni et al., 1999). Die funktionelle Aktivierung ist damit auch in individuellen Gehirnen somatotopisch kartierbar (Rao et al., 1995). Die gewonnenen fMR Aktivierungsfoci, die häufig nur wenige Millimeter auseinanderliegen, werden mit Hilfe eines standardisierten stereotaktischen Atlassystems (Talairach und Tournoux, 1988) oder mit Hilfe makroanatomischer Landmarken wie dem Sulcus centralis oder der Capsula interna (Binkofski et al., 1996) lokalisiert und ausgewertet. *Topographische Variationen* verschleiern oder verzerren die Beziehungen zwischen Struktur und Funktion, wenn das Ausmass individueller makroanatomischer (Cunningham, 1892; Steinmetz et al., 1989a, 1990; Ono et al., 1990; Thompson et al., 1996; Le Goualher et al., 2000; Zilles et al., 2001) und mikroanatomischer Variabilität vernachlässigt wird. In *Abbildung 4* und *Tabelle 2* wird auf Beispiele struktureller Variabilität in verschiedenen Cortexarealen hingewiesen. Selbst die besten Bildgebungsverfahren ermöglichen keine direkte Visualisierung der laminären Heterogenität die den cytoarchitektonischen Aufbau von BA 4 beschreibt. Implizit wird angenommen, dass die gyralen und sulcalen Landmarken mit den architektonischen Grenzen übereinstimmen. Diese Hypothese ist problematisch, wie vorausgegangene mikroanatomische Untersuchungen des primär motorischen Cortex zeigen (Rademacher et al., 1993; Geyer et al., 1996; White et al., 1997a, b).

Volumetrische Variabilität wurde bis zu einem Faktor 10 beschrieben (Amunts et al., 1999) und ist in der Hierarchie corticaler Areale nicht auf den Assoziationscortex beschränkt (Rademacher et al., 1993, 2001a; Geyer et al. 1999, 2000a; Amunts et al., 2000). Diese geometrische und volumetrische Variabilität kann zu Abweichungen in der Lokalisation einer Region führen, die im Bereich mehrerer Zentimeter liegen. In bezug auf die Lokalisation, die Form, und die Grösse von BA 4 gibt es daher bemerkenswerte Unterschiede in der Literatur (Zilles, 1990). Diese Diskrepanzen in der Lokalisation von BA 4 erklären zum Teil, warum die genaue Lokalisation spezifischer Funktionen und das Ausmass von Asymmetrien im motorischen System des Menschen weiterhin diskutiert werden (Kim et al., 1993; Netz et al., 1995; Iacoboni et al., 1997; Triggs et al., 1994, 1997; Leocani et al., 2000).

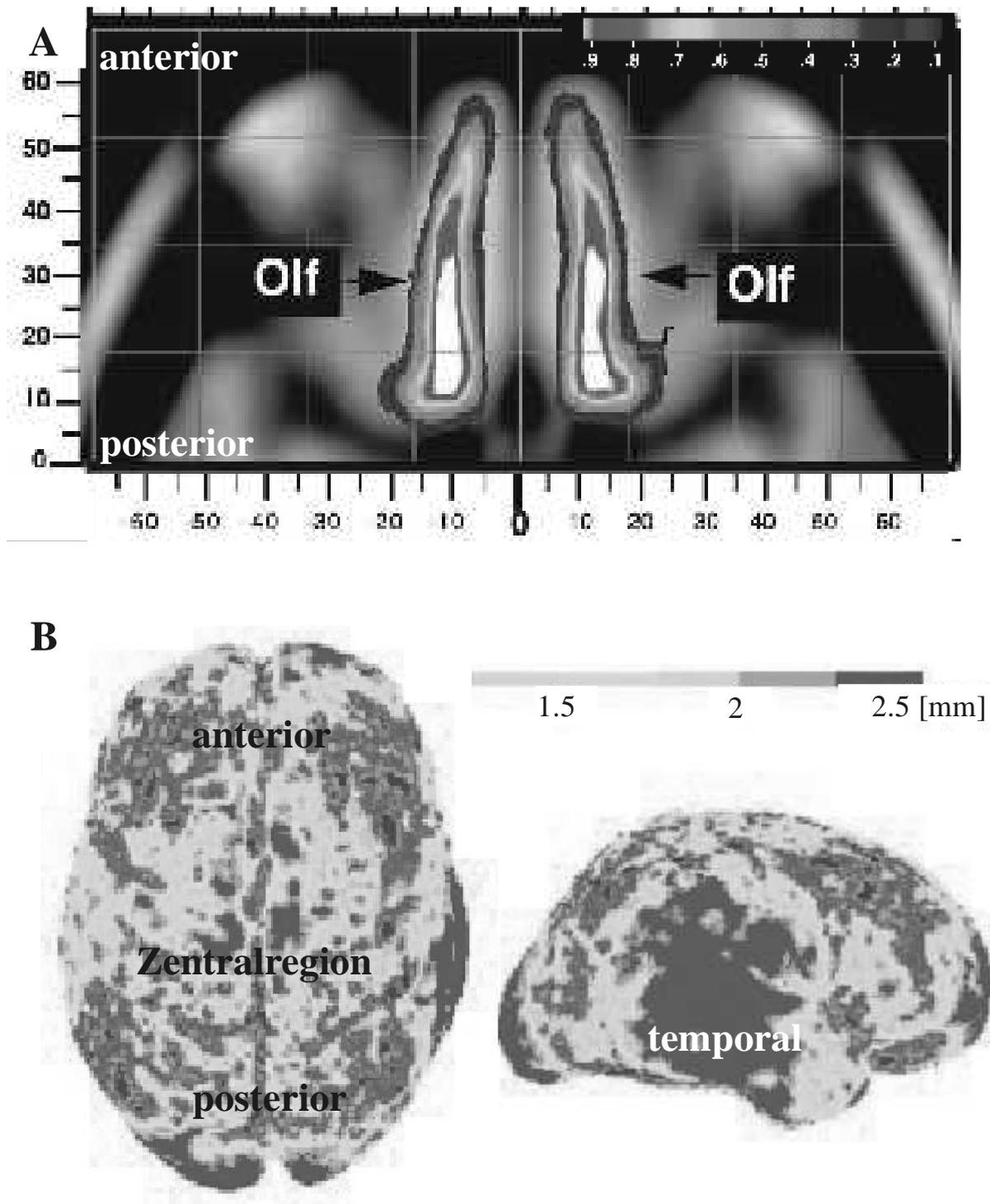


Abb. 4 Quantitative Darstellung makroskopischer Variabilität der cerebralen Sulci und der corticalen Hirnoberfläche. Die *Probabilitätskarten* entstehen durch Überlagerung multipler Datensätze auf ein stereotaktisches Referenzsystem (“Standardgehirne”) und visualisieren die Wahrscheinlichkeit einer Überlagerung individueller topographischer Daten in spezifischen Voxeln des Referenzsystems. **(A)** Axiale Schicht ($z = -20$ nach Talairach und Tournoux, 1988) zeigt die orbitofrontale Variabilitätszone des *Sulcus olfactorius* (Olf) nach Chiavaras et al. (2001); weiss, Zone grösster Überlappung. **(B)** Makroanatomische Variabilität in Projektion auf die rekonstruierten dorsalen (links) und lateralen (rechts) Oberflächen des ECHBD (European Computerized Human Brain Database) 3-D Referenzgehirns (modifiziert nach Zilles et al., 2001). Das Ausmass der individuellen topographischen Variabilität wird durch Grauwerte kodiert (s. Balkenkodierung). Die Variabilität im Bereich der sensomotorischen Zentralregion (Gyri prä- und postcentrales) ist relativ gering, i.e. grün/gelb (linke Bildhälfte, Blick von oben). Eine deutlich höhere Variabilität findet sich z.B. für die temporo-parietalen Cortices, i.e. orange/rot (in der rechten Bildhälfte, bei Ansicht von rechts lateral).

Tab. 2 Topographische bzw. volumetrische Variabilität cytoarchitektonischer Areale

<i>Region</i>	<i>Studie</i>	<i>Hemisphären</i>	<i>Brodmann Areale (neue Parzellierung)</i>
<i>Frontallappen</i>			
Primär motorisch	Rademacher et al., 1993	20	4
	Geyer et al., 1996	9	4(4a, 4p)
	Amunts et al., 1996	40	4
	White et al., 1997a, b	40	4
Broca Areal	Riegele, 1931	16	44, 45(57-66)
	Kononova, 1949	20	44, 45
	Galaburda, 1980	20	44
	Amunts et al., 1999	20	44, 45
Präfrontal	Kononova, 1949	20	9, 46
	Rajkowska und Goldman-Rakic, 1995	10	9, 46
<i>Parietallappen</i>			
Primär somatosensorisch	Rademacher et al., 1993	20	3b
	White et al., 1997a, b	40	3
	Geyer et al., 1999, 2000a	20	3a, 3b, 1
Inferior parietal	Eidelberg und Galaburda, 1984	16	40(PF, PFG), 39(PG, PEG)
<i>Temporallappen</i>			
Primär auditorisch	v. Economo und Horn, 1930	14	41(TC, TD)
	Galaburda und Sanides, 1980	6	41(KAm, KAlt)
	Rademacher et al., 1993, 2001a	20	41
	Morosan et al., 2001	20	41(Te1.1, 1.0, 1.2)
	Clarke und Rivier, 1998	10	41
Wernicke Region	v. Economo und Horn, 1930	14	42(TB), 22(TA1)
	Braak, 1978	12	42(magn.py.m.), 22(magn.py.c.)
	Galaburda et al., 1978b	8	22(Tpt)
	Galaburda und Sanides, 1980	6	42(PaAi, PaAe), 22(Tpt)
	Witelson et al., 1995	18	22(TA1)
	Rivier und Clarke, 1997	10	42, 22(AA, PA, LA, MA, AIA, STA)
	Rademacher et al., 1999	22	42, 22
<i>Occipitallappen</i>			
Primär visuell	Filimonoff, 1932	13	17
	Stensaas et al., 1974	52	17
	Rademacher et al., 1993	20	17
	Amunts et al., 2000	20	17
Visuell assoziativ	Filimonoff, 1932	13	18, 19
	Heinze, 1954	12	18, 19
	Clarke und Miklossy, 1990	6	18, 19(V2, V3, VP, V4, V5)
	Amunts et al., 2000	20	18

Der klassische **stereotaktische Ansatz** zur Lokalisation von BA 4 und der Pyramidenbahn (*Abb. 5*) nach der Methode von Talairach und Tournoux (1988) ist problematisch. Der Atlas wurde ursprünglich nicht für die Lokalisation corticaler Strukturen entwickelt (Talairach und Tournoux, 1988). Er dient vielmehr der Lokalisation tiefer subcorticaler Hirnstrukturen in der Nähe zur AC-PC Linie, die durch anteriore (AC) und posteriore (PC) Commissur definiert wird, wofür er gut geeignet ist. Dies wird nicht zuletzt durch die Stimulationsbehandlung von Patienten mit Morbus Parkinson deutlich, wo eine exakte Identifizierung thalamischer Strukturen lebenswichtig ist (Houeto et al., 2000). Für corticale Lokalisation ist der Talairach Atlas zwar grundsätzlich auch anwendbar, die verbleibende Variabilität ist aber so gross, dass fast jeder Gyrus mit seinen „Nachbarn“ verwechselt werden kann. So kann z.B. der dorsolaterale Teil des Sulcus centralis um ca. einen Zentimeter nach caudal verschoben sein, wenn *in vivo* morphometrische MR Untersuchungen zugrundegelegt werden (Steinmetz et al., 1989a). Genau dieser variable mediale Anteil der Centralregion ist aber besonders wichtig für die Kartierung cerebraler Motorikfunktionen, da sie die **Repräsentation der Hand** und Finger umfasst (Penfield und Boldrey, 1937; Woolsey et al., 1979). Ausserdem sind praemotorische, primär motorische, und primär somatosensorische Strukturen anhand stereotaktisch-basierter PET Untersuchungen nicht sicher zu differenzieren (Mima et al., 1999). Ein weiterer Nachteil des Talairach Atlas liegt darin, dass er auf der makroskopischen Analyse eines einzigen weiblichen post mortem Gehirns basiert und sich nicht auf originale architektonische Daten stützen kann. Als weit verbreitetes stereotaktisches Referenzsystem ist der Talairach Atlas aber gut geeignet, das Ausmass stereotaktischer Variabilität (interhemisphärisch und interindividuell) durch Raumkoordinaten zu quantifizieren. Die Koordinaten erlauben einen direkten Vergleich mit strukturellen oder funktionellen Daten aus der Literatur, die *Kompatibilität* ist optimal. Das ist relevant, weil die Verwendung unterschiedlicher (oder ungeeigneter) Referenzsysteme eine kohärente Metaanalyse von Daten und damit den wissenschaftlichen Nutzen von Untersuchungsergebnissen wesentlich einschränken kann. Beispielhaft wurde das für *Landmarken*-basierte morphologische Studien des Planum temporale und seine oft schlecht definierten anatomischen Grenzen gezeigt (Westbury et al., 1999).

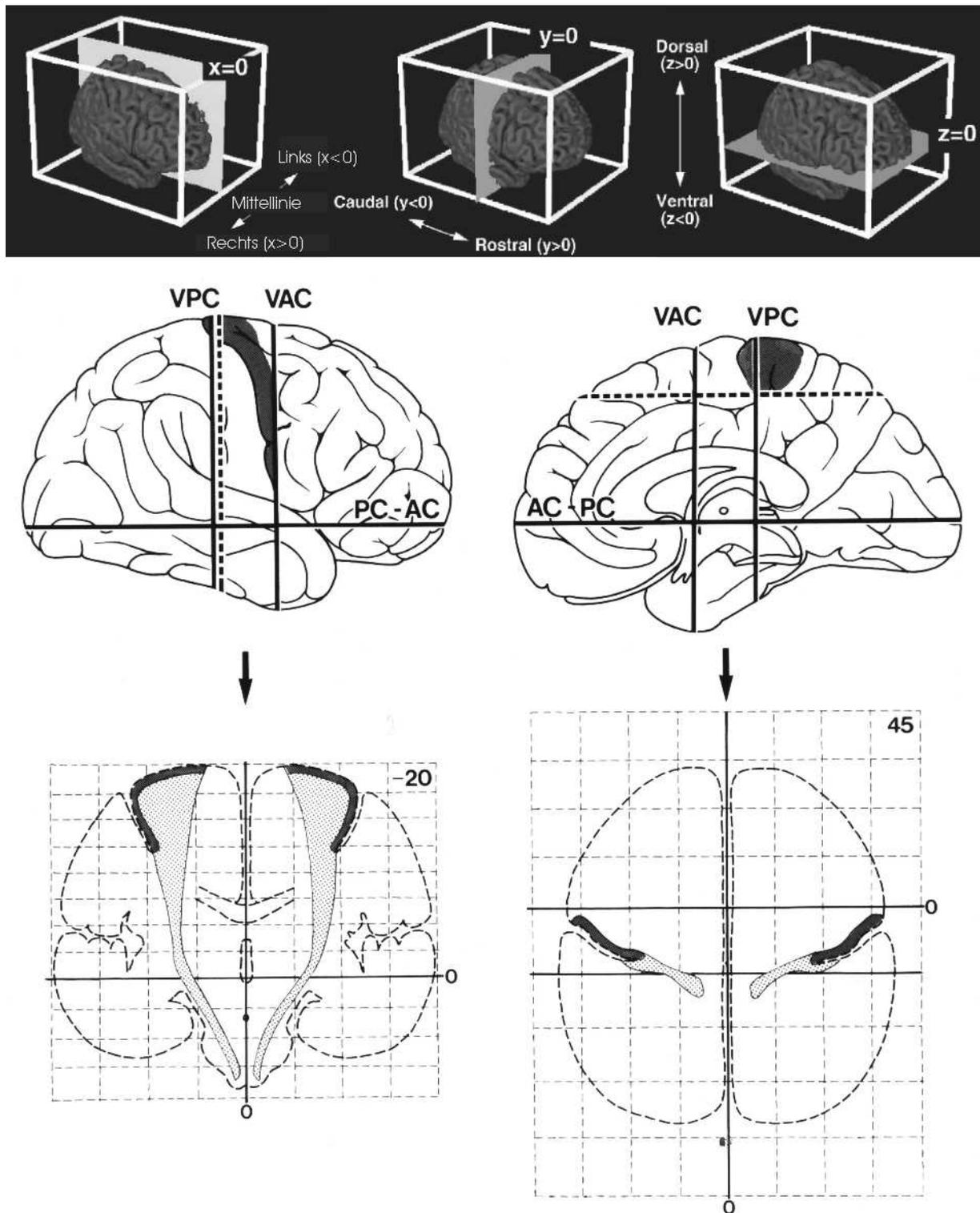
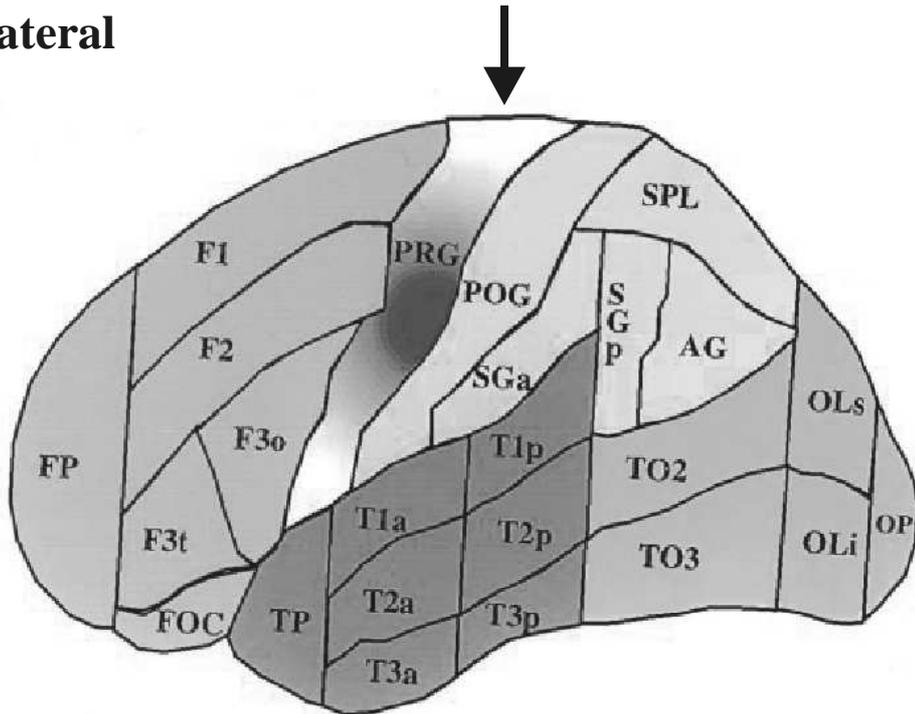


Abb. 5 Talairach Koordinatensystem. In der **oberen** Reihe ist die 3-D Orientierung des Talairach Referenzhirns visualisiert (modifiziert nach Chiavaras et al., 2001). In der sagittalen x -Ebene ist die Mittellinie die Ursprungsschicht ($x=0$), die linke Hemisphäre hat negative x -Werte, die rechte hat positive x -Werte. In der coronaren y -Ebene ist der Ursprung ($y=0$) durch die coronare Schicht (VAC) definiert, die durch die anteriore Commissur (AC) führt. Coronare Schichten anterior von VAC haben positive y -Werte, solche posterior von VAC haben negative y -Werte. Axiale z -Schichten haben ihren Ursprung ($z=0$) in der Schicht, die durch AC (dorsale Kante) und PC (ventrale Kante der posterioren Commissur) zieht. Positive z -Werte sind dorsal davon, negative sind ventral. In der **mittleren** Reihe sind AC-PC Linie und die dazu vertikalen Achsen VAC und VPC auf laterale (links) und mediale (rechts) Hirnoberfläche projiziert. Die dunkelgraue Fläche markiert die Lokalisation von BA 4 im Talairach System. Die gestrichelten Linien zeigen eine coronare (links, $y=-20$) und eine axiale (rechts, $z=45$) Schnittebene an, die in der **unteren** Reihe visualisiert sind. BA 4 ist dunkelgrau, PRPT ist hellgrau.

Im Gegensatz zur stereotaktischen Methode nutzt die **Landmarken-basierte corticale Parzellierung** keine 3-D Raumkoordinaten sondern die MR sichtbaren cerebralen Sulci (i.e., anatomische Landmarken) zur räumlichen Lokalisation, anatomisch-funktionellen Korrelation, und Morphometrie. Das bisher am ausführlichsten beschriebene MR Parzellationssystem unterteilt den menschlichen Neocortex in 48 Parzellations-Einheiten (PE) pro Hemisphäre (Rademacher et al., 1992; Caviness et al., 1996; Kennedy et al., 1998). Die PEs beziehen sich bis auf wenige Ausnahmen (z.B. Sulcus calcarinus) auf komplette Gyri, bzw. in orthogonaler Richtung segmentierter gyrale Subregionen. Zur Parzellierung werden erst die anterioren und posterioren Grenzen der PEs durch coronare Ebenen festgelegt, die die Sulci an definierten anatomischen Landmarken treffen. Dann werden die medialen und lateralen Grenzen der PEs über den Verlauf von 31 zu identifizierenden Sulci bestimmt. Für das primäre sensomotorische System werden die makroskopisch definierten PEs auf der lateralen Konvexität durch PRG und POG repräsentiert, die auf der medialen Hirnoberfläche den posterioren Teil des Paracentralläppchen einschliessen (Abb. 6). Zu dieser Methode liegen auch die bisher ausführlichsten volumetrischen *in vivo* MR Daten vor. Demnach sind ca. 80 % der volumetrischen Variabilität individueller und spezifischer Gyri durch intrinsische lokale Faktoren erklärbar, während das Hirnvolumen nur einen kleinen Teil (ca. 10 %) der Variabilität erklärt (Kennedy et al., 1998). Die volumetrische Variabilität der einzelnen Gyri war durchschnittlich doppelt so gross wie die Variabilität des Hirnvolumens in denselben Gehirnen. Dabei repräsentiert PRG ca. 6.1 % des Neocortex und POG ca. 4.6 %, basierend auf 20 MR morphometrierten Gehirnen. Die entsprechenden lobären Grössenverhältnisse zeigten folgende Resultate: Frontal- (41 %), Parietal- (19 %), Temporal- (22 %) und Occipitallappen (18 %). Auf derselben *Landmarken*-basierten Grundlage wurden kürzlich, neuen strukturellen und funktionellen Ergebnissen Rechnung tragend, regional modifizierte Parzellierungsgrenzen und Ergebnisse der MR Morphometrie beschrieben (Frontallappen: Crespo-Facorro et al., 2000; Temporallappen: Kim et al., 2000). Da diese Ergänzungen aber auf die hierarchisch höher eingestuften Assoziationscortices beschränkt sind, sind die Details für die aktuelle Untersuchung des primären motorischen Systems unwesentlich.

Lateral



Medial

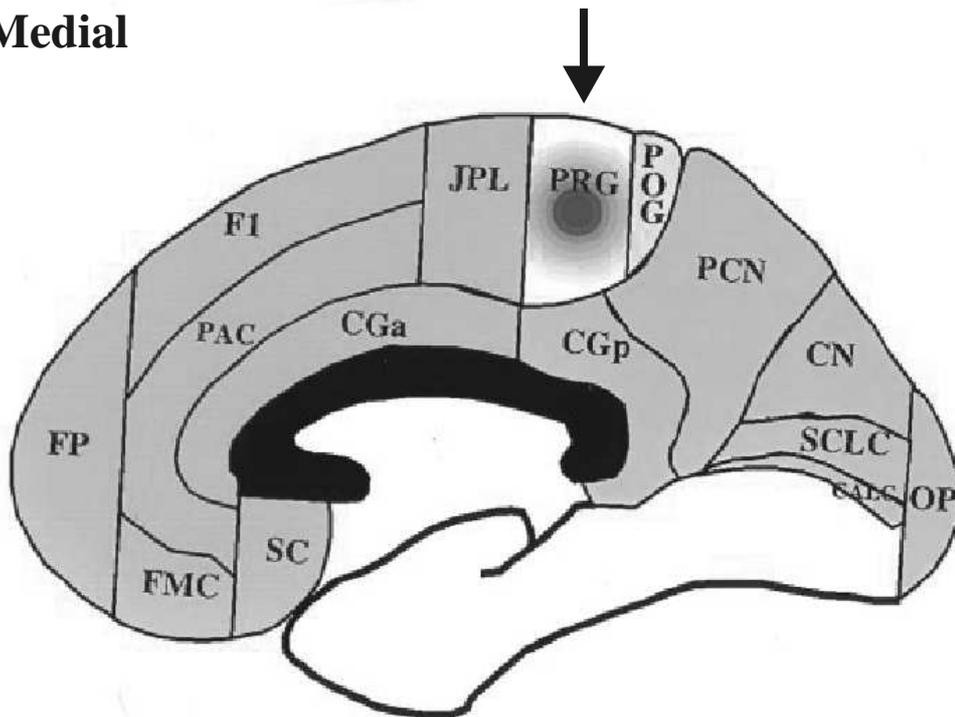


Abb. 6 Cortikale Parzellierung durch Identifizierung und Segmentierung makroskopischer gyraler und sulcaler Landmarken (modifiziert nach Rademacher et al., 1992; Caviness et al., 1996; Kennedy et al., 1998). Auf der lateralen (**oben**) und medialen (**unten**) Hirnoberfläche sind unter Verwendung zusätzlicher orthogonaler Ebenen MR-makroskopisch identifizierbare cortikale Regionen abgegrenzt. Diese "Parzellierungseinheiten" (PE) unterscheiden sich im Detail deutlich von der klassischen cytoarchitektonischen Parzellierung. Die funktionelle Relevanz der 48 differenzierten Areale ist nicht ausreichend untersucht. PRG, Gyrus präcentralis (Pfeil); POG, Gyrus postcentralis; Nomenklatur s. Rademacher et al., 1992).

Eine besondere Form der *Landmarken*-basierten Analyse corticaler Geometrie und funktioneller Organisation repräsentieren die corticalen Oberflächenrekonstruktionen und „**flat maps**“ von Van Essen und Mitarbeitern (Van Essen und Drury, 1997; Van Essen et al., 1998). Dieser Ansatz berücksichtigt in besonderer Form die Tatsache, dass der menschliche cerebrale Cortex stark gefaltet ist und dadurch ein schnelles Erfassen topographischer Zusammenhänge erschwert. Zur Lösung dieses Problems wurden so genannte „flat maps“ berechnet, die die gesamte corticale Hirnoberfläche als 2-D Karte mit aufgefalteten Gyri und Sulci in einer einzigen Ansicht visualisieren (*Abb. 7*). Alle Daten werden in ihrer räumlichen Beziehung zu gyralen und sulcalen Hirnoberflächen topographisch dargestellt. Neu entwickelten computerisierten Rekonstruktionsmethoden kommt dabei grosse Bedeutung zu (Carman et al., 1995). Zur Orientierung mittels makroskopischer Landmarken werden 47 Sulci und 34 Gyri identifiziert, zur quantitativen Beschreibung der corticalen Geographie werden Talairach Koordinaten als Isokontour-Linien auf die cerebrale Oberfläche projiziert (i.e., optimale Kompatibilität der Daten). Beim Entfalten der gyrifizierten Hirnoberfläche treten allerdings Verzerrungen auf, die durch fünf artifizielle Schnitte pro Hemisphäre (occipital, frontal, parieto-frontal, fronto-temporal und occipito-temporal) soweit wie möglich global kompensiert werden sollen. Die morphometrierte (rekonstruierte) corticale Gesamtfläche liegt beim zugrundeliegenden „Visible Man“-Referenzgehirn mit 1570 cm² im Bereich publizierter Werte, für eine genaue Beurteilung lokaler Abweichungen fehlen aber quantitative Werte für einzelne Gyri und Sulci (Van Essen und Drury, 1997). Während diese Methode sich im wesentlichen durch die Art der Datenvisualisierung von anderen Kartierungsansätzen unterscheidet, so liegen auf ihrer Grundlage die bisher ausführlichsten Vergleiche *multimodaler* Datensätze am Beispiel des visuellen Cortex vor (Van Essen et al., 2001). Das computerisierte Landmarken-basierte Parzellierungssystem bietet die Möglichkeit, strukturelle und funktionelle Daten (valide und reliabel) zusammenzuführen und zu korrelieren (Van Essen und Drury, 1997).

Abb. 7 Parzellierung des cerebralen Cortex nach gyralen/sulcalen Landmarken und Visualisierung in so genannten „flat maps“ (modifiziert nach Van Essen und Drury, 1997). **(A)** Projektion der Hirnlappen (Frontal-, Parietal-, Temporal-, Occipital-, Limbisch) auf laterale und mediale Hirnoberfläche. Die Karten darunter zeigen die Topographie der Gyri und Sulci **(B)** und die Lokalisation der cytoarchitektonischen Brodmann Areale **(C)** als „flat maps“, wobei die intrasulcalen Oberflächen aufgefaltet sind. Die topographischen Beziehungen werden dadurch übersichtlich abbildbar. Die Form der Karte hängt von den a priori gewählten Schnitten ab, die notwendig sind, um das gesamte Gehirn zu entfalten. *Weisse Strichelung:* (B) Grenze zwischen Cortex im Sulcus centralis (dunkelgrün, -ocker) und Cortex an der cerebralen Konvexität von POG (links davon, hellgrün) und PRG (rechts davon, hell ockerfarben). **(C)** Grenze zwischen den aktuell untersuchten sensomotorischen Cortices und den benachbarten Regionen. Die Zahlen entsprechen Brodmann Arealen, die Farbkodierung differenziert die klassischen funktionellen Systeme.

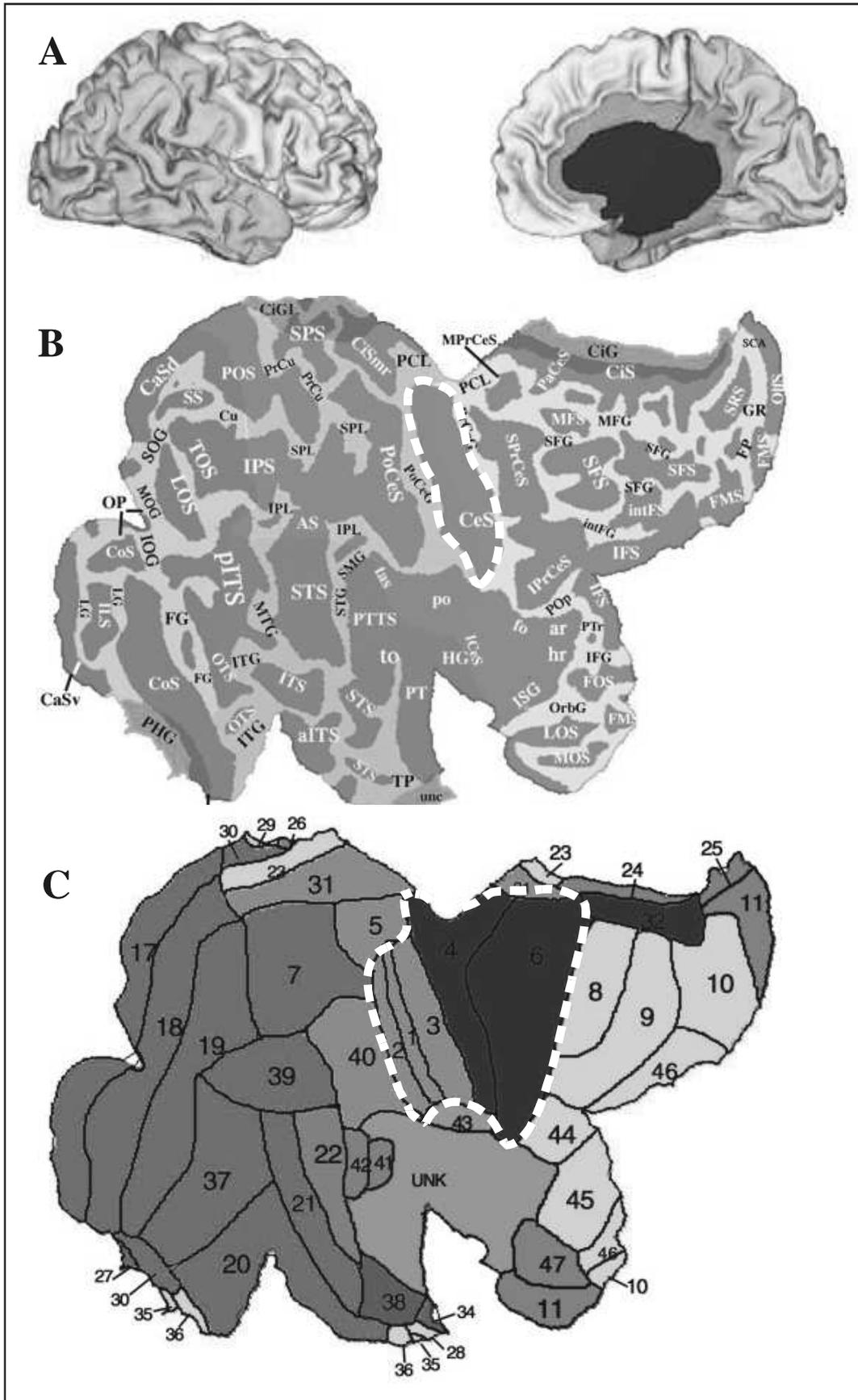


Abb. 7

2.1.2 Faserbahn-Parzellierung und Pyramidenbahn

Die Parzellierung von Faserbahnen steht im Vergleich zur corticalen Parzellierung häufig im Hintergrund. Die funktionstragenden Strukturen (i.e., spezifische Faserbahnen) sind auf den üblichen T1-gewichteten anatomischen MR Sequenzen nicht sichtbar und es gibt keine, den klassischen cytoarchitektonischen Hirnkarten vergleichbare, Oberflächenprojektionen der myeloarchitektonischen Topographie. Da die meisten Erkenntnisse zu Faserbahnen beim Affen dokumentiert sind (v.a. Konnektivität) und wenig über die Faserbahntopographie bekannt ist, besteht ein Bedarf an strukturellen Faserbahndaten. Mehrere Entwicklungen rücken diesen Aspekt zunehmend in den Vordergrund. **(i)** Die häufig eingeschränkte Korrelation von Struktur und Funktion in klassischen Läsionsstudien könnte auf die Vernachlässigung von Zerstörungen in der weissen Substanz zurückzuführen sein. **(ii)** Eine steigende Anzahl funktioneller Kartierungsstudien des menschlichen cerebralen Cortex zeigt, dass ein verbessertes Verständnis der Aktivierungsfoci zu erreichen ist, wenn die Analyse über die corticale Lokalisation hinausgeht und die Beziehungen der aktivierten Regionen untereinander - die Konnektivität - mit einschliesst. **(iii)** Fortschritte in der Entwicklung neuer *in vivo* diffusionsgewichteter MR Verfahren (Diffusions-Tensor [DT]-MR) ermöglichen die nicht-invasive Visualisierung von Faserbahnen über längere Distanzen (Conturo et al., 1999; Virta et al., 1999; Basser et al., 2000; Karibe et al., 2000) und werden in Zukunft die Faserbahnanalyse vereinfachen. Die DT-MR Methodik ist aber in den meisten klinischen Zentren nicht verfügbar und wurde noch nicht validiert. Die Visualisierung von Tensorwerten ist nicht grundsätzlich mit der Darstellung biologisch existierender Faserbahnen gleichzusetzen. Pajevic und Pierpaoli (1999) haben die grosse methodisch bedingte Variabilität aufgezeigt, die durch Veränderung von technischen Parametern erreicht werden kann (*Abb. 8*). Zur Validierung und Optimierung dieser Methode wird der Vergleich mit geeigneten anatomischen Daten besonders wichtig sein. **(iv)** Verbesserte post mortem Methoden gestatten die myeloarchitektonische Identifizierung von Faserbahnen beim Menschen (Bürgel et al. 1997, 1999; Rademacher et al., 1999b). Die 3-D Anpassung der anatomischen Datensätze an ein Talairach-kompatibles Referenzgehirn (Kap. 2.1.3) ermöglicht den Vergleich mit anderen strukturellen oder funktionellen Datensätzen (Schormann und Zilles, 1998).

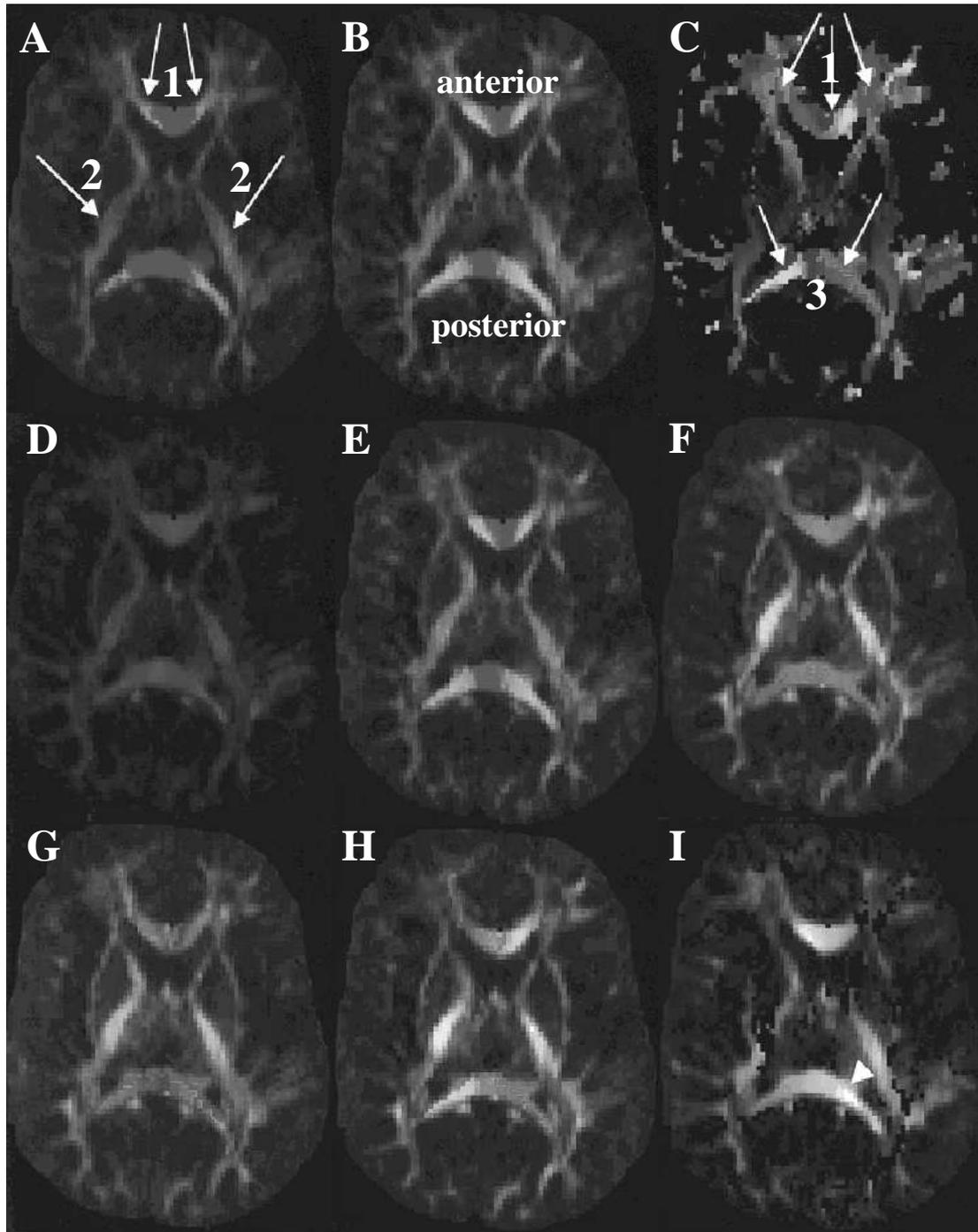


Abb. 8 Parzellierung von Faserbahnen mit Hilfe von diffusionsgewichteten MR Bildsequenzen. Die Abbildung (A-I) zeigt für alle neun Beispiele dieselbe axiale MR Schicht auf der Grundlage einer identischen diffusionsgewichteten Messequenz (modifiziert nach Pajevic und Pierpaoli, 1999). Bei zugrundeliegenden identischen Rohdaten unterscheiden sich die Bilder nur durch die unterschiedlichen Farbkodierungen der Tensor-Diffusionsdaten. Da der Farbkodierung bei Interpretation und Berechnung der Faserorientierung wesentliche Bedeutung zukommt, ist dies relevant. Die Zuordnung individueller *in vivo* Daten zu spezifischen Faserbahnen hängt ganz entscheidend vom Faserverlauf und seiner 3-D Topographie ab. Ohne anatomischen “Goldstandard” sind die Ergebnisse der *in vivo* Identifizierung der Faserbahnen arbiträr. (Die mathematischen Grundlagen für die einzelnen Farbschemata finden sich bei Pajevic und Pierpaoli, 1999). Das Cortexrelief ist auf diesen Bildern nur schemenhaft zu erkennen; weiße Pfeile markieren das Genu (1) und das Splenium (3) des Corpus callosum sowie das Crus posterior der Capsula interna (2). Für jede einzelne axiale Schicht ist anterior oben lokalisiert und die linke Hemisphäre befindet sich links.

Anatomische Beschreibungen topographischer Variationen der **Pyramidenbahn** sind rar (Flechsig, 1876; Nyberg-Hansen und Rinvik, 1963; Kertesz und Geschwind, 1971; Nathan et al., 1990; Ebeling und Reulen, 1992). Analog zu den bekannteren corticalen Hirnkarten sind auch die verfügbaren morphologischen Beschreibungen und Darstellungen der Pyramidenbahn ungeeignet, die stereotaktische und volumetrische Variabilität dieser Faserbahn zu quantifizieren. Sie erfüllen daher nicht die Kriterien moderner computerisierter Hirnkarten. Die in nicht-menschlichen Primaten typischerweise durchgeführten invasiven Injektionen von Tracersubstanzen können beim Menschen aus naheliegenden Gründen nicht durchgeführt werden. Die erzielten Ergebnisse sind auch nicht problemlos auf das menschliche Gehirn übertragbar, da die Identifizierung homologer Regionen schwierig ist. Die meisten Informationen über die Fasertraktanatomie beim Menschen stammen daher aus post mortem Untersuchungen der **Myelinisierung** oder **Degeneration** von Faserbahnen und beziehen sich auf pathologische Einzelfälle. Eine wesentliche Einschränkung liegt auch hier darin, dass diese Analysen keine systematische und quantitative 3-D Kartierung der Pyramidenbahn ermöglichen (Barkovich et al., 1988; Kuhn et al., 1989; Fries et al., 1993). Ein wesentliches Problem der meisten Voruntersucher lag also darin, dass unzulängliche Methoden (u.a. klassische deskriptive Cyto- und Myeloarchitektonik, fehlende computerisierte räumliche Anpassungsverfahren) eine effiziente, für funktionelle Studien nutzbare, Hirnkartierung von Faserbahnen verhinderten.

Analog zu den corticalen Parzellierungsmethoden kann auch bei der Parzellierung von Faserbahnen zwischen *Koordinaten*-basierten und *Landmarken*-basierten Methoden differenziert werden, wobei es nur wenige systematische Arbeiten gibt. Der Talairach Atlas (Talairach und Tournoux, 1988) ist die am weitesten verbreitete Form der stereotaktischen **Koordinaten-basierten** Analyse, wobei sämtliche Einschränkungen die für den cerebralen Cortex gelten auch für Faserbahnen zu berücksichtigen sind. Die zugrundeliegende Myeloarchitektonik und die individuelle Variabilität werden nicht berücksichtigt. Es ist daher a priori davon auszugehen, dass der Atlas auch für die Topographie der Pyramidenbahn nur eine grob orientierende Schablone bereithält.

Nur eine einzige kohärente **Landmarken-basierte** MR Methode zur Parzellierung von Faserbahnen ist vorbeschrieben (Makris et al., 1999; Meyer et al., 1999). Sie beinhaltet ein komplettes System computerisierter anatomischer Regeln zur Lokalisation von Faserbahnen,

wobei einzuschränken ist, dass die Reliabilität der Segmentierung gegenüber ihrer biologischen Validität im Vordergrund steht. Die Methode unterscheidet innerhalb der weissen Substanz radiäre, sagittale und sogenannte „überbrückende“ Kompartimente, die aufgrund ihrer topographischen Beziehungen zu Gyri, Sulci und subcorticalen Kerngebieten identifiziert und abgegrenzt werden (*Abb. 9*). Diese MR Landmarken beziehen sich in grossen Teilen auf das besprochene corticale Parzellationssystem (Rademacher et al., 1992; Caviness et al., 1996; Kennedy et al., 1998), so dass sich daraus formal eine hohe Kompatibilität und Kongruenz der auf diese Weise segmentierten Regionen in cerebralem Cortex und weisser Substanz ergibt. Die Autoren postulieren, dass in der äusseren radiären Zone der weissen Substanz vor allem Fasern mit radiärem Verlauf überwiegen, während im mittleren sagittalen Kompartiment vor allem ein Verlauf parallel zur Hirnoberfläche vorliegt. Die innerste Zone beinhaltet demnach vor allem überbrückende Fasern die die beiden Hemisphären bzw. corticale und subcorticale Strukturen miteinander verbinden. Diese Regionen werden im Verlauf der Parzellierung in Subregionen, i.e. PEs unterteilt, die topographisch determiniert sind. Wesentliches Kriterium ist z.B. für die radiären Kompartimente die enge räumliche Beziehung zur jeweils nächstgelegenen corticalen PE, während für die übrigen Regionen unterschiedliche geometrische Konstrukte erarbeitet wurden, um die spezifische Topographie der weissen Substanz besser zu erfassen (Makris et al., 1999; Meyer et al., 1999).

Die skizzierte Landmarken-basierte Methode beruht in wesentlichen Teilen auf der nicht bewiesenen Hypothese, dass die weisse Substanz durch ihre Beziehungen zu unterschiedlichen corticalen und subcorticalen Regionen definiert werden kann. Als (deskriptive) Grundlage werden klassische Atlssysteme angegeben (z.B. Déjérine, 1895).

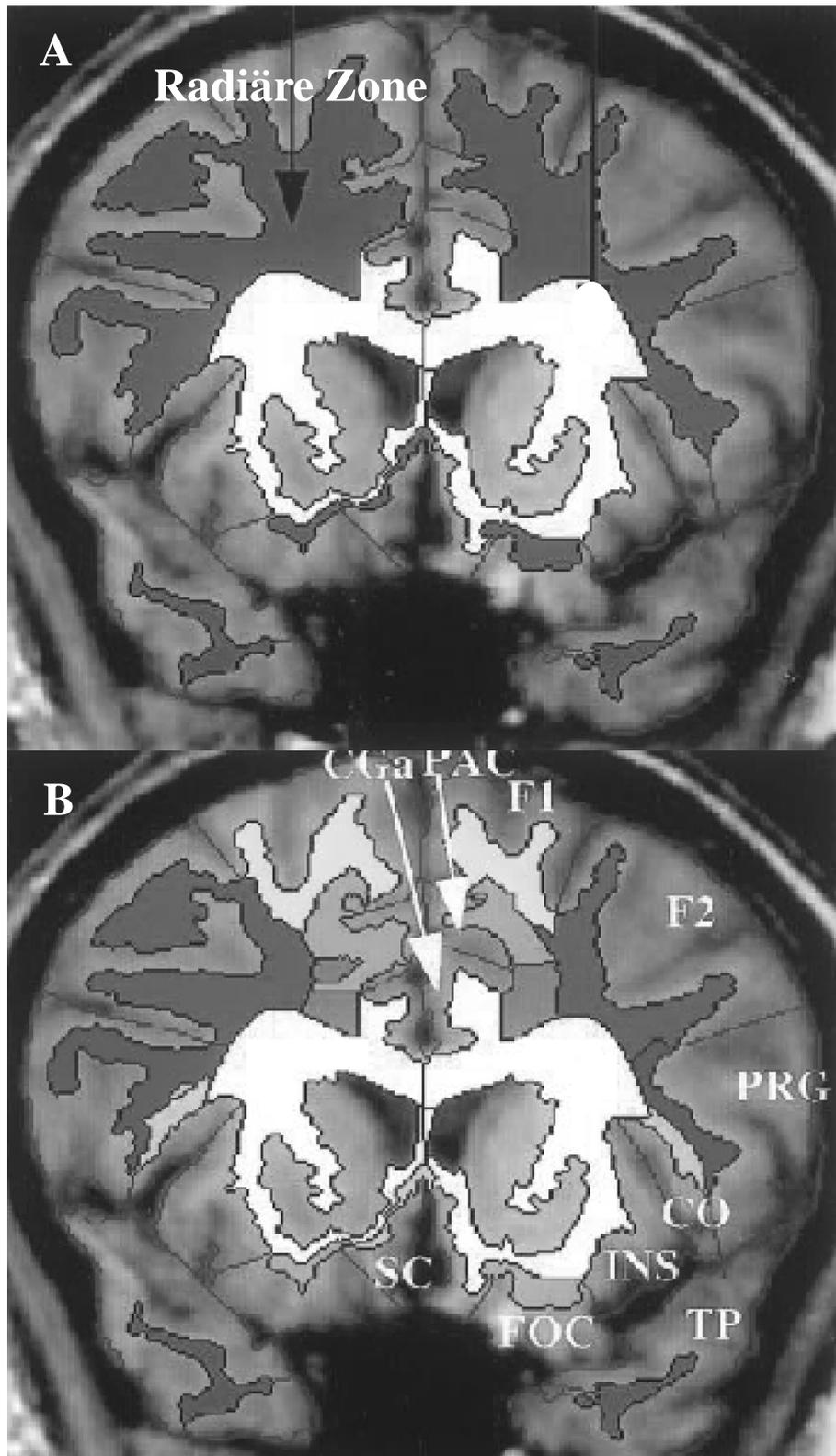


Abb. 9 Parzellierung der Faserbahnen durch Identifizierung und Segmentierung makroskopischer kortikaler und subkortikaler Landmarken (nach Makris et al., 2000). (A) Abgrenzung der äusseren "radiären Zone" (grün). (B) Innerhalb der radiären Zone werden aufgrund der topographischen Beziehungen zwischen weisser Substanz und cerebralem Cortex spezifische Regionen definiert (z.B. rot, Fasern mit Bezug zu PRG; Nomenklatur: Rademacher et al., 1992). Dieses System, das die übrige weisse Substanz in eine mittlere und innere Zone aufteilt, unterscheidet sich von der klassischen Darstellung individueller Faserbahnen. Die funktionelle Relevanz ist nicht untersucht.

2.1.3 Probabilitätskarten

Der zu den bisher beschriebenen Methoden alternative *stereotaktische* Ansatz von Zilles und Mitarbeitern (Zilles et al., 1995; Amunts et al., 1996, 2000; Geyer et al., 1999, 2000a; Bürgel et al., 1997, 1999; Morosan et al., 2001; Rademacher et al., 1999a, b; 2001a) beschreibt die räumliche Topographie von cytoarchitektonischen Arealen (*Abb. 10*) und Faserbahnen (*Abb. 11*) nicht auf der Grundlage publizierter klassischer Atlas-Systeme oder makroskopischer Landmarken, sondern identifiziert (in mehreren Gehirnen) spezifische Areale aufgrund neu durchgeführter cyto- und myeloarchitektonischer Untersuchungen. Die quantitativen Ergebnisse zur topographischen und volumetrischen Variabilität werden auf das stereotaktische ECHBD-Referenzgehirn übertragen, in Talairach Koordinaten transformiert, und als Probabilitätskarten (P-Karten) visualisiert.

Die *Vorteile* dieser Methode sind die mikroskopisch validierte Parzellierung von cerebralem Cortex und Faserbahnen, sowie die Berücksichtigung der interhemisphärischen und interindividuellen Variabilität. Die für die Cytoarchitektonik verwendete „GLI“-Methode (Schleicher et al., 1999, 2000) detektiert statistisch signifikante Veränderungen im cytoarchitektonischen laminären Aufbau. Für einen verstärkten Kontrast und eine optimale Visualisierung der Faserbahnen werden die den Zellfärbungen benachbarten histologischen Schnitte mit einer modifizierten Heidenhain-Woelcke Myelintechnik gefärbt (Bürgel et al., 1997). Das Kernstück der Methode ist die 3-D Rekonstruktion der histologischen Volumina jedes einzelnen Gehirnes mit Hilfe linearer und nicht-linearer Transformationen (Schormann *et al.*, 1993, 1995; Schormann und Zilles, 1998). Methodische Einzelheiten, die insbesondere die Korrektur histologischer Artefakte und die Anpassung an das Standardgehirn des ECHBD betreffen, werden in Kap. 3.1.2 und 3.1.3 beschrieben. Um die räumliche Variabilität architektonischer Areale zu dokumentieren werden **P-Karten** aus den individuellen Daten der untersuchten und „normalisierten“ (i.e., Anpassung an das stereotaktische Referenzgehirn) Gehirne berechnet (Schormann und Zilles, 1997, 1998). Für jedes Voxel dieser Karten kodiert jeweils ein Grauwert die Zahl der Gehirne, die eine Repräsentation eines spezifischen architektonischen Areals genau in diesem speziellen Voxel haben. Die stereotaktische Ausdehnung der Areale in der sagittalen, coronaren, und axialen Ebene wird in Talairach Koordinaten übertragen. Diese topographischen Daten können direkt mit den Abbildungen des Talairach Atlas (Talairach und Tournoux, 1988) oder mit Struktur-Funktion Daten aus der Literatur verglichen werden.

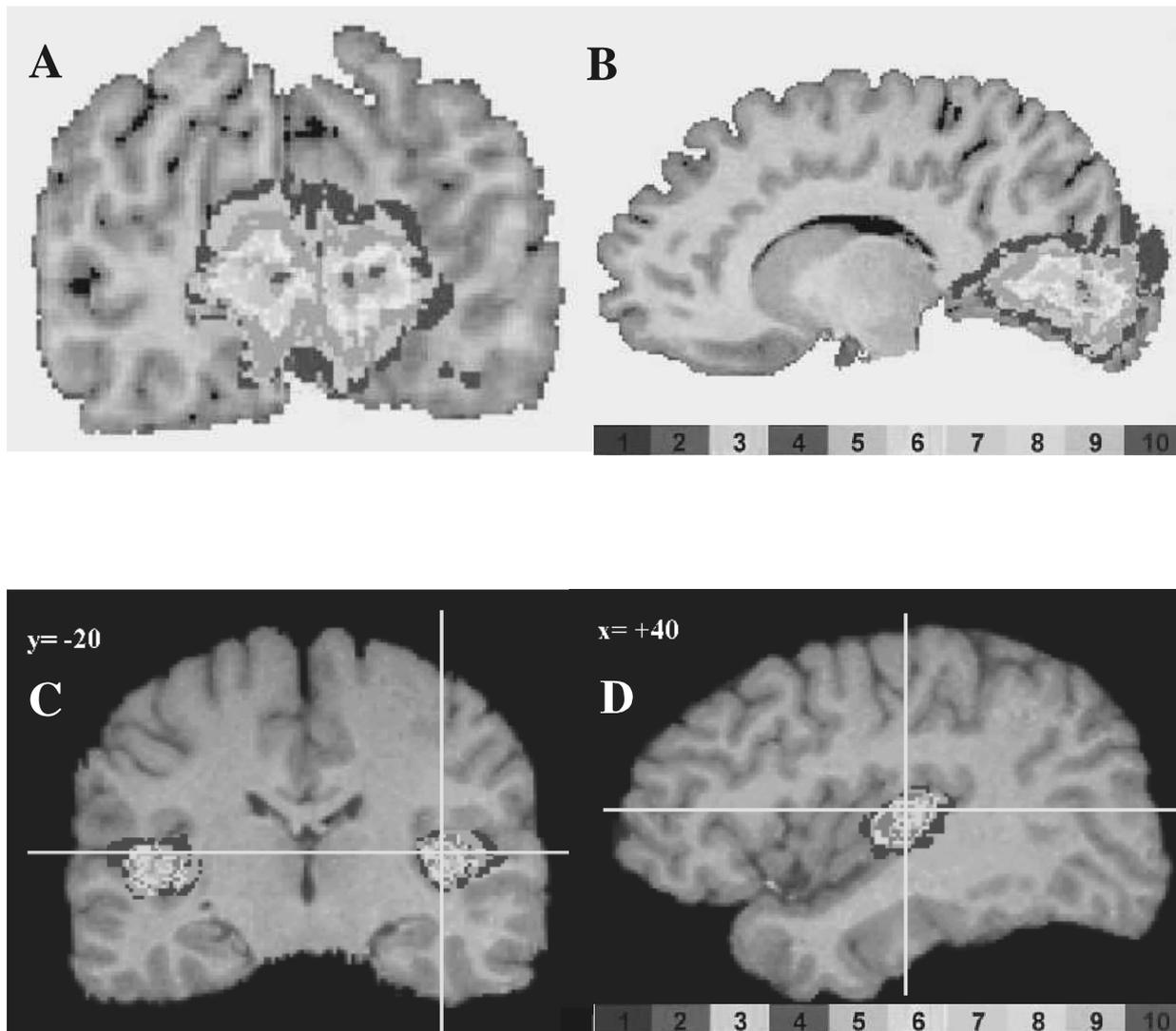


Abb. 10 Parzellierung von Cortexarealen mit der cytoarchitektonischen Methode und anatomischen Probabilitätskarten (P-Karten). Die dargestellten Grauwert-kodierten P-Karten aus zehn cytoarchitektonisch untersuchten post-mortem Gehirnen sind auf das 3-D MR Referenzgehirn überlagert worden und für zwei Standardebenen im Raum visualisiert. Coronare (**A**) und sagittale (**B**) Schichten mit BA 17 (i.e., primär visueller Cortex) im oberen Teil der Abbildung (modifiziert nach Amunts et al., 2000). Im unteren Teil der Abbildung ist BA 41 (i.e., primär auditorischer Cortex) in einer coronaren (**C**) und einer sagittalen Schicht auf die entsprechenden MR Schichten des Referenzgehirns überlagert worden (Rademacher et al., 2001a). Die eingezeichneten Achsenkreuze markieren in ihren Schnittpunkten identische Voxel. In (**C**) entspricht die coronare Schicht $y=-20$ und in (**D**) die sagittale Schicht $x=40$ gemäß den stereotaktischen Koordinaten des Talairach Atlas (Talairach und Tournoux, 1988). Die farbigen Balken (**B**, **D**) zeigen die Kodierung der Überlagerungswahrscheinlichkeit in Schritten von 10 % an, i.e. der Probabilität, das spezifische cytoarchitektonische Areal in diesem Voxel anzutreffen, (10 % = ein Gehirn enthält das Areal in einem definierten Voxel; 100 % = alle zehn Gehirne enthalten das cytoarchitektonische Areal in diesem Voxel). Der Schnittpunkt des Achsenkreuzes (**C**, **D**) repräsentiert in diesem Fall eine Aufenthaltswahrscheinlichkeit von 90 %.

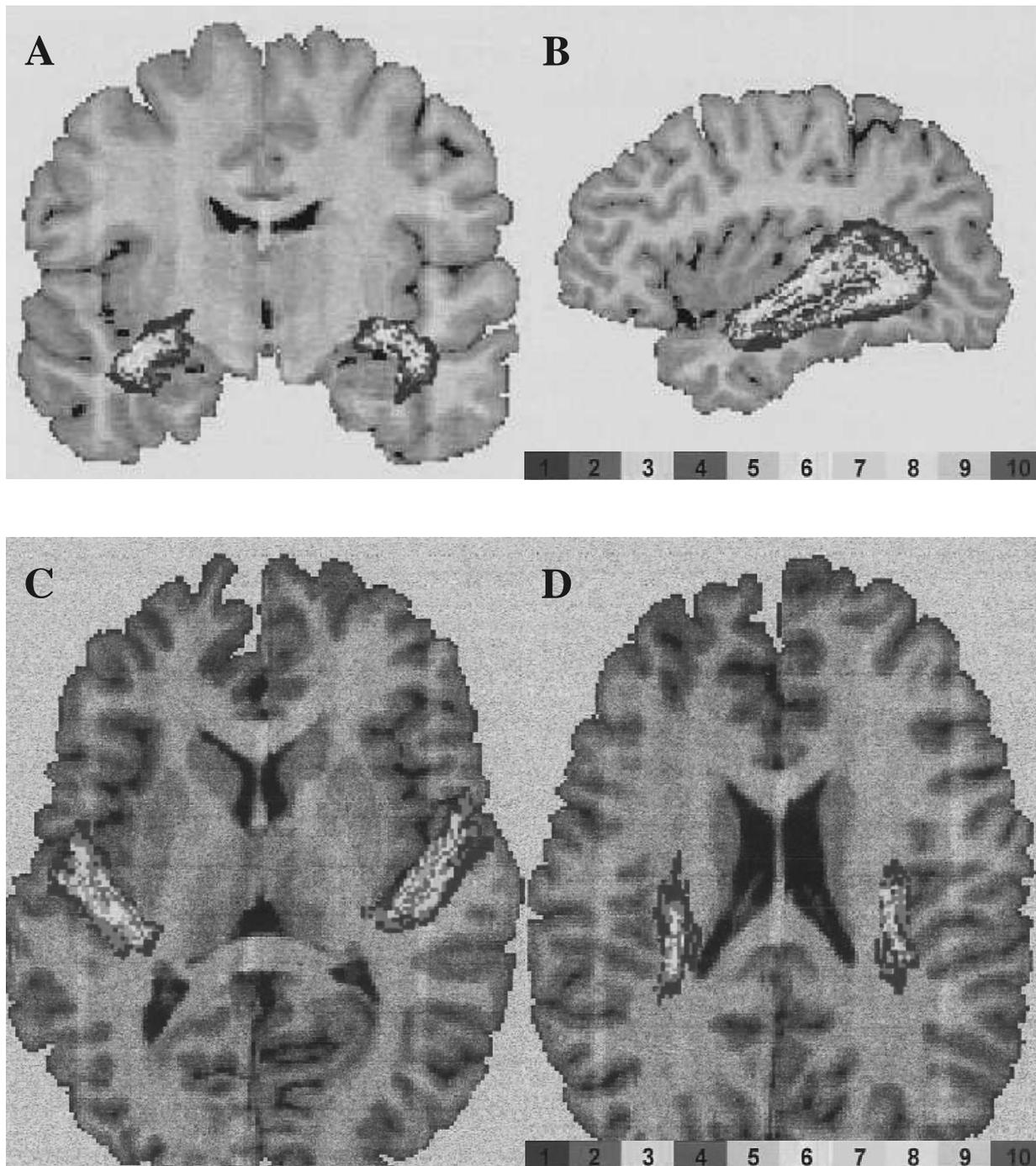


Abb. 11 Parzellierung von Faserbahnen mit der myeloarchitektonischen Methode und anatomischen P-Karten. Die Grauwert-kodierten P-Karten aus zehn myeloarchitektonisch untersuchten postmortem Gehirnen sind auf das 3-D ECHBD MR Referenzgehirn überlagert worden und für die drei Standardebenen im Raum visualisiert. Coronare (**A**) und sagittale (**B**) Schicht mit Radiatio optica im oberen Teil der Abbildung (modifiziert nach Bürgel et al., 1999). Im unteren Teil sind in axialer Orientierung Radiatio acustica (**C**) und Tractus longitudinalis superior (**D**) abgebildet (modifiziert nach Rademacher et al., 1999). Die farbigen Balken zeigen die Kodierung der Überlagerungswahrscheinlichkeit in Schritten von 10 % (10 % = ein Gehirn enthält das Areal in einem definierten Voxel; 100% = alle zehn Gehirne enthalten das myeloarchitektonisch definierte Areal in diesem Voxel).

2.1.4 Primär somatomotorisches Handareal

Wegen der besonderen Bedeutung der motorischen (und somatosensorischen) Handfunktion für Primaten und der Tatsache, dass das strukturelle Äquivalent des sensomotorischen Handareals als so genannter „**handknob**“ (hier: **HAK**) in mehreren Studien beschrieben wurde (Rumeau et al., 1994; Yousry et al., 1997; Sastre-Janer et al., 1998), wird das Handareal in der aktuellen Untersuchung separat betrachtet. Wie beim lange Zeit von Neurologen und Neurowissenschaftlern „übersehenen“ Planum temporale in der Tiefe der Sylvischen Fissur ist wahrscheinlich auch bei HAK die versteckte Lokalisation in der Tiefe des Sulcus centralis der wesentliche Grund für die geringe Beachtung. Immerhin handelt es sich um eine in allen bisher untersuchten (gesunden) Gehirnen vorkommende Hirnwindung innerhalb des primären Motorcortex und nicht um einen variablen tertiären Sulcus in einer funktionell schlecht charakterisierten Region des Assoziationscortex. HAK eignet sich demnach auch aus ontogenetischer Sicht besonders gut zur Testung von Korrelationen zwischen Makro- und Mikroanatomie bzw. zwischen Struktur und Funktion (Armstrong et al., 1995; s. Kap. 2.3. zur ontogenetischen „Hierarchie“ der Sulci). Die Lokalisation von HAK ist in der Oberflächenansicht der Hemisphären nicht sicher zu identifizieren, man erkennt ihn in der Tiefe des Sulcus centralis erst nach erfolgter Präparation (*Abb. 12*). Die ersten, kaum beachteten Beschreibungen stammen von Eberstaller (1890) und Cunningham (1892). Sie dokumentierten als „genu“ klassifizierte knie- bzw. zick-zack förmige Kurven im Verlauf des Sulcus centralis, wobei HAK sehr prominent ist und in der Nähe der interhemisphärischen Fissur liegt.

Diese klassischen (qualitativen) Untersuchungen der Sulcustopographie beinhalten keine morphometrischen Kriterien, die geeignet wären die anatomischen Grenzen von HAK reliabel zu bestimmen. Nach der ausführlichen topographischen und morphometrischen (lineare Messungen) Analyse von Yousry et al. (1997) ist HAK am einfachsten auf axialen Schichten als eine meist nach posterior konvexe „Omega“-förmige (90 %) oder seltener „Epsilon“-förmige (10 %) Subregion des PRG zu erkennen. Eine verlässliche Identifizierung ist ausserdem in der sagittalen Ebene möglich, in der HAK als hakenförmige nach posterior gewandte Struktur charakterisiert ist (*Abb. 12*). Nach Yousry et al. (1997) liegt HAK durchschnittlich 23 mm von der interhemisphärischen Mittellinie entfernt und ist in medio-lateraler Richtung auf der Höhe der Sulcus frontalis superior lokalisiert. In der cytoarchitektonischen Studie von White et al. (1997b) fand sich für ein 3 cm langes Areal „im

Bereich“ von HAK eine Symmetrie für die dort lokalisierte BA 4. Die Volumina variierten linkshemisphärisch zwischen 1.35 und 2.51 cm³ und rechtshemisphärisch zwischen 1.26 und 2.35 cm³. Es wurden aber keine lokalen gyralen und sulcalen Landmarken als Grenzen beschrieben, so dass diese Daten nur einen groben Anhalt über die Gössenverhältnisse im Handareal geben können. Insbesondere ist zu vermuten, dass die willkürliche Festlegung auf eine bilateral 3 cm lange Cortexregion mögliche Asymmetrien verschleiern kann.

Die Annahme einer **funktionellen Relevanz** des makroskopisch identifizierten **HAK** stützt sich auf die folgenden Befunde zur Lokalisation sensomotorischer Handfunktionen: **(i)** Rumeau et al. (1994) zeigten in einer PET-Studie dass „das obere Knie des Sulcus centralis“ (i.e., HAK) mit der Handfunktion (i.e., sensorisch-vibratorische Stimulation der kontralateralen Hand) im sensomotorischen Cortex korrespondiert. **(ii)** In einer weiteren PET-Studie wurde darüberhinaus gezeigt, dass die funktionelle Neuroanatomie einfacher motorischer Muster (z.B. „finger tapping“) über die Zeit hinweg eine sehr konstante strukturell-funktionelle Korrelation im Bereich des primär (senso-) motorischen Cortex der Handregion zeigt (Carey et al., 2000). **(iii)** Yousry et al. (1997) fanden in ihrer räumlich hoch auflösenden fMR Studie, die in sieben Gehirnen die corticale Aktivierung bei einfachem Öffnen und Schliessen der Hand untersuchte, in 11 Hemisphären eine auf HAK konzentrierte Aktivität die sich in acht dieser Fälle auch auf den benachbarten POG ausdehnte. In drei Hemisphären war die Aktivierung ausschliesslich auf POG begrenzt, lag aber in enger Nachbarschaft zu HAK. Bisher nicht weiter beschrieben aber auffallend ist dabei die posteriore Umfassung von HAK durch eine „Hohlkehle“ (HOK) des POG (*Abb. 12*). In der cytoarchitektonischen Studie von White et al. (1997b) fand sich für ein 3 cm langes Areal „im Bereich“ von HOK eine Symmetrie für die dort lokalisierte BA 3. Die Volumina variierten linkshemisphärisch zwischen 1.19 und 2.43 cm³ und rechtshemisphärisch zwischen 1.42 und 2.35 cm³. Aus der reliablen räumlichen Übereinstimmung von funktionellem Handareal und HAK schlossen Le Goualher et al. (2000) auf eine stark ausgeprägte **genetische Kodierung** dieser corticalen Landmarke und des Sulcus centralis. Tatsächlich ist die Übereinstimmung der 3-D Form des Sulcus centralis zwischen eineiigen Zwillingen grösser als zwischen zweieiigen Zwillingen oder nicht verwandten Vergleichspersonen (Le Goualher et al., 2000), was mit einem ontogenetisch determinierten Phänotyp vereinbar ist.

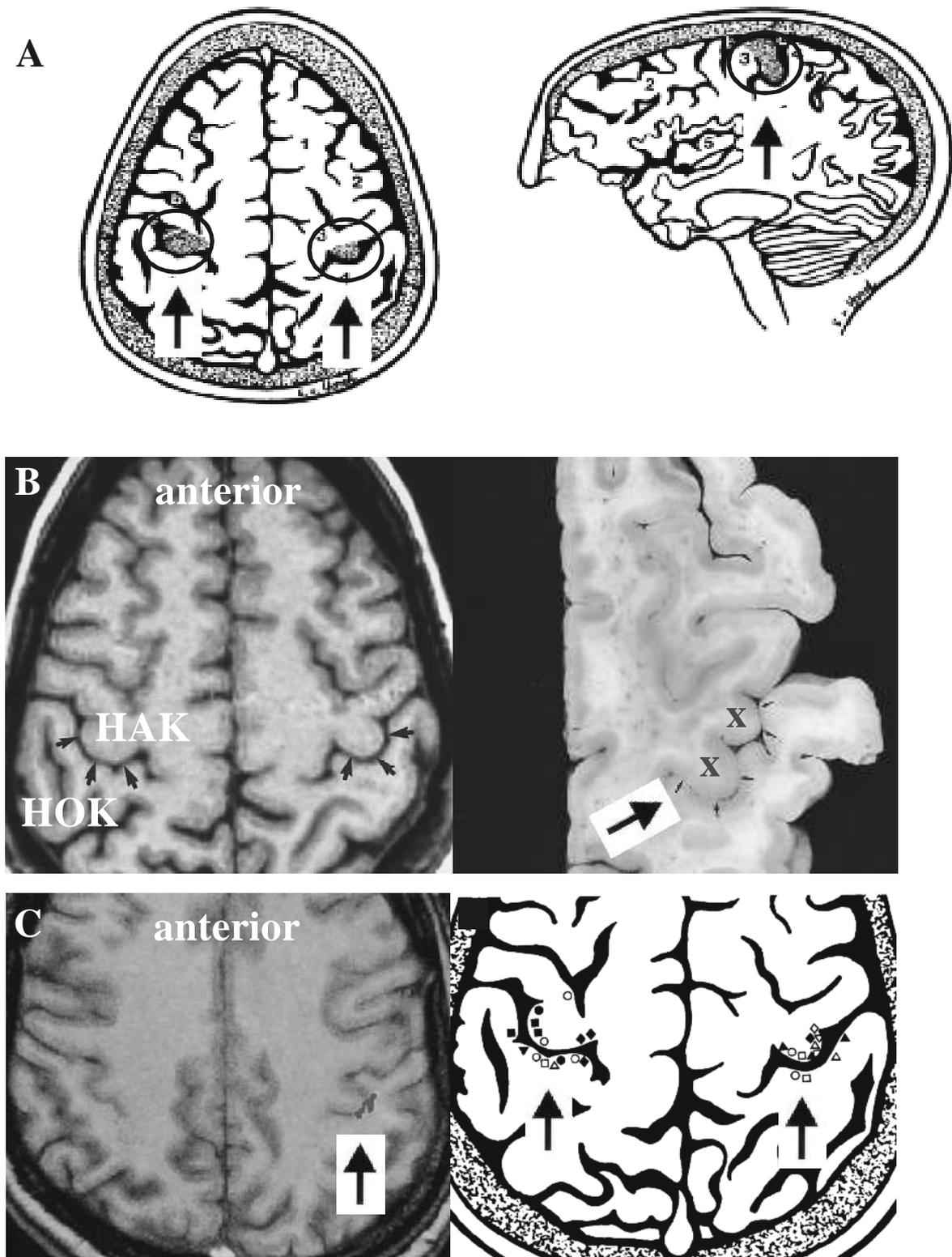


Abb. 12 Lokalisation und funktionelle Relevanz des "handknob" (HAK) in der Tiefe des Sulcus centralis. (A) Links: schematische Lokalisation von HAK in einer axialen Schnittebene durch das menschliche Gehirn. Beidseits ist eine nach hinten konvexe Windung zu erkennen ("Omega"-Typ) und von posterior durch eine "Hohlkehle" (HOK) von POG umfasst. Rechts: Lokalisation von HAK in einer sagittalen Schicht. (B) Links: axiale Lokalisation von HAK auf einer MR Schicht in T1-Wichtung. Rechts: anatomische axiale Schicht zeigt zwei nach hinten konvexe Windungen ("Epsilon"-Typ). (C) Links: fMR Bild belegt die Lokalisation funktioneller motorischer Aktivierung auf HAK. Rechts: fMR-Ergebnisse von mehreren Probanden. Motorische Handaktivität hat in HAK und dem posterior angrenzenden Teil von POG, i.e. HOK, ihr strukturelles Äquivalent (modifiziert nach Yousry et al., 1997; Pfeile, Handregion).

2.1.5 Nicht-primär motorischer und primär somatosensorischer Cortex

Die BA 4 benachbarten Cortices sind anterior der nicht-primär motorische Cortex (i.e., praemotorisch lateral und supplementär motorisch medial) und posterior der primär somatosensorische Cortex. Wegen der gemeinsamen Lokalisation von BA 4 und dem posterioren Teil des **praemotorischen Cortex auf PRG** (i.e., BA 6) und der damit verbundenen Ungewissheit in *in vivo* Studien, ob die jeweils gefundene Lokalisation den primär motorischen oder den praemotorischen Cortex betrifft, wurde in der aktuellen Untersuchung auch der nicht von BA 4 bedeckte Teil des PRG morphometriert. Cytoarchitektonisch liegen zu dieser Region keine modernen quantitativen Studien vor. Die Auswertung der klassischen Literatur zeigt für den anterioren PRG ein in Abhängigkeit von BA 4 wechselnd grosses praemotorisches Areal auf der lateralen Konvexität, i.e. *Vogt's Area 6aα* (Vogt und Vogt, 1919) im posterioren Teil von BA 6. Für die Ausdehnung dieses Areals nach anterior über den Sulcus praecentralis ist wenig bekannt. Für die variable posteriore Grenze mit BA 4 existieren sowohl auf der lateralen Konvexität als auch medial keine reliablen Landmarken (Rademacher et al., 1993). Funktionelle Ergebnisse der Primatenforschung haben eine Korrelation zwischen spezifischer motorischer Aktivierung und architektonischer Parzellierung auch für die nicht-primär motorischen Cortices bestätigt (Rizzolatti et al., 1998). Multiple somatotopische Repräsentationen des Körpers (Konzept des „Homunculus“ nach Penfield und Rasmussen, 1950) wurden auch im menschlichen nicht-primär motorischen Cortex gefunden (Fink et al., 1997). In ihrer Literaturübersicht zur funktionellen Neuroanatomie des motorischen Systems bei Primaten kamen Geyer et al. (2000b) zu dem Ergebnis, dass im nicht-primär motorischen Cortex die Komplexität motorischer Funktionen mit der anterioren Distanz vom Sulcus centralis zunimmt („anterior-posteriore Gradienten“). Die stereotaktisch definierte Vertikale durch die anteriore Kommissur (i.e., VAC; Talairach und Tournoux, 1988) repräsentiert demnach die (relative) Grenze zwischen den mehr anterioren komplexen Aktivitäten und den mehr posterior gelegenen „einfacheren“ motorischen Programmen. Schwerer nachweisbare „medial-laterale“ funktionelle Gradienten sind für die aktuelle Untersuchung nicht wesentlich (s. Geyer et al., 2000b)

Formal schliesst die corticale Parzellierung des primären motorischen Systems auch den **primär sensorischen Cortex auf POG** (i.e., BA 3a, 3b, 1, 2) aus. Tierexperimentelle Daten (Porter, 1997; Xerri et al., 1998) und Aktivierungsstudien bei Menschen (Nii et al., 1996; Lee et al., 1998; Maldjian, 1999; Carey et al., 2000) weisen aber auf die enge funktionelle

Verbindung der praecentralen primär motorischen und postcentralen primär somatosensorischen Areale hin. Konnektivitäts-Matrizen von Affen zeigen für diese Regionen immer die höchsten Korrelationen an, i.e. die stärkste Konnektivität (Stephan et al., 2000). In einer mikroanatomischen Studie konnten die strukturellen Grundlagen dieser ineinandergreifenden Systeme bei der Katze bis auf das Niveau intrinsischer cortico-corticaler Netzwerke hinabverfolgt werden (Porter, 1997). Bei Primaten bestehen die wesentlichen (somatotopisch organisierten) Faserverbindungen zwischen BA 3a und BA 2 und projizieren von dort nach BA 4 (Pons und Kaas, 1986). Dieselben Neurone in BA 2, die Afferenzen von BA 3a erhalten, projizieren ihrerseits nach BA 4 (Porter, 1997). Tatsächlich reagieren Neurone in BA 4 auch auf taktile und propriozeptive Berührungsreize (Tanji und Wise, 1981). In der tierexperimentellen Literatur finden sich weitere Hinweise auf die engen strukturellen und funktionellen Verbindungen zwischen BA 4 und den postcentralen Arealen. BA 3a erhält aus der Peripherie im wesentlichen propriozeptive Afferenzen, BA 3b taktile, und BA 2 propriozeptive und taktile Afferenzen, so dass letztere als polymodales sensorisches Integrationsareal verstanden wird (Phillips et al., 1971; Pons und Kaas, 1986; Kaas, 1990). Der primäre Motorcortex ist in der Lage, diese afferenten Informationen zu verarbeiten und bei der Ausführung von Bewegungen zu berücksichtigen.

Der präzise Verlauf der Grenzen der primär sensorischen Areale ist aus den klassischen cytoarchitektonischen Hirnkarten nicht ableitbar (Kaas et al., 1979). Die Übertragung ihrer (vermuteten) Topographie auf funktionelle Datensätze wird gelegentlich als sogenanntes „operationales Kriterium“ verwandt (z.B. bei Francis et al., 2000). Dies ist pragmatisch, führt aber zu wissenschaftlich nicht eindeutigen Ergebnissen. Zusätzliche mikroanatomische Daten erhöhen die Aussagekraft untersuchter Struktur-Funktion Korrelationen. Geeignete Grundlage dafür ist z.B. die probabilistische Kartierung (s. Kap. 2.1.3) des cytoarchitektonisch definierten primären somatosensorischen Systems durch Geyer et al. (1999, 2000a; *Abb. 13*). Diese mit der GLI-Methode untersuchte Gehirnserie ist mit der hier zu präsentierenden Serie identisch, was den direkten Vergleich aller neu durchgeführten architektonisch-volumetrischen Ergebnisse ermöglicht (s. Kapitel 3.1.4). Die Lokalisation der primär somatosensorischen Areale bestätigte die Ergebnisse vorausgegangener Untersuchungen topographischer Variabilität (Rademacher et al., 1993; White et al. 1997a, b). BA 3a liegt immer im Fundus des Sulcus postcentralis, BA 3b auf der anterioren Fläche von POG und BA 1 ist konsistent auf der Konvexität von POG zu finden, von wo es bis in den Sulcus postcentralis hinabreicht. BA 3a ist das einzige der

somatosensorischen Areale das teilweise auf PRG reicht. Das Ausmass der topographischen Variabilität ist relativ gering, wenn man berücksichtigt dass eine wesentliche Ausdehnung über POG hinaus nicht berichtet wurde. Die Messungen von Geyer et al. (2000a) zeigen ausserdem innerhalb von POG nur eine geringe räumliche Überlappung von BA 3a, 3b, und 1 (*Abb. 13*). Die enge Assoziation der cytoarchitektonischen Areale mit der makroanatomischen Landmarke POG ist vergleichbar mit der Übereinstimmung von BA 17 und Sulcus calcarinus im primär visuellen System (Rademacher et al., 1993). Sie steht im Gegensatz zur fehlenden Korrelation von BA 41 und Heschl Gyrus im primär auditorischen System (Rademacher et al., 2001a). Das heisst, dass allein die Zugehörigkeit spezifischer Areale zur selben Gruppe hierarchisch gleichwertiger sensorischer Cortices nicht ausreicht, um sichere Aussagen zur Überlappung von Mikro- und Makroanatomie zu ermöglichen. Die spezifische **funktionelle** Bedeutung der primär somatosensorischen cytoarchitektonischen Areale hat sich mit fMR Untersuchungen auch beim Menschen bestätigt, ein Beispiel dafür aus der Studie von Francis et al. (2000) ist in *Abb. 13e* dokumentiert. Es zeigt im Vergleich mit den cytoarchitektonischen Daten von Geyer et al. in *Abb. 13a-d*, wie individuelle strukturelle und funktionelle Datensätze assoziiert sind.

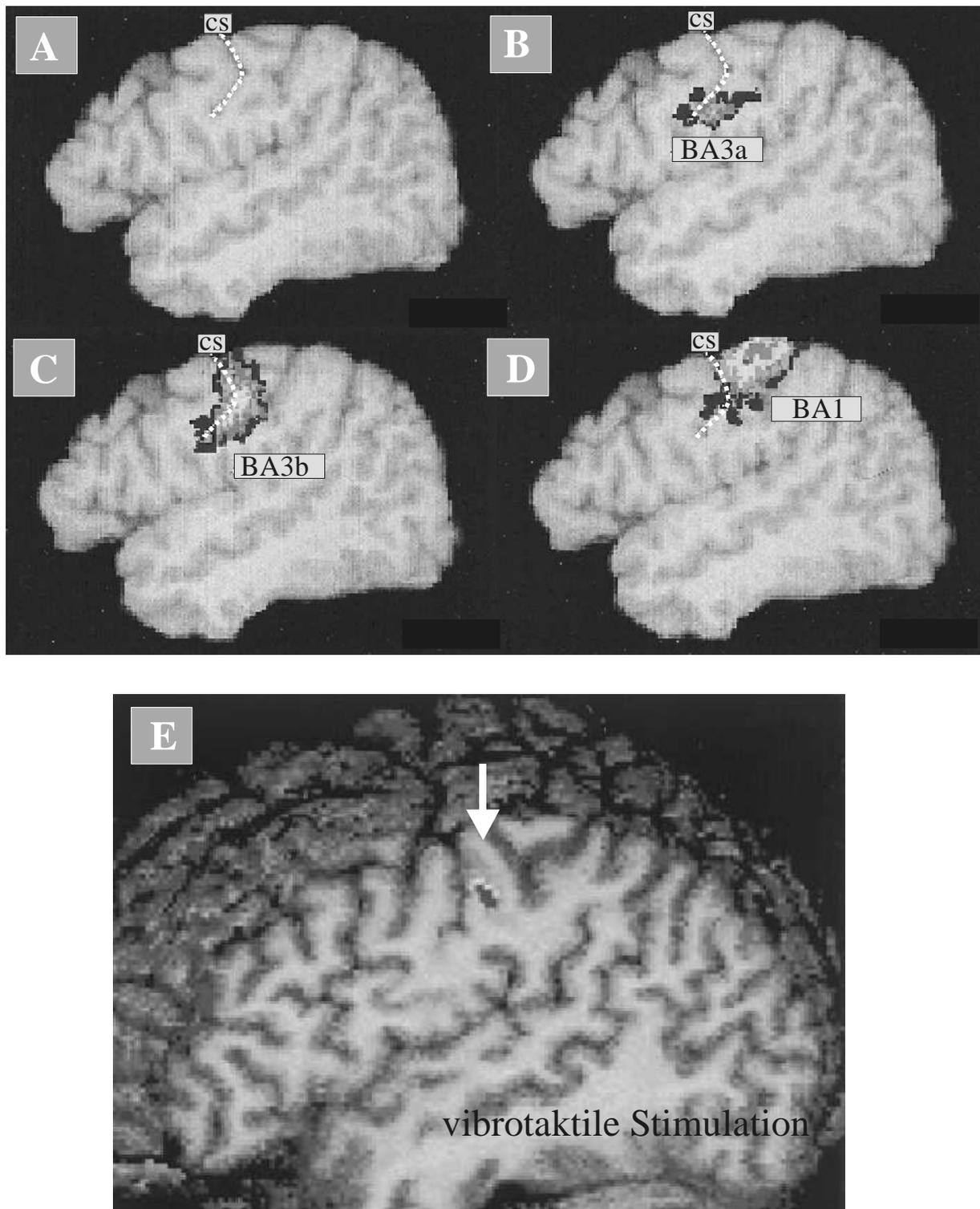


Abb. 13 Lokalisation und funktionelle Relevanz der primär somatosensorischen cytoarchitektonischen Areale. (A-D) Die nach Geyer et al. (2000a) modifizierte Abbildung zeigt die Projektion der P-Karten für BA 3a, 3b, und 1 auf das 3-D MR Referenzgehirn des computerisierten Hirnatlas (i.e., ECHBD) in der sagittalen Ebene. Das Referenzsystem ist an das Talairach Koordinatensystem (Talairach und Tournoux, 1988) angepasst ($x=49$). (A) Makroanatomie mit weiss markiertem Sulcus centralis (cs). (B) Cytoarchitektonische P-Karte aus zehn Gehirnen für BA 3a mit Lokalisation im Fundus von cs. Zur cerebralen Konvexität hin folgen BA 3b (C) und BA 1 (D). (E) zeigt in einer vergleichbaren sagittalen MR Schicht die Lokalisation von fMR Aktivität bei vibrotaktile Stimulation (nach Francis et al., 2000). In diesem Fall zeigt sich eine gute Übereinstimmung mit der Topographie von BA 3b und verdeutlicht die funktionelle Bedeutung der cytoarchitektonischen Parzellierung.

2.2 Hemisphärische Lateralisation

Die Beschreibung funktioneller hemisphärischer Asymmetrien und ihrer strukturellen Korrelate ist, ebenso wie die Lokalisation und Kartierung funktionell relevanter Hirnareale, ein zentrales Thema der neurologischen Forschung. Dabei sind strukturelle Seitendifferenzen (makroskopisch und mikroskopisch) vor allem für die temporoparietale Übergangsregion bekannt, während sie in anderen Cortexregionen seltener (untersucht worden) sind (Geschwind und Levitsky, 1968; Galaburda et al., 1978a, b; Witelson et al., 1995; Westbury et al., 1999; Zilles, 2001). Für die Hirnkartierung ist wesentlich, dass das Fehlen signifikanter Asymmetrien in einer untersuchten Population individuelle Asymmetrien, die für die Struktur-Funktion Korrelation relevant sein können, nicht ausschliesst. Wechselndes Ausmass und Richtung individueller Seitenunterschiede können Populationseffekte verhindern. Ihre Bedeutung im einzelnen Gehirn ist noch weniger verstanden, als die von (signifikanten) Asymmetrien in einer Population. Die biologische Funktion struktureller Asymmetrien wird in zahlreichen **Modellen corticaler Organisation** diskutiert (Geschwind und Galaburda, 1985), wobei allen gemeinsam ist, dass eine überlegene funktionelle Leistung auf einer grösseren räumlichen Ausdehnung der entsprechenden neuronalen Netzwerke beruhen soll, entsprechend einem „*bigger is better*“ Prinzip. Diese Hypothese wird durch die Ergebnisse der Kartierung des menschlichen „Homunculus“ gestützt, die zeigen, dass Hand und Finger ein grösseres Areal auf PRG einnehmen als Bein und Fuss (Penfield und Rasmussen, 1950).

Im motorischen System wird vor allem die **Händigkeit** mit dem Konzept funktioneller Lateralisation assoziiert. Die Hypothese eines Zusammenhangs zwischen Händigkeit (i.e., hemisphärischer Spezialisierung) und anatomischer Asymmetrie ist von ebenso fundamentaler Bedeutung (Darian-Smith et al., 1999), wie die teilweise belegte Assoziation der linkshemisphärischen Lateralisation von Sprache mit einer Links > Rechts Asymmetrie des Planum temporale (Tzouri et al., 1998). Vergleichende Studien beim Affen (*S. sciureus*, i.e. „squirrel-monkey“) zeigen, dass in BA 4 der dominanten Hemisphäre (i.e., Hemisphäre kontralateral zur dominanten Hand) die distalen Armfunktionen grösser repräsentiert sind, als die entsprechende Lokalisation in BA 4 der nicht-dominanten Hemisphäre (Nudo et al., 1992). Dabei ist das klassische Konzept einer determinierten und kontinuierlichen somatotopischen Gliederung des motorischen Cortex eine Vereinfachung. Die Repräsentation von Bewegung in BA 4 ist dynamisch und wird vom Gebrauch der Extremitäten beeinflusst (Nudo et al., 1996) und erinnert funktionell-topographisch an ein komplexes Mosaik (Sanes et al., 1995). Da

Seitendifferenzen funktioneller Aktivierung auch im menschlichen Motorcortex Richtung und Ausprägung der Händigkeit reflektieren (Dassonville et al., 1997; Volkmann et al., 1998) kann man spekulieren, dass eine **anatomische Asymmetrie** das zugrundeliegende morphologische Substrat ist. Aus der „eindeutigen“ funktionellen Lateralisation für Händigkeit (s. Kapitel 2.2.3) kann die Hypothese abgeleitet werden, dass der sensomotorische Cortex und die daraus entspringende deszendierende Pyramidenbahn der linken Hemisphäre, kontralateral zur bevorzugten Hand (bei Rechtshändigkeit), grösser sind als die gegenüberliegenden corticalen Zentren. Makro- und mikroanatomische Studien zu interhemisphärischen Asymmetrien von Sulcus centralis und BA 4 (Beck, 1950; Rademacher et al., 1993; Amunts et al., 1996; White et al., 1994, 1997a, b) und dem infratentoriellen Teil der Pyramidenbahn (Kertesz und Geschwind, 1971; Nathan et al., 1990) haben dazu aber widersprüchliche Resultate erbracht, so dass die Zusammenhänge unklar geblieben sind.

In diesem Zusammenhang ist kurz auf das Konzept der häufig erwarteten **Korrelation von Struktur und Funktion** einzugehen. Die wissenschaftliche Bedeutung eines quantitativen Parameters wie der „Hirngrösse“ (i.e., im Idealfall Hirnvolumen) ist für viele klinische und wissenschaftliche Fragestellungen etabliert, z.B. zur Beschreibung ontogenetischer (Caviness et al., 1989) oder degenerativer (Kaufer et al., 1997) Hirnprozesse. Ist daher auszuschliessen, dass die moderne cerebrale Morphometrie eine „*Neo-Phrenologie*“ repräsentiert? Die Geschichte des Missbrauchs struktureller Charakteristika für vergleichbare pseudo-wissenschaftliche Zwecke ist lang (Gould, 1996) und es ist daher kritisch zu fragen, ob die heute üblichen MR morphometrischen Untersuchungen nicht einfach die Charakteristika der Schädeloberfläche (Parameter der klassischen Phrenologie) gegen die Charakteristika der Hirnoberfläche ausgewechselt? Eine oberflächliche Betrachtung scheint diese Annahme sogar zu bestätigen, wenn man einige Studienergebnisse abstrahiert: „Die besten Taxifahrer haben den grössten Hippocampus“ (Maguire et al., 2000), „Gute Musiker haben ein grösseres Planum temporale als schlechte“ (Schlaug et al., 1995), „Einstein’s parietale Sulci sind exzeptionell“ (Witelson, 1999). Gibt es tatsächlich einen Fortschritt gegenüber den phrenologischen Befunden des 19. Jahrhunderts?

Beide Ansätze unterscheiden sich (zum Glück) fundamental, sowohl methodisch als auch konzeptuell. Die modernen quantitativen Methoden dienen der wissenschaftlichen Überprüfung verifizierbarer **neuroanatomischer Hypothesen** zum Zusammenhang von

Struktur und Funktion. Diese Form der biologisch fundierten Hypothesenbildung repräsentiert einen signifikanten Paradigmenwechsel gegenüber der Phrenologie, die ein subjektives (willkürliches) Verfahren ohne naturwissenschaftliches Fundament darstellt. Für die Volumina von cerebralem Cortex und Faserbahnen als (moderne) Messgrößen finden sich in tierexperimentellen Untersuchungen (Rakic, 1988; Kaas, 1990; Porter, 1997; Rizzolatti et al., 1998; Darian-Smith et al., 1999; Geyer et al., 2000b) und beim Menschen (Zilles, 1990; Zilles et al., 1996; Amunts et al., 1996; Geyer et al., 2000a, b; Morosan et al., 2001; Rademacher et al., 2001a, b) eindeutige *mikrostrukturelle Korrelate* von biologischer Relevanz: die Zahl der Neurone oder Gliazellen, die Grösse neuronaler Somata oder Dendriten, die Ausprägung der axonalen Arborisation und die synaptische Dichte, die Verteilung und Dichte von Rezeptoren (die zitierten Referenzen sind ein kleiner Ausschnitt der rezenten Literatur). Erst die Einbeziehung dieser mikrostrukturellen (und physiologischen) Daten ermöglicht den Brückenschlag zwischen Struktur- und Funktionsanalysen, wobei viele Details noch nicht aufgeklärt sind.

Die **Definition der strukturellen PEs** bleibt ein kritischer Aspekt der Hirnkartierung für den neben einer neurowissenschaftlich fundierten Hypothesenbildung auch die zur Hypothesentestung angewandte Methodik relevant ist. In der Ära der CT-Untersuchungen wurden wegen der schlechten räumlichen Auflösung der CT-Methode relativ grosse Regionen wie z.B. Frontal- und Occipitallappen gemessen. Diese Regionen sind für Struktur-Funktion Analysen zu gross und unspezifisch. Auch nach Einführung hochauflösender MR Bildgebungsverfahren wurden PEs vorgeschlagen, die die bekannten funktionellen und strukturellen Regionen nicht berücksichtigten (Filipek et al., 1989). Problematisch wird die cerebrale Morphometrie ausserdem, wenn unilaterale PEs, wie z.B. bei Fehlen des rechtsseitigen Planum temporale, beschrieben werden (Wada et al., 1975). Reflektiert dieser Befund eine strikt einseitige Lokalisation einer spezifischen corticalen Funktion? Fehlt das assoziierte cytoarchitektonische Areal kontralateral? Da dies wenig plausibel erscheint und entsprechende Ergebnisse bisher auch nicht berichtet wurden ist vielmehr davon auszugehen, dass die makroanatomischen Kriterien zur Parzellierung in solchen Fällen inadäquat sind. Die übliche Definition homologer Strukturen allein aufgrund makroskopischer Beobachtungen erreicht hier ihre Grenze und wird zunehmend durch kombinierte räumlich hochauflösende neuroanatomische Untersuchungsmethoden zu ergänzen sein (Zilles et al., 1995, 1996).

Weitere methodische Faktoren beeinflussen die Validität struktureller und funktioneller Ergebnisse. Im folgenden werden daher, neben den spezifischen **corticalen Asymmetrien** (Kap. 2.2.1) und **Faserbahnasymmetrien** (Kap. 2.2.2) im motorischen System, ausserdem Befunde zur **Händigkeit** (Kap. 2.2.3) als wichtigem funktionellen Parameter und zur **Gyrifizierung** (Kap. 2.3) als wichtigem strukturellen Parameter zusammengefasst. Auch die Bedeutung des **Geschlechts** wird im Zusammenhang mit interhemisphärischen Asymmetrien häufig betont (Geschwind und Levitsky, 1985). Die entsprechende neuropsychologische Hypothese besagt, dass weibliche Gehirne eine mehr bilaterale Organisation spezifischer neuronaler Netzwerke zeigen, während bei männlichen Gehirnen die Lateralisation deutlicher ist (McGlone, 1980). Es gibt quantitativ morphometrisch dokumentierte (signifikante) Geschlechtsunterschiede im menschlichen cerebralen Cortex, sowohl makroanatomisch (z.B. inferiorer Parietallappen: Frederikse et al., 1999; Hirnform: Zilles et al., 2001) als auch mikroanatomisch (z.B. von Economo's Area TA1: Witelson et al., 1995; BA 41: Rademacher et al., 2001b). Gleiches gilt für Faserbahnen (z.B. Corpus callosum: Witelson, 1989). Wahrscheinlich erklärt das Geschlecht in den meisten Fällen aber nur einen kleinen Teil der volumetrischen Variabilität corticaler Strukturen, soweit diese MR morphometrisch definiert werden (Kennedy et al., 1998).

2.2.1 Asymmetrie des primär motorischen Cortex

Strukturelle Links-Rechts Asymmetrien sind vor allem für makroskopisch oder mikroskopisch definierte **nicht-motorische Cortexregionen** beschrieben worden. Aus diesen anatomischen Asymmetrien (lineare Parameter, Flächen- oder Volumenwerte) sind häufig Modelle zur Lateralisierung von Hirnfunktionen abgeleitet worden. Die Befunde eines linkshemisphärisch grösseren Planum temporale (Geschwind und Levitsky, 1968) und einer links längeren Sylvischen Fissur (Rubens et al., 1976) wurden als erste Evidenzen für die strukturelle Grundlage der Lateralisation von Sprache interpretiert. Zahlreiche anatomische, computer- und kernspintomographische Untersuchungen der perisylvischen Cortices in der Umgebung der Broca- und Wernicke Region folgten (z.B. Galaburda et al., 1978b; Steinmetz et al., 1989b; Schlaug et al., 1995; Penhune et al., 1996; Amunts et al., 1999; Rademacher et al., 1999a; Westbury et al., 1999). Trotz selten übereinstimmender anatomischer Kriterien zur Parzellierung fanden sich für das Planum temporale bei durchschnittlich $\frac{3}{4}$ der untersuchten Gehirne Asymmetrien zugunsten der linken Hemisphäre (Metaanalyse durch Steinmetz et al., 1990). Das linke Planum temporale ist bis zu Faktor fünf grösser als das rechte Planum

temporale. Nur selten wurde der Versuch unternommen, die Identifizierung homologer Strukturen neuroanatomisch zu begründen (z.B. cytoarchitektonisch: Galaburda et al., 1978b; Witelson et al., 1995; Amunts et al., 1999; Rademacher et al., 1999a, 2001a; Morosan et al., 2001), so dass die biologische Validität der gemessenen Asymmetrien oft spekulativ bleibt (Steinmetz et al., 1989b). Die Konsequenz ist, dass auch quantitative Messwerte problematisch sind, wenn die Vergleichbarkeit der Daten aufgrund variabler Kriterien der Parzellierung und die Validität der Parzellierung aufgrund unklarer Homologien eingeschränkt sind.

Eine der aufsehenerregenden und wegweisenden Planum temporale-Studie von Geschwind und Levitsky (1968) vergleichbare Untersuchung zur Asymmetrie des **motorischen Cortex** gibt es nicht. Anatomische Seitenunterschiede wurden zwar beschrieben, eindeutige Ergebnisse im Sinne einer linkshemisphärischen Asymmetrie von PRG oder BA 4 bei Rechtshändigkeit ergaben sich nicht. Für den makroskopisch definierten **PRG** ist MR morphometrisch eine Symmetrie dokumentiert, wonach die Mittelwerte für das corticale Volumen des linken PRG 20.2 cm^3 und das des rechten PRG 20.9 cm^3 betragen (Kennedy et al., 1998). Beck (1950) führte die ersten systematischen Untersuchungen zur Asymmetrie der *cytoarchitektonisch* definierten **BA 4** durch. Zwar beschrieb Beck Asymmetrien auf einzelnen histologischen Schnitten, signifikante Seitenunterschiede für klar definierte (überprüfbare) Regionen wurden aber nicht dokumentiert. In einer eigenen Studie, die die Beschreibung der topographischen Variabilität cytoarchitektonischer Areale zum Ziel hatte, bestanden für BA 4 in den zehn untersuchten Gehirnen keine signifikanten Asymmetrien (Rademacher et al., 1993). Nur in drei Gehirnen war BA 4 links grösser als rechts, wobei die kleinere Seite durchschnittlich 82 % der grösseren Seite betrug. „Dramatische“ Asymmetrien in der Grössenordnung von mehreren 100 Prozent, wie für andere Hirnregionen beschrieben (BA 17: Filimonoff, 1932; Broca Region: Amunts et al., 1999), kamen nicht vor.

White et al. (1994) beschrieben auf der Grundlage linearer Messungen des Sulcus centralis eine Asymmetrie zugunsten der linken Hemisphäre und interpretierten dies als Nachweis der strukturellen Grundlage funktioneller Lateralisation (i.e. Händigkeit). Die Bedeutung eines links längeren Sulcus centralis liegt nach dieser Hypothese vor allem in der damit verbundenen Grössenzunahme der mit Handfunktionen assoziierten Cortexareale. Die immanente Logik der Entwicklung dieser Hypothese aufgrund von Analogschlüssen und indirekten Evidenzen hat ihre Vorläufer in zahlreichen morphometrischen Studien, z.B. der Sylvischen

Fissur/Lateralisation von Sprache (Witelson und Kigar, 1992). Die Verwendung makroskopischer linearer Parameter als hypothetische Korrelate biologisch relevanter architektonischer Volumina ist wegen der eingeschränkten Validität ein Problem (Zilles et al., 1995; Amunts et al., 1999; Westbury et al., 1999; Geyer et al., 2000a; Rademacher et al., 2001a). Für die Asymmetrie des Sulcus centralis (White et al., 1994) ist aber noch wesentlicher, dass White und Mitarbeiter ihre eigenen makroskopischen Daten bereits 3 Jahre später auf der Grundlage einer grösseren Serie von 42 cytoarchitektonisch untersuchten post mortem Gehirnen korrigierten (White et al., 1997b). Sowohl die makroskopischen Messungen corticaler Flächen (i.e., Rückwand des PRG und Vorderwand des POG), als auch die cytoarchitektonischen Messungen corticaler Volumina (i.e., BA 4 und BA 3) ergaben keine signifikanten Links-Rechts Asymmetrien. Demnach ist die Bevorzugung der rechten Hand beim Menschen ohne morphologisches Korrelat, strukturelle Asymmetrien des primär sensomotorischen Systems fehlen. Die Variabilität individueller cytoarchitektonischer Volumina (bis zu Faktor 2) ist bei White et al. (1997b) grösser als die Variabilität der Sulcuslängen (und Hirnvolumina). Das Volumen von BA 4 variiert demnach auf der linken Seite zwischen 3.5 und 6.5 cm³, auf der rechten Seite zwischen 3.5 und 5.7 cm³. Das Volumen von BA 3 variiert auf der linken Seite zwischen 2.5 und 4.5 cm³, auf der rechten Seite zwischen 2.9 und 4.6 cm³. Die Länge des Sulcus centralis variiert zwischen 9.0 und 14.3 cm für die linke Hemisphäre und zwischen 9.8 und 13.8 cm für die rechte Hemisphäre.

Die Studie von Amunts et al. (1996) beschreibt die erste systematische Korrelation von *in vivo* MR morphometrischen Daten der Centralregion mit Angaben zur Händigkeit, im Gegensatz zu den vorausgegangenen post mortem Studien. Bei den untersuchten 31 Rechtshändern und 14 Linkshändern (alle männlich) fanden sich signifikante Links-Rechts Unterschiede in der Tiefe des **Sulcus centralis** (linearer Parameter). Bei Rechtshändern ist demnach der linke Sulcus centralis tiefer angelegt als der rechte, während bei Linkshändern eher umgekehrte Verhältnisse vorliegen. Ausserdem zeigen Rechtshänder, im Vergleich zu den mehr symmetrischen Linkshändern, ein grösseres Ausmass der interhemisphärischen Asymmetrie. Diese Unterschiede beziehen sich vor allem auf die dorsalsten Anteile des Sulcus centralis.

In der Studie von Amunts et al. (1996) wurden ausserdem die Ergebnisse aus einer cytoarchitektonischen Untersuchung von BA 4 in 12 post mortem Gehirnen zusammengefasst. Sie zeigen, dass die corticale Volumendichte zellulärer Strukturen in der linken Hemisphäre

kleiner ist als in der rechten Hemisphäre. Aus dem linksseitig höheren Anteil an Neuropil (Dendriten, Axone, Synapsen) wurde von den Autoren auf eine stärkere Vernetzung (Konnektivität) im dominanten motorischen Cortex geschlossen (vorausgesetzt, dass die grosse Mehrzahl der untersuchten Gehirne rechtshändig war). Dieser Befund ist bedeutsam, weil er darauf hinweist, dass grundsätzlich mehrere strukturelle Parameter an der funktionellen Ausprägung eines Merkmals beteiligt sein können. Neben den bisher beschriebenen corticalen Messgrössen betrifft dies auch Strukturen der weissen Substanz, die als zusätzliche Marker für Konnektivität berücksichtigt werden können.

Für den primär motorischen (und benachbarten primär somatosensorischen) Cortex finden sich zusammenfassend sowohl Hinweise auf Symmetrien, als auch auf Asymmetrien, wobei die Daten wegen der unterschiedlichen Messgrössen und PEs nicht direkt vergleichbar sind. Es ist ausserdem unklar, inwieweit die linearen makroskopischen Messwerte des Sulcus centralis Asymmetrien architektonischer Areale reflektieren. Da cytoarchitektonische Volumina den biologisch validen Parameter der strukturellen Analyse corticaler Areale darstellen und lineare MR Messungen ein durch technische Limitationen bedingtes Konstrukt repräsentieren, ist eine Asymmetrie für das Volumen von BA 4 nicht erwiesen. Die strukturelle Grundlage funktioneller motorischer Asymmetrien bleibt weiterhin schlecht verstanden.

2.2.2 Asymmetrie der Pyramidenbahn

Asymmetrien von Faserbahnen wurden bereits vor mehr als 100 Jahren von Flechsig (1876) beschrieben, wobei statistisch überprüfbare morphometrische Daten nicht dokumentiert wurden. Auf der Basis seiner **myelogenetischen** Untersuchungen der Hirnreifung hatte Flechsig festgestellt, dass der ungekreuzte Anteil der Pyramidenbahnfasern auf der rechten Seite des Rückenmarks oft grösser ist als auf der gegenüberliegenden linken Seite. Die Existenz signifikanter Faserbahnasymmetrien wurde auch durch moderne volumetrische Messungen an **myeloarchitektonisch** gefärbten und Artefakt-korrigierten post mortem Gehirnen bestätigt. Bürgel et al. (1999) beschrieben für die Radiatio optica in 90 % der untersuchten Fälle eine Asymmetrie zugunsten der linken Hemisphäre. Linkshemisphärische Asymmetrien des occipitalen Cortex sind ebenfalls bekannt (Le May und Kido, 1978), so dass möglicherweise Zusammenhänge zwischen den Asymmetrien des cerebralen Cortex und denen der assoziierten Faserbahnen bestehen (Hypothese der strukturell-funktionellen Beziehung Cortex/Faserbahn im corticospinalen System).

Man kann spekulieren, dass derartige strukturelle Befunde Ausdruck eines gemeinsamen morphologisch-basierten funktionellen Netzwerkes sind. Für die Pyramidenbahn bestätigten weitere anatomische Studien die klassischen Befunde Flechsig's, u.a. auch eine höher gelegene Kreuzung pyramidaler Fasern auf der linken Seite (Yakovlev und Rakic, 1966; Kertesz und Geschwind, 1971). Wegen der grossen individuellen Variabilität der Pyramidenbahnfasern im Bereich der Medulla oblongata und fehlenden Angaben zur Händigkeit in den meisten post mortem Studien konnten aber keine sicheren Aussagen zur Struktur-Funktion Beziehung gemacht werden. Nathan et al. (1990) dokumentierten in der bisher am sorgfältigsten untersuchten post mortem Serie in 75 % der Fälle eine grössere Anzahl pyramidaler Fasern auf der rechten Seite des Rückenmarks, bezweifelten aber einen Zusammenhang zwischen dieser strukturellen Asymmetrie und der Händigkeit. Tatsächlich müsste nämlich eine zugrundeliegende strukturelle Asymmetrie in ca. 90 % der Gehirne nachgewiesen werden, so hoch ist nämlich der Anteil von Rechtshändern in der Bevölkerung (Gilbert und Wysocki, 1992). Ausserdem wurden nicht nur Asymmetrien der Pyramidenbahn beschrieben. Die Fläche der Pyramiden im Bereich der Medulla oblongata (auf der Höhe der inferioren Oliven) ist nach den Befunden von White et al. (1997b) symmetrisch angelegt.

Andere Autoren spekulieren auf der Basis ihrer **funktionellen Ergebnisse**, dass die Existenz struktureller Asymmetrien der Pyramidenbahn als Korrelat der nachgewiesenen funktionellen motorischen Seitendifferenzen wahrscheinlich ist (Tan, 1989; Macdonnell et al., 1991; Kim et al., 1993; Triggs et al., 1994, 1997; Chen et al., 1997). Die motorischen Schwellenwerte sind, sowohl bei corticaler Stimulation als auch bei direkter Stimulation der Pyramidenbahn, nach linkshemisphärischer Reizung meist niedriger als bei rechtshemisphärischer Reizung, vor allem bei Rechtshändern (Beric et al., 1997). Asymmetrien der Pyramidenbahn könnten auch erklären, warum die deszendierenden motorischen Faserbahnen der linken Hemisphäre einen grösseren Effekt auf kontralaterale Extremitätenbewegungen haben als die der rechten Hemisphäre (Tohgi et al., 1996). Diese meist plausiblen Hypothesen sind aber nicht bewiesen. Über das Vorkommen und die funktionelle Bedeutung struktureller Asymmetrien in der weissen Substanz ist daher zusammenfassend nur wenig bekannt. Es kann nicht grundsätzlich vorausgesetzt werden, dass jeder gemessenen strukturellen Asymmetrie eine funktionell asymmetrische Funktion entspricht (s. Radiatio optica, Bürgel et al., 1997) und, umgekehrt, jede lateralisierte Funktion (hier: Händigkeit) mit einer parallel organisierten Faserbahnasymmetrie korreliert.

2.2.3 Händigkeit

Händigkeit ist die im Alltag offensichtlichste Form cerebraler Lateralisation. Trotzdem bedarf die Frage nach einer lateralisierten Spezialisierung auch in diesem Zusammenhang einer expliziten Definition der zugrundeliegenden Kriterien. Bei der scheinbaren Dichotomie zwischen Links- und Rechtshändern handelt es sich in Wirklichkeit eher um ein komplexes (kontinuierlich verteiltes) Phänomen (Annett, 1985), das bisher nicht in einem allgemein akzeptierten Modell erklärt werden konnte. Der Anteil von Linkshändern in der Bevölkerung beträgt, soweit US-amerikanische Populationsdaten auf Westeuropa übertragbar sind, 10.5 % bei Frauen und 13 % bei Männern (Gilbert und Wysocki, 1992). In dieser (bisher einzigartigen) Studie wurde die Richtung der Händigkeit mit der Frage nach der Schreibhand bestimmt. Insbesondere für die heterogene Gruppe der Linkshänder werden in der Literatur zahlreiche *alternative* Methoden einer Subklassifizierung von Händigkeit berichtet, mit u.a. folgenden Kriterien: familiäre Linkshändigkeit (vs. nicht-familiäre), pathologische Linkshändigkeit (nach cerebralem Insult), hormonell beeinflusste Händigkeit (asymmetrische Hemisphärenreifung), Durchführung von Alltagstätigkeiten (Fragebogen mit bis zu 60 Punkten), motorische Geschicklichkeit („finger tapping“) und motorische Kraft. Je nach **Bestimmungsmethode** variiert dann der Anteil von „Nicht-Rechtshändern“ von 9 bis 87 %, mit ansteigender Tendenz bei zunehmender Zahl der Fragen (Peters, 1992, 1995). Diese Befunde erklären unter anderem warum die Zusammenhänge zwischen der Lateralisierung funktioneller (Händigkeit, Sprechen, Sprache, Aufmerksamkeit) und struktureller (motorischer Cortex, Pyramidenbahn, Corpus callosum, Planum temporale) Parameter noch nicht erschöpfend geklärt werden konnten. Peters (1995) kam in seiner ausführlichen Analyse zu der Schlussfolgerung, dass der insgesamt eher dürftigen Menge eindeutiger wissenschaftlicher Befunde eine unvergleichbar grössere Zahl „spekulativer Theorien“ gegenübersteht. Keinesfalls können Linkshänder einfach als homogene Gruppe aufgefasst werden, die im Vergleich zu Rechtshändern durch inverse strukturelle Befunde charakterisierbar sind (Purves et al., 1994). Es ergibt sich daraus für die aktuelle *in vivo* MR Untersuchung (Kap. 3.2), dass es zweckmässig ist sich (zunächst) ausschliesslich mit *Rechtshändern* zu befassen, um die Komplexität der zu erwartenden Ergebnisse nicht zusätzlich zu erhöhen. Für die untersuchten post mortem Gehirne (Kap. 3.1) wurde aus Gründen der Wahrscheinlichkeit und im Einklang mit vorausgehenden Untersuchungen an derselben Hirnserie Rechtshändigkeit angenommen (Amunts et al., 1996, 1999, 2000; Geyer et al., 1996, 1999, 2000a; Bürgel et al., 1999; Rademacher et al., 1999a, b, 2001a, b; Morosan et al., 2001).

2.3 Cerebrale Gyrifizierung

Die cerebrale Gyrifizierung, d.h. das Ausmass der Hirnfaltung, ist für die strukturelle und funktionelle Hirnkartierung von fundamentaler Relevanz. Vor allem phylo- und ontogenetische Untersuchungen haben zum besseren Verständnis der Gyrifizierung beigetragen. Wären die Grösse und die Topographie der Gyri und Sulci im menschlichen Gehirn dem Zufall überlassene Parameter, dann hätten die makroskopische Morphometrie und die Landmarkenbasierte Hirnkartierung eine sehr eingeschränkte Existenzgrundlage. **Ontogenetische Ereignisse** wie Neurogenese, Migration, Myelinisierung, und Etablierung der Konnektivität sind die wesentlichen Faktoren, die die Ausbildung des gyralen Phänotypes beeinflussen. Die Gyrifizierung selbst ist Ausdruck des Prinzips, die phylogenetisch zunehmende Cortexfläche im begrenzten Schädelvolumen platzsparend unterzubringen (Zilles et al, 1988; Welker, 1990). Die Gyrifizierung beginnt in der 22. ontogenetischen Woche, wenn bereits die meisten corticalen Neurone in den Cortex gewandert sind und ist, im Vergleich verschiedener Spezies, mit der Hirngrösse assoziiert (Chi et al., 1977; Armstrong et al., 1995). Anatomische Daten zeigen aber, dass die *individuelle* Grösse cytoarchitektonischer Areale nicht einfach mittels einer Regressionsanalyse auf der Basis des Hirngewichtes/-volumens zu berechnen ist (Holloway, 1979). Der strukturelle Phänotyp wird also nicht nur durch allometrische Gesetze bestimmt. Im menschlichen Gehirn wird dies z.B. eindrucksvoll dadurch belegt, dass die Grösse cytoarchitektonischer Areale bis zu einem Faktor 10 variiert [vs. Hirngrösse: < Faktor 2] (Filimonoff, 1932; Stensaas et al., 1974; Galaburda et al., 1978b; Rademacher et al, 1993; Rajkowska und Goldman-Rakic, 1995; Amunts et al., 1999, 2000). Selbst zwischen den Volumina einzelner Gyri und den dort lokalisierten cytoarchitektonischen Arealen können Korrelationen nicht generell vorausgesetzt werden. Das Volumen des primär auditorischen Areals BA 41 ist z.B. nicht mit dem corticalen Volumen des Heschl Gyrus korreliert (Rademacher et al., 2001a).

Es gibt aber neuroanatomische Hinweise, dass die **gyrale Topographie** mit der Topographie cytoarchitektonischer Areale korreliert ist, wobei die Sulci die interarealen Grenzen definieren (Sanides, 1962; Welker, 1990). Tierexperimentelle Untersuchungen haben den Einfluss der cytoarchitektonischen Arealisierung auf Gyrusbildung und Gyrusphänotyp bestätigt (Smart und McSherry, 1986; Ferrer et al, 1988). Die bilaterale E nukleation der Augen bei fötalen Rhesusaffen verursacht eine Verkleinerung von BA 17 bei gleichzeitiger Vergrösserung von BA 18. Neue Gyri und Sulci entstehen im Occipitallappen (Dehay et al, 1996), wobei die

veränderten architektonischen Grenzen häufig von den neu entstandenen Sulci markiert werden. Das makroanatomische (MR sichtbare) Windungsrelief ist demnach zumindest teilweise als Manifestation der intracorticalen Organisation aufzufassen (Sisodiya et al, 1996).

Drei Theorien/Modelle zur Gyrfizierung sind relevant. **(i) Das corticale mechanische Modell** besagt, dass die mechanischen Kräfte zwischen den supragranulären (I-III) und infragranulären (IV-VI) corticalen Schichten Spannungen verursachen, die zur Windungsbildung führen (Richman et al, 1975). **(ii) Das axonale mechanische Modell** nimmt an, dass mechanische Spannungen der Faserbahnen, die dem Prinzip möglichst kompakter kurzstreckiger Verbindungen unterliegen, die Gyrfizierung bedingen (Van Essen, 1997). **(iii) Das gyrogenetische Modell** postuliert, dass corticale Wachstumsprozesse, bedingt durch cytoarchitektonische Arealisierung, Einsprossen thalamischer und corticaler Verbindungen, selektiven Zelltod und progressive Myelinisierung, die Gyri konvex nach aussen drängen (Rakic, 1988; Kostovic und Rakic, 1990; Welker, 1990). Daraus lässt sich u.a. ein **Zusammenhang** der Gyrfizierung mit der Topographie cytoarchitektonischer Areale (gyrogenetisches Modell) bzw. mit der Topographie der Faserbahnen (axonales Modell) ableiten.

Die Gyrfizierung selbst ist im menschlichen Gehirn ein ziemlich konstantes Phänomen mit spezifischen regionalen Unterschieden. Einer *hierarchischen* Organisation entsprechend liegt die ausgeprägteste Gyrfizierung in den praefrontalen und parieto-temporo-occipitalen Assoziationscortices, die niedrigste in den primär sensorischen Cortices (Zilles et al, 1988). Die Regionen mit der ausgeprägtesten Gyrfizierung zeigen ausserdem die grösste interindividuelle Variabilität der makroskopischen Hirnoberfläche (Zilles et al., 2001). Diese makroanatomischen Befunde könnten implizieren, dass die zugrundeliegenden cytoarchitektonischen Areale eine vergleichbare Konstanz in ihrer Verteilung zeigen und ihre Topographie genetisch fixiert ist, vor allem bei den primären Cortices. Die Befunde sind aber *nicht* einfach auf die mikrostrukturelle Organisation übertragbar. Die Ausbildung spezialisierter cytoarchitektonischer Areale ist keine unabdingbare Voraussetzung für die Ausbildung cerebraler Sulci. Lissencephale Affen zeigen trotz fehlender Gyrfizierung eine dem Menschen vergleichbare corticale architektonische Parzellierung (Brodmann, 1909). Umgekehrt beinhalten die im Vergleich zum menschlichen Gehirn stärker gyrfizierten Hirne der Delphine und Wale keine grössere Zahl corticaler Areale. **Phylogenetisch** sind die

cytoarchitektonische Arealisierung und die Entwicklung cerebraler Gyri daher nicht zwingend voneinander abhängig. Ein Axiom der **topographischen Überlappung** gyraler/sulcaler und cytoarchitektonischer Topographie ergibt sich nicht.

Gibt es zur topographischen Überlappung gyraler/sulcaler und cytoarchitektonischer Topographie vergleichbare **ontogenetische** Befunde? Kurz nach der Geburt hat das menschliche Gehirn das adulte Ausmass corticaler Gyrfizierung erreicht, wächst aber weiter (Chi et al., 1977). Da das Ausmass der Gyrfizierung in der weiteren Entwicklung also konstant bleibt muss, bei postnatal noch wachsendem Gehirn, die Änderung der Gyrfizierung an das Hirnwachstum gekoppelt sein. In diesem Zusammenhang unterscheiden Armstrong et al. (1995) zwischen den primären bzw. sekundären cerebralen Sulci, die ontogenetisch früh entstehen und das Ausmass der Gyrfizierung bestimmen, und den tertiären Sulci, die spät entstehen und „lediglich“ den einmal erreichten Grad der Gyrfizierung aufrechterhalten (im Gleichgewicht mit dem Hirnwachstum). Nur die primären/sekundären Sulci sind (fast) immer nachweisbar (Ono et al., 1990) und sind, wenn auch nicht in allen Einzelheiten, unter genetischer Kontrolle (Steinmetz et al, 1995; Bartley et al., 1997; Lohmann et al., 1999). In Übereinstimmung damit ist die **topographische Überlappung** primärer/sekundärer sulcaler Landmarken und cytoarchitektonischer Topographie weitaus grösser als dies zufallsbedingt zu erwarten ist (Sanides, 1962; Rademacher et al, 1993, 2001a; White et al, 1997a, b; Amunts et al, 1999, 2000; Geyer et al, 1999, 2000a). Neuropathologische Befunde haben darüberhinaus gezeigt, dass Gendefekte zu corticalen Abnormalitäten führen können, die sowohl die cytoarchitektonischen Areale als auch das makroanatomische Cortexrelief betreffen (Raymond et al, 1995).

Zusammenfassend ergeben diese phylo- und ontogenetischen Befunde Hinweise auf die cerebrale Manifestation mikroskopisch-makroskopischer Struktur-Struktur Beziehungen als Grundlage strukturell-funktioneller Netzwerke. Die quantitative Analyse der Überlappung cytoarchitektonischer Areale und gyraler/sulcaler Topographie ist eine direkte Möglichkeit Teilaspekte dieser Hypothesen in individuellen Gehirnen zu testen (Kap. 4.1.3 und 4.1.4). Wegen der bereits etablierten Hinweise auf die architektonischen Grundlagen der Gyrfizierung sind MR morphometrische makroskopische Untersuchungen spezifischer Gyri und weisser Substanz eine sinnvolle Ergänzung zur cerebralen Struktur-Funktion Analyse (Kap. 4.2.2).

2.4 Fragestellung

Vor dem Hintergrund der in den vorausgegangenen Kapiteln zusammengefassten wissenschaftlichen Befunde und Hypothesen zur Kartierung des menschlichen Gehirns sind für die aktuelle Arbeit über das praecentrale primär motorische System die folgenden Aspekte relevant:

- (i) Bedeutung *Koordinaten*-basierter stereotaktischer Parzellierungssysteme des cerebralen Cortex und der weissen Substanz vor dem Hintergrund der *topographischen Variabilität*
 - *Kartierung* von primär motorischem Cortex (BA 4) und Pyramidenbahn (PRPT) im Format Atlas-basierter Probabilitätskarten

- (ii) Bedeutung *Landmarken*-basierter Parzellierungssysteme des cerebralen Cortex und der weissen Substanz vor dem Hintergrund der *topographischen Variabilität*
 - *Kovariation* makroanatomischer (Gyri, Sulci) und mikroanatomischer (cyto- und myeloarchitektonische Areale) Strukturen als „Homologie“-Kriterium

- (iii) Strukturelle Grundlagen funktioneller sensomotorischer Systeme
 - *Volumetrische Variabilität* makro- (Gyri) und mikroanatomischer (cyto- und myeloarchitektonische Areale) Strukturen
 - *Kovariation* von primär motorischem Cortex (BA 4) und Pyramidenbahn (PRPT) als Substrat des corticospinalen Systems
 - *Asymmetrien* makroanatomischer (Gyri) und mikroanatomischer (cyto- und myeloarchitektonische Areale) Strukturen als Substrat der Rechtshändigkeit
 - *Kovariation* praecentraler motorischer und postcentraler somatosensorischer makro- und mikroanatomischer Strukturen als Substrat eines funktionellen sensomotorischen „Organs“

3 MATERIAL UND METHODEN

3.1 Histologie

Das **Flussdiagramm** in *Abb. 14* zeigt die einzelnen Aspekte der strukturellen Hirnkartierung (Kap. 3.1.1 bis 3.1.3): die cytoarchitektonische Kartierung von BA 4, die myeloarchitektonische Kartierung von PRPT, die räumliche Normalisierung aller anatomischen Karten und die Generierung der Koordinaten-basierten P-Karten im Referenzgehirn des computerisierten Atlas (ECHBD). Die architektonische Volumetrie wird anschliessend besprochen (Kap. 3.1.4).

3.1.1 Post mortem Gehirne

Für die *histologischen* Untersuchungen wurden 11 menschliche post mortem Gehirne (fünf weibliche und sechs männliche Gehirne; Durchschnittsalter: 65 Jahre) im Rahmen des Körperspender-Programms des Anatomischen Instituts der Universität Düsseldorf entsprechend den rechtlichen und ethischen Grundsätzen gewonnen (cave: wegen der unzureichenden histologischen Qualität jeweils eines cytoarchitektonischen und eines myeloarchitektonischen Gehirns ergaben sich für je zehn Gehirne verwertbare Daten; s. Kap. 4). Es gab keine Vorgeschichte chronischer neurologischer oder psychiatrischer Erkrankungen. Informationen über die Händigkeit lagen für diese Hirnserie nicht vor. Auf der Grundlage einer 90 %igen Inzidenz von Rechtshändigkeit in der Bevölkerung kann davon ausgegangen werden, dass die meisten der untersuchten Gehirne rechtshändig waren (Gilbert und Wysocki, 1992).

Zum besseren Verständnis der 3-D Makroanatomie der Centralregion wurden ausserdem zehn weitere post mortem Gehirne (die bereits Grundlage einer früheren Studie des Temporallappens waren; Steinmetz et al., 1989b) untersucht. Sie gaben wichtige Informationen zur individuellen Anatomie und Topographie, insbesondere von HAK und HOK (Kap. 4.2.1).

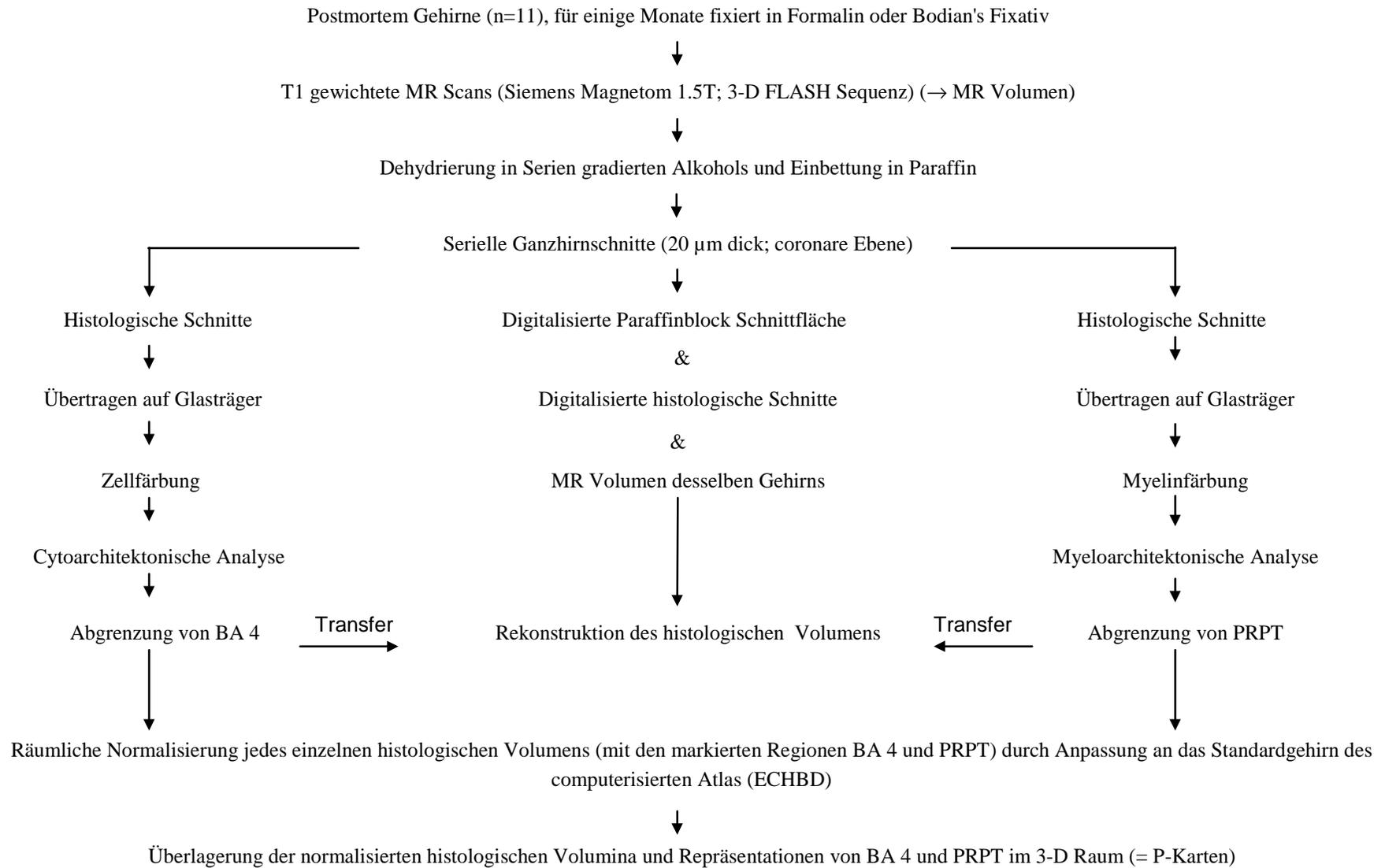


Abb. 14 Flussdiagramm Methodik: Histologie, architektonische Analyse, Rekonstruktion des histologischen Volumens, räumliche Normalisierung, Überlagerung

3.1.2 Cytoarchitektonik und Myeloarchitektonik

Die histologische Aufarbeitung der Gehirne inklusive cytoarchitektonischer und myeloarchitektonischer Analyse ist in der aktuellen Literatur detailliert beschrieben (Geyer et al., 1996, 1999, 2000a; Schormann und Zilles, 1997, 1998; Amunts et al., 1996, 1999, 2000; Bürgel et al., 1997, 1999; Rademacher et al., 2001a). Die wichtigsten Schritte lassen sich wie folgt zusammenfassen. Alle Gehirne wurden in 4 % Formalin oder in Bodian's Lösung für einige Monate fixiert. Um histologische Deformationen wie Schrumpfungs- und Schneideartefakte zu kompensieren wurde von jedem Gehirn vor der weiteren histologischen Analyse ein 3-D MR Scan durchgeführt. Die immersionsfixierten ungeschnittenen Gehirne wurden dazu mit einer T1-gewichteten 3-D FLASH (fast low angle shot) Gradientenecho-Sequenz untersucht (Siemens Magnetom 1.5T), mit einer resultierenden Voxelgrösse von 1 x 1 x 1.17 mm. Die technischen Werte waren für alle MR Untersuchungen gleich mit 40-Grad flip-Winkel, 40-msec Repetitionszeit, 5-msec Echozeit, 1 Exzitation, 25-cm Gesichtsfeld, 15 cm Dicke des angeregten Volumens, 128 Partitionen, und einer 256 x 256 Bildmatrix. Nach der MR Bildgebung wurden die Gehirne in gradierten Alkoholreihen dehydriert, in Paraffin gebettet und seriell geschnitten (20 µm dicke Ganzhirnschnitte in der coronaren Ebene). Fotos der Paraffinblockoberfläche wurden bei jedem sechzigstem Schnitt mit einer CCD Kamera aufgenommen. Jeder sechzigste Schnitt wurde auf einen mit Gelatin überzogenen Glasträger gebracht und mit einer modifizierten Silberfärbung für Zellkörper gefärbt (Merker, 1983). Benachbarte Schnitte wurden ebenfalls aufgezogen und mit einer modifizierten Heidenhain-Woelcke Technik für Myelin gefärbt (Bürgel et al., 1997). Die aufgezogenen histologischen Schichten wurden dann mit einer CCD (charge-coupled device) Kamera digitalisiert, um daraus das histologische 3-D Volumen zu rekonstruieren (s. unten).

Die der aktuellen Untersuchung zugrundeliegende quantitative **cytoarchitektonische** Identifizierung von *BA 4* wurde bereits von Geyer et al. (1996) detailliert beschrieben. Die modifizierte Silberfärbung für Zellkörper (Merker, 1983) erzeugt einen besonders hohen Kontrast zwischen Zellen und Neuropil, der die Basis für die anschliessende untersucherunabhängige und quantitative Grauwertkoeffizienten-basierte „GLI“ (grey level index) Methode repräsentiert. Wegen unzureichender Färbequalität wurde ein Gehirn von der weiteren Analyse ausgeschlossen (Gehirn 1; *Tab. 3*). Cytoarchitektonisch wird *BA 4* durch folgende Parameter charakterisiert: eine fehlende Schicht IV, sehr grosse „giant“ Pyramidenzellen in Schicht V, und eine geringe Packungsdichte der Zellen in allen Schichten

ohne ausgeprägte laminäre Organisation (Brodmann, 1909; von Economo und Koskinas, 1925; Sanides, 1962; Zilles, 1990; Rademacher et al., 1993; Amunts et al., 1996; Geyer et al., 1996; White et al., 1997a). Dabei wird die Subregion *Area 4a* im Vergleich zu *Area 4p* durch grössere und dichter gepackte Pyramidenzellen in der corticalen Schicht III charakterisiert (Geyer et al., 1996). Die äusseren Grenzen von BA 4 wurden anterior in Richtung BA 6 und posterior in Richtung BA 3a kartiert. Anterior charakterisieren spärlich verteilte (oder ganz abwesende) „giant“ Pyramidalzellen und grosse pyramidale Neurone in Schicht III die Grenze zu BA 6 (Vogt's Area 6 α lateral und der supplementär motorische Cortex medial). Posterior charakterisieren die grössere Cortexbreite, die geringere Zelldichte, die betont säulenförmige Zellanordnung und die verstrichene Grenze zwischen grauer und weisser Substanz (BA 4) die Grenze zu BA 3, die durch eine geringere Cortexbreite, eine höhere Zelldichte, eine deutliche Schicht IV und eine scharfe Grenze zwischen grauer und weisser Substanz charakterisiert ist. Gegenüber BA 3b wird BA 3a durch eine Vermischung anteriorer (i.e. BA 4) und posteriorer (i.e. BA 3b) Charakteristika definiert. Schicht IV ist schmaler als bei BA 3b und es finden sich noch vereinzelt grosse „giant“ Pyramidenzellen in Schicht V. In BA 1 nimmt die Zelldichte in den granulären Schichten IV und VI wieder ab und die Grösse pyramidaler Zellen in den Schichten III und V nimmt zu. In BA 2 nehmen Zelldichte und säulenförmige Zellanordnung weiter ab, ebenso wie die Grösse pyramidaler Zellen in Schicht III. Die Grenze zwischen Cortex und weisser Substanz ist scharf. Die cytoarchitektonischen Kriterien dieser primär somatosensorischen Cortexareale stimmen mit den Angaben aus der Literatur überein (von Economo und Koskinas, 1925; Rademacher et al., 1993; White et al., 1997a; Geyer et al., 2000a).

Die in der rezenten Literatur ausführlich beschriebene und hier verwendete „**GLI**“-Methode (Schleicher et al., 1999, 2000) detektiert statistisch signifikante Veränderungen im cytoarchitektonischen laminären Aufbau. Dieser quantitative Ansatz wurde bereits für folgende corticale Regionen angewandt: primär motorischer und somatosensorischer Cortex (Geyer et al., 1996, 1999, 2000a), Broca's Region (Amunts et al., 1999), primäre und sekundäre visuelle Cortices (Amunts et al., 2000), sowie den primär auditorischen Cortex (Morosan et al., 2001; Rademacher et al., 2001a, b). Die histologischen Rohdaten zum primären motorischen und somatosensorischen System (Geyer et al., 1996, 1999, 2000a) wurden für die aktuelle Untersuchung neu ausgewertet. Aufgrund dieser und anderer (Vogt, 1910; Vogt und Vogt, 1919; Rademacher et al., 1993; White et al., 1997a, b) Voruntersuchungen ergab sich die in

Abb. 15 gezeigte „zu erwartende“ topographische Lokalisation der motorischen (Vogt's Area 6 α , BA 4a, 4p) und somatosensorischen (BA 3a, 3b, 1, 2) cytoarchitektonischen Areale.

Die **myeloarchitektonische** Identifizierung von *PRPT* stützt sich auf die Analyse der Faseranfärbung und des Faserverlaufs. Für einen verstärkten Kontrast und eine optimale Visualisierung der *PRPT* Fasern wurden die den Zellfärbungen benachbarten histologischen Schnitte mit einer *modifizierten* Heidenhain-Woelcke Myelintechnik gefärbt (Bürgel et al., 1997). Der verstärkte Färbekontrast zwischen stark und weniger stark myelinisierten Faserbahnen ermöglicht die Identifizierung von *PRPT* in mikroskopischer Auflösung. Diese Methode ist dadurch begrenzt, dass sie nur auf solche Faserbahnen anwendbar ist, die sich von der umgebenden weissen Substanz durch ein anderes Färbeverhalten unterscheiden. *PRPT* erscheint im Vergleich zur umgebenden nur schwach myelinisierten weissen Substanz stark angefärbt, so dass seine räumliche Ausdehnung entlang des kompletten Verlaufs vom dorsalen Ursprung aus PRG bis ventral zu den cerebralen Pedunculi verfolgt und markiert werden kann. *PRPT* wurde in jeder einzelnen myelingeprägten histologischen Schicht identifiziert. Die untersucherabhängige Variabilität in Hinblick auf die Grenzfindung liegt bei maximal ± 1 mm in jeder Richtung (Bürgel et al., 1999). Wegen unzureichender Myelinfärbung wurde ein Gehirn von der weiteren Analyse ausgeschlossen (Gehirn 11; *Tab. 4*).

3.1.3 Anpassung an das Referenzgehirn und probabilistische Kartierung von Brodmann Area 4 und Pyramidenbahn

Die 3-D Rekonstruktion des histologischen Volumens von jedem Gehirn wurde mit Hilfe linearer und nicht-linearer Transformationen (Schormann *et al.*, 1993, 1995; Schormann und Zilles, 1998) durchgeführt und zwar aus den digitalisierten Fotos der Paraffinblockoberfläche, den digitalisierten histologischen Schnitten, und dem MR Volumen jeweils derselben Gehirne. Da das MR Volumen vor der weiteren histologischen Verarbeitung gewonnen wird, können Artefakte (z.B. durch Kompression beim Schneiden) im rekonstruierten histologischen Volumen dadurch korrigiert werden, dass es an das MR Volumen desselben Gehirns angepasst wird. Die Grenzen von *BA 4* wurden auf den für Zellen gefärbten Schnitten, die Grenzen von *PRPT* wurden auf den für Myelin gefärbten Schnitten markiert (*Abb. 15*). Dazu wurde eine Bildverarbeitungs-Software mit interaktivem Voxel-Malprogramm (KS 400; Zeiss, Germany) benutzt. Mit dieser Methode wurden die mikroanatomisch definierten Repräsentationen von *BA 4* und *PRPT* in das 3-D rekonstruierte histologische Volumen jedes einzelnen Gehirnes übertragen.

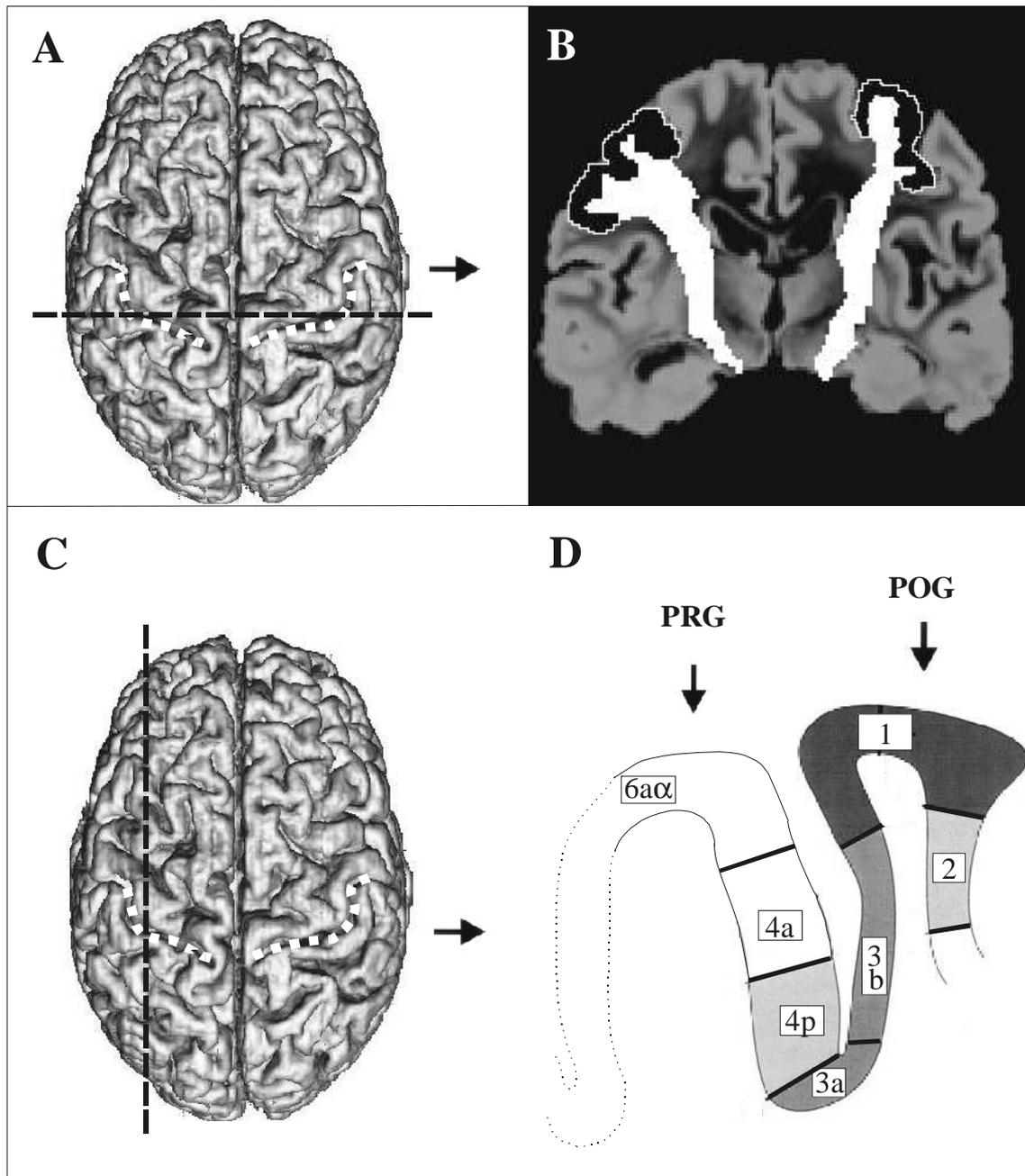


Abb. 15 Parzellierung von BA 4 (A-D) und PRPT (A, B). **(A)** Rekonstruiertes 3-D MR Referenzgehirn in der Aufsicht von oben (weisse Strichelung, Sulcus centralis). Die coronare Schnittebene ist eingezeichnet (schwarze Strichelung). **(B)** Histologisches Bild in coronarer Schnittebene mit schematischer Überlagerung und Markierung von BA 4 (schwarz) und PRPT (weiss). Für jedes postmortem Gehirn wurde BA 4 auf den Schnitten mit Zellfärbung (Cytoarchitektur) und PRPT auf den Schnitten mit Faserbahnfärbung (Myeloarchitektur) in dieser Art markiert und digitalisiert. Der jeweils resultierende 3-D Bilddatensatz ist die Grundlage um BA 4 und PRPT zu rekonstruieren und um die respektiven Volumina an das 3-D Referenzgehirn der "European Computerized Human Brain Database (ECHBD)" anzupassen. **(C)** Rekonstruiertes 3-D MR Referenzgehirn in der Aufsicht von oben (weisse Strichelung, Sulcus centralis). Die sagittale Schnitttrichtung ist eingezeichnet (schwarze Strichelung). **(D)** Sagittaler Schnitt durch die prä- und postcentralen Gyri mit schematischer Darstellung (modifiziert nach Geyer et al., 1997) der bekannten anterior-posterioren Topographie motorischer und sensomotorischer Areale.

Zur **räumlichen Normalisierung** wurde jedes einzelne rekonstruierte histologische Volumen (mit den volumetrischen Repräsentationen von BA 4 ($n = 10$) und PRPT ($n = 10$)) anschliessend an das Referenzgehirn des computerisierten Hirnatlas angepasst und im stereotaktischen Raum des Talairach Atlas ausgerichtet (Roland *et al.*, 1994). Dazu wurde ein neuer Algorithmus verwendet der auf einer erweiterten Theorie zur Hauptachsentransformation (Schormann *et al.*, 1997) und einem schnellen automatisierten Mehrgitter-Verfahren („fast automated multiresolution full-multigrid“) mit mehreren Auflösungsstufen bezüglich der Volumina und dem mathematischen Modell des Mehrgitter-Verfahrens basiert (Schormann und Zilles, 1997, 1998). Die hervorragende Eignung dieser Methoden für die cyto- und myeloarchitektonische Hirnkartierung ist mehrfach gezeigt worden (Geyer *et al.*, 1996, 1999, 2000a; Schormann und Zilles, 1997, 1998; Amunts *et al.*, 1996, 1999, 2000; Bürgel *et al.*, 1997, 1999; Rademacher *et al.*, 2001a).

Um die räumliche Variabilität von BA 4 und PRPT zu analysieren wurden **P-Karten** erstellt, indem BA 4 und PRPT aus allen normalisierten Gehirnen im Referenzgehirn übereinandergelagert wurden (Schormann und Zilles, 1997, 1998). Für jedes Voxel dieser Karten kodiert jeweils ein Grauwert die Zahl der Gehirne, die eine Repräsentation von BA 4 oder PRPT genau in diesem speziellen Voxel haben. Die stereotaktische Ausdehnung von BA 4 und PRPT in der sagittalen, coronaren, und axialen Ebene wurden ausserdem in Talairach Koordinaten berechnet. Diese topographischen Daten können direkt mit den Abbildungen des Talairach Atlas (Talairach und Tournoux, 1988) oder mit Struktur-Funktion Untersuchungen aus der Literatur verglichen werden. Das Format entspricht dem bisheriger Publikationen (Kap. 2.1.3, *Abb. 10* und *11*; Kap. 2.1.5, *Abb. 13*). Ursprungspunkte und Achsenomenklatur des Talairach Atlas wurden bereits in Kap. 2.1.1, *Abb. 5*, besprochen. Die maximale Ausdehnung im stereotaktischen Raum wurde, separat für beide Hemisphären, mit Hilfe der so genannten „bounding box“ (Penhune *et al.*, 1996) definiert, welche jeweils das totale Volumen von BA 4 bzw. PRPT aus allen 10 Gehirnen enthält.

3.1.4 Architektonische Volumetrie der sensomotorischen Areale

Die Definition der arealen Grenzen ist ein wichtiger Teil der architektonischen Volumetrie und wurde in Kap. 3.1.2 dargestellt. Nach der Digitalisierung aller Grenzen wurden die histologisch (cyto- bzw. myeloarchitektonisch) abgegrenzten Volumina aus jedem einzelnen Gehirn (vor der Transformation und Anpassung ans Referenzgehirn; s. oben) zur Berechnung der architektonischen Volumina von BA 4 und PRPT benutzt, gemäss der Formel: Volumen der Struktur (V) = $N \times A$, wobei N die Zahl der Voxel ist, die BA 4 oder PRPT repräsentieren; und A das Volumen eines Voxels im histologischen Volumen (mm^3) ist (Bildverarbeitungs-Software KS 400; Zeiss, Germany). Mit derselben Methode wurden die Volumina von BA 4a, 4p, Area 6 α , 3a, 3b, 1, und 2 bestimmt. Die zugrundeliegenden cytoarchitektonischen Abgrenzungen wurden von Geyer et al. (1996; 2000a) mit Hilfe der GLI-Methode durchgeführt. Eine Ausnahme stellen Vogt's Area 6 α und BA 2 dar, die nicht individuell abgegrenzt wurden sondern als das „Restvolumen“ des PRG bzw. POG nach Abzug der bereits identifizierten Areale definiert wurden ($\text{Area } 6\alpha_{\text{Vol}} = \text{PRG}_{\text{Vol}} - \text{BA } 4_{\text{Vol}} - \text{BA } 3a_{\text{Vol}}$; $\text{BA } 2_{\text{Vol}} = \text{POG}_{\text{Vol}} - \text{BA } 3a_{\text{Vol}} - \text{BA } 3b_{\text{Vol}} - \text{BA } 1_{\text{Vol}}$).

Interhemisphärische Asymmetrie der cyto- bzw. myeloarchitektonischen Areale wurde definiert als jede Seitendifferenz, die grösser als 10 % ist. Ihr Ausmass wurde als *Asymmetrie-Index* der „region-of-interest“ $\delta\text{ROI} = (V_R - V_L)/(0.5 \times (V_R + V_L))$ berechnet, wobei V_R und V_L die Volumina der einzelnen Strukturen in der rechten bzw. linken Hemisphäre reflektieren (Galaburda et al., 1987). *Negative* Werte von δROI reflektieren Asymmetrien zur linken Seite, *positive* Werte solche zur rechten Seite. Die architektonischen Areale wurden demnach als asymmetrisch angesehen, wenn $|\delta\text{ROI}| > 0.10$ war.

Das **prozentuale Verhältnis** der primär motorischen Areale zu PRG und der primär somatosensorischen Areale zu POG wurde volumetrisch bestimmt, ebenso die prozentuale architektonische Zusammensetzung von HAK und HOK. Die makroskopische Definition der Grenzen von PRG, POG, HAK und HOK ist in Kap. 3.2.2 beschrieben. Aus dem auditorischen Cortex ist bekannt, dass *kein* konstantes Verhältnis zwischen cytoarchitektonisch definierten Arealen und makroskopisch definierten Gyri vorausgesetzt werden kann (Morosan et al., 2001; Rademacher et al., 2001a).

3.2 *In vivo* Magnetresonanztomographie

3.2.1 Probanden

Kernspintomographische 3-D Datensätze von 31 gesunden männlichen Probanden wurden untersucht. Alle durchgeführten Untersuchungen entsprachen den von der Universität Düsseldorf vorgegebenen ethischen Grundsätzen und Richtlinien. Alle Probanden waren Rechtshänder (Durchschnittsalter: 36 Jahre). Die Handpräferenz wurde mit der Frage nach der Schreibhand im Sinne einer kategorischen Festlegung bestimmt. Dies ist der wesentlichste und reliabelste einzelne Parameter zur Differenzierung von Links- und Rechtshändern (Peters, 1995) und entspricht dem Vorgehen der bisher wichtigsten Populationsstudie (Gilbert und Wysocki, 1992), auf deren Grundlage Aussagen zur Händigkeitverteilung in der Bevölkerung erst möglich sind. Damit wird das Problem variabler Befunde zur Prävalenz von Rechtshändigkeit in der Bevölkerung bei Einbeziehung zusätzlicher Untersuchungsprotokolle (Fragenkataloge oder motorische Funktionstests) berücksichtigt (s. Kap. 2.2.3).

3.2.2 MR Volumetrie von Gyrus praecentralis, Gyrus postcentralis und Handareal

Grundlage für die MR Volumetrie waren *in vivo* Bildserien einer T1-gewichteten 3-D FLASH (fast low angle shot) Gradientenecho-MR Sequenz (Siemens Magnetom 1.5T), die für alle Probanden zur Verfügung standen und für MR morphometrische Untersuchungen etabliert sind (Steinmetz et al., 1989b, 1990, 1995; Rademacher et al., 1992; Filipek et al., 1994; Caviness et al., 1996; Kennedy et al., 1998). Die technischen Werte waren für alle MR Untersuchungen gleich mit 40-Grad flip-Winkel, 40-msec Repetitionszeit, 5-msec Echozeit, 1 Exzitation, 25-cm Gesichtsfeld, 15 cm Dicke des angeregten Volumens, 128 Partitionen, und einer 256 x 256 Bildmatrix. Die resultierende Voxelgrösse betrug 1 x 1 x 1.17 mm. Diese T1-gewichtete MR Sequenz bietet sehr gute Kontraste zwischen grauer und weisser Hirnsubstanz. Die hier verwendete MR Morphometrie wurde in mehreren vorausgehenden Studien an post mortem Gehirnen (Steinmetz et al., 1989b) und Phantomen (Filipek et al., 1989, 1990) bezüglich ihrer Validität und an *in vivo* Serien bezüglich ihrer Reliabilität (Caviness et al., 1996; Kennedy et al., 1998) ausführlich untersucht und dokumentiert. Die messmethodisch bedingte Variabilität (ca. 10 %) ist dabei umso grösser, je kleiner die Objektgrösse, je unregelmässiger die Objektoberfläche, je paralleler die Messebene zur Objektebene, und je dicker die MR Schichtdicke sind. Deswegen wurden die aktuellen Messungen auf hochauflösenden MR Schichten und möglichst orthogonal zur Objektebene durchgeführt. Die morphometrische

Analyse erfolgte mit Hilfe einer speziellen Bildverarbeitungs-Software mit interaktivem Voxel-Malprogramm (KS 400; Zeiss, Germany).

Die Definition makroanatomischer gyraler und sulcaler Strukturen erscheint trivial gegenüber dem Problem der architektonischen Parzellierung. Die morphometrische Literatur belegt aber, dass entgegen dieser Annahme häufig relevante Diskrepanzen zwischen verschiedenen Studien bestehen, die zum Teil auf ungenaue Beschreibungen der regionalen Grenzen zurückzuführen sind (Steinmetz et al., 1989b; Leonard et al., 1998; Westbury et al., 1999). Es folgt daher die explizite Beschreibung der Identifizierung und der Bestimmung von Grenzen für die untersuchten Gyri der Centralregion. Die Messungen wurden nach folgendem Schema stereotyp durchgeführt: In cinematographischer Darstellung (KS 400; Zeiss, Germany) wurde zunächst die individuelle MR Sulcustopographie (i.e. S. praecentralis, S. centralis, S. postcentralis) und MR Gyrustopographie (i.e., PRG, POG, HAK, HOK) der Centralregion mit Hilfe etablierter Kriterien qualitativ erfasst. Dazu wurden, von dorsal her kommend, zunächst die axialen MR Schichten nach bestimmten makroskopischen Charakteristika hin abgesucht. Sie betreffen **(i)** die enge topographische Beziehung zwischen Sulcus frontalis inferior und Sulcus praecentralis mit vertikaler Ausrichtung (Kap. 4.2.1, *Abb. 30-32*), **(ii)** den parallelen Verlauf der centralen drei Sulci in medio-lateraler Richtung vom interhemisphärischen Spalt zur Sylvischen Fissur (*Abb. 16*), **(iii)** die typischen „knieförmigen“ nach posterior konvexen Windungsmuster von PRG und POG (*Abb. 17*) und **(iv)** die charakteristische Umfassung von HAK durch HOK (Kap. 4.2.1, *Abb. 32*). Detaillierte morphologische Beschreibungen dazu finden sich in vorausgegangenen Publikationen (Rademacher et al., 1992; Caviness et al., 1996; White et al., 1997b; Yousry et al., 1997; Kennedy et al., 1998; Crespo-Facorro et al., 1999). Die Resultate wurden mit Hilfe rekonstruierter sagittaler MR Schichten kontrolliert (Steinmetz et al., 1989a), wobei in dieser Orientierung die mediale Grenze am Sulcus cinguli und die laterale Grenze an der Sylvischen Fissur besonders gut beurteilbar sind. Die coronare Ebene, die die Centralregion vor allem tangential schneidet, bietet die schlechtesten Voraussetzungen für eine sichere Identifizierung und Volumetrie von PRG, POG, HAK und HOK. Dieser Vergleich von MR Schichten in unterschiedlicher multiaxialer Raumorientierung erleichtert die Identifizierung der Regionen (s. Rademacher et al., 1992), vor allem unter Verwendung computerisierter Visualisierungstechnik (Octane, Silicon Graphics, SGI und AVS Visualization Tools).

Nach der deskriptiven Zuordnung spezifischer Gyri und Sulci wurde auf jedem axialen MR Schnitt die enthaltene „region of interest“, i.e. corticale Fläche von PRG, POG, HAK und HOK, mit dem Cursor manuell nachgefahren/digitalisiert. Individuelle Grauwert-basierte Histogramme unterstützten die Festlegung der Grenze zwischen grauer und weisser Substanz (Filipek et al., 1989; Rademacher et al., 1992; hier: KS 400, Zeiss). Alle Flächenmessungen wurden automatisch summiert und mit der Schichtdicke multipliziert. Es resultiert das corticale Volumen der Zielregionen, das auch die intrasulcalen Teile der morphometrierten Gyri einschliesst. Die als Grenzen benutzten gyralen und sulcalen Landmarken mussten das Kriterium erfüllen, in allen Gehirnen nachweisbar zu sein. Die entsprechenden Daten stammen aus dem Atlas von Ono et al. (1990). Den hier durchgeführten MR Messungen liegen im einzelnen folgende Definitionen spezifischer Grenzen zugrunde, die zuvor an einer separaten Serie von zehn post mortem Gehirnen (Kap. 3.1.1) makroskopisch abgeleitet wurden: **PRG** liegt zwischen Sulcus praecentralis (anteriore Grenze) und Sulcus centralis (posteriore Grenze) und nimmt einen schräg nach rostral gerichteten Lauf, vom Sulcus cinguli in der Tiefe der interhemisphärischen Fissur (mediale Grenze) zum Ramus horizontalis der Sylvischen Fissur (laterale Grenze). Auf dem medial gelegenen Teil (Paracentralläppchen), anterior des aufsteigenden Endes des Sulcus cinguli, wurde die gedachte mediale Verlängerung des Sulcus praecentralis als anteriore Grenze und die des Sulcus centralis als posteriore Grenze markiert. Diese Verwendung von Hilfslinien ist Teil der von Rademacher et al. (1992), Caviness et al. (1996) und Kennedy et al. (1998) beschriebenen Methodik (Kap. 2.1.1, *Abb. 6*) und ist darauf zurückzuführen, dass nicht überall im Cortex primäre Sulci zur Definition von Grenzen vorliegen. **POG** wurde auf denselben axialen Schichten wie PRG als der direkt hinter PRG liegende, parallel verlaufende, Gyrus zwischen Sulcus centralis (anteriore Grenze) und Sulcus postcentralis (posteriore Grenze) identifiziert. Die mediale Grenze wird vom posterior aufsteigenden Sulcus cinguli definiert, die (gedachte) mediale Verlängerung des Sulcus centralis ist die anteriore Grenze. Der Ramus horizontalis der Sylvischen Fissur ist die laterale Grenze. Die Identifizierung und Markierung von PRG und POG ist in Anlehnung an die Methode von Crespo-Facorro et al. (1999) in *Abb. 16* dokumentiert. Die Definition von HAK und HOK zeigt *Abb. 17*.

Für das strukturelle „Korrelat“ des motorischen Handareals war die anatomische Beschreibung von **HAK** durch Yousry et al. (1997) Grundlage für die aktuelle Definition. Die Begrenzung von HAK ist am besten in der axialen Ebene durchzuführen, wo HAK sich als posterior

konvexer transverser Gyrus auf der Oberfläche von PRG in der Tiefe des Sulcus postcentralis darstellt. Wichtigstes Erkennungsmerkmal ist seine charakteristische Form die in dieser Ebene an ein Omega (90 %) oder seltener an ein Epsilon (10 %) erinnert und auf eine (i.e., Omega) bzw. zwei (i.e., Epsilon) intrasulcale Querwindungen zurückzuführen ist (s. Kap. 2.1.4, *Abb. 12*). Nicht weniger charakteristisch ist seine Form in der sagittalen Ebene, die einem nach posterior gerichteten Haken ähnlich sieht (s. *Abb. 12*). In medio-lateraler Richtung liegt HAK auf der Höhe des Sulcus frontalis superior. Die mediale Grenze von HAK liegt an der Stelle, an der seine konvexe Form in Richtung medialem Teil des Sulcus centralis verschwindet (medialer „Fuss“ des Omegas/Epsilons), die laterale Grenze liegt dort, wo seine konvexe Form in Richtung lateralem Teil des Sulcus centralis verschwindet (lateraler „Fuss“ des Omegas/Epsilons). Dorsale und ventrale Grenzen werden ebenso durch das Verschwinden der konvexen Windung in der „planen“ Grenzfläche des Sulcus centralis charakterisiert (Kap. 4.2.1, *Abb. 30-32*). Intrasulcale Querwindungen die lateral von HAK im Bereich des Sulcus frontalis inferior lokalisiert sind wurden nicht zu HAK gerechnet. **HOK** wurde als HAK konkav von posterior her umfassende „Hohlkehle“ definiert. Analog kann man die Form auf axialen Schichten als gespreizten „Omega“-Typ oder „Epsilon“-Typ beschreiben, weil bei ähnlicher Form der Abstand zwischen beiden äusseren Schenkeln grösser ist, als bei HAK. Die medialen und lateralen Grenzen auf einzelnen Schnitten sind dabei wie für HAK an dem Punkt definiert, an dem die gewölbte Windung im medio-lateralen Verlauf des Sulcus centralis (hier: Vorderwand des POG) verschwindet. Die dorso-ventrale Grenze liegt jeweils auf der axialen Schicht, auf der man HOK noch als individuelle Windung erkennen kann, während auf der nächsten Schicht (ausserhalb von HOK) dann nur noch POG vorliegt.

3.2.3 MR Segmentierung der Pyramidenbahn

Grundlage für die corticale MR Volumetrie waren *in vivo* Bildserien einer T1-gewichteten 3-D FLASH (fast low angle shot) Gradientenecho-MR Sequenz (Siemens Magnetom 1.5T). Diese T1-gewichtete MR Sequenz bietet sehr gute Kontraste zwischen grauer und weisser Hirnsubstanz, erlaubt aber keine direkte Identifizierung und Volumetrie der Pyramidenbahn. Analog zu der Annahme von Meyer et al. (1999) und Makris et al. (1999) kann man aber spekulieren, dass die Faserbahnen der weissen Substanz durch ihre Beziehungen zu cerebralem Cortex und subcorticalen Kerngebieten auf T1-gewichteten MR Schichten indirekt charakterisierbar und parzellierbar sind. Anatomische Untersuchungen stützen die Hypothese, dass potentielle MR sichtbare Landmarken wie PRG (dorsal), posteriore Capsula interna

(ventral), Corpus callosum, lateraler Ventrikel, Thalamus (medial der Pyramidenbahn), sowie Insula und Putamen (lateral der Pyramidenbahn) enge und möglicherweise konstante topographische Beziehungen zum deszendierenden PRPT haben (Ebeling und Reulen, 1992). Unter dieser Annahme (und im Sinne einer Machbarkeitsuntersuchung) wurde PRPT in T1-gewichteten 3-D MR Sequenzen von drei Probanden (aus der Gruppe wie in Kap. 3.2.1 beschrieben; identische technische MR Werte) aufgrund *Landmarken*-basierter Regeln identifiziert und markiert. Dazu wurde die weisse Substanz zwischen PRG und posteriorer Capsula interna auf coronaren MR Schichten mit dem Cursor (KS 400, Zeiss) so umfahren, dass der Fundus des Sulcus praecentralis auf kürzestem Weg mit dem dorso-medialen Capselrand (mediale Grenze) und der Fundus des Sulcus centralis auf kürzestem Weg mit dem dorso-lateralen Capselrand (laterale Grenze) verbunden wird. Der Cortexrand von PRG markiert die dorsale Grenze, die Basis der posterioren Capsula interna die ventrale Grenze. Aus diesen kontinuierlich segmentierten Flächen in der weissen Substanz wurde für jedes einzelne Gehirn das entsprechende Volumen für MR PRPT rekonstruiert und auf das ECHBD Referenzgehirn projiziert. Die auf diese Weise berechnete P-Karte für MR PRPT (aus drei Gehirnen) wurde anschliessend mit der myeloarchitektonischen P-Karte für PRPT und PRPT im Talairach Atlas (beide *Koordinaten*-basiert) verglichen, um die Genauigkeit der Landmarken-basierten Methode zu beschreiben.

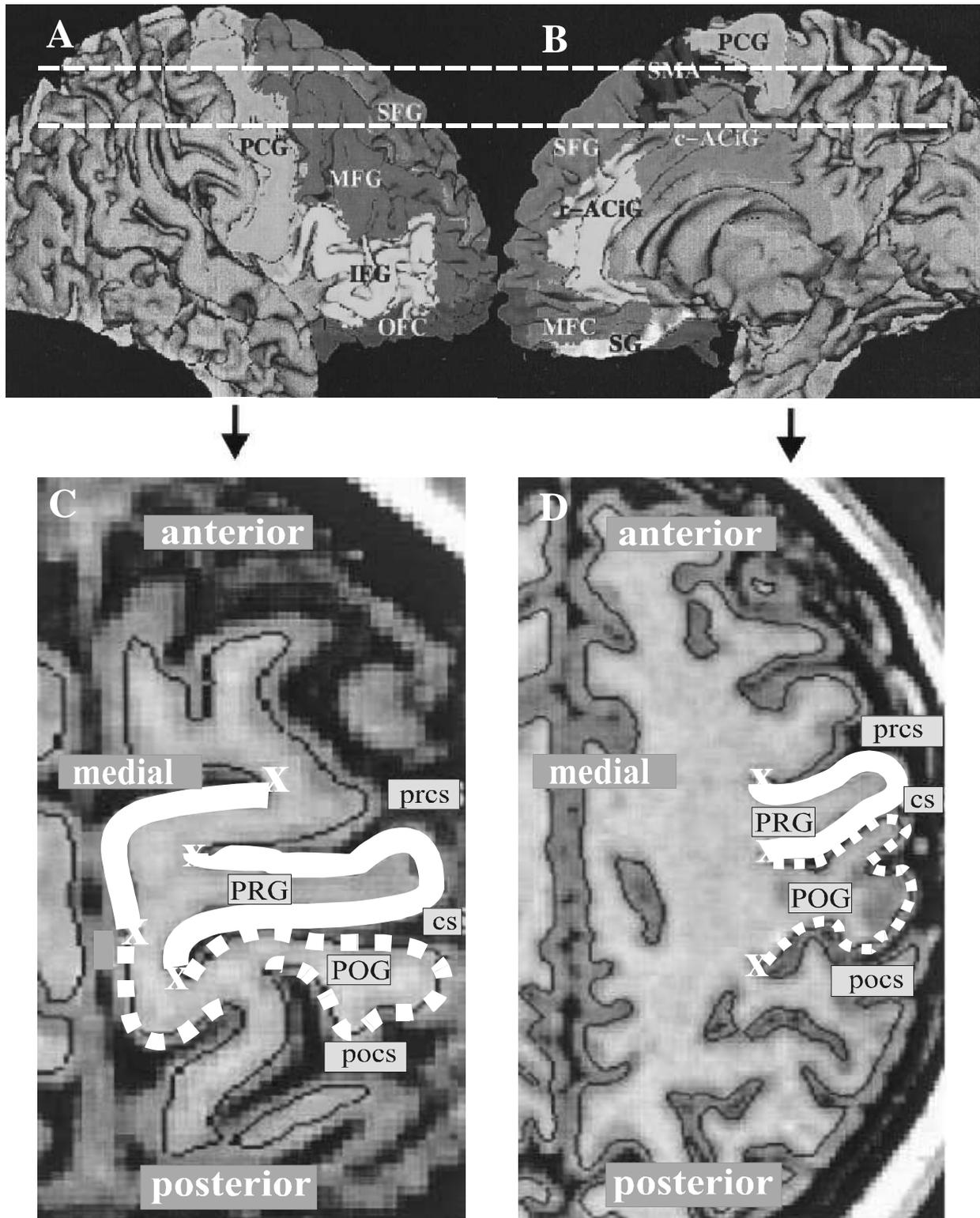


Abb. 16 Parzellierung und Volumetrie der Gyri prä- und postcentrales nach der MR Methode Crespo-Facorro et al. (1999). Die laterale (A) und mediale (B) Hemisphärenansicht zeigen die am makroskopischen Relief der Gyri und Sulci orientierte Parzellierung des Frontallappens inkl. PRG (i.e., PCG). Die gestrichelte Linien (weiss) zeigen die axialen Schnitte an, aus denen sich die im unteren Teil der Abbildung gezeigten Schichten ergeben (C, dorsal; D, ventral). In diesen axialen Schichten ist die Lokalisation von PRG (weisse Linie, durchgehend) und POG (weisse Linie, gepunktet) markiert, wobei "x" die Grenzen am tiefsten Punkt der Sulci definiert. PRG, Gyrus präcentralis; POG, Gyrus postcentralis; cs, Sulcus centralis; pocs, Sulcus postcentralis; prcs, Sulcus präcentralis.

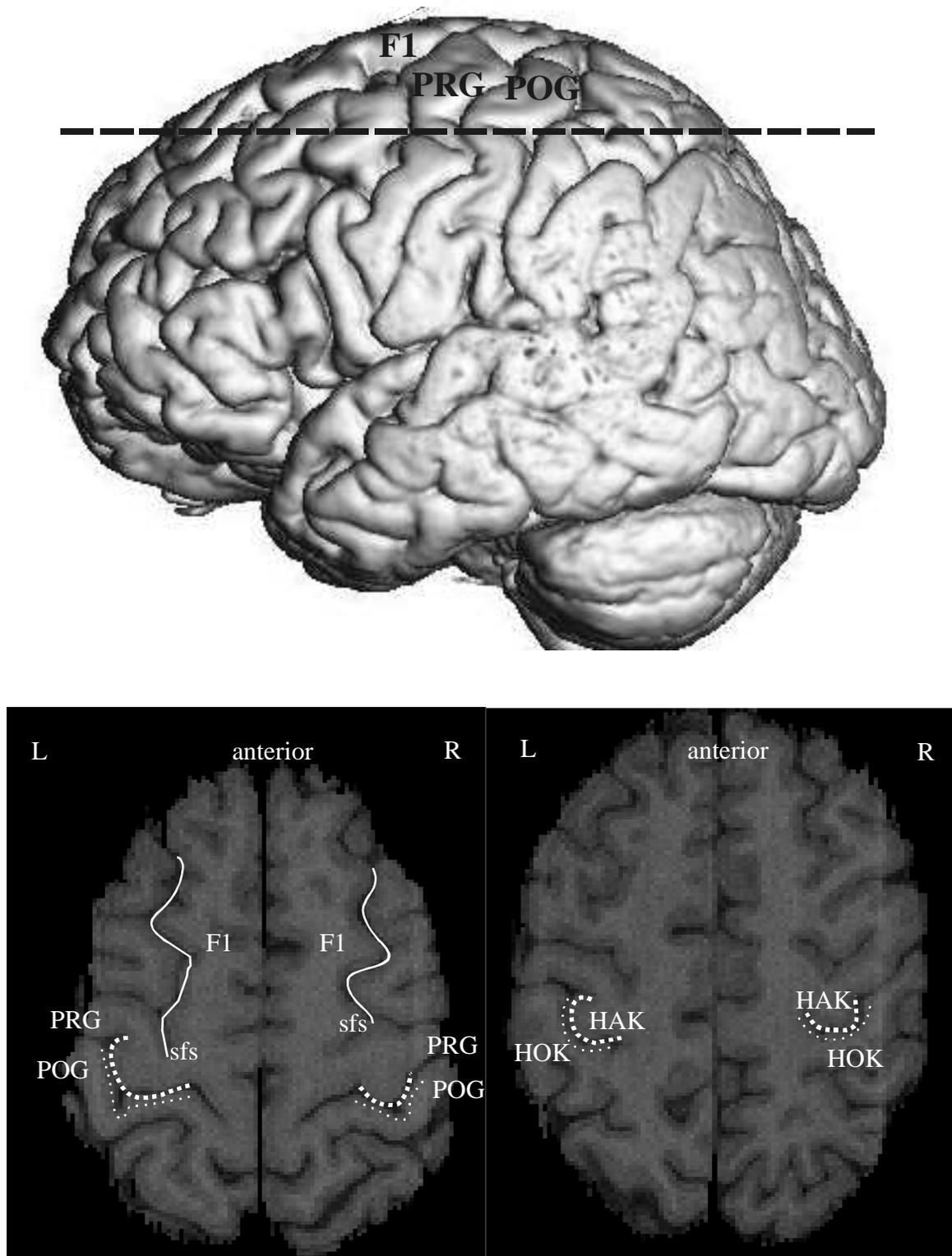


Abb. 17 MR Makroanatomie der prä- und postcentralen Gyri in axialen Schichten. **Oben** ist eine 3-D-Oberflächenrekonstruktion eines MR-Gehirns in der Lateralansicht abgebildet. Der schwarze Strich zeigt exemplarisch die axiale Schichtorientierung. **Unten** sind zwei axiale MR-Schichten aus zwei *in vivo* Gehirnen abgebildet. F1, Gyrus frontalis superior; PRG, Gyrus präcentralis; POG, Gyrus postcentralis. Fett punktierte weisse Linien umfassen den nach posterior konvexen Verlauf des motorischen "handknob" (HAK) an der Rückseite des PRG. In beiden Gehirnen findet sich nur ein HAK vom "Omega"-Typ (Yousry et al., 1997). HOK (fein punktiert) umfasst HAK hohlkehlenförmig und repräsentiert die somatosensorische Handregion. Der Sulcus frontalis superior (sfs; weisse Linie) steht posterior in enger räumlicher Beziehung zu HAK.

3.3 Statistik

Mit den volumetrischen post mortem **cyto- und myeloarchitektonischen Daten** wurden folgende statistische Berechnungen durchgeführt: **(i)** Für BA 4 und PRPT wurden die Volumina zwischen den Strukturen (BA 4, PRPT) und zwischen den Hemisphären (links, rechts) verglichen (zweiseitige ANOVA mit Messwertwiederholung; $\alpha = 0.05$). Die Beziehung zwischen den Volumina von BA 4 und PRPT wurde durch Berechnung der Korrelationskoeffizienten nach Pearson getestet. **(ii)** Die Beziehung zwischen den prae- (Area 6a α , BA 4a, 4p) und postcentralen (BA 3a, 3b, 1, 2) architektonischen Arealen wurde, für linke und rechte Hemisphäre getrennt, mit Hilfe einer kanonischen Korrelationsanalyse auf Signifikanzen getestet. **(iii)** Links-Rechts Vergleiche der Volumina von cytoarchitektonischen (Area 6a α , BA 4a, 4p, 3a, 3b, 1, 2) und myeloarchitektonischen (PRPT) Arealen wurden mittels gepaarter t-Teste durchgeführt (linke vs. rechte Hemisphäre; $\alpha = 0.05$). Der Grad der interhemisphärischen volumetrischen Asymmetrie wurde mit dem Koeffizienten $\delta_{\text{Areal}} = (R_{\text{Areal}} - L_{\text{Areal}}) / (0.5 * (R_{\text{Areal}} + L_{\text{Areal}}))$ ausgedrückt (Areal = Volumen des architektonischen Areals). **(iv)** Ausserdem wurde die relative Grösse (in Prozent) der cytoarchitektonischen Areale auf PRG, POG und HAK auf der Grundlage der volumetrischen Daten berechnet. Dieses relative Mass erlaubt den direkten Vergleich mit anderen Datensätzen auch in den Fällen, in denen der Vergleich von Absolutwerten problematisch ist (z.B. zwischen Frauen und Männern) und kann als Grundlage des Tests der Validität Landmarken-basierter Parzellationssysteme dienen.

Mit den volumetrischen *in vivo* **MR Daten** wurden folgende statistische Berechnungen durchgeführt: **(i)** Die Beziehungen der prae- und postcentralen makroanatomischen Regionen (PRG/POG und HAK/HOK) wurden, für linke und rechte Hemisphäre getrennt, mit Hilfe einer kanonischen Korrelationsanalyse auf Signifikanzen getestet. Für den Test einer Korrelation zwischen den Volumina von prae- und postcentralen Regionen wurden Pearson Korrelationskoeffizienten berechnet. **(ii)** Die Links-Rechts interhemisphärischen Asymmetrien der makroanatomischen Regionen (PRG, POG, HAK, HOK), wurden mit gepaarten t-Testen untersucht. Der Grad anatomischer Asymmetrien wurde mit dem Koeffizienten $\delta_{\text{MR Region}} = (R_{\text{MR Region}} - L_{\text{MR Region}}) / (0.5 * (R_{\text{MR Region}} + L_{\text{MR Region}}))$ ausgedrückt (MR Region = Volumen der MR Region). Alle statistischen Analysen wurden mit der Systat für Windows Software (Version 8) durchgeführt.

4 ERGEBNISSE

4.1 Histologie

4.1.1 Probabilitätskarten von Brodmann Area 4 und Pyramidenbahn

Die *Abbildungen 18* und *19* visualisieren die zwei Arten topographischer Daten, die mit der architektonischen Kartierungsmethode gewonnen wurden. In der linken Spalte von *Abb. 18* und *Abb. 19* ist jeweils ein sagittaler (*a*), coronarer (*b*) und axialer (*c*) Schnitt durch das rekonstruierte histologische Volumen eines **einzelnen Gehirnes** abgebildet. Die Ausdehnung von BA 4 in diesem Gehirn ist in *Abb. 18 (a-c)* weiss markiert. Die Ausdehnung von PRPT in demselben Gehirn wurde in *Abb. 19 (a-c)* identifiziert und ist ebenfalls weiss markiert. In der rechten Spalte von *Abb. 18* und *Abb. 19* ist jeweils ein sagittaler (*d*), coronarer (*e*) und axialer (*f*) Schnitt durch das rekonstruierte Volumen des **MR Referenzgehirnes** aus dem ECHBD abgebildet. Auf diese rekonstruierten Volumina ist in *Abb. 18 (d-f)* die P-Karte von BA 4 und in *Abb. 19 (d-f)* die P-Karte von PRPT überlagert worden. Diese P-Karten, die das Prinzip der probabilistischen Kartierung verdeutlichen, basieren auf Daten von fünf Gehirnen und beschreiben, für jede Struktur und jedes Voxel, wieviele Gehirne eine Repräsentation einer bestimmten Struktur (hier: BA 4 und PRPT) in einem spezifischen Voxel haben. Die entsprechenden P-Karten sind grauwertkodiert, wobei schwarz die geringste Überlagerung (i.e., 20 %) und weiss die maximale Überlagerung (i.e., 100 %) angibt.

Zwei Aspekte sind wichtig. Erstens, das sichtbare gyrale Hirnrelief in *Abb. 18 d-f* und *19 d-f* repräsentiert die individuelle Anatomie des ECHBD-Standardgehirns und kann daher nicht zur **Landmarken**-basierten Interpretation der Befunde aus den histologischen Gehirnen ($n = \text{zehn}$) benutzt werden. Zweitens, die Abbildungen können auch nicht **Koordinaten**-basiert ausgewertet werden, weil die entsprechenden Achsen der 3-D Referenzsysteme nicht in diese Abbildungen integriert sind. Das bedeutet, dass diese Art der Visualisierung lediglich als Methode zur Darstellung der Variabilität an sich geeignet ist, dass aber zusätzlich ein *stereotaktisches Referenzsystem* angegeben werden muss, damit die Daten auch zur Hirnkartierung und zum Vergleich mit den Ergebnissen funktioneller Studien ausreichen.

Die an *Abb. 18* und *19* anschliessenden *Abb. 20* (BA 4) und *21* (PRPT) repräsentieren einen solchen **stereotaktischen Atlas** der, auf der Grundlage von zehn Gehirnen, die P-Karten für BA 4 und PRPT in der coronaren Ebene dokumentiert. Diese P-Karten können auch von

anderen Untersuchern direkt zur Lokalisation von BA 4 und PRPT benutzt werden, weil die Schnittebenen in das stereotaktische Koordinatensystem des **Talairach Atlas** übertragen wurden. Die Lokalisation jedes einzelnen Voxels (i.e., Struktur) kann so z.B. mit Daten aus funktionellen Studien, verglichen werden. Im Anschluss an den Atlas zeigt *Abb. 22* einen solchen retrospektiven **Vergleich mit funktionellen Daten** aus der Studie von Fox et al. (2001) und den dort präsentierten „sensomotorischen Homunculi“. Grundlage dieses Vergleichs unterschiedlicher struktureller (*Abb. 22a*) und funktioneller Datensätze (*Abb. 22 b-f*) aus verschiedenen Studien ist die Übertragung/Anpassung der Daten an ein gemeinsames Referenzsystem, das in diesem Fall durch das Talairach Koordinatensystem repräsentiert wird. Alle abgebildeten Hirnkarten sind in derselben coronaren Ebene (hier: $y = -24$) dokumentiert. Übereinstimmungen und Diskrepanzen (z.B. Asymmetrie) der Befunde verdeutlichen die Bedeutung der Kartierung von Struktur und Funktion in einem gemeinsamen architektonisch validierten Referenzsystem (s. Legende, *Abb. 22*).

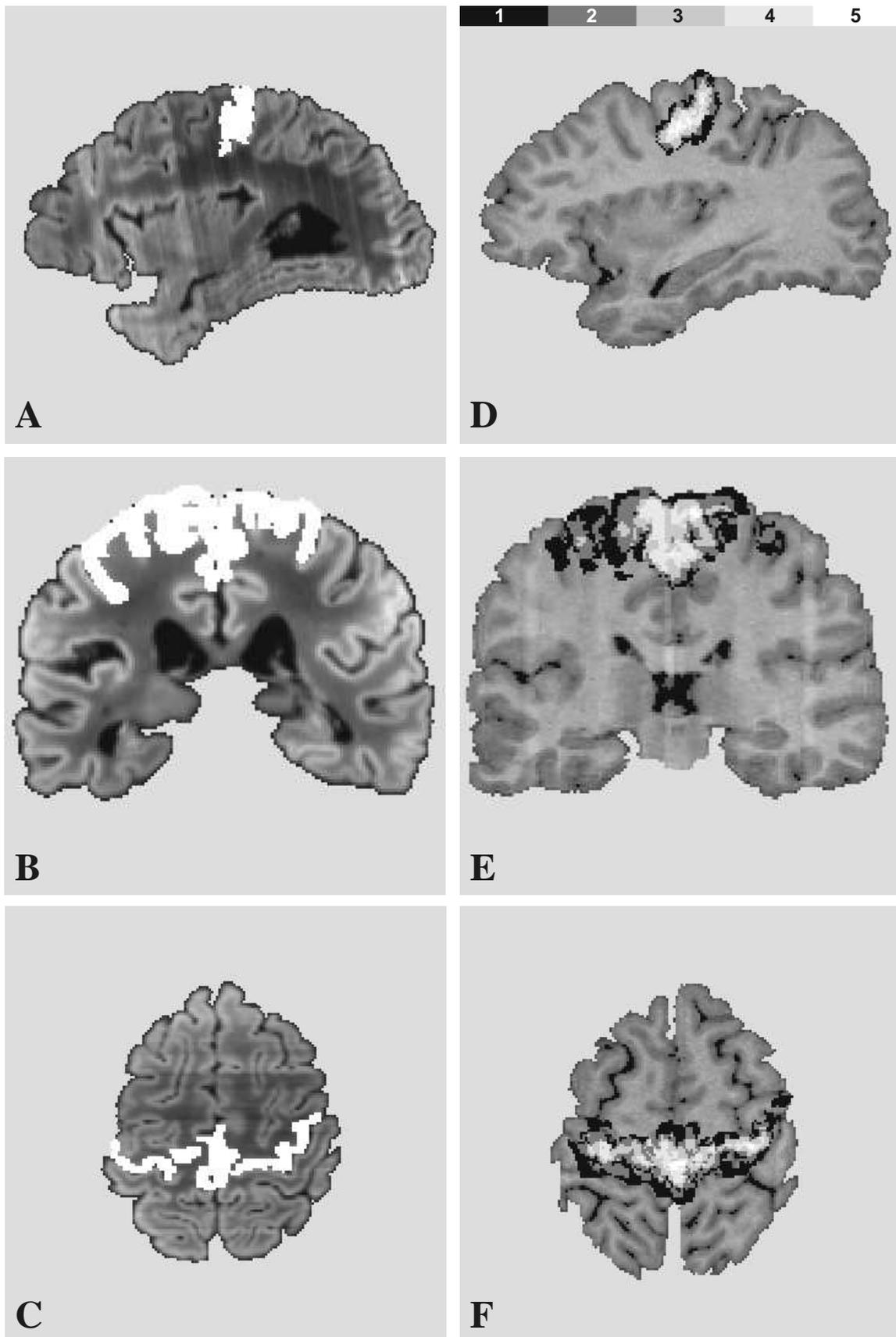


Abb. 18 Topographische Lokalisation mit cytoarchitektonischen Probabilitätskarten. (A-C), BA 4 in drei Standardebenen *eines* individuellen histologischen Gehirns. (D-F), P-Karten für BA 4 aus *zehn* Gehirnen (modifiziert nach Rademacher et al., im Druck).

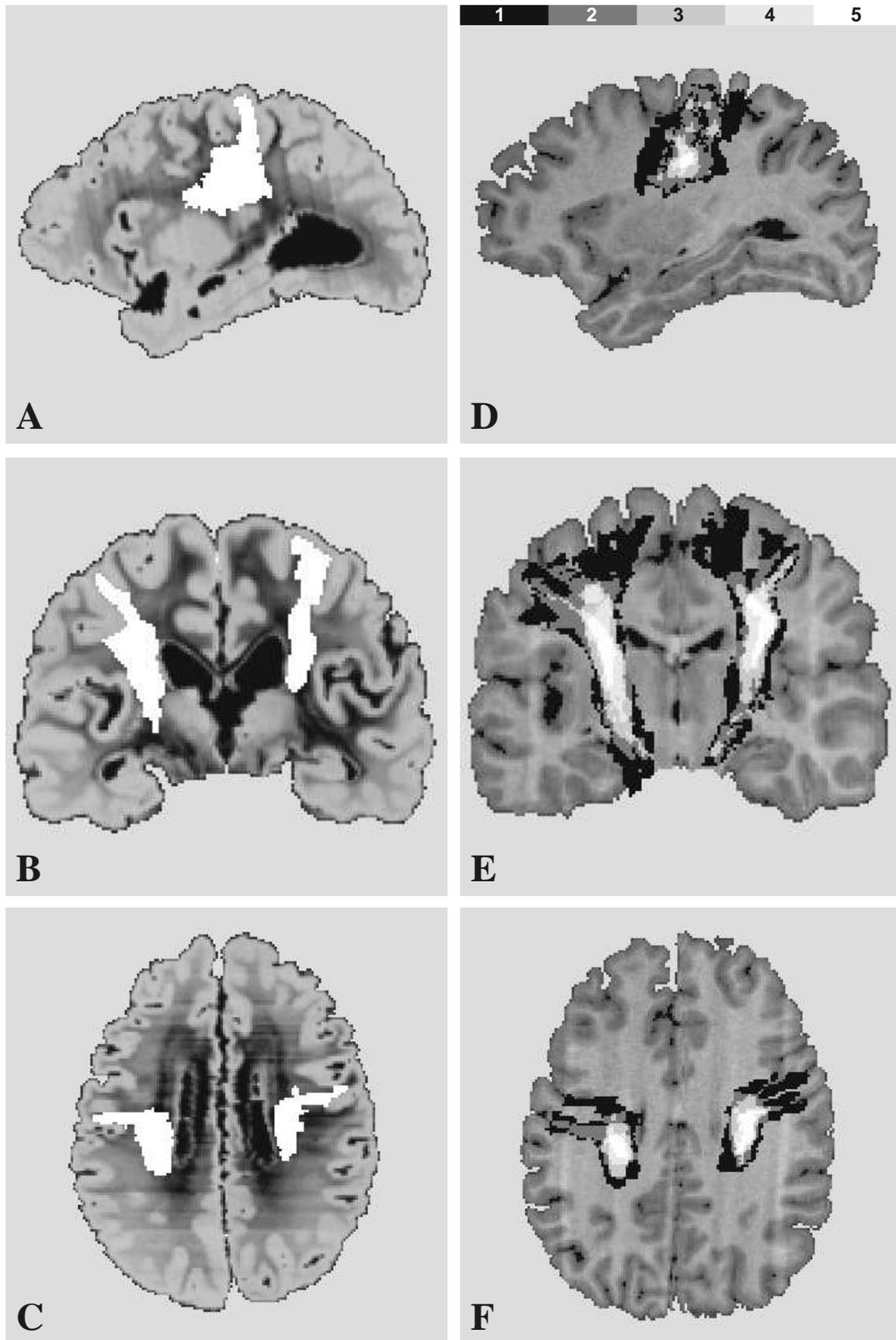


Abb. 19 Topographische Lokalisation mit myeloarchitektonischen Probabilitätskarten. (A-C), PRPT in drei Standardebenen *eines* individuellen histologischen Gehirns. (D-F), P-Karten für PRPT aus *zehn* Gehirnen (modifiziert nach Bürgel, 2000; Rademacher et al., im Druck).

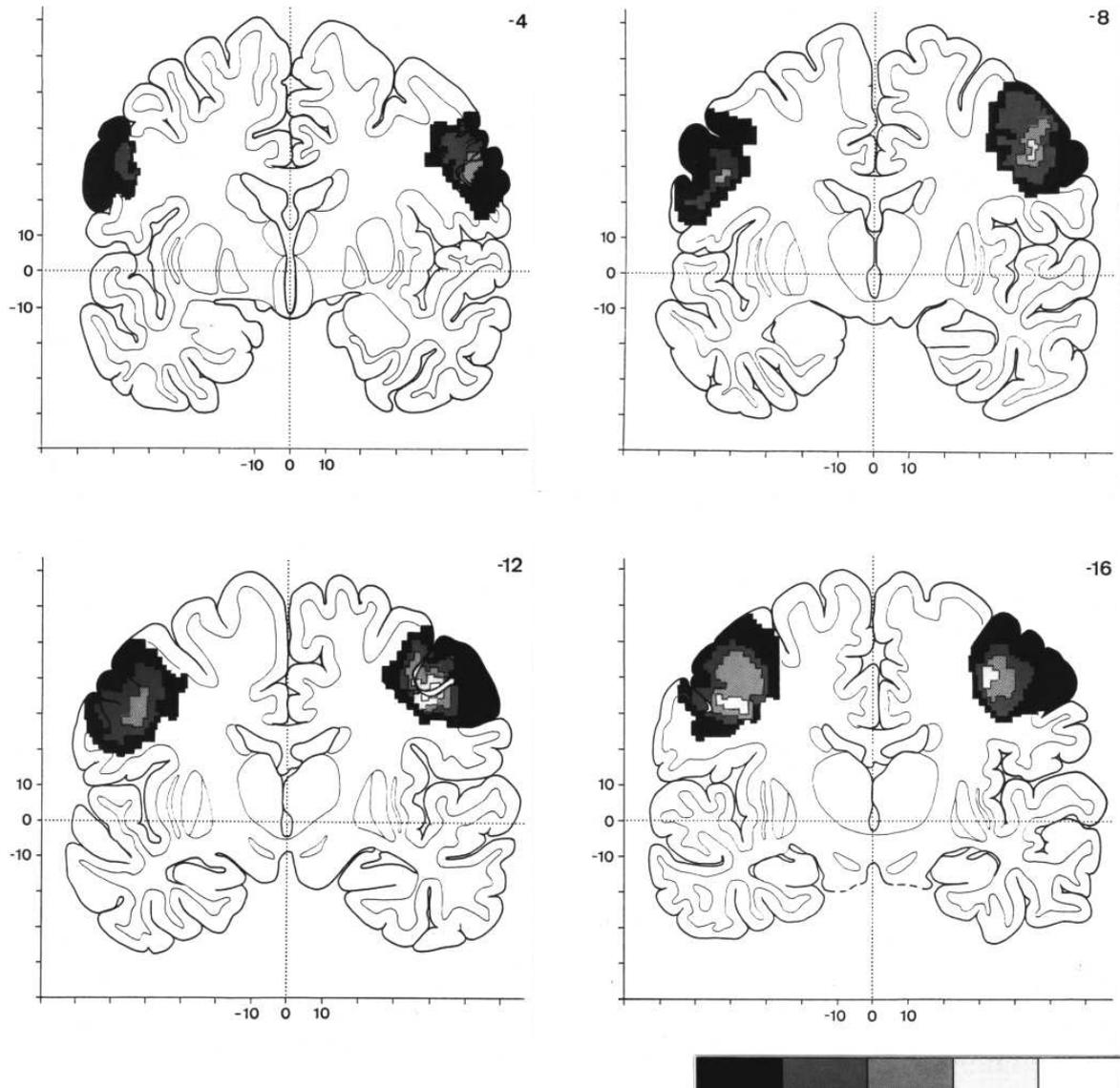


Abb. 20a Atlas mit Probabilitätskarten für BA 4. Auf der Grundlage von zehn cytoarchitektonisch untersuchten postmortem Gehirnen visualisiert der Atlas die Wahrscheinlichkeit, mit der BA 4 in einem bestimmten Voxel des Referenzgehirns lokalisiert ist. Die Grauwerte (Kodierung rechts unten), die die Lokalisation von BA 4 zeigen, kodieren diese Probabilität in 20 % Schritten. Schwarze Kontur, geringster Grad der Überlappung, i.e. 20 % (zwei Gehirne). Die Schichten (z-Separation = 4 mm) entsprechen coronaren Talairach-Schichten $y = -4, -8, -12$ und -16 (Skalierung in mm). Das sulcale Relief ist das des individuellen ECHBD-Referenzgehirns (Die Abbildungen 20a und 20b sind modifiziert nach Rademacher et al., im Druck).

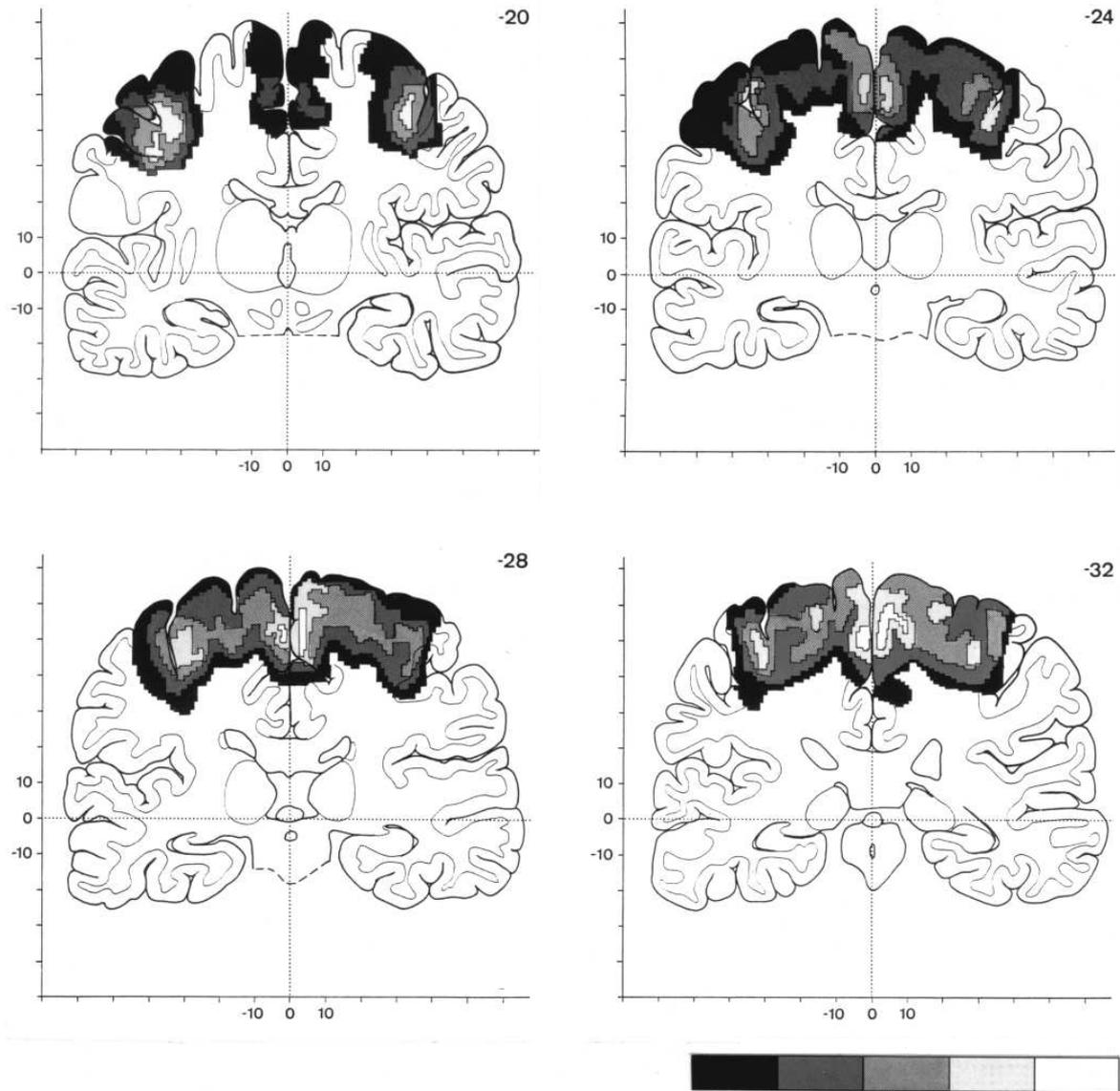


Abb. 20b Atlas mit Probabilitätskarten für BA 4. Auf der Grundlage von zehn cytoarchitektonisch untersuchten postmortem Gehirnen visualisiert der Atlas die Wahrscheinlichkeit, mit der BA 4 in einem bestimmten Voxel lokalisiert ist. Die Grauwertkodierung entspricht der in Abb. 20a. Die Schichten (z -Separation = 4 mm) sind coronare Talairach-Schichten; $y = -20, -24, -28$ und -32 (Skalierung in mm). Gyri und Sulci = Referenzgehirn.

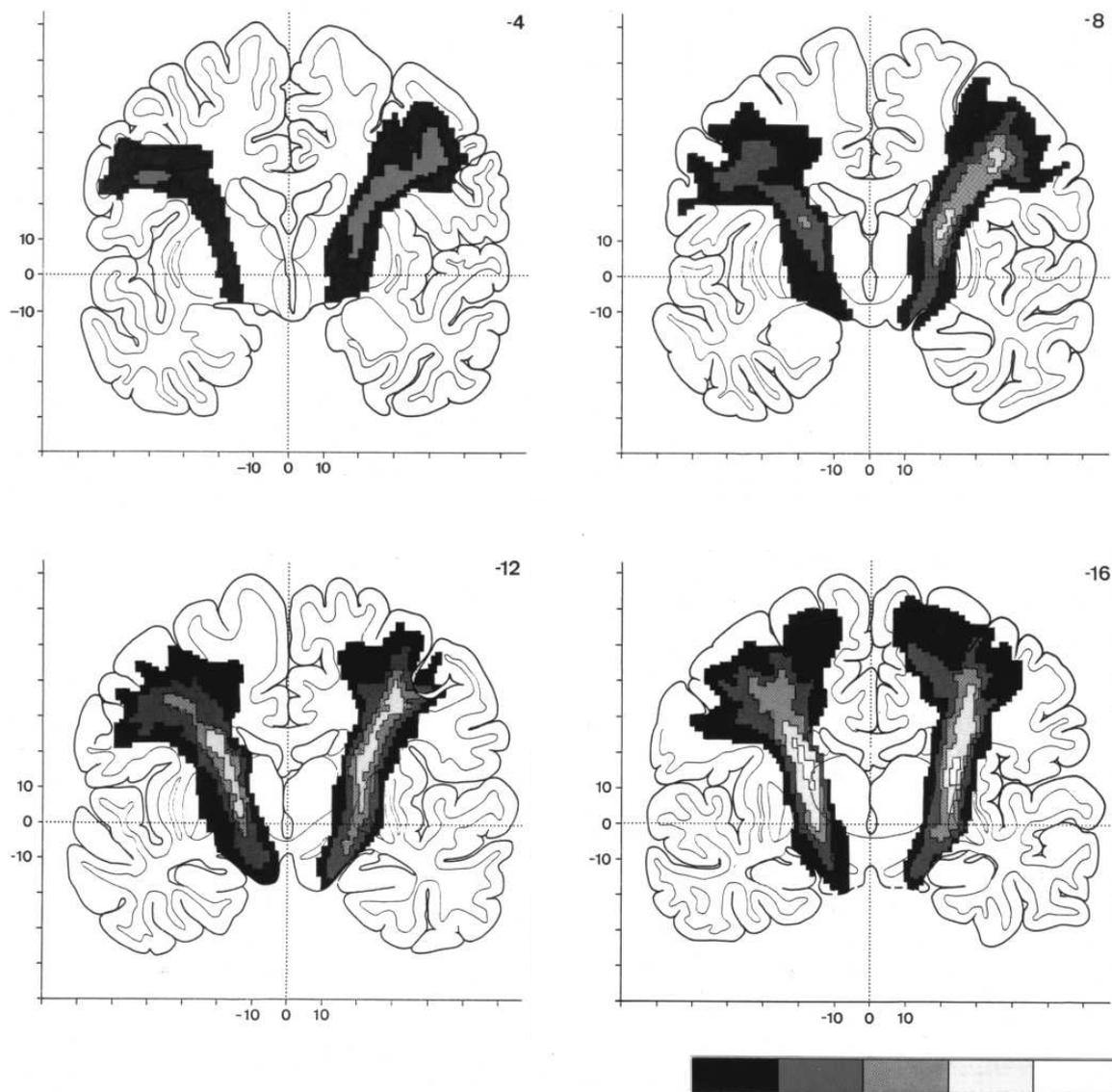


Abb. 21a Atlas mit Probabilitätskarten für PRPT. Auf der Grundlage von zehn myeloarchitektonisch untersuchten postmortem Gehirnen visualisiert der Atlas die Wahrscheinlichkeit, mit der PRPT in einem bestimmten Voxel lokalisiert ist. Die Grauwerte (Kodierung rechts unten), die die Lokalisation von PRPT zeigen, kodieren diese Probabilität in 20 % Schritten. Schwarze Kontur, geringster Grad der Überlappung, i.e. 20 % (zwei Gehirne). Die Schichten entsprechen coronaren Talairach-Schichten $y = -4, -8, -12$ und -16 (Skalierung in mm). (Die Abbildungen 21a und 21b sind modifiziert nach Rademacher et al., im Druck; s. auch Bürgel, 2000).

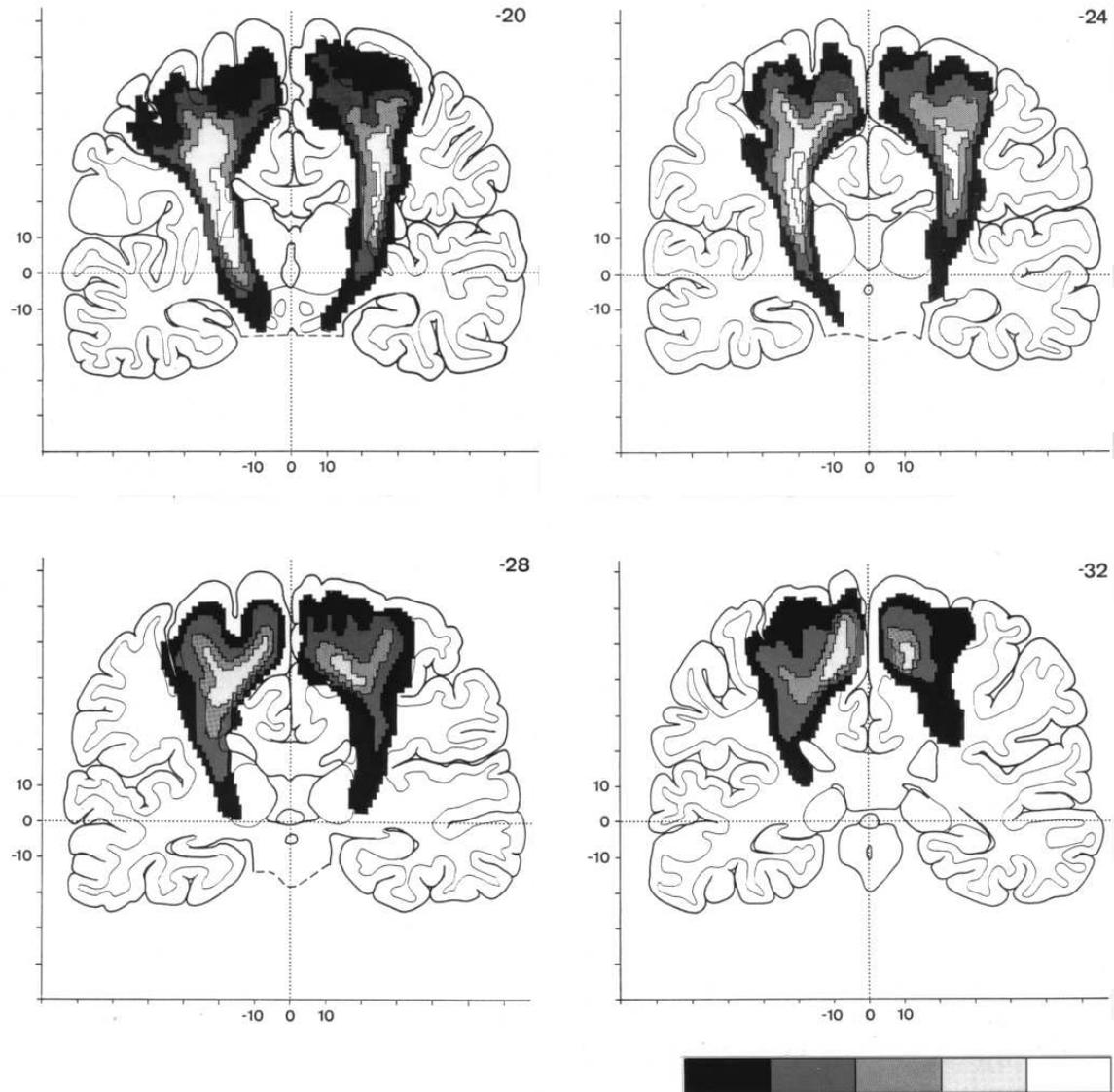


Abb. 21b Atlas mit Probabilitätskarten für PRPT. Auf der Grundlage von zehn myeloarchitektonisch untersuchten postmortem Gehirnen visualisiert der Atlas die Wahrscheinlichkeit, mit der PRPT in einem bestimmten Voxel lokalisiert ist. Die Grauwertkodierung entspricht der in Abb. 21a. Die Schichten (z -Separation = 4 mm) sind coronare Talairach-Schichten; $y = -20, -24, -28$ und -32 (Skalierung in mm). Gyrales Relief = Referenzgehirn.

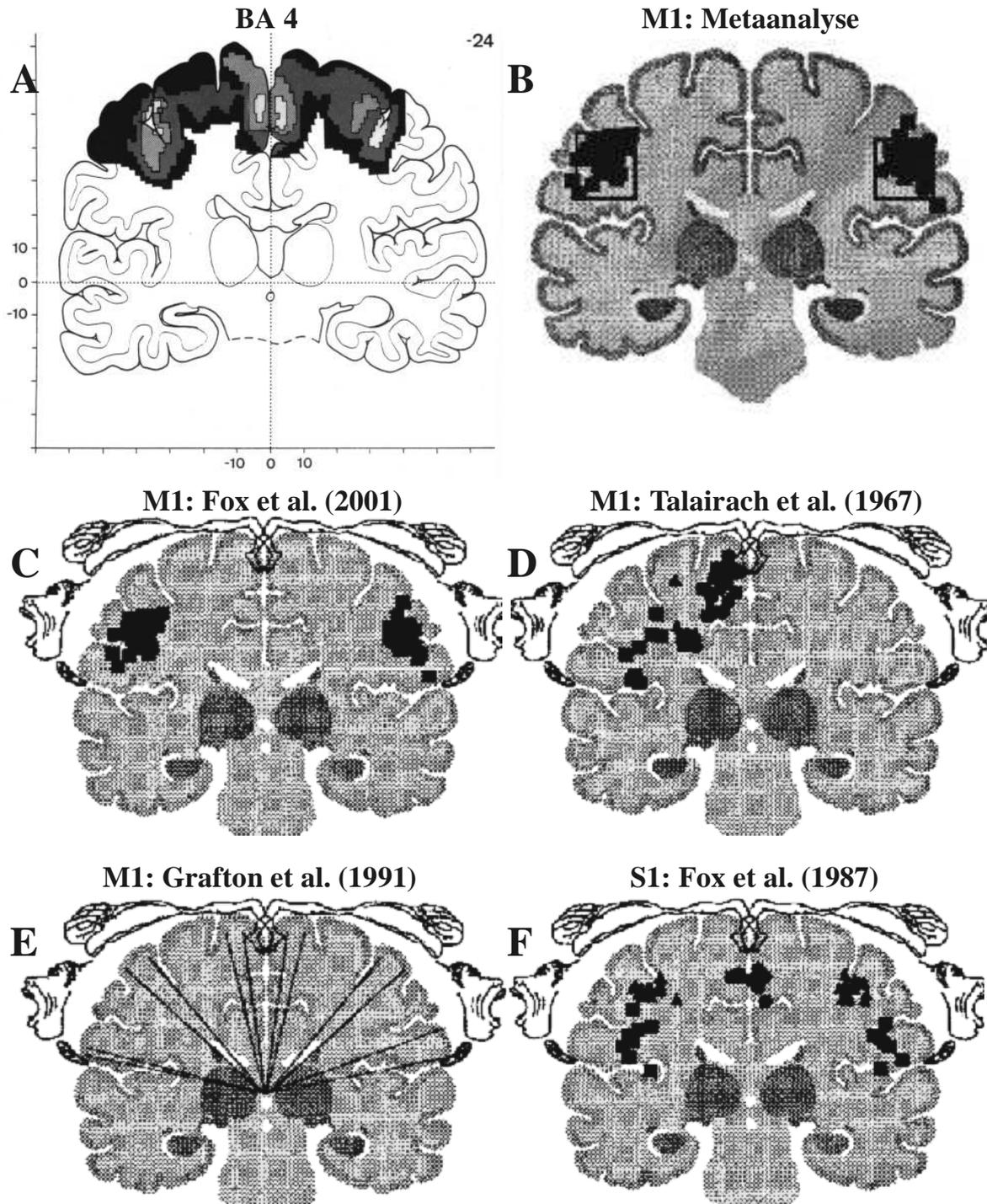


Abb. 22 Cytoarchitektonische Probabilitätskarte und funktionelle sensomotorische Homunculi (coronare Talairach Ebene, $y = -24$). (A) BA 4 im cytoarchitektonischen Atlas. (B) Die M1-Mundregion wird durch das Rechteck definiert (Metaanalyse aus Fox et al., 2001). (C) M1-Mundregion aus fMR Studie. (D) M1-Lokalisation für Gesicht (Rechtecke), Hand (Dreiecke), und Fuss (Kreise) bei intraoperativer elektrischer Stimulation (unilateral). (E) M1-Parzellierung in Sektoren für Mund, Hand und Bein aus PET-Studie. (F) S1-Lokalisation für vibratorische Stimulation (PET; modifiziert nach Fox et al., 2001). Der Vergleich zeigt z.B. zwischen A und B für die linke Hemisphäre mehr Übereinstimmung zwischen struktureller und funktioneller Kartierung als rechts (Asymmetrie).

4.1.2 Stereotaktische Variabilität von Brodmann Area 4 und Pyramidenbahn

Die Übertragung der P-Karten von BA 4 und PRPT in Talairach Koordinaten ermöglicht die quantitative Beschreibung ihrer stereotaktischen Variabilität innerhalb des Referenzsystems des Talairach Atlas. Für die dorsolaterale Ausdehnung von **BA 4** auf PRG sind die individuellen Talairach Koordinaten ("bounding box") für jedes einzelne Gehirn in *Tab. 3a* zusammengefasst. *Tabelle 3b* zeigt die entsprechenden Werte für die mediale Ausdehnung von BA 4 auf dem Paracentralläppchen. Die grösste *Differenz* zwischen der Lokalisation der cytoarchitektonisch gemessenen BA 4 und ihrer Topographie im Talairach Atlas wurde in der coronaren Ebene gemessen und beträgt 19 mm. In der histologischen Serie ist auch das Ausmass interhemisphärischer *Asymmetrien* in der coronaren Ebene am grössten. Die maximale Differenz beträgt für BA 4 auf PRG 12 mm und für BA 4 auf dem Paracentralläppchen 18 mm. Die daran anschliessenden *Tabellen 4a* und *4b* zeigen die entsprechenden Befunde für **PRPT**. Die grösste *Differenz* zwischen der Lokalisation der myeloarchitektonisch gemessenen PRPT und ihrer Topographie im Talairach Atlas beträgt in allen drei Raumebenen 14-15 mm. In der histologischen Serie ist das maximale Ausmass interhemisphärischer *Asymmetrien* in der coronaren Ebene mit 9 mm am grössten.

Die auf die Tabellen folgende *Abbildung 23* visualisiert die räumlichen Diskrepanzen zwischen den aktuellen cyto- und myeloarchitektonischen Resultaten und dem Talairach Atlas in der standardisierten coronaren Ebene. Dazu wurde die maximale Ausdehnung von BA 4 und PRPT auf die entsprechenden Talairach Diagramme übertragen (d.h., es wurde die äussere maximale Kontur der architektonischen P-Karten aus zehn Gehirnen übertragen). Die Lokalisation der cytoarchitektonisch definierten BA 4 und der myeloarchitektonisch definierten PRPT weicht in allen Ebenen von der Lokalisation im Talairach Atlas ab.

Abbildung 24 vergleicht die aktuellen Resultate der Identifizierung von PRPT mit Hilfe myeloarchitektonisch-basierter P-Karten mit dem Landmarken-basierten Parzellierungssystem von Meyer et al. (1999) und Makris et al. (1999). Das Ergebnis zeigt, dass nur eine begrenzte Übereinstimmung (proximal) besteht, und dass das Landmarken-basierte System in dieser Form die zugrundeliegende Myeloarchitektonik in wesentlichen Aspekten (z.B: dorsal-ventrale Faserkontinuität) nicht berücksichtigt. Es ist wahrscheinlich, dass dieser Nachteil der makroskopischen Methode auch seine funktionelle Validität beschränkt.

Tab. 3a Stereotaktische Talairach Koordinaten der maximalen lateralen Ausdehnung von BA 4

Gehirn	Sagittale Ebene (x-Achse)				Coronare Ebene (y-Achse)				Axiale Ebene (z-Achse)			
	Links		Rechts		Links		Rechts		Links		Rechts	
	Lat.	Med.	Lat.	Med.	Ant.	Post.	Ant.	Post.	Ventr.	Dors.	Ventr.	Dors.
1
2	-57	-2	62	0	1	-42	-1	-37	20	69	21	69
3	-58	-2	55	-1	-6	-39	-5	-40	16	73	23	72
4	-54	0	60	0	-1	-48	5	-47	21	72	22	71
5	-53	0	58	0	-9	-48	-2	-50	25	72	28	71
6	-58	1	59	3	-6	-42	0	-42	20	73	18	72
7	-54	1	58	2	4	-52	7	-49	19	68	26	71
8	-58	1	62	1	-14	-46	-2	-46	28	73	22	72
9	-54	-2	61	1	-10	-47	-8	-42	26	72	26	71
10	-56	1	61	-1	-4	-44	9	-42	25	73	17	72
11	-54	0	61	1	-1	-54	2	-43	22	70	25	69
TAL*	-59	-2	59	2	0	-35	0	-35	16	65	16	65

Tab. 3b Stereotaktische Talairach Koordinaten der maximalen medialen Ausdehnung von BA 4

Gehirn	Sagittale Ebene (x-Achse)				Coronare Ebene (y-Achse)				Axiale Ebene (z-Achse)			
	Links		Rechts		Links		Rechts		Links		Rechts	
	Lat.	Med.	Lat.	Med.	Ant.	Post.	Ant.	Post.	Ventr.	Dors.	Ventr.	Dors.
1
2	-7	-2	6	0	-23	-40	-16	-34	43	69	43	69
3	-8	-2	6	-1	-17	-35	-26	-40	44	73	42	72
4	-6	0	8	0	-21	-46	-25	-46	42	72	43	71
5	-6	0	7	0	-22	-44	-33	-50	42	72	36	71
6	-7	1	9	3	-22	-40	-17	-40	38	73	40	72
7	-5	1	8	2	-34	-52	-16	-36	43	68	44	71
8	-7	1	7	1	-22	-46	-23	-46	44	73	44	72
9	-9	-2	6	1	-26	-46	-22	-40	45	72	45	71
10	-7	1	7	-1	-23	-43	-20	-36	45	73	45	72
11	-5	0	5	1	-27	-53	-20	-42	38	70	43	69
TAL*	-5	-2	5	2	0	-35	0	-35	60	65	60	65

Die Koordinaten x , y , z entsprechen Talairach Koordinaten (Talairach und Tournoux, 1988). Die Punkte weisen auf fehlende Daten hin (wegen unzureichender Färbung). *TAL, Koordinaten für BA 4 aus dem Talairach Atlas. Im Talairach Atlas ist die rechte Hemisphäre äquivalent zur kontralateralen linken Hemisphäre.

Tab. 4a Stereotaktische Talairach Koordinaten der maximalen Ausdehnung von PRPT

Gehirn	Sagittale Ebene (x-Achse)				Coronare Ebene (y-Achse)				Axiale Ebene (z-Achse)			
	Links		Rechts		Links		Rechts		Links		Rechts	
	Lat.	Med.	Lat.	Med.	Ant.	Post.	Ant.	Post.	Ventr.	Dors.	Ventr.	Dors.
1	-46	0	43	6	1	-33	8	-30	-20	66	-18	67
2	-50	-3	53	1	-6	-45	-2	-41	-22	63	-22	64
3	-50	-4	49	0	-5	-39	-4	-44	-10	65	-9	62
4	-48	-3	53	3	-5	-39	4	-47	-3	64	-5	64
5	-44	-2	50	4	-6	-42	1	-44	-17	62	-17	62
6	-51	-3	51	4	-6	-41	2	-40	-14	66	-16	65
7	-49	1	49	4	8	-45	5	-33	-3	59	0	67
8	-43	1	50	4	-7	-43	-5	-45	-20	60	-20	63
9	-45	-2	55	2	0	-40	-3	-39	-19	67	-20	66
10	-49	3	54	5	0	-49	9	-48	-14	66	-14	65
11
TAL*	-58	-2	58	2	0	-35	0	-35	-8	65	-8	65

Tab. 4b Stereotaktische Koordinaten der Ausdehnung von PRPT: Capsula interna

Region	Sagittal (x-Achse)				Coronar (y-Achse)				Axial (z-Achse)	
	Lateral (Mw±SD)		Medial (Mw±SD)		Anterior (Mw±SD)		Posterior (Mw±SD)			
PRPT										
links	-24	2	-12	4	-6	6	-25	4	12	
rechts	27	2	18	2	-5	5	-23	4	12	
TAL										
links	-25	.	-19	.	-10	.	-23	.	12	
rechts	25	.	19	.	-10	.	-23	.	12	
PRPT										
links	-23	2	-12	4	-6	6	-25	4	8	
rechts	27	2	18	3	-7	5	-22	5	8	
TAL										
links	-25	.	-18	.	-12	.	-23	.	8	
rechts	25	.	18	.	-12	.	-23	.	8	
PRPT										
links	-23	4	-12	3	-8	6	-23	4	4	
rechts	27	2	18	3	-8	5	-21	5	4	
TAL										
links	-24	.	-17	.	-12	.	-23	.	4	
rechts	24	.	17	.	-12	.	-23	.	4	
PRPT										
links	-21	3	-11	3	-9	5	-22	4	0	
rechts	26	3	17	2	-8	5	-19	4	0	
TAL										
links	-22	.	-15	.	-12	.	-23	.	0	
rechts	22	.	15	.	-12	.	-23	.	0	

Koordinaten x , y , z nach Talairach und Tournoux (1988). Punkte (Tab. 4a), fehlende Daten (Färbeartefakt); Punkte (Tab. 4b), fehlende Mittelwerte für TAL (im Atlas = nur einzelnes Gehirn). TAL entspricht der Position von PRPT im Talairach Atlas. PRPT ($z = 0$ bis $+12$) in Tab. 4b entspricht PRPT in der Capsula interna in vier horizontalen z -Ebenen.

BA 4

PRPT

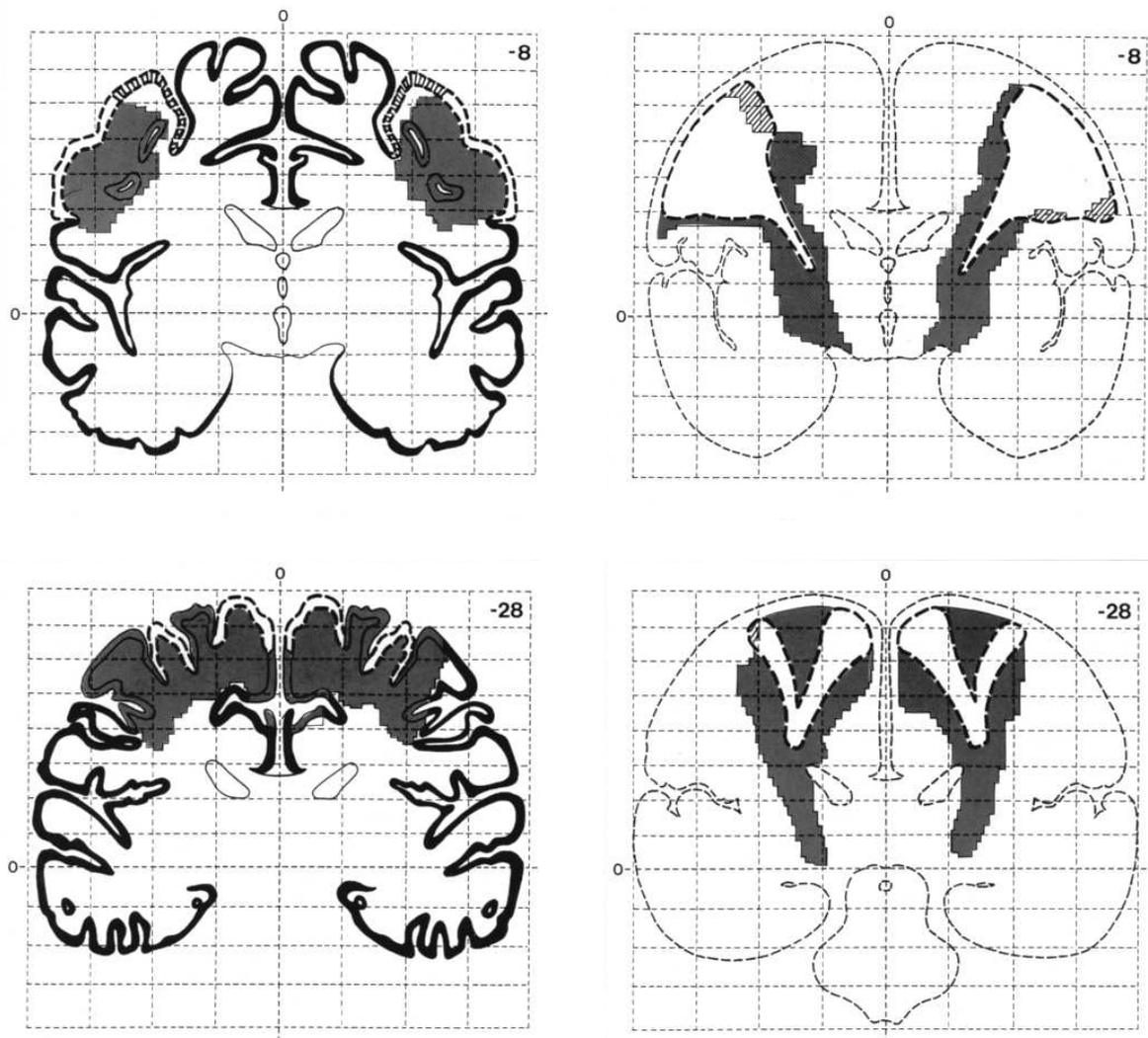


Abb. 23 Diskrepanzen in der Lokalisation von BA 4 und PRPT zwischen den architektonischen Probabilitätskarten und dem Talairach Atlas. Die **linke** Spalte zeigt für BA 4 zwei im Talairach Referenzsystem orientierte coronare Schichten mit $y = -8$ (oben) und $y = -28$ (unten). Cytoarchitektonische Daten aus zehn Gehirnen und die entsprechenden Schichten aus dem Talairach Atlas wurden überlagert, um die topographischen Differenzen in der Lokalisation von BA 4 zu visualisieren. Die gemeinsame Schnittmenge aus beiden Methoden ist als weisse Fläche markiert und beschränkt sich auf eine schmale Kontur. BA 4 im Talairach Atlas ohne architektonisches Pendant ist weiss gestrichelt. Die graue Fläche, die bei weitem den grössten Teil ausmacht, repräsentiert die Teilmenge von BA 4, die durch den Talairach Atlas nicht berücksichtigt wird. Die **rechte** Spalte zeigt entsprechende coronare Schichten für die Variabilitätszone von PRPT. Die Kodierung der Flächen ist analog zur Einteilung der linken Spalte. Auch für PRPT unterschätzt der Talairach Atlas das (myeloarchitektonische) Ausmass topographischer Variabilität.

Abb. 24a Parzellierung von PRPT nach der myeloarchitektonisch-basierten probabilistischen Methode. Die abgebildete coronare MR Schicht (Talairach Ebene $x = -25$) ist T1-gewichtet und ist vom Referenzgehirn des *ECHBD*- (European Computerized Human Brain Database) Atlas. Das Overlay (Bürgel, 2000) repräsentiert die P-Karte aus der vollständigen Segmentierung von PRPT aus zehn postmortem Gehirnen. Die Farbkodierung von dunkelblau (Lokalisation von PRPT in nur einem Hirn der Serie) nach dunkelrot (Überlappung von 10 Faserbahnen, d.h. 100 %ige Wahrscheinlichkeit PRPT in dieser Lokalisation anzutreffen) enthält für jedes Voxel des Referenzgehirns eine Aussage über die Aufenthaltswahrscheinlichkeit von PRPT. Die myeloarchitektonischen Daten wurden zur Gewinnung dieser P-Karten mit Hilfe linearer und nicht-linearer Transformationsalgorithmen (Schormann und Zilles, 1998) auf das strukturelle 3-D MR übertragen. Der Unterschied zu Abb. 24b ist deutlich: (i) nicht makroskopisch basierte geometrische Regeln, sondern histologische Daten leiten die Segmentierung; (ii) die Parzellierung ist mit der Faserorientierung von PRPT identisch; (iii) die Parzellierung beschränkt sich auf einzelne, mit der myeloarchitektonischen Methode nachweisbare Faserbahnen.

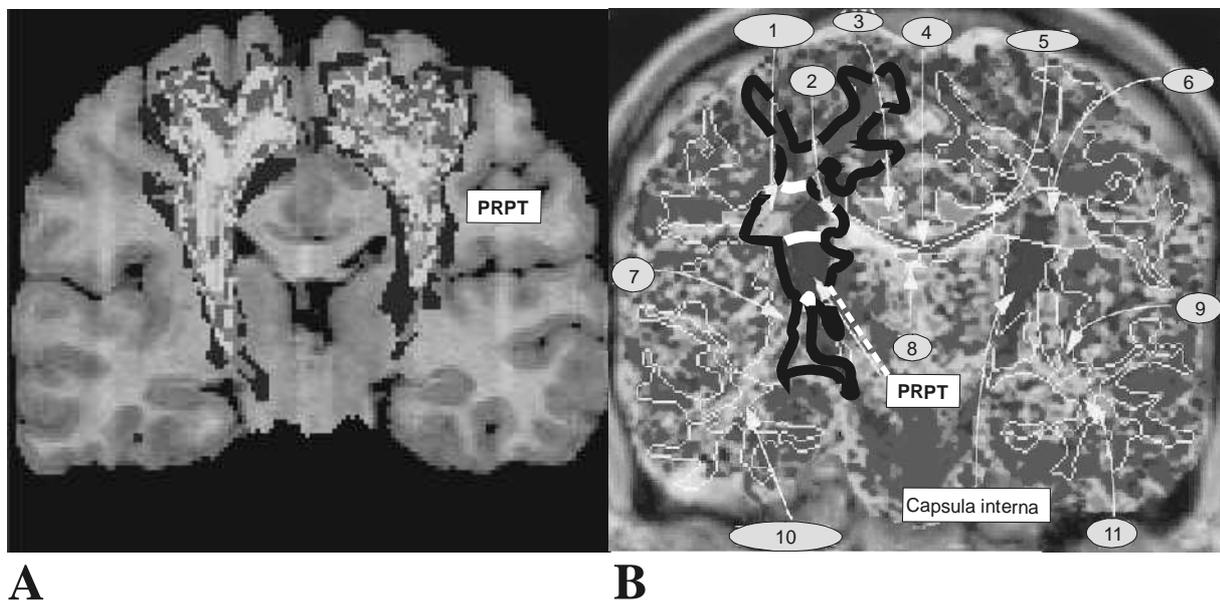


Abb. 24b Parzellierung der weissen Substanz nach der Methode von Makris et al. (1999). Die coronare MR Schicht (etwa auf der Höhe des Nucleus ruber) ist diffusionsgewichtet, die Farbkodierung definiert den Faserverlauf in den verschiedenen Raumebenen (blau, descendierende bzw. ascendierende Fasern; grün, sagittale Faserbahnen; rot, transversale Fasern). Die zarte weiße Umrisszeichnung des Overlays repräsentiert die vollständige Segmentierung der weissen Substanz in einzelne Parzellationseinheiten (PE), wobei die *Zahlen 1-11* die ungefähre Lokalisation einzelner Faserbahnen kennzeichnen. Diese zusätzliche topographische Information wurde "grosso modo" aus einer vergleichbaren Schicht des Déjérine Atlas (1895) übertragen. Die weiss umrandeten PEs werden nicht mikroanatomisch oder aufgrund der diffusionsgewichteten Bildinformation sondern aufgrund komplexer geometrischer Richtlinien aus dem makroskopischen Hirnrelief abgeleitet (T1-gewichtetes MR). Die PEs stimmen nur in begrenztem Umfang mit der im Diffusions-MR erkennbaren Faserorientierung überein. Die schwarze Linie (fett) verdeutlicht dies am Beispiel der Pyramidenbahn (PRPT, violett). Sie folgt der geometrisch vorgegebenen Segmentierung der weissen Substanz und beinhaltet sehr heterogene Faserregionen. Darüber hinaus führen die horizontalen weißen Linien (fett), die ebenfalls aus der geometrischen Parzellierung folgen, zu einer vertikalen Dreiteilung von PRPT, die in dieser Form keinem biologischen Prinzip entspricht.

4.1.3 Cytoarchitektur und makroskopische Landmarken

Im Gegensatz zur ausgeprägten Variabilität der gyralen und sulcalen Muster der primär auditorischen (Rademacher et al., 1993; Penhune et al., 1996) und primär visuellen Cortices (Amunts et al., 2000) zeigen die Landmarken von **BA 4**, d.h. PRG und der Sulcus centralis, relativ konstante Merkmale. Zum deskriptiven Vergleich architektonischer Variationen hat sich in früheren Untersuchungen die Differenzierung von zwei Klassen anatomischer Variabilität bewährt: **(i) Klasse I** Variationen, die sich aus den makroanatomischen Landmarken ableiten lassen und **(ii) Klasse II** Variationen, die sich aus dem Relief der Gyri und Sulci *nicht* ableiten lassen. Klasse I Variationen können von Landmarken-basierten Ansätzen zur Hirnkartierung berücksichtigt werden, während Klasse II Variationen nur durch stereotaktische Probabilitäts-Methoden zu korrigieren sind. *Klasse I* Variabilität in der aktuellen Studie: BA 4 bedeckt immer die Hinterwand des PRG im Sulcus centralis; HAK wird immer durch BA 4 repräsentiert; auf der lateralen Konvexität bedeckt BA 4 nur die dorsalen Anteile des PRG; prae- und postcentraler Sulcus repräsentieren die maximalen anterior-posterioren Grenzen für BA 4; auf dem Paracentrallappchen bedeckt BA 4 die posterioren Anteile; die primär somatosensorischen Areale sind, bis auf Teile von BA 3a die auf PRG liegen, immer auf POG lokalisiert; HOK wird von primären somatosensorischen Arealen bedeckt, im wesentlichen von BA 3b; die anterior-posteriore Reihenfolge der motorischen und somatosensorischen Areale auf PRG und POG ist konstant. *Klasse II* Variabilität: die präzisen Grenzen von BA 4 und den übrigen cytoarchitektonischen Arealen korrespondieren nicht mit den sulcalen Fundi; es besteht keine spiegelbildliche Symmetrie von BA 4 zwischen den Hemisphären; die relativen Anteile von BA 4a, 4p, 3a und Area 6 α am Volumen des PRG variieren, ebenso wie die relativen Anteile von BA 3a, 3b, 1 und 2 am Volumen des POG. Gleiches gilt für die relative Grösse von BA 4a und 4p auf HAK.

Die **volumetrischen** Messungen von Area 6 α sowie BA 4a, 4p, 3a, 3b, 1 und 2 beschreiben diese Zusammenhänge quantitativ. Die architektonischen Grundlagen der makroanatomisch identifizierbaren Gyri, i.e. PRG, POG, HAK und HOK wurden auf diese Weise noch nie untersucht. Das Ausmass der Variabilität in der relativen Zusammensetzung der Gyri, das vor allem für Landmarken-basierte Parzellierungsmethoden von Bedeutung ist, wird nachfolgend gezeigt. *Abbildung 25* zeigt die prozentuale Verteilung der Areale auf **PRG**, *Abb. 26a* die prozentuale Verteilung auf **POG** und *Abb. 26b* die prozentuale Verteilung auf **HAK**.

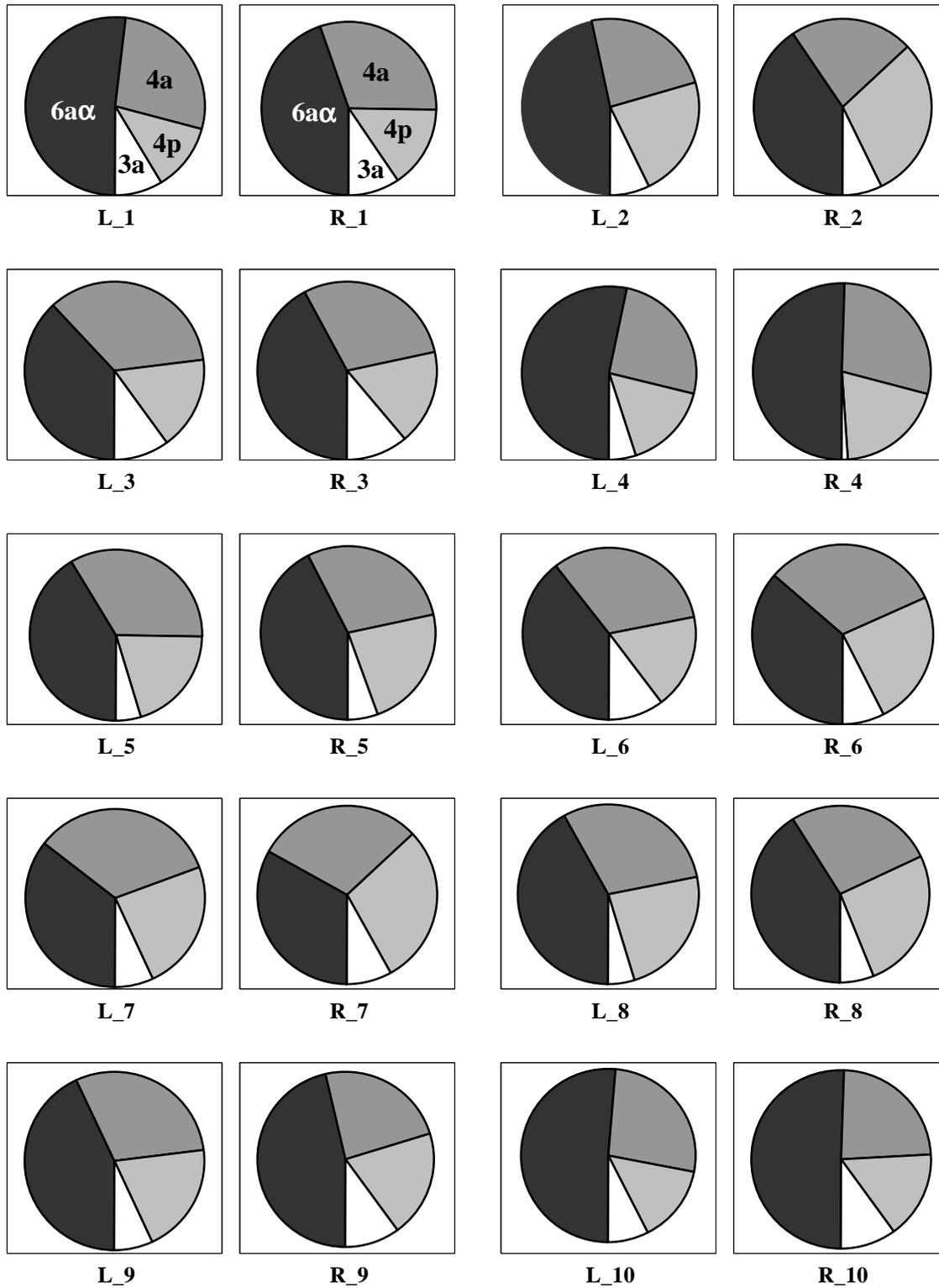
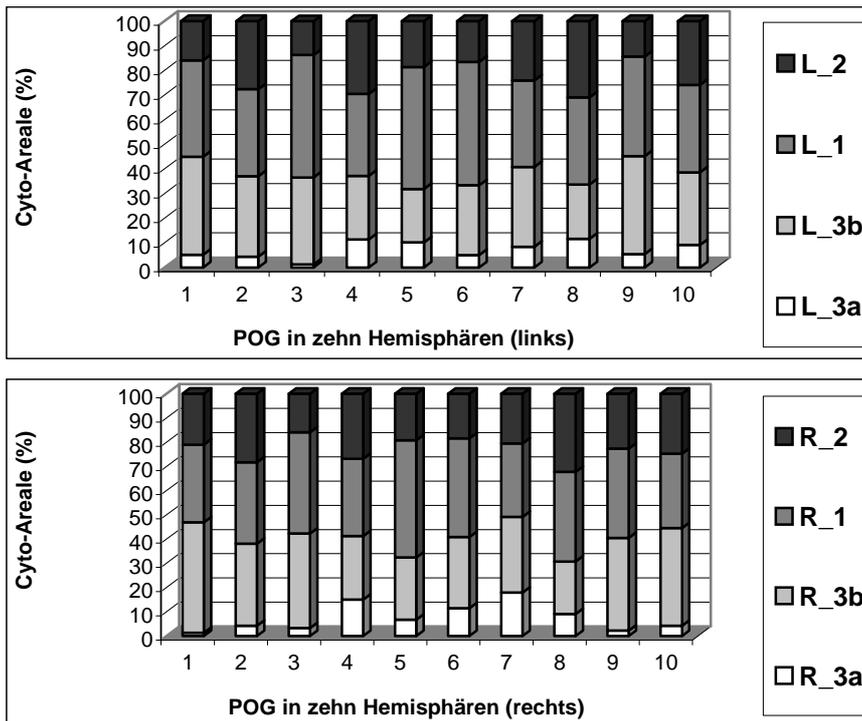


Abb. 25 Volumetrie cytoarchitektonischer Areale auf PRG. Dargestellt ist die prozentuale Verteilung von Vogt's Area 6α , BA 4a, 4p, und 3a in zehn postmortem Gehirnen. Die Grauwertkodierung der Areale ist für Gehirn 1 exemplarisch dargestellt. L_1, R_1, linke und rechte Hemisphäre von Gehirn 1. Die Variabilität ist im interindividuellen Vergleich ausgeprägter als interhemisphärisch.

A



B

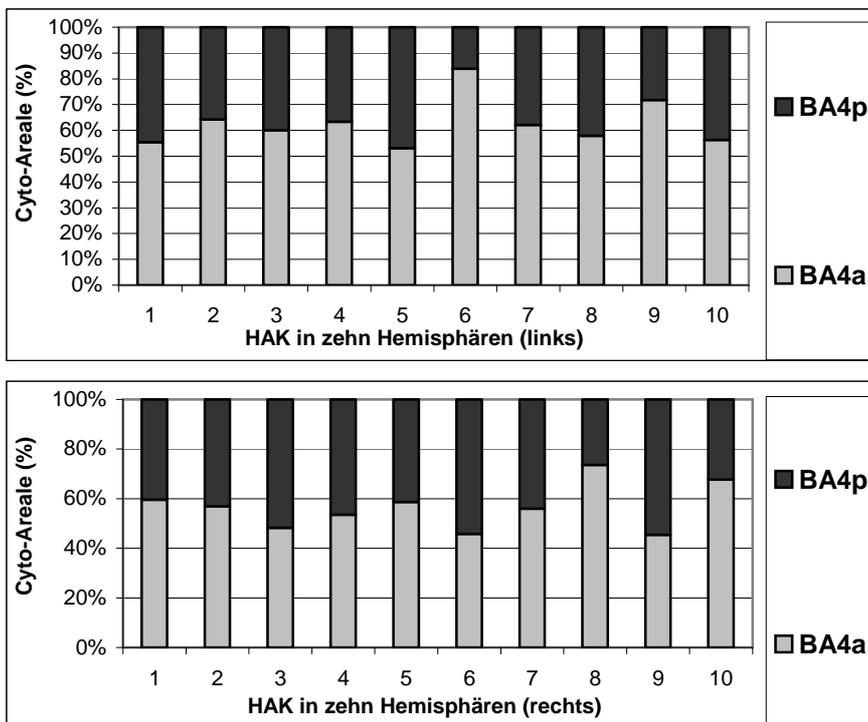


Abb. 26 Prozentuale Verteilung cytoarchitektonischer Areale auf makroanatomisch definierten Parzellierungseinheiten. (A) Relative Grösse der primär somatosensorischen Areale im Verhältnis zum Gyrus postcentralis (POG). (B) Relative Grösse der primär motorischen Areale im Verhältnis zum "handknob" (HAK) des Gyrus praecentralis.

Der relative Anteil cytoarchitektonischer Areale auf **PRG** (*Abb. 25*) ergab im einzelnen folgende Befunde: BA 6 variiert linkshemisphärisch zwischen 35.5 und 53.3 % (Mittelwert \pm Standardabweichung: 44.2 ± 6.2 %) und rechtshemisphärisch zwischen 33.2 und 50.7 % (42.8 ± 5.6 %). Die entsprechenden Werte für BA 4a sind links 24.1 bis 34.0 % (29.9 ± 3.9 %) und rechts 22.5 bis 32.0 % (27.6 ± 3.3 %). Für BA 4p betragen sie links 12.2 bis 23.7 % (18.6 ± 3.8 %) und rechts 15.2 bis 29.8 % (21.9 ± 5.3 %). BA 3a ist immer das kleinste Areal, die Werte sind linkshemisphärisch 4.8 bis 10.3 % (7.3 ± 2.0 %) und rechtshemisphärisch 1.0 bis 11.2 % (7.6 ± 2.9 %). Die beobachtete Variabilität beträgt demnach (mit Ausnahme von BA 3a rechts) für alle motorischen Areale bis zu Faktor ~ 2 .

Der relative Anteil cytoarchitektonischer Areale auf **POG** (*Abb. 26a*) ergab die folgenden Variationen: Linkshemisphärisch variiert BA 3a zwischen 1.2 und 11.6 %, BA 3b zwischen 21.7 und 39.8 %, BA 1 zwischen 33.2 und 50.1 % und BA 2 zwischen 13.8 und 29.6 %. Rechtshemisphärisch variiert BA 3a zwischen 1.3 und 17.9 %, BA 3b zwischen 21.7 und 45.6 %, BA 1 zwischen 30.3 und 48.3 % und BA 2 zwischen 15.9 und 32.3 %. Die beobachtete Variabilität beträgt demnach (mit Ausnahme von BA 3a) auch für alle somatosensorischen Areale bis zu Faktor ~ 2 .

Die bisher unbekannte cytoarchitektonische Zusammensetzung von **HAK** (*Abb. 26b*) wurde ebenfalls dokumentiert und ergab folgende Werte: BA 4a, gemessen als relativer Anteil von HAK, variiert linkshemisphärisch zwischen 53.1 und 83.9 % und rechtshemisphärisch zwischen 45.4 und 73.6 %. Die entsprechenden Werte für BA 4p sind links 16.1 bis 46.9 % und rechts 26.4 bis 54.6 %. Die beobachtete Variabilität ist demnach für die Areale 4a und 4p nicht grösser als Faktor ~ 3 .

4.1.4 Myeloarchitektur und makroskopische Landmarken

Der myeloarchitektonisch definierte **PRPT** ist als breite Faserbahn charakterisiert, die stark anfärbt, und dorsal von PRG ausgehend einen longitudinalen Verlauf nach ventral nimmt. Die myeloarchitektonische Methode ermöglicht *nicht* die Identifizierung der nicht-primären praemotorischen und parietalen Anteile von PRPT. Die identifizierten, kartierten und gemessenen Anteile der Pyramidenbahn, i.e. PRPT, repräsentieren daher ein vereinfachtes Konzept der Pyramidenbahn, die nach klassischer Definition alle Faserbahnen einschliesst die in longitudinaler Richtung durch die Pyramide der Medulla oblongata ziehen, unabhängig von ihrem jeweiligen Ursprungsort. Diese Einschränkung gilt allerdings auch für die meisten vorausgegangenen morphologischen Studien des menschlichen Gehirns und schliesst den Talairach Atlas mit ein. Der Verlauf von PRPT durch die weisse Substanz wird vor allem von der topographischen Beziehung zwischen PRG und der Capsula interna bestimmt. Die PRPT-Fasern konvergieren in der Corona radiata, wo sie eine charakteristische fächerförmige Anordnung zeigen, die sich zum praecentralen Cortex hin öffnet und zur Capsula interna hin schliesst. Die mediale Kante des Fächers wird durch das Corpus callosum und den lateralen Ventrikel begrenzt. Die laterale Grenze von PRPT wird durch die Insel, Putamen und Globus pallidus markiert. Wie für die corticalen Areale (Kap. 4.1.3), so lässt sich auch für PRPT die Variabilität deskriptiv zusammenfassen. *Klasse I* Variabilität: PRPT entspringt in allen Fällen aus PRG und verläuft in der posterioren Capsula interna nach ventral; *Klasse II* Variabilität: die präzise Lokalisation und Seitendifferenzen von PRPT variieren, wobei ein Gradient besteht, der die höchste Variabilität in der Corona radiata und die niedrigste in der Capsula interna zeigt.

Abbildung 26 vergleicht die mikroskopische Identifizierung von PRPT mit Hilfe der aktuellen myeloarchitektonischen P-Karten mit der makroskopischen *in vivo* MR Identifizierung von PRPT. Dazu wurden die Volumina der stereotaktischen *P-Karten von PRPT* und die Volumina der *Landmarken-basierten MR Parzellierung von PRPT* im stereotaktischen Referenzsystem des ECHBD-Referenzgehirns überlagert. Es wird deutlich, dass der Talairach Atlas die myeloarchitektonische Variabilität unterschätzt und der Landmarken-basierte *in vivo* MR Ansatz eine recht gute Übereinstimmung mit der histologischen Variabilität zeigt. Letztere wäre dadurch zu erklären, dass eine Kopplung zwischen dem Phänotyp von PRG, Capsula interna und PRPT besteht. Es ergibt sich aber keine perfekte Übereinstimmung.

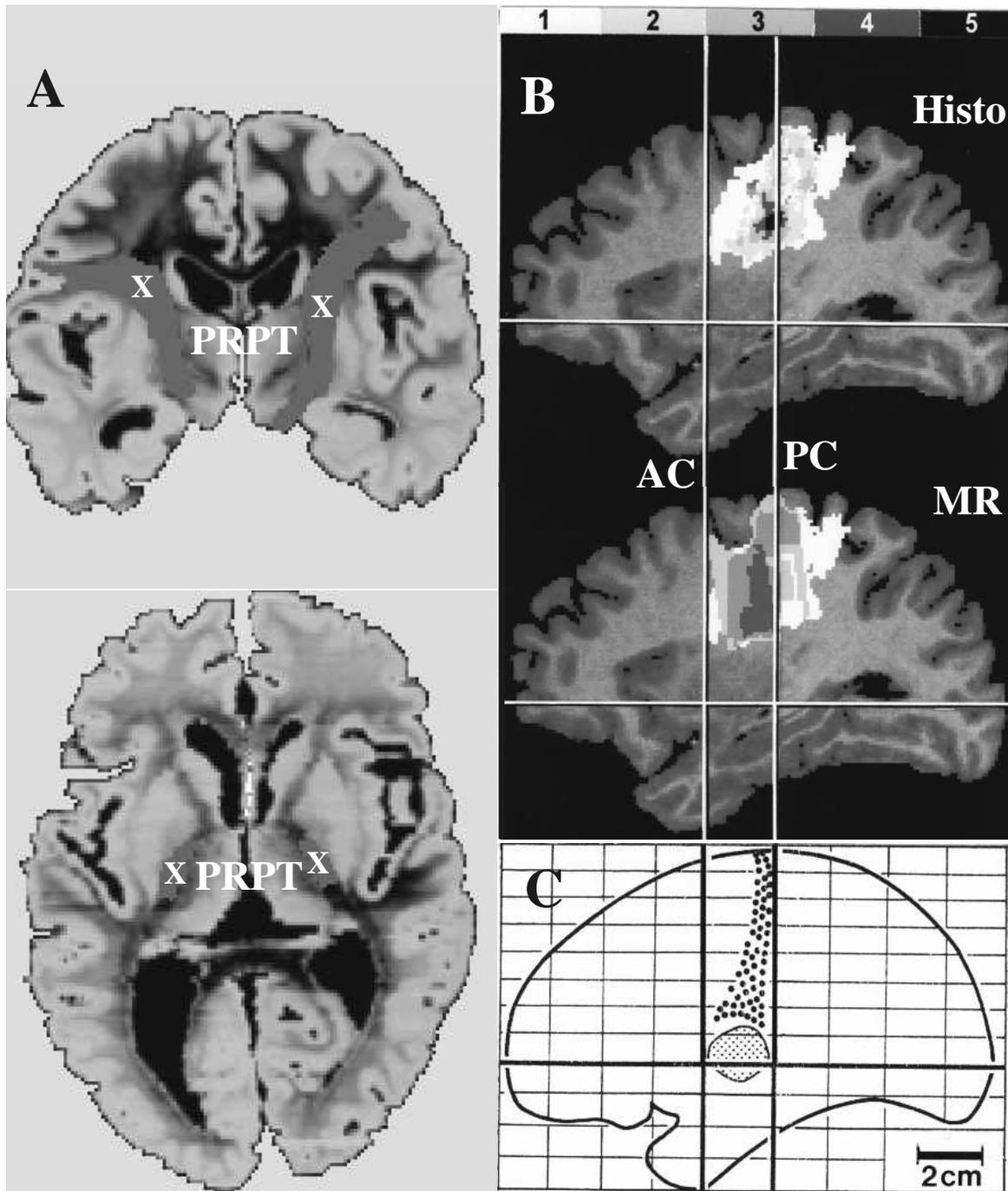


Abb. 27 Landmarken-basierte Identifizierung von PRPT auf MR Schichten. (A) Coronarer (oben) und axialer Schnitt durch ein post mortem Gehirn zeigen PRPT zwischen PRG und Capsula interna (modifiziert nach Bürgel, 2000). Potentielle MR sichtbare Landmarken sind PRG (proximal), Corpus callosum, lateraler Ventrikel, Thalamus (medial) sowie Insula und Putamen (lateral). (B) Die sagittalen MR Schichten zeigen das ECHBD-Gehirn als stereotaktisches Referenzsystem. Im oberen Teil der Abbildung zeigt eine architektonische P-Karte aus fünf Gehirnen den Verlauf von PRPT. Die Grauwertkodierung zeigt die Überlagerung für jedes Voxel (weiss, ein Gehirn; schwarz, fünf Gehirne). Die maximale Ausdehnung von PRPT auf der P-Karte dient im unteren Teil der Abbildung als anatomischer Goldstandard (weisse Fläche). Auf dieselbe Schicht des Referenzgehirns ist das Resultat der makroskopischen *in vivo* MR Parzellierung von PRPT aus drei Gehirnen projiziert (graue Flächen), wobei der dunkelste Grauwert einer maximalen Überlagerung aus allen MR Hirnen entspricht. (C) Die entsprechende Schicht aus dem Talairach Atlas zeigt, dass die Variabilität im Verlauf von PRPT unterschätzt wird.

4.1.5 Architektonische Volumetrie

Die individuellen Volumina und Asymmetrie-Koeffizienten von BA 4 und PRPT zeigt *Tab. 5*. **BA 4** variiert linkshemisphärisch zwischen 8.62 und 13.08 cm³ (Mittelwert ± Standardabweichung: 10.69 ± 1.30 cm³) und rechtshemisphärisch zwischen 8.99 und 13.14 cm³ (11.06 ± 1.18 cm³). Richtung und Ausmass der individuellen Asymmetrie-Koeffizienten von BA 4 variieren zwischen individuellen Gehirnen. Zwei Gehirne (20 %) zeigen eine linksseitige Asymmetrie und drei Gehirne (30 %) zeigen eine rechtsseitige Asymmetrie. Die Hälfte der Gehirne (50 %) ist symmetrisch für die Volumina von BA 4. Diese Seitendifferenzen von BA 4 sind *nicht* signifikant (gepaarte t-Teste), so dass die Volumina von BA 4 keinen Hinweis auf eine strukturelle Asymmetrie als Grundlage der funktionellen Lateralisierung bei (wahrscheinlicher) Rechtshändigkeit ergeben.

Die morphometrischen Resultate der Volumina von **PRPT** und die Verteilung der Asymmetrie-Koeffizienten in der vorliegenden Serie von zehn Gehirnen zeigt ebenfalls *Tab. 5*. Auf der linken Seite variiert PRPT zwischen 5.36 und 13.46 cm³ (9.32 ± 2.58 cm³), auf der rechten Seite variiert PRPT zwischen 5.24 und 11.83 cm³ (7.94 ± 2.34 cm³). Gepaarte t-Teste zeigten eine *signifikante* Seitendifferenz von PRPT zwischen den Hemisphären mit einer Links > Rechts Asymmetrie ($P < 0.01$). In sieben Gehirnen ist PRPT links grösser als rechts (70 %), eine inverse Asymmetrie zugunsten der rechten Seite besteht nur in einem Gehirn (10 %). In zwei Gehirnen (20 %) sind die PRPT Volumina symmetrisch. Die Links > Rechts Volumina von PRPT weisen möglicherweise auf eine strukturelle Grundlage der funktionellen Lateralisierung (Rechtshändigkeit) hin. Die Häufigkeit der strukturellen Linkslateralisierung ist mit 70 % aber deutlich niedriger als die erwarteten 90 % bei Rechtshändigkeit.

Der **funktionelle Systemcharakter** des corticospinalen Systems ist offenkundig. Als struktureller Ausdruck dieser klaren funktionellen Assoziation von motorischem Cortex und Pyramidenbahn ist die Hypothese einer Korrelation der anatomischen Parameter plausibel. Die Varianzanalyse (ANOVA) für die Regionen BA 4 und PRPT zeigte einen *signifikanten* Volumenunterschied zwischen den Regionen ($F(1,8) = 61.8$; $P < 0.05$), wobei die Volumina von BA 4 grösser waren als die ipsilateralen Volumina von PRPT. Es gab aber *keine* signifikante Korrelation zwischen den Volumina von BA 4 und PRPT ($P > 0.1$).

Tab. 5 Volumina und Asymmetriekoeffizienten von BA 4 und PRPT

Gehirn	BA 4 (cm ³)		δ BA 4		PRPT (cm ³)		δ PRPT	
	Links	Rechts			Links	Rechts		
1	11.29	10.20	-0.10	S
2	8.62	11.11	0.25	R	12.06	11.21	-0.07	S
3	9.70	10.88	0.11	R	7.26	5.24	-0.32	L
4	13.08	11.12	-0.16	L	7.68	6.79	-0.12	L
5	9.95	11.23	0.12	R	6.71	5.69	-0.16	L
6	11.86	13.14	0.10	S	10.56	7.72	-0.31	L
7	10.45	10.94	0.05	S	9.06	6.12	-0.39	L
8	11.01	12.02	0.09	S	5.36	6.77	0.23	R
9	11.80	11.65	-0.01	S	9.74	7.85	-0.21	L
10	10.73	8.99	-0.18	L	13.46	11.83	-0.13	L
11	9.74	9.47	-0.03	S

Unzureichende Färbung (Punkte): BA 4 in Gehirn 1 und PRPT in Gehirn 11. L, Links > Rechts Asymmetrie; R, Rechts > Links Asymmetrie; S, Symmetrie; δ , Asymmetriekoeffizienten.

Die Verteilung der **cytoarchitektonischen Asymmetriekoeffizienten** in den histologischen Gehirnen ist in *Abb. 28* für BA 6, 4, 4a und 4p (motorisch) und BA 3a, 3b, 1 und 2 (somatosensorisch) abgebildet. Dabei wird üblicherweise erst ein Seitenunterschied von mehr als 10 % als Asymmetrie bewertet. Nach diesem Kriterium ergaben sich folgende Befunde im *motorischen System*: BA 6 ist meist symmetrisch (70%); BA 4a in 50 % symmetrisch, in 40 % links > rechts; BA 4p meist rechts > links (80 %). Von den beobachteten Asymmetrien war lediglich die Rechts > Links Asymmetrie von BA 4p signifikant ($P < 0.01$).

Somatosensorisches System: BA 3a ist meist symmetrisch (70%); BA 3b in 40 % symmetrisch und in 50 % rechts > links; BA 1 in 50 % links > rechts; BA 2 ist in 50 % rechts > links. Von den beobachteten Asymmetrien war lediglich die Rechts > Links Asymmetrie von BA 2 signifikant ($P < 0.05$). Diese Verteilung gibt keinen Hinweis auf eine assoziierte funktionelle Lateralisation von 90 % (z.B. Händigkeit). Individuelle Asymmetrien kommen vor und können von erheblichem Ausmass sein (s. *Abb. 28*). *Abbildung 29* visualisiert auf einen Blick die relative Verteilung der arealen Volumina in einzelnen Gehirnen (volumetrische „fingerprints“) und ermöglicht interhemisphärische und interindividuelle Vergleiche.

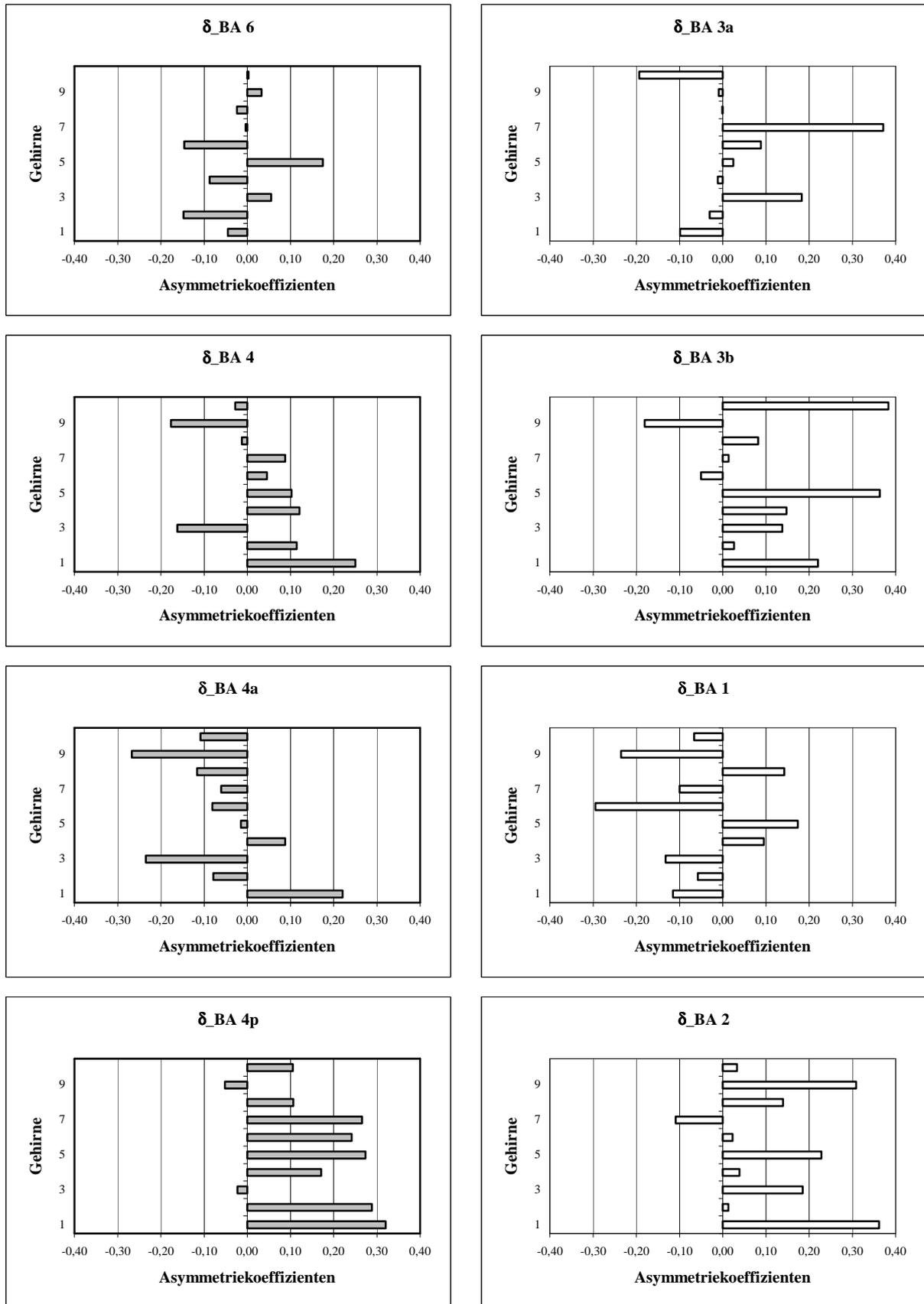


Abb. 28 Asymmetrien cytoarchitektonischer Areale. Die linke Spalte zeigt motorische Cortices auf dem Gyrus präcentralis (PRG), die rechte Spalte zeigt somatosensorische Areale auf dem Gyrus postcentralis (POG).

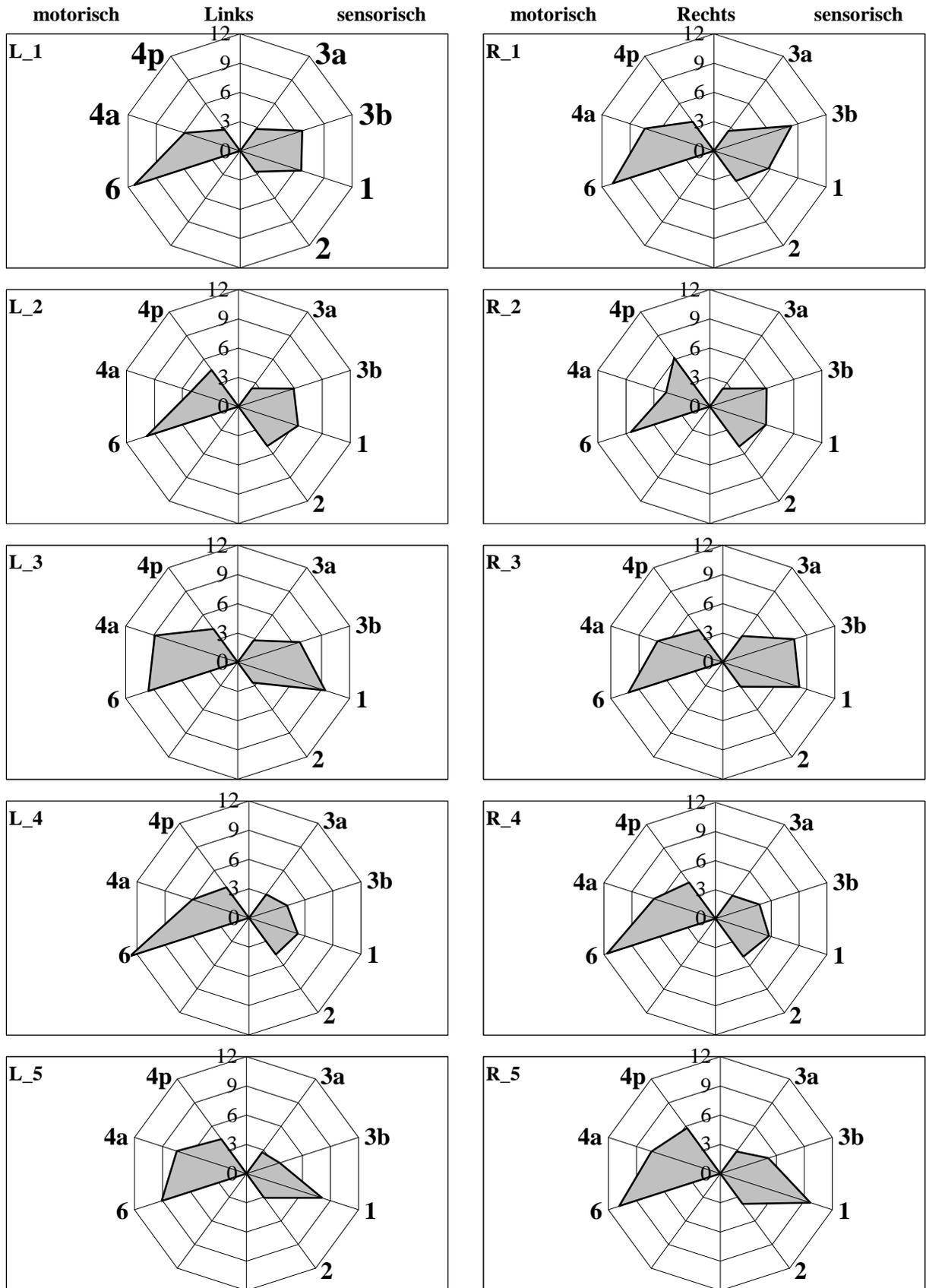


Abb. 29 Bilaterale Verteilung cytoarchitektonischer Volumina in der sensomotorischen Zentralregion. L_1, R_1, linke und rechte Hemisphäre von Gehirn 1. Die Achsenkreuzwerte sind Volumina (0-12 cm³). Die Graphen repräsentieren charakteristische strukturelle „Fingerabdrücke“ der sensomotorischen Zentralregion.

4.2 *In vivo* Magnetresonanztomographie

4.2.1 Topographie der Centralregion

Die sensomotorische Centralregion umfasst hier PRG, POG, HAK, und HOK. Während die makroskopische Anatomie von **PRG**, **POG** und Sulcus centralis an der Oberfläche der lateralen Konvexität als weitgehend bekannt vorausgesetzt werden kann, fehlen (bis auf Yousry et al., 1997) Untersuchungen zur strukturellen Variabilität in der Tiefe des Sulcus centralis (und Sulcus prae- und postcentralis). Dieser Mangel wird durch die aktuellen neuen Befunde behoben. Die Variabilität von **HAK** und **HOK** ist in der *Abb. 30* und der *Abb. 31* photographisch dokumentiert. Während die Zahl mehr oder weniger prominenter Querwindungen sowohl auf der Rückwand von PRG als auch auf der Vorderwand von POG variiert, so ist die praecentrale und postcentrale „Handregion“ durch das charakteristische Ineinandergreifen von praecentralem „handknob“, i.e. HAK, und postcentraler „Hohlkehle“, i.e. HOK, gut zu identifizieren. Beide waren in allen untersuchten MR Gehirnen (und in der zusätzlich untersuchten post mortem Serie aus zehn Gehirnen) *immer* nachweisbar. Auf dem Grund des Sulcus centralis laufen die Enden von HAK und HOK so zusammen, dass die klassischen Beschreibungen einer so genannten „Brücke“ zwischen zwei „connecting gyri“ (Cunningham, 1892) gut nachzuvollziehen sind.

In der axialen MR Ebene bestätigen die aktuellen Resultate die Beschreibungen von Yousry et al. (1997), deren Kriterien eine Identifizierung der strukturellen Handregion ermöglichen (*Abb. 32*). Die medial in der Nähe des Interhemisphärenspalts gelegene posterior konvexe Krümmung des Sulcus centralis markiert die typische „Omega“-Konfiguration von HAK, umschlossen von HOK. Die Häufigkeit des „Omega“-Typus liegt in der präsentierten Hirnserie links bei 23 von 31 (74 %) und rechts in 24 (77 %) von 31 Gehirnen. Der seltenere „Epsilon“-Typus, charakterisiert durch zwei in medio-lateraler Richtung aufeinander folgende nach posterior konvexe Windungen, ist links in 8 von 31 (26 %) und rechts in 7 (23 %) von 31 Gehirnen vorhanden. Besonders auffallend ist die topographische Beziehung zwischen HAK und dem anterior davon endenden Abschnitt des Sulcus frontalis superior. Im Fall des „Omega“-Typus liegt der Sulcus meist medial oder im Zentrum von HAK (nur in einer Hemisphäre nicht). Beim „Epsilon“-Typus liegt der Sulcus in der Hälfte der Fälle medial von HAK und in der anderen Hälfte zwischen beiden Windungsteilen. Dies erschwert die Etablierung von **Homologien** aufgrund makroskopisch-topographischer Kriterien, so dass beide Gyri für die Messungen zusammengefasst wurden.

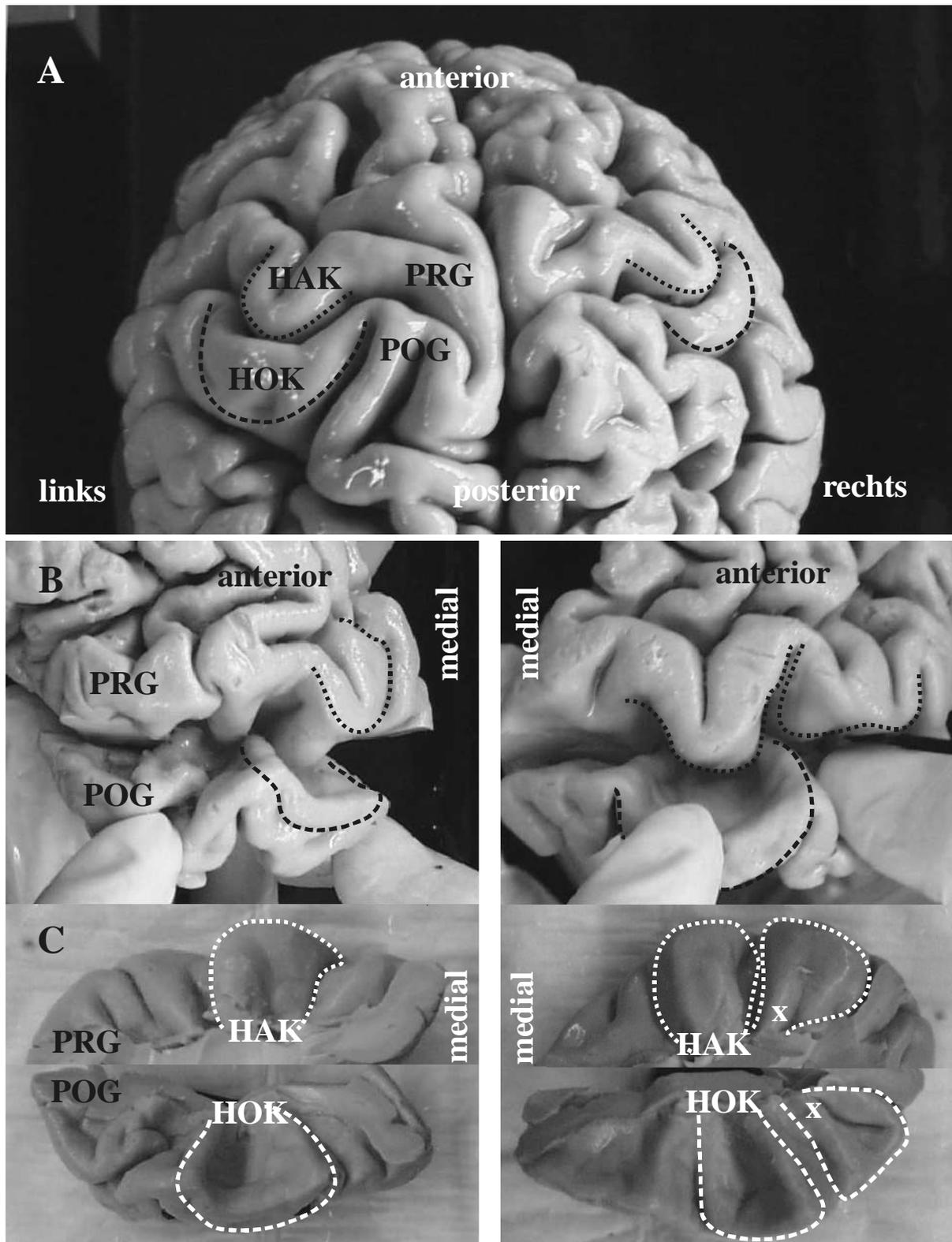


Abb. 30 Bilaterale Makroanatomie der corticalen Handregion. (A) Dorsalansicht eines postmortem Gehirns; die gepunktete Linie markiert den motorischen “handknob” (HAK) und die gestrichelte Linie markiert die somatosensible Hohlkehle (HOK). (B) PRG und POG sind herauspräpariert, der Sulcus centralis wird von POG her aufgespreizt. Die nach hinten konvexe Oberfläche von HAK (gepunktete Linie) wird von HOK (gestrichelte Linie) umfasst. (C) PRG und POG wurden entlang dem Fundus des Sulcus centralis getrennt, PRG liegt oben, POG unten. Die Hinterwand von PRG und die Vorderwand von POG sind deutlich gyrifiziert. HAK und HOK sind die medial lokalisierten Gyri der intrasulcalen Cortices und liegen (in sagittaler Richtung) auf Höhe des Sulcus frontalis superior. Weiter lateral liegende Gyri (in Höhe des Sulcus frontalis inferior) wurden nicht morphometriert (s. weisses Kreuz in Teil C).

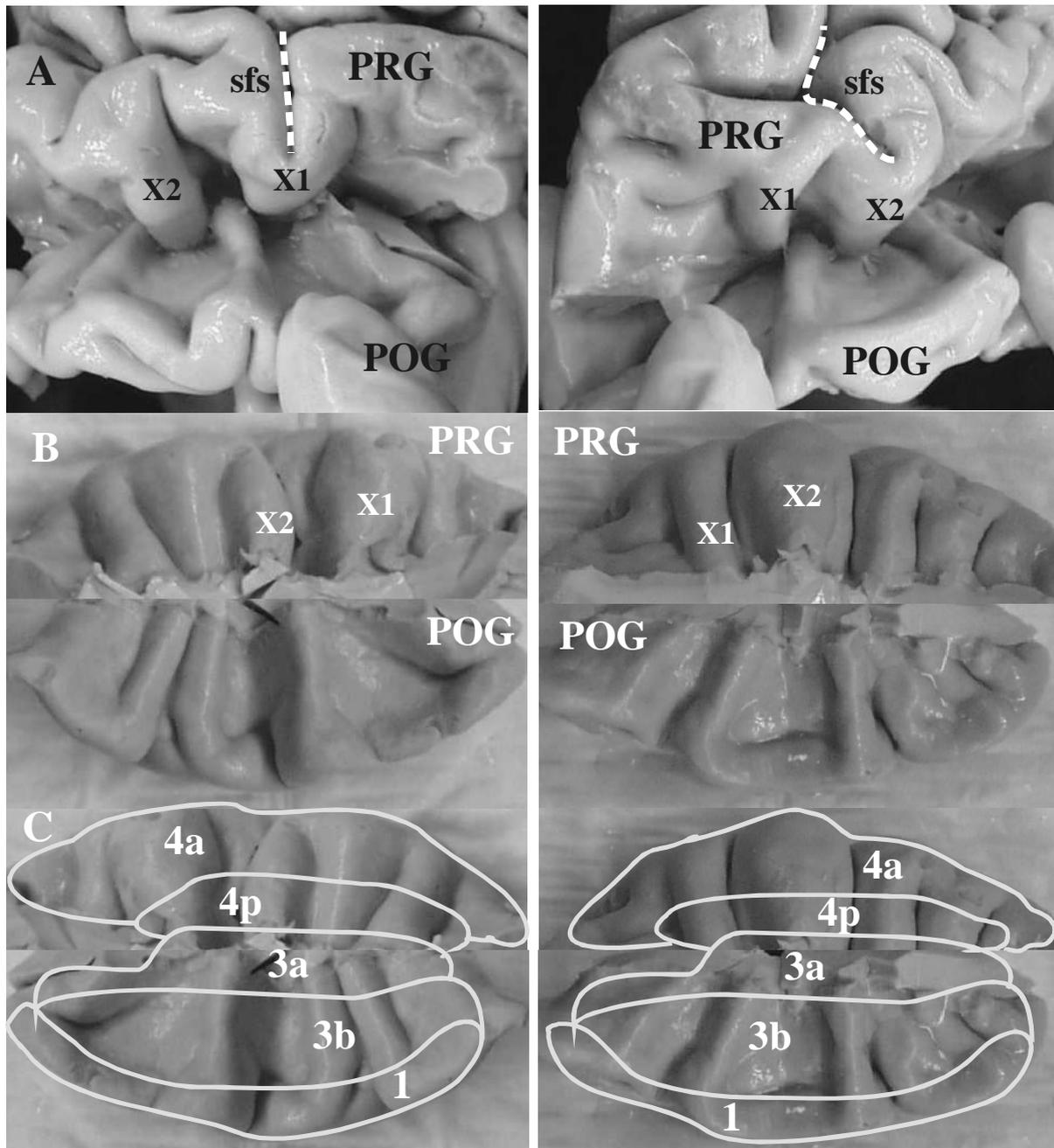


Abb. 31 Bilaterale Makroanatomie kortikaler Oberflächen im Sulcus centralis. (A) PRG und POG wurden wie in Abb. 30 präpariert, der Sulcus centralis ist aufgespreizt. Enge topographische Beziehungen zwischen prä- und postcentralen intrasulcalen Gyri sind zu erkennen. Beidseits liegen medial zwei transverse Gyri vor, i.e. X1 und X2. Der Sulcus frontalis superior (sfs, weiss gestrichelt) ist eine intrinsische sulcale Landmarke die HAK markiert. Lateral beginnende Gyri (in Höhe des Sulcus frontalis inferior) wurden nicht morphometriert, auch wenn sie in der Form HAK und HOK ähnlich sind. (B) Die entlang des Sulcus centralis getrennten prä- und postcentralen Gyri wurden an ihrer gemeinsamen Schnittkante ausgerichtet, PRG liegt oben, POG unten. In diesem Gehirn ist X1 links-hemisphärisch grösser als X2, während dieses Grössenverhältnis rechtshemisphärisch invers ist. Beidseits folgen nach lateral hin weitere transverse Gyri. Für X1 und X2 sind die auf POG gegenüberliegenden Hohlkehlen gut zu identifizieren. (C) Aus (B) übernommene individuelle Cortexflächen der den Sulcus centralis begrenzenden cytoarchitektonischen primär motorischen und primär somatosensorischen Arealen. Der mediolateralen Ausrichtung architektonischer Areale steht eine orthogonal dazu orientierte makroskopische Gyrierung gegenüber.

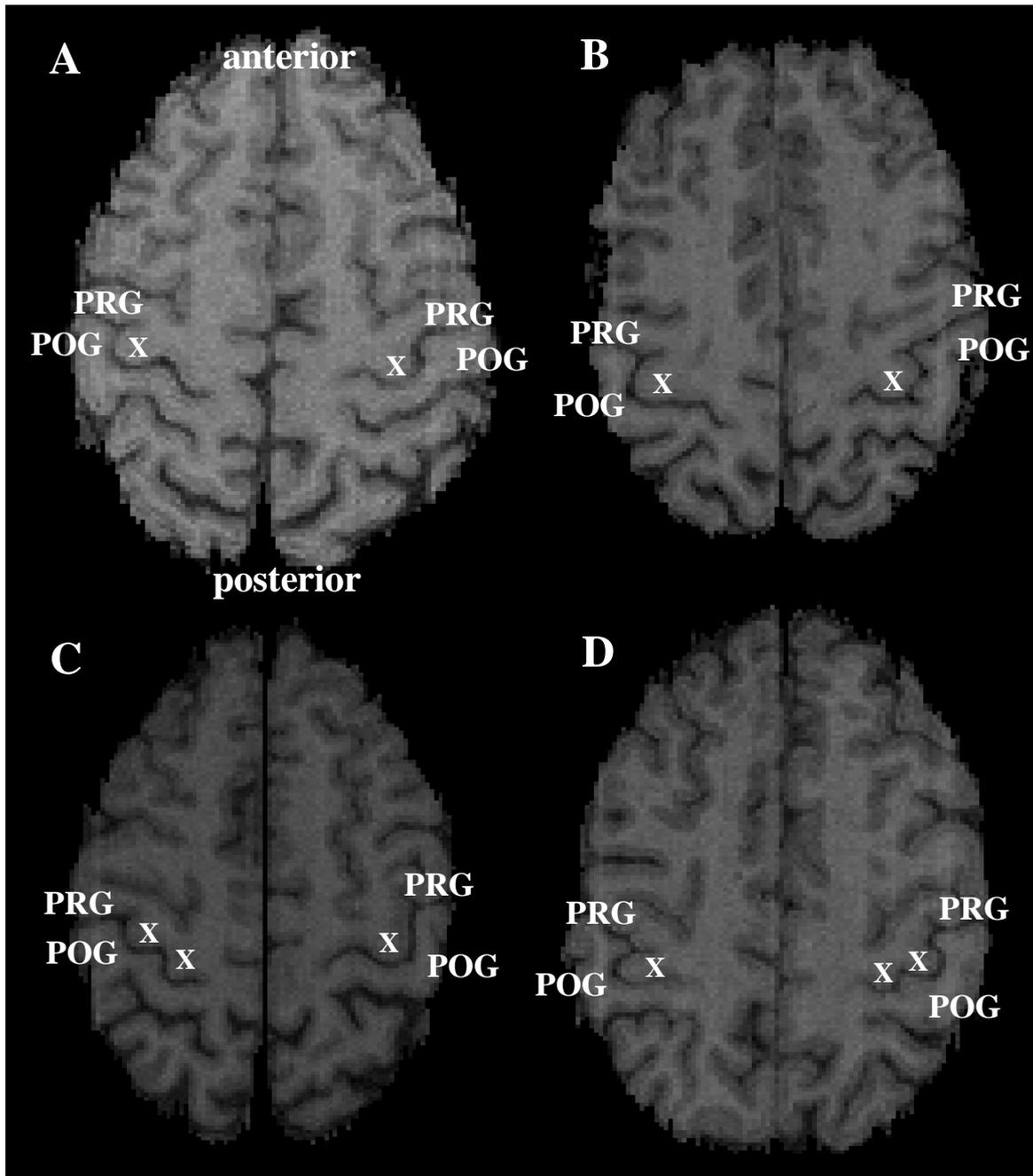


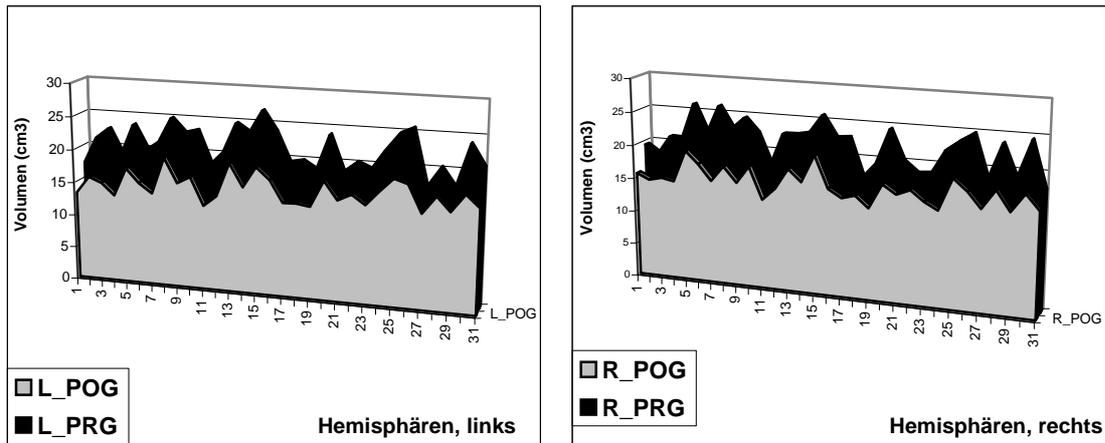
Abb. 32 MR Makroanatomie der prä- und postcentralen Gyri in axialen Schichten aus vier verschiedenen Gehirnen. Die beiden Gehirne in der oberen Reihe (**A**, **B**) zeigen den "Omega"-Typ des motorischen Handareals, markiert durch jeweils ein weisses "x". Dagegen wird das Gehirn in (**C**) durch einen linksseitigen und das Gehirn in (**D**) durch einen rechtsseitigen "Epsilon"-Typ (Yousry et al., 1997) charakterisiert. In diesem Fall liegen zwei nach posterior konvexe Gyri in medio-lateraler Richtung nebeneinander.

4.2.2 MR Volumetrie

Die Verteilung der individuellen Volumina und Asymmetrien von PRG und POG ist in den *Abb. 33a* und *33b* dokumentiert. **PRG** variiert linkshemisphärisch zwischen 17.30 und 26.82 cm³ (Mittelwert \pm Standardabweichung: 21.47 \pm 2.63 cm³) und rechtshemisphärisch zwischen 17.68 und 26.02 cm³ (21.76 \pm 2.59 cm³). **POG** variiert linkshemisphärisch zwischen 12.78 und 19.56 cm³ (Mittelwert \pm Standardabweichung: 16.00 \pm 1.93 cm³) und rechtshemisphärisch zwischen 13.38 und 20.62 cm³ (16.32 \pm 1.76 cm³). Die volumetrische Variabilität beträgt demnach für PRG und POG bis zu Faktor \sim 1.6. Die Varianzanalyse für die Regionen PRG und POG zeigte einen *signifikanten* Grössenunterschied der Region ($P < 0.001$), wobei in allen Gehirnen die Volumina von PRG grösser waren, als die ipsilateralen Volumina von POG (s. *Abb. 33a*). Es bestand sowohl links- ($r = 0.8836$) als auch rechtshemisphärisch ($r = 0.6337$) eine *signifikante* Korrelation zwischen den Volumina von PRG und POG ($P < 0.001$).

Das Verhältnis von PRG zu POG (i.e., PRG:POG) betrug links im Mittel 1.34 (\pm 0.11) und rechts 1.30 (\pm 0.12). Im Vergleich zu diesem eher konstanten intrahemisphärischen Verhältnis von PRG zu POG sind Richtung und Ausmass der individuellen Asymmetrie-Koeffizienten sehr unterschiedlich (*Abb. 33b*). Für **PRG** sind die meisten Gehirne symmetrisch organisiert, nämlich 22 von 31 (71 %). Eine Links > Rechts Asymmetrie fand sich in drei Gehirnen, eine Rechts > Links Asymmetrie in sechs Gehirnen. Für **POG** sind 26 von 31 Gehirnen (84 %) symmetrisch organisiert. Eine Links > Rechts Asymmetrie fand sich in einem einzigen Gehirn, eine Rechts > Links Asymmetrie in vier Gehirnen. Die gering ausgeprägten Seitendifferenzen von PRG und POG waren *nicht* signifikant, so dass die Volumina von PRG und POG keinen Hinweis auf eine strukturelle Asymmetrie als Grundlage der funktionellen Lateralisierung bei Rechtshändigkeit ergeben.

A. MR Volumetrie: Größenverhältnisse von PRG und POG



B. MR Volumetrie: Asymmetrien von PRG und POG

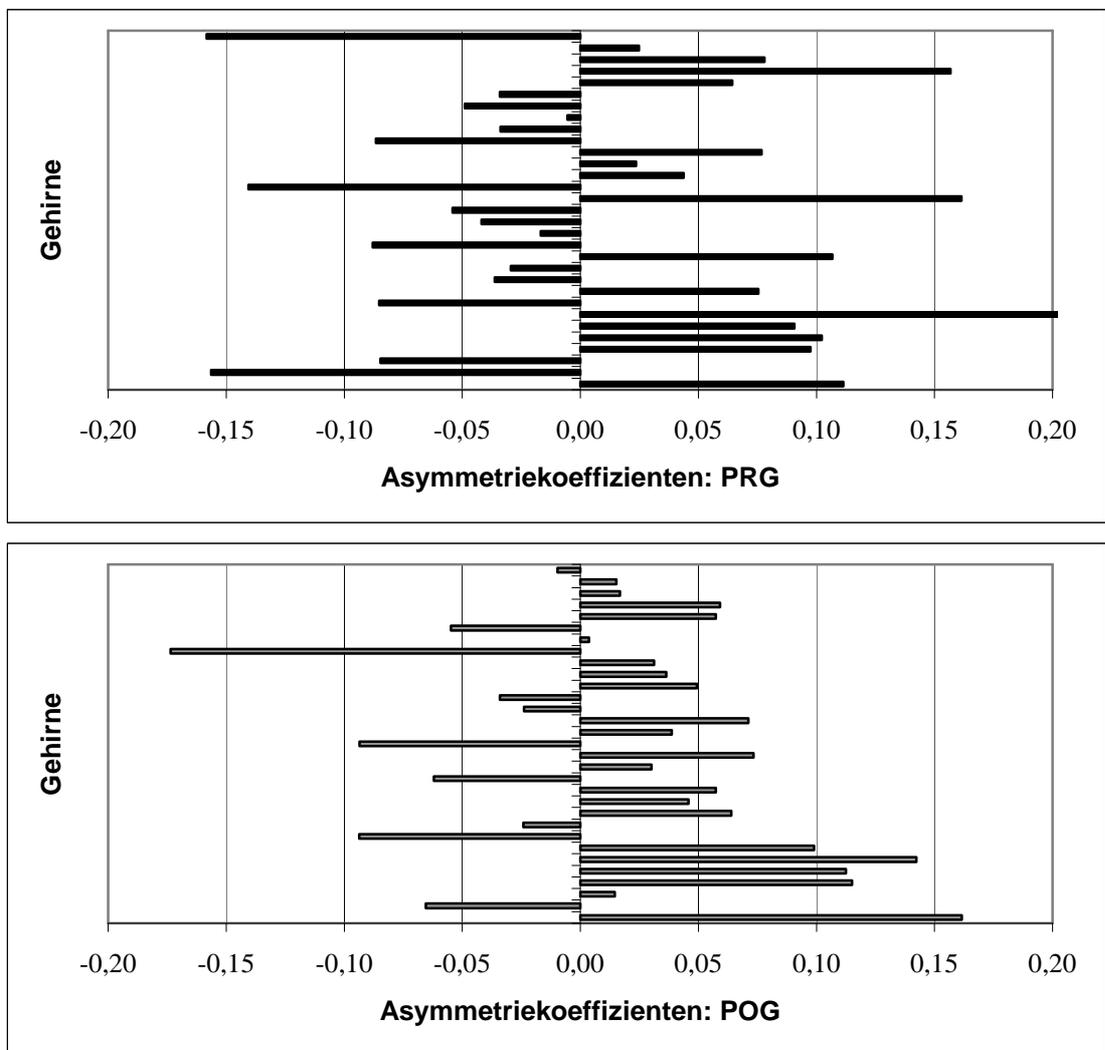
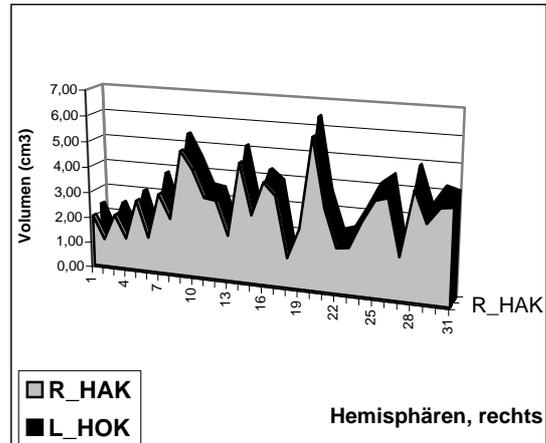
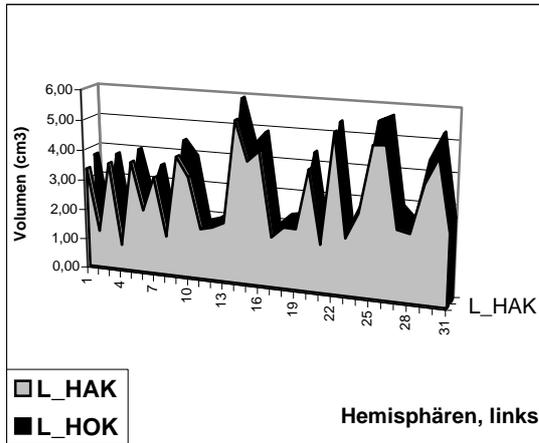


Abb. 33 Ergebnisse der MR Volumetrie. Im oberen Teil der Abbildung (A) werden die Volumina von PRG und POG verglichen. Darunter (B) sind die individuellen Asymmetriekoeffizienten für PRG und POG aufgeführt, wobei negative Werte eine Asymmetrie zugunsten der linken Seite und positive Werte eine Asymmetrie zugunsten der rechten Seite zeigen.

Die Verteilung der individuellen Volumina und Asymmetrien von HAK und HOK ist in den *Abb. 34a* und *34b* dokumentiert. **HAK** variiert linkshemisphärisch zwischen 0.85 und 5.33 cm³ (Mittelwert \pm Standardabweichung: 2.97 ± 1.31 cm³) und rechtshemisphärisch zwischen 1.10 und 5.81 cm³ (2.91 ± 1.18 cm³). **HOK** variiert linkshemisphärisch zwischen 1.21 und 5.92 cm³ (Mittelwert \pm Standardabweichung: 3.32 ± 1.43 cm³) und rechtshemisphärisch zwischen 1.27 und 6.42 cm³ (3.29 ± 1.30 cm³). Die volumetrische Variabilität beträgt demnach für HAK und HOK bis zu Faktor ~ 6 . Die Varianzanalyse für die Regionen HAK und HOK zeigte einen *signifikanten* Grössenunterschied der Region ($P < 0.001$), wobei in allen Gehirnen die Volumina von HOK grösser waren, als die ipsilateralen Volumina von HAK (s. *Abb. 34a*). Es bestand sowohl links- ($r = 0.9959$) als auch rechtshemisphärisch ($r = 0.9953$) eine *signifikante* Korrelation zwischen den Volumina von HAK und HOK ($P < 0.001$).

Das Verhältnis von HOK zu HAK (i.e., HOK:HAK) betrug links im Mittel 1.13 (± 0.07) und rechts 1.14 (± 0.05). Im Vergleich zu diesem eher konstanten intrahemisphärischen Verhältnis von HAK und HOK sind Richtung und Ausmass der individuellen Asymmetrie-Koeffizienten sehr unterschiedlich (*Abb. 34b*). Für **HAK** sind die meisten Gehirne *asymmetrisch*, nämlich 28 von 31 (90.3 %). Eine Links > Rechts Asymmetrie fand sich dabei in 16 Gehirnen (51.6 %), eine Rechts > Links Asymmetrie in 12 Gehirnen (38.7 %). Für **HOK** sind 27 von 31 Gehirnen (87.1 %) *asymmetrisch* organisiert. Eine Links > Rechts Asymmetrie fand sich in 15 Gehirnen (48.4 %), eine Rechts > Links Asymmetrie in 12 Gehirnen (38.7 %). Die deutlich ausgeprägten Seitendifferenzen wechselnder Richtung von HAK und HOK zeigten *keine* signifikante Seitenpräferenz, so dass die Volumina von HAK und HOK keinen Hinweis auf eine strukturelle Asymmetrie als Grundlage der funktionellen Lateralisierung bei Rechtshändigkeit ergeben. Die Häufigkeit und das individuelle Ausmass von Asymmetrien sind für HAK und HOK deutlich grösser als für die weitgehend symmetrischen Regionen PRG und POG (*Abb. 33b* vs. *Abb. 34b*).

A. MR Volumetrie: Grössenverhältnisse von HAK und HOK



B. MR Volumetrie: Asymmetrien von HAK und HOK

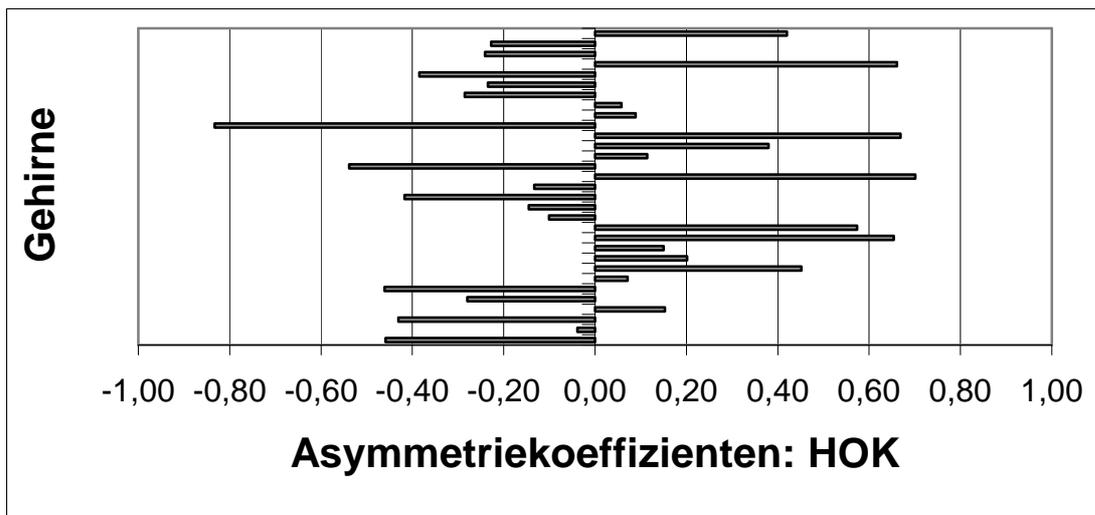
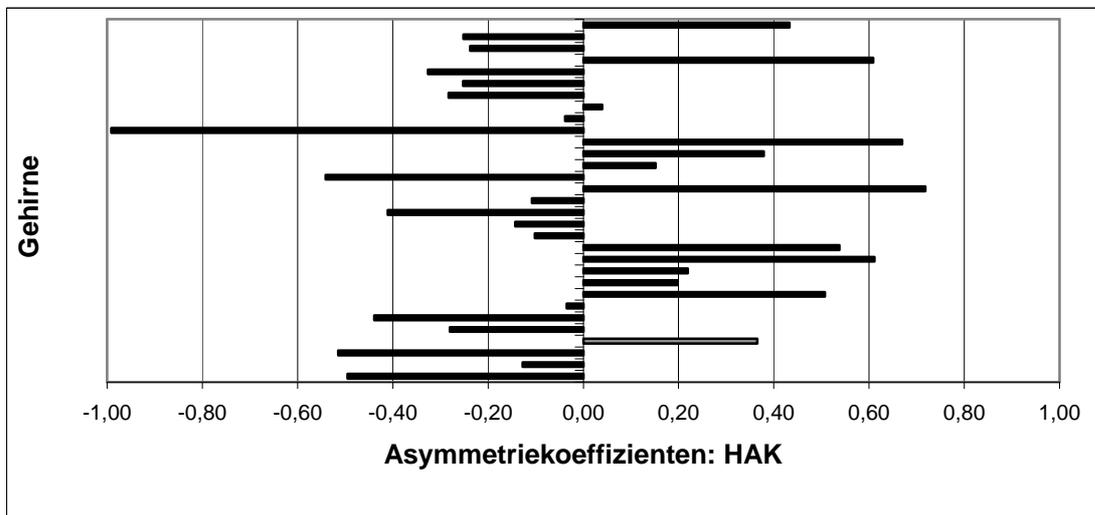


Abb. 34 Ergebnisse der MR Volumetrie. Im oberen Teil der Abbildung (A) werden die Volumina von HAK und HOK verglichen. Darunter (B) sind die individuellen Asymmetriekoeffizienten für HAK und HOK aufgeführt, wobei negative Werte eine Asymmetrie zugunsten der linken Seite und positive Werte eine Asymmetrie zugunsten der rechten Seite zeigen.

5 DISKUSSION

5.1 Lokalisation, Variabilität, Lateralisation und Funktion

Die aktuelle Kartierung der menschlichen Centralregion zeigt erstmals die Variabilität der strukturellen Korrelate primär (senso-) motorischer Funktionen. Die wesentlichen Ergebnisse an zehn cyto- und myeloarchitektonisch untersuchten post mortem Gehirnen und an 31 kernspintomographisch untersuchten *in vivo* Gehirnen lassen sich wie folgt zusammenfassen:

Architektonische Kartierung. Die für BA 4 und PRPT berechneten *P-Karten* sind eine sehr gute Alternative (bzw. komplementäre Methode) zu den Landmarken- bzw. Koordinaten-basierten Kartierungssystemen. Potentiell steigern sie die Validität von Struktur-Funktion Untersuchungen im cerebralen motorischen System des Menschen. Sie eignen sich für retrospektive Analysen, wobei die Transformation in Talairach Koordinaten die Kompatibilität sichert. Die Karten können direkt (ohne zusätzliche computerisierte Technik) zur anatomischen Interpretation bildgebender *in vivo* Verfahren benutzt werden.

Topographische stereotaktische Variabilität. Die Lokalisation von BA 4 und PRPT im menschlichen Gehirn zeigt relevante Variationen, sowohl interindividuell als auch interhemisphärisch. Der Talairach Atlas, als das am meisten verwendete stereotaktische *Koordinaten*-basierte Referenzsystem, unterschätzt diese Variabilität von Cortexarealen und Faserbahnen.

Topographische makro- und mikrostrukturelle Variabilität. Die cytoarchitektonisch und myeloarchitektonisch definierten arealen Grenzen der sensomotorischen Centralregion zeigen keine strikte Überlappung mit dem individuellen sulcalen Muster oder anderen MR sichtbaren makroanatomischen Landmarken. *Landmarken*-basierte Parzellierungssysteme können diese Diskrepanzen zwischen Mikro- und Makroanatomie nicht berücksichtigen. Gyri und Sulci geben nur allgemeine Hinweise auf die Lokalisation der Areale und daher nur bedingt geeignet, strukturelle Homologien zu definieren.

Strukturelle Grundlagen sensomotorischer Systeme. Die volumetrischen Daten geben Hinweise auf die strukturellen Grundlagen funktioneller sensomotorischer Systeme. Die Volumina von BA 4, seinen Subarealen (4a, 4p), seinen benachbarten cytoarchitektonischen Arealen (6a α , 3a, 3b, 1, 2) und von PRPT variieren, interindividuell wie interhemisphärisch. Die Grösse des primär motorischen Cortex (BA 4) korreliert nicht mit der Grösse der Pyramidenbahn (PRPT), d.h. es gibt keine strikte Kovariation in dem hier untersuchten Teil des *corticospinalen Systems*. Die Volumina von BA 4 zeigen *keine* signifikanten

hemisphärischen Seitendifferenzen, während die Volumina von PRPT eine *signifikante* Links > Rechts Asymmetrie zeigen. Eindeutige Hinweise auf die strukturelle Grundlage funktioneller Lateralisation, i.e. *Rechtshändigkeit*, fanden sich nicht. Die makroanatomischen MR Befunde und die Ergebnisse der cytoarchitektonischen Volumetrie sind vereinbar mit der Existenz eines *sensomotorischen „Organs“*. Es wurden signifikante Korrelationen zwischen primär motorischen und primär somatosensorischen Regionen dokumentiert. Sie betreffen PRG vs. POG, HAK vs. HOK (MR Daten), sowie Vogt's Area 6 α und BA 4 vs. BA 3a, 3b, 1 und 2 (cytoarchitektonische Daten).

Die hier präsentierten Ergebnisse basieren auf quantitativen architektonischen Daten und auf quantitativen *in vivo* MR Daten. Zur Dokumentation der *stereotaktischen und volumetrischen Variabilität* und *architektonischen Hirnkartierung* wurden cytoarchitektonische Messungen (Area 6 α , BA 4 [4a, 4p], 3a, 3b, 1, und 2) und myeloarchitektonische Messungen (PRPT) aus derselben Hirnserie kombiniert. Die Messungen basieren auf der vorausgegangenen Identifizierung von BA 4a und 4p (Geyer et al., 1996), BA 3a, 3b, und 1 (Geyer et al., 2000a), sowie die Identifizierung von PRPT (Methode nach Bürgel et al., 1997, 1999). Die zugrundeliegende mikroskopisch-architektonische Analyse bietet folgende wesentliche Charakteristika: **(i)** eine gegenüber tomographischen *in vivo* Methoden relevant höhere räumliche Auflösung, die die Identifizierung der Cyto- und Myeloarchitektonik erst ermöglicht; eine verbesserte Färbemethode der weissen Substanz (Bürgel et al., 1997, 1999) und eine weitgehend untersucherunabhängige cytoarchitektonische Methode (Zilles et al., 1995; Schleicher et al., 1999, 2000); **(ii)** lückenlose digitale 3-D Datensätze für individuelle Gehirne und die Möglichkeit zur räumlichen Rekonstruktion, Artefaktkorrektur, Volumetrie und Anpassung an ein Referenzgehirn auf der Grundlage optimierter computerisierter Anpassungsverfahren (Schormann und Zilles, 1997, 1998); **(iii)** architektonische Daten mit Kompatibilität für funktionelle *in vivo* Daten (i.e., multimodal), die durch die Anpassung an das Referenzgehirn des ECHBD (Talairach Koordinaten) ermöglicht wird; **(iv)** Berechnung von P-Karten für BA 4 und PRPT, die quantitative Aussagen zur Lokalisationswahrscheinlichkeit einer bestimmten Region in jedem beliebigen Voxel innerhalb des Referenzsystems erlaubt.

Zur Dokumentation *volumetrischer Variabilität, Asymmetrie und struktureller Kovariation* in der makroanatomisch definierten sensomotorischen Centralregion wurden *in vivo* MR

morphometrische Untersuchungen bei 31 männlichen Probanden durchgeführt. Die zugrundeliegende volumetrische Analyse bietet folgende wesentliche Charakteristika: **(i)** eine T1-gewichtete 3-D FLASH Gradientenecho-MR Sequenz mit hohem Kontrast zwischen grauer und weisser Substanz und hoher räumlicher Auflösung bei einer Voxelgrösse von 1 x 1 x 1.17 mm; **(ii)** eine gegenüber früheren tomographischen *in vivo* Methoden relevant höhere Validität durch die Messung von corticalen Volumina auf der Grundlage einer etablierten MR Methodik (Steinmetz et al., 1989b, 1990, 1995; Rademacher et al., 1992; Filipek et al., 1994; Caviness et al., 1996; Kennedy et al., 1998); **(iii)** lückenlose digitale 3-D MR Datensätze für individuelle Gehirne und die Möglichkeit zur räumlichen Rekonstruktion von Cortexoberflächen und Schnittebenen; computerisierte multiaxiale Visualisierung (Rademacher et al., 1992) zur Vereinfachung der Identifizierung von Sulci und Gyri; **(iv)** Kombination bilateraler Messungen für benachbarte und funktionell assoziierte Regionen im sensomotorischen Cortex zur Testung struktureller Kovariation und Asymmetrie.

Die aktuellen Befunde stützen die Hypothese, dass auch die Kartierung primärer Cortexareale und ihrer Faserbahnen von einer relevanten makro- und mikrostrukturellen Variabilität (topographisch und volumetrisch) betroffen ist (Filimonoff, 1932; Stensaas et al., 1974; Rademacher et al., 1993, 2001a; Bürgel et al., 1999; Amunts et al., 2000; Geyer et al., 2000a; Morosan et al., 2001). Die erstellten architektonischen *P-Karten* für BA 4 und PRPT berücksichtigen diese Variabilität indem sie für jedes Voxel des Referenzgehirns die Wahrscheinlichkeit angeben, mit der BA 4 oder PRPT in diesem spezifischen Voxel lokalisiert sind. Die präsentierte **neue Kartierung** des primären motorischen Systems beinhaltet alle wesentlichen Merkmale, die kürzlich als Bedingungen für die Entwicklung moderner Hirnkarten formuliert wurden (Toga und Mazziotta, 1996). Sie berücksichtigt *morphometrische* (Volumetrie), *geometrische* (Stereotaxie), und *statistische* (P-Karten) Repräsentationen und inkorporiert auch *multimodale* Aspekte (Cytoarchitektonik, Myeloarchitektonik, Gyri und Sulci). Durch das *digitale* Format wird ausserdem eine enorme Steigerung der Verfügbarkeit aller Bilddaten erreicht, was für Forschung und Lehre relevant ist. Bisher waren die kompletten Originaldatensätze der histologischen Präparate wegen Empfindlichkeit, Gewicht und Ausmass der einzelnen Glasträgerserien praktisch nicht transportabel/kommunizierbar.

Die bisher meist übliche Lokalisation mittels *Koordinaten*-basierter Systeme wie dem Talairach Atlas (Talairach und Tournoux, 1988) ist ungenau, weil die biologische Variabilität weder interindividuell noch interhemisphärisch berücksichtigt wird. Die Etablierung von Homologien aufgrund cerebraler Gyri und Sulci, typisch für *Landmarken*-basierte Systeme (Damasio und Damasio, 1989; Rademacher et al., 1992; Caviness et al., 1996; Kennedy et al., 1998; Van Essen et al., 1998), ist problematisch, weil für die meisten Hirnregionen nicht bekannt ist wie Makro- und Mikroanatomie assoziiert sind. Trotz des *genetischen* Einflusses auf die Gyrifizierung (Armstrong et al., 1995; Steinmetz et al., 1995; Bartley et al., 1997; Lohmann et al., 1999) und die zugrundeliegende Mikroanatomie des cerebralen Cortex (Rakic, 1988; Kostovich und Rakic, 1990; Welker, 1990) und der Faserbahnen (Van Essen, 1997) ist die Variabilität im jeweiligen Phänotyp so gross, dass er für die cerebrale Hirnkartierung und die Interpretation morphometrischer Ergebnisse relevant ist.

Andererseits können die gefundenen signifikanten makro- und mikroskopischen *strukturellen Korrelationen* zwischen primär motorischen und primär somatosensorischen Regionen kaum als zufälliges Ereignis interpretiert werden (Kap. 2.3). Wenn strukturelle Untersuchungen von cerebralem Cortex (Geschwind und Levitsky, 1968; Heffner und Masterton, 1975; Falzi et al., 1982; Geschwind und Galaburda, 1985; Markowitsch und Tulving, 1995; Schlaug et al., 1995; Geyer et al., 1996; Yousry et al., 1997) und Faserbahnen (Witelson, 1989; Penhune et al., 1996; Bishop und Wahlsten, 1997; Bürgel et al., 1999) teilweise Hinweise auf assoziierte *funktionelle Organisationsprinzipien* geben, dann darf mit gutem Grund spekuliert werden, dass die präsentierten morphologischen Befunde zur menschlichen Centralregion der funktionellen somatomotorischen Kopplung parallel laufen und Teil eines *sensomotorischen „Organs“* sind (Pons und Kaas, 1986; Nii et al., 1996; Paus et al., 1996; Porter, 1997). Dies ist für die *Handregion* besonders interessant, weil die aktuellen Ergebnisse in Verbindung mit den Befunden funktioneller Studien (Rumeau et al., 1994; Yousry et al., 1997; Sastre-Janer et al., 1998; Francis et al., 2000) dafür sprechen, dass zumindest hier eine strukturell-funktionelle Verbindung von gyralem Muster über zugrundeliegende Cytoarchitektonik zur assoziierten Physiologie und klinischen Funktion nachweisbar ist. Dagegen fanden sich keine sicheren strukturellen Korrelate für *Rechtshändigkeit*, für die man in ca. 90 % der Gehirne Links > Rechts Asymmetrien motorischer Cortices erwarten würde (Nathan et al., 1990; Gilbert und Wysocki, 1992). Auch die dokumentierte signifikante Links > Rechts Asymmetrie von PRPT ist zu gering ausgeprägt (in 70 % der Gehirne), um von allein entscheidender Bedeutung zu

sein. Eine mögliche funktionelle Bedeutung der Rechts > Links Asymmetrie von BA 4p und BA 2 bleibt vor dem Hintergrund der zitierten Literatur zunächst unklar, ein Bezug zur Rechtshändigkeit ist nicht anzunehmen.

Die präsentierten Resultate gehen weit über die Ergebnisse früherer struktureller Untersuchungen des primären Motorcortex hinaus, die sie ergänzen (Cunningham, 1892; Eberstaller, 1890; Freund und Hummelsheim, 1985; Rademacher et al., 1993; Amunts et al., 1996; White et al., 1994; Yousry et al., 1997). Fast noch deutlicher ist dieser Fortschritt für die Untersuchung der Pyramidenbahn. Häufig wurden nur qualitative Beschreibungen Wallerscher Degeneration bei Patienten mit Schlaganfall durchgeführt (Kuhn et al., 1989; Miyai et al., 1998). Myelogenetische Studien unreifer Gehirne waren ebenfalls auf pathologische Gehirne beschränkt (Yakovlev und Lecours, 1967; Barkovich et al., 1988). Ziel war meist eine kategorische Klassifizierung der Hirnreifung, topographische Details wurden kaum berücksichtigt. Diese Studien erbrachten wichtige Einblicke in die *pathologischen Mechanismen* der Degeneration von Faserbahnen nach cerebralen Läsionen, sowie Daten zum zeitlichen Verlauf der Faserbahnmyelinisierung. Der für die Neurologie und die Neurowissenschaften wichtige Aspekt topographischer und volumetrischer Variabilität wurde nur unzureichend berücksichtigt (Nathan et al., 1990; Ebeling und Reulen, 1992). In den folgenden Abschnitten werden die wichtigsten Befunde diskutiert.

5.1.1 Architektonische Probabilitätskarten

Moderne Bildgebungsverfahren haben unser Verständnis von der Organisation des motorischen Systems vertieft. Sie erfordern aber auch neue Standards für präzise und reliable anatomische Karten als Grundlage für eine topographische Interpretation funktioneller Aktivierung. Die Differenzierung von Aktivierungsmustern die *innerhalb* eines spezifischen architektonischen Areals liegen und solchen, die *ausserhalb* dieses spezifischen Areals in einem anderen Areal lokalisiert sind, ist ein fundamentales Prinzip der Auswertung typischer Aktivierungsstudien (z.B. fMR). Dasselbe Prinzip gilt auch für die klassische Methode der Läsionsstudien. Dabei ist leicht einzusehen, dass die Zuordnung spezifischer motorischer Aktivität zu definierten strukturellen Regionen entscheidend von der präzisen Identifizierung arealer Grenzen abhängt. Diese morphologische Information war bisher kaum vorhanden, und wenn, dann ergaben sich Probleme mit der Übertragbarkeit der (meist deskriptiven) Ursprungsdaten auf homologe Voxel der Zieldaten, i.e. die *Kompatibilität* war eingeschränkt.

Die direkte Identifizierung architektonischer Areale aufgrund MR sichtbarer gyraler und sulcaler Landmarken ist nicht verlässlich wie Literatur (Kap. 2.1 und 2.2) und aktuelle Ergebnisse zeigen. Detaillierte Erkenntnisse zur Variabilität eines spezifischen Hirnareals sind nicht auf das gesamte Gehirn bzw. andere Areale übertragbar, weil das Ausmass an struktureller Variabilität topisch beeinflusst wird. Die temporo-parietale Übergangsregion ist z.B. ein Ort besonders hoher struktureller Variabilität (Zilles et al., 2001). Auch die Gruppierung der Resultate nach *hierarchischen* Klassen ist problematisch, da nicht davon auszugehen ist, dass sich primär auditorische, visuelle und, wie hier, primär motorische Areale identisch verhalten. Diese Einschränkung bezieht sich sowohl auf die stereotaktische Variabilität (Kap. 4.1.2), als auch auf die Landmarken-orientierte Variabilität z.B. zwischen cytoarchitektonischem Areal und sulcaler Grenze (Kap. 4.1.3).

Eine in den letzten Jahren entwickelte Technik anatomische Variabilität zu definieren und für Struktur-Funktion Untersuchungen zu berücksichtigen, ist die Berechnung/Anwendung **stereotaktischer probabilistischer Hirnkarten** (Amunts et al., 1996, 1999, 2000; Bürgel et al., 1999; Geyer et al., 1996, 1999, 2000a; Penhune et al., 1996; Thompson et al., 1997; Rademacher et al., 1999 a, b, 2001a; Van Essen et al., 2001; Zilles et al., 2001). Für das motorische System sind probabilistisch gestützte mikroanatomische Daten sowohl zur Lokalisation des primären motorischen Cortex, als auch zur Differenzierung der daran angrenzenden *praemotorischen und supplementär motorischen Regionen* wertvoll, da deren Grenzen bisher kaum zu differenzieren waren (Freund und Hummelsheim, 1985; Freund, 1991). Darüberhinaus ist die Differenzierung zwischen dem primär motorischen und dem *primär somatosensorischem Cortex* bedeutend, da bis heute unklar geblieben ist, wie die funktionelle Topographie bei motorischer bzw. somatosensorischer Aktivität auf die zugrundeliegenden cytoarchitektonischen Areale verteilt ist (Gelnar et al., 1999; Fox et al., 2001). Die bisherigen Angaben, die kaum eine sichere Zuordnung zu spezifischen cytoarchitektonischen Arealen erlauben, variieren zwischen den beiden Extremen relativ strikter Arbeitsteilung und gemeinsamer Aktivierung (Foerster, 1936; Penfield und Boldrey, 1937; Penfield und Rasmussen, 1950; Pons und Kaas, 1986; Nii et al., 1996; Paus et al., 1996; Porter, 1997). Es gibt auch Hinweise, dass der Grenzregion im Sulcus centralis eine besondere Bedeutung zukommt (Markowitsch und Tulving, 1995).

In der aktuellen Hirnserie war die **topographische Variabilität von BA 4 und PRPT** gross, sowohl interindividuell als auch interhemisphärisch. Das heisst, eine Untersuchung der Beziehung zwischen Struktur und Funktion im primär motorischen System ist dann besonders sinnvoll, wenn diese Variabilität durch Verwendung von P-Karten mit einbezogen werden kann. Über diesen Aspekt der cytoarchitektonisch gesteuerten Kartierung motorischer Hirnfunktion hinaus (z.B. Identifizierung von BA 4 mit einer spezifischen Wahrscheinlichkeit für jedes einzeln markierte Voxel einer MR Bildserie) sind die vorliegenden strukturellen Hirnkarten auch geeignet **Organisationsprinzipien der Motorikfunktion** an konkreten Modelle zu untersuchen. Zwei Beispiele sollen dies belegen: (i) In einer kürzlich beschriebenen Studie zur Lokalisation der okulomotorischen und somatomotorischen Kodierung des Raumes ergab sich die fundamentale Frage, ob die Konvergenz der Raumkodierung aus beiden sensorischen Quellen im rechtsseitigen PRG entweder einer Funktion des praemotorischen Cortex (BA 6) oder des primär motorischen Cortex (BA 4) entspricht (Iaconi et al., 1997). Diese Frage konnte allein mit Hilfe funktioneller Daten und makroskopisch-struktureller Daten der Studie nicht beantwortet werden, so dass die wesentliche Erkenntnis darauf beschränkt war, dass der makroskopisch definierte rechte PRG im entsprechenden neuronalen Netzwerk eine Rolle spielt. Eine Aussage zur möglichen Beteiligung primärer oder sekundärer motorischer Areale wäre aber in Hinblick auf ein besseres Verständnis der (hierarchischen) Organisation der beteiligten corticalen Zentren von deutlich grösserem Interesse. Es zeigt beispielhaft, dass die Übertragung von Aktivierungsfoci auf die zugrundeliegenden architektonischen Areale von immenser Bedeutung für die Interpretation des Verhältnisses von Struktur zu Funktion ist.

Der Vergleich der stereotaktischen Koordinaten aus der Studie von Iaconi et al. (1997) mit den vorgelegten P-Karten für BA 4 zeigt, dass der beschriebene Aktivierungsfocus im rechten PRG an der Grenze zwischen BA 4 und dem rostral gelegenen praemotorischen Cortex in Vogt's Area 6a α liegt. Er ist mit gleicher Wahrscheinlichkeit (ca. 50%) entweder dem einen oder dem anderen Areal zuzuordnen. Während dieser Befund zeigen könnte, dass in solchen Fällen auch anatomische P-Karten nicht alle gestellten Fragen abschliessend beantworten können, ist die folgende alternative Interpretationsmöglichkeit besonders interessant (und plausibel): Die Bezeichnung der Sulci als „**Grenzen**“ von Hirnregionen impliziert in der Regel, dass an dieser Stelle eine strikte Trennung zweier benachbarter Areale vorliegt, mit einer verminderten Kommunikation an der Schnittstelle. Anatomisch wird aber eine solche

Grenze nicht durch eine Unterbrechung der corticalen Kontinuität markiert und man findet morphologisch häufig ein „Ineinanderfliessen“ benachbarter laminärer Strukturen. Die Grenzregion könnte also einen Ort **corticaler Integration** repräsentieren und demnach von besonderer funktioneller Bedeutung sein. Der Aktivierungsfocus an der Grenze zwischen BA 4 und praemotorischem Cortex (Vogt's Area 6α) könnte also bedeuten, dass diese spezielle Funktion die Beteiligung der *beiden* angrenzenden corticalen Areale erfordert.

(ii) Der zweite Vergleich bezieht sich auf die Ergebnisse corticaler elektrischer Stimulation des Handareals beim Menschen und die dort nachgewiesene enge Verflechtung sensomotorischer Funktionen. Nii et al. (1996) fanden *keine* klare Trennung motorischer und sensorischer Handfunktionen entlang des Sulcus centralis, wie sie eigentlich erwartet wird. Motorische Handfunktionen liessen sich vielmehr auch im POG nachweisen. Natürlich könnte man diese Befunde als Ausdruck alterierter (d.h. krankhafter) corticaler Organisation bei Patienten mit chronischer Epilepsie interpretieren, da die angewandte Methodik bei diesem Patientenkollektiv in der praechirurgischen Epilepsiediagnostik zur Anwendung kommt. Andererseits haben auch andere Methoden, wie z.B. PET (Carey et al., 2000) und fMR (Maldjian et al., 1999), eine Co-Aktivierung von primär motorischem und primär somatosensorischem Cortex bei einfachen motorischen Aufgaben (z.B. „finger tapping“) gezeigt.

Zwei weitere Erklärungen sind aber ebenso gut denkbar. *Erstens*, die Stimulationsresultate sind generell valide und zeigen, dass die funktionelle Variabilität nicht ausschliesslich an architektonische Charakteristika gebunden ist und diese bei weitem überschreitet. Eine Metaanalyse cytoarchitektonischer Untersuchungen von BA 4 an 100 Hemisphären hat eindeutig gezeigt, dass BA 4 niemals jenseits des PRG auf POG lokalisiert ist (Rademacher et al., 1993; Geyer et al., 1996; White et al., 1997a, b). *Zweitens*, wenn die cytoarchitektonische Parzellierung Areale funktioneller Signifikanz identifiziert (Roland und Zilles, 1998), dann könnten diese funktionellen und cytoarchitektonischen Daten nur dann miteinander vereinbart werden, wenn man annimmt, dass motorischer und sensorischer Cortex bei bestimmten Aufgaben eine starke **funktionelle Einheit** bilden, mit Lokalisation sensorischer und motorischer Funktionen sowohl rostral als auch caudal des Sulcus centralis (Sobel et al., 1993). Diese Annahme wird auch dadurch gestützt, dass vergleichende anatomische Untersuchungen

beim Affen gezeigt haben, dass Teile der corticospinalen Projektionsbahnen auch im parietalen Cortex entspringen und zwar insbesondere aus POG (Galea und Darian-Smith, 1994).

Die kurzen Faserverbindungen vom Typ der „U-Fasern“ in der weissen Substanz unter dem „handknob“ (Yousry et al., 1997; Sastre-Janer et al., 1998) könnten als anatomischer Marker einer intensiven lokalen Konnektivität interpretiert werden. Schon die hier durchgeführte makroskopische Inspektion im Bereich der Handregion verdeutlicht die engen anatomischen Beziehungen der prae- und postcentralen Cortices. Funktionell hängt die manuelle Fingerfertigkeit, die von grosser Bedeutung in der Evolution aller Primaten ist, ganz wesentlich vom schnellen Transfer sensomotorischer Information zwischen corticalen Arealen und cervikalem Rückenmark ab (Darian-Smith et al., 1996; Galea und Darian-Smith, 1997). Dabei ist der primär somatosensorische Cortex bei erwachsenen Primaten von kritischer Bedeutung für das Erlernen neuer motorischer Muster (Xerri et al., 1999). Aufgrund ihrer Ergebnisse nach intracorticalen Stimulationsuntersuchungen beim Affen postulierten Xerri et al. (1999) dass Veränderungen in der Repräsentation der Fingerspitzen in BA 3b als Folge experimentell modifizierten Verhaltens auch die Organisation lerninduzierter Veränderungen in den Projektionszielen von BA 3b beeinflussten. Die hiervon betroffenen Areale 3a, 1, 2, sekundär somatosensorischer Cortex (indirekt über BA 6), 6 α , und der supplementär motorische Cortex besitzen ihrerseits wesentliche Verbindungen zu BA 4.

5.1.2 Stereotaktische Lokalisation

Wie genau stimmte in der aktuellen Untersuchung die Lokalisation von **BA 4** mit den Angaben aus dem Talairach Atlas überein? Im Vergleich zum Talairach Atlas zeigten sich in allen drei Raumebenen Diskrepanzen, die tatsächliche Ausdehnung von BA 4 wird im Talairach Atlas deutlich unterschätzt. Auf dem PRG betrifft dies die Differenzierung von BA 4 und den praemotorischen Cortex, auf dem Paracentralläppchen betrifft dies die Differenzierung von BA 4 und dem supplementär motorischen Cortex. Die ausgeprägtesten Unterschiede finden sich in der coronaren Ebene mit bis zu 1.9 cm. Topographische Unsicherheit in dieser Grössenordnung ist relevant, weil spezifische motorische Zentren zum Teil nur wenige Millimeter auseinanderliegen (Woolsey et al., 1979). Die Ausdehnung der funktionell definierten corticalen Fingerrepräsentation ist meist kleiner als 2 cm (Cheyne et al., 1991).

Grund für diese Diskrepanzen ist die Tatsache, dass der Talairach Atlas auf nur einem Gehirn basiert und annimmt, dass die linke Hemisphäre das Spiegelbild der rechten Hemisphäre darstellt. Im Gegensatz zu dieser Hypothese fanden sich in der untersuchten Hirnserie strukturelle Seitendifferenzen. Die rechtsseitige BA 4 ist mehr anterior lokalisiert als die kontralaterale linksseitige BA 4. Die Unterschätzung interhemisphärischer morphologischer Seitendifferenzen durch den Talairach Atlas erschwert in besonderem Masse die Auswertung von **Asymmetrien**, z.B. bei funktioneller motorischer Aktivierung (Triggs et al., 1994, 1997; Netz et al., 1995; Ohtomo et al., 1998). Asymmetrie kann in solchen Fällen entweder als *unterschiedliche kognitive Strategie* der linken bzw. rechten Hemisphäre interpretiert werden, oder aber sie reflektiert lediglich *strukturelle Asymmetrien* in der cytoarchitektonischen Topographie. Im ersten Fall sind bilaterale, topographisch diskrepante, Aktivierungsfoci in verschiedenen architektonischen Arealen lokalisiert, im zweiten Fall folgen sie den strukturellen Verschiebungen, sind aber in demselben architektonischen Areal lokalisiert.

Wie gross war die Übereinstimmung zwischen myeloarchitektonisch definiertem **PRPT** und der Lokalisation der Pyramidenbahn im Talairach Atlas? Diskrepanzen von bis zu 1.5 cm bestanden in allen drei Schnittebenen zwischen beiden Methoden. Wie für BA 4 unterschätzt der Talairach Atlas das Ausmass topographischer Variabilität, interindividuell und interhemisphärisch, was auch für Faserbahnstudien relevant ist. Der interhemisphärische Vergleich zeigt eine Seitendifferenz mit einer mehr anterioren Position des rechtsseitigen

PRPT. Da diese topographischen Asymmetrien vergleichbar mit den Resultaten für BA 4 in denselben Hirnen waren, ist zu vermuten, dass die räumliche Beziehung zwischen BA 4 und PRPT (wenigstens zum Teil) festen anatomischen Bedingungen folgt. Die Diskrepanzen im Vergleich zum Talairach Atlas sind dabei nicht nur auf den besonders variablen proximalen Teil von PRPT in der Corona radiata beschränkt, sondern auch in der Capsula interna nachweisbar. Wegen der geringen räumlichen Ausdehnung von PRPT in dieser Lokalisation ist anzunehmen, dass dort auch kleinere Abweichungen in der Lokalisation klinischer Läsionen zu relevanten Fehlinterpretationen führen können.

5.1.3 Landmarken-basierte Lokalisation

Schon die frühen neuroanatomischen und elektrophysiologischen Untersuchungen zu Beginn des vorigen Jahrhunderts stützten die Hypothese, dass cytoarchitektonisch definierte corticale Areale spezifische funktionelle Einheiten repräsentieren und dass die sichtbaren cerebralen Sulci zumindest teilweise mit den so definierten arealen Grenzen übereinstimmen (Brodmann, 1909; Vogt und Vogt, 1919; Sanides, 1962). Allerdings wurde auch früh erkannt, dass die grosse individuelle Variabilität sulcaler Landmarken (Eberstaller, 1890; Cunningham, 1892) ein entscheidendes Hindernis für jeden Versuch darstellt, Verhalten und Funktion im Gehirn zu kartieren (Steinmetz et al., 1989a; Rademacher et al., 1992; Leonard et al., 1998; Westbury et al., 1999). Im Folgenden werden die Beziehungen zwischen den architektonischen Grenzen von BA 4 bzw. PRPT und makroskopischen Landmarken diskutiert.

Für das Verhältnis zwischen architektonischen Grenzen und makroskopischen Landmarken ist entscheidend, dass Topographie und die Grösse von **BA 4** sowohl zwischen den klassischen cytoarchitektonischen Hirnkarten (Brodmann, 1903, 1909; von Economo und Koskinas, 1925; Sarkisov et al., 1949; Braak, 1980), als auch zwischen Individuen variieren (Rademacher et al., 1993, 2001a; Amunts et al., 1996, 2000; Geyer et al., 1996, 2000a; White et al., 1997a, b). Auf dem dorsalen Teil von PRG korreliert BA 4 gut mit Sanides' Motor Area 42 (Sanides, 1962). Dagegen sind die homologen ventralen Teile in den Karten von Brodmann (1909) und von Economo und Koskinas (1925) unterschiedlich dargestellt worden, mit einer wesentlich grösseren Oberflächenausdehnung zur Sylvischen Fissur hin. Medial, im interhemisphärischen Spalt, wurde BA 4 entweder relativ gross bis zum Sulcus cinguli hin dargestellt (Brodmann, 1909), oder aber viel kleiner abgebildet (von Economo und Koskinas, 1925). Weder die 2-D Brodmann Karte noch ihre 3-D Nachfolger (Talairach und Tournoux, 1988; Damasio und Damasio, 1989), die davon ausgehen dass die sulcalen Fundi eindeutige architektonische Grenzen repräsentieren, stellen eine ausreichende Datenbank zur Verfügung, um motorische Funktion valide auf BA 4 und die umgebenden nicht-primären motorischen Areale zu übertragen.

Die *aktuellen* Ergebnisse bestätigen die Beobachtung, dass BA 4 nur einen Teil der Cortexoberfläche von PRG auf der cerebralen Konvexität bedeckt. Ein anatomisches Axiom, dass BA 4 den grössten Teil des PRG darstellt, lässt sich daraus nicht ableiten (Brodmann,

1909). Die anatomische Konvention, dass der superiore frontale Sulcus mit dem „Verschwinden“ von BA 4 in der Tiefe des Sulcus centralis korreliert, konnte ebenfalls nicht generell bestätigt werden. Auch im Bereich des Paracentralläppchens bestanden keine konsistenten Beziehungen zwischen individuellen Sulci und den cytoarchitektonischen Grenzen von BA 4. Weder die Grösse und Ausdehnung von PRG noch die des Sulcus centralis sind demzufolge unkritisch mit dem Volumen und der Topographie von BA 4 gleichzusetzen. Ein vergleichbares Fehlen eindeutiger Korrelationen zwischen sulcalen Landmarken und spezifischen cytoarchitektonischen Arealen wurde auch für BA 17 und BA 18 im visuellen Cortex (Amunts et al., 2000) und BA 41 im auditorischen Cortex (Rademacher et al., 2001a) beschrieben.

Das Verhältnis myeloarchitektonischer Grenzen und makroskopischer Landmarken ist für **PRPT** bisher kaum untersucht worden. In der modernen Literatur gibt es nur wenige Beschreibungen des Verlaufs der Pyramidenbahn durch das menschliche Grosshirn (Davidoff, 1990; Ebeling und Reulen, 1992). Insbesondere die Lokalisation der Pyramidenbahn in der Capsula interna ist ein zentraler Diskussionspunkt. Die klassische Definition beschreibt für die Capsula interna einen einzelnen Motor-Homunculus dessen Kopf in ihrem vorderen Teil und dessen Mundregion in ihrem Kniebereich lokalisiert sind. Die obere Extremität ist nach diesem Schema in der vorderen Hälfte der hinteren Kapsel und die untere Extremität in der hinteren Hälfte der hinteren Kapsel lokalisiert (Penfield und Boldrey, 1937). Nach Déjérine's einflussreichem Modell ist die Pyramidenbahn in den vorderen zwei Dritteln der hinteren Kapsel lokalisiert (Déjérine, 1895). Andere Untersucher beschreiben, dass die Pyramidenbahn durch das mittlere Drittel der hinteren Kapsel zieht (Fries et al., 1993). Eine rostro-kaudale Richtungsänderung mit einer mehr anterioren Position im Bereich der dorsalen Kapsel und einer nach posterior verschobenen Position im Bereich der ventralen Kapsel wurde ebenfalls berichtet (Ross, 1980).

Die *aktuellen* Daten zeigen, dass die räumliche Variabilität im Bereich der Corona radiata noch viel ausgeprägter ist. In der Capsula interna sind die wesentlichen Anteile von PRPT in der posterioren Hälfte der hinteren Kapsel lokalisiert. Hier erklärt die kompakte Bündelung der PRPT Fasern (Reduktion der Querschnittsfläche um ca. 400 % im Vergleich zur Corona radiata) die klinische Beobachtung, dass im Kapselbereich schon kleine Läsionen zu dramatischen funktionellen Defiziten führen können. Die vorgelegten Daten zu **PRPT** müssen

unter der Einschränkung interpretiert werden, dass aus technischen Gründen der myeloarchitektonischen Färbung *nicht* alle pyramidalen Fasern berücksichtigt werden, die durch die Pyramide der Medulla oblongata ziehen. Diese Einschränkung gilt auch für frühere anatomische (Ebeling und Reulen, 1992) und klinische Ansätze (Kuhn et al., 1989). Die Analyse der Pyramidenbahn beim Menschen ist auf ihren zentralen und grössten Teil beschränkt, d.h. den vom PRG ausgehenden Teil. Zum Vergleich, bis zu neun corticospinale Projektionen wurden im Macaque Affen identifiziert, mit Ursprung vor allem frontalen, parietalen, und insulärem Cortex (Galea und Darian-Smith, 1994).

Die beobachtete Diskrepanz in der Identifizierung pyramidaler Fasern reflektiert, bei nachgewiesener Reliabilität der myeloarchitektonischen Färbemethode (Bürgel et al., 1997, 1999), wahrscheinlich Unterschiede in der zugrundeliegenden Mikroarchitektur. Dafür kommen vor allem der *Grad der Myelinisierung* und/oder die *Packungsdichte der Fasern* in Frage. Die anatomischen Daten, die diesen Aspekt klären könnten, sind für das menschliche Gehirn nicht verfügbar. Flechsig (1876) berichtete *nicht* von signifikanten regionalen Unterschieden im Myelinisierungsgrad der Pyramidenbahn. Primatendaten lassen aber vermuten, dass der Packungsdichte eine entscheidende Bedeutung zukommt. Die Dichte retrograd markierter (Tracer: Meerrettichperoxidase) pyramidaler Neurone ist in BA 4 grösser als in den benachbarten nicht-primär motorischen Cortices (Dum und Strick, 1991). Ähnliche Unterschiede in der Packungsdichte wurden auch zwischen BA 4 (höchste Packungsdichte) und dem primär somatosensorischen Cortex beschrieben (Murray und Coulter, 1981). Da davon auszugehen ist, dass die Dichte retrograd markierter pyramidaler Neurone mit der Dichte deszendierender pyramidaler Axone korreliert (Porter und Lemon, 1993), ist es vernünftig anzunehmen, dass die resultierende überproportional hohe Dichte pyramidaler Fasern aus BA 4 wesentlich zu den beobachteten Diskrepanzen in der Faserbahnanfärbung beiträgt.

Neben den beschriebenen mikro- und makroanatomischen Beziehungen ist auch die makroanatomische Variabilität *per se* von Bedeutung, da sie Einfluss auf das Kriterium der Homologie und auf die Abgrenzung MR sichtbarer Strukturen in strukturellen *in vivo* Studien hat. Die dokumentierte *makroskopische* Variabilität von **PRG** und **POG** ist vergleichsweise gering, sowohl was die Absolutwerte der Volumina als auch was das Grössenverhältnis zwischen PRG und POG betrifft. Der Befund bestätigt rezente Ergebnisse zur

Oberflächentopographie dieser Region (Zilles et al., 2001). Dagegen übersteigt die Variabilität der intrasulcalen Cortexareale im Bereich des Handareals von **HAK** (primär motorisch) und **HOK** (primär somatosensorisch) das erwartete Ausmass. *Erstens* wurde aufgrund der im Vergleich zu anderen Hirnregionen niedrigen Gyrfizierung im Bereich der Zentralregion (Zilles et al., 1988) keine ausgeprägte corticale Faltung erwartet. *Zweitens* war aufgrund der Beschreibung einer relativ konstanten 3-D Morphologie des Sulcus centralis (Sastre-Janer et al., 1998) das tatsächliche Ausmass interindividueller Variabilität überraschend. Die Unterscheidung so genannter „Epsilon“ und „Omega“ Typen von HAK (Yousry et al., 1997) ist deswegen nicht immer ausreichend, um verlässliche Kriterien zur Definition der makroanatomischen Grenzen festzulegen. Zusätzliche Kriterien, die die enge räumliche Beziehung zwischen dem posteriorem Ende des Sulcus frontalis superior und HAK, sowie das Ineinandergreifen von HAK und HOK beinhalten, verbessern die Genauigkeit der makroskopischen Methode.

5.1.4 Strukturelle Grundlagen funktioneller sensomotorischer Systeme

Die morphologische Basis der folgenden sensomotorischen Systeme wurde untersucht und wird in dieser Reihenfolge diskutiert: **(i)** der Teil des *corticospinalen Systems* der durch BA 4 und PRPT repräsentiert wird; **(ii)** die *(Rechts-)händigkeit*, sofern sie durch interhemisphärische Asymmetrien im (senso-)motorischen System (Cortex und Faserbahn) repräsentiert wird; **(iii)** die funktionelle Kopplung sensomotorischer Funktionen innerhalb eines *sensomotorischen „Organs“*, sofern sie durch Korrelationen prae- und postcentraler Cortices inkl. des Handareals belegt werden kann. Die grundsätzliche Existenz von Beziehungen und Korrelationen zwischen spezifischen cerebralen Strukturen und spezifischen Hirnfunktionen in topographisch lokalisierbaren und volumetrisch quantifizierbaren Netzwerken ist dabei Voraussetzung (Mesulam, 1985, 1990; Caviness, 1989; Zeki, 1993; Mountcastle, 1995; Woods, 1996; Roland und Zilles, 1998).

Corticospinales System. Es gab keine Korrelation zwischen den Volumina von BA 4 und den Volumina von PRPT in der aktuellen Hirnserie. Dies erscheint zunächst überraschend, wenn man davon ausgeht, dass das corticale Volumen eines spezifischen Areals die Zahl der dort lokalisierten Neurone reflektiert, die wiederum ihrerseits Ursprung der von hier aus deszendierenden motorischen Faserbahnen sind. Es scheint der Hypothese zu widersprechen, dass die Grösse corticaler neuronaler Zentren mit der Grösse der relevanten peripheren Strukturen inklusive der verbundenen Faserbahnen korreliert ist (Purves, 1988). Allerdings ist BA 4 nicht die einzige corticale Quelle für pyramidale Fasern (Jane et al., 1967; Galea und Darian-Smith, 1994). Pyramidale Fasern entspringen auch aus den *nicht-primär* sensomotorischen Arealen (Minckler et al., 1944; Zilles, 1990). Die gemessenen PRPT Asymmetrien könnten in Beziehung zu praemotorischen Ursprungsneuronen auf PRG, supplementär, und cingulär motorischen Regionen auf dem Paracentralläppchen oder somatosensorischen Regionen auf POG stehen. Dies muss aber Spekulation bleiben, solange im Einzelfall der prozentuale Anteil der einzelnen Regionen an den pyramidalen Fasern im menschlichen Gehirn nicht zu bestimmen ist.

Aufgrund der beobachteten Variabilität von BA 4 und PRPT ist davon auszugehen, dass es sich hierbei nicht um ein präzise festgelegtes Verhältnis der beiden Regionen zueinander handelt. Vielmehr können auch im Ausmass der Konnektivität relevante individuelle Variationen liegen. Geschätzte zwei Drittel der pyramidalen Fasern entspringen beim

Menschen aus PRG und sind demnach mit BA 4 und Area 6α assoziiert (Jane et al., 1967; Schoenen und Grant, 1990). Area 6α ist das wahrscheinlich zum postarcuaten praemotorischen Cortex des Affen homologe Areal des Menschen. Auf dem Paracentralläppchen schliesst es den supplementär motorischen Cortex mit ein (SMA proper). Die vergleichende Forschung an Primaten ergab, dass bis zu ein Drittel der pyramidalen Axone aus dem Parietallappen entspringt (Russell und DeMyer, 1961; Galea und Darian-Smith, 1994). In der vorgelegten Studie wurden Fasern mit posterior des Sulcus centralis gelegenen Ursprung nicht für die weitere Analyse berücksichtigt. Lediglich die Projektionen aus BA 4 und Vogt's Area 6α (Vogt und Vogt, 1919) wurden identifiziert und markiert.

(Rechts-)händigkeit. Grösse und Seitendifferenzen von BA 4 und PRPT sind für Hypothesen über die biologischen Mechanismen cerebraler Lateralisation relevant (Geschwind und Galaburda, 1985). Interindividuelle volumetrische Differenzen von BA 4 wurden als Ausdruck entsprechender Unterschiede funktioneller motorischer Systeme diskutiert (Mortifee et al., 1994). Tatsächlich werden die beweglichsten Körperzonen, d.h. die Hände und das Gesicht, durch überproportional grosse Teile von BA 4 repräsentiert (Foerster, 1936; Penfield und Boldrey, 1937). Allerdings zeigt der Vergleich der funktionellen Repräsentation spezifischer Bewegungsmuster mit den hier berechneten anatomischen Karten, dass die Beziehung zwischen Struktur und Funktion nicht einer einfachen Gleichung folgt. Im Vergleich zur Grösse der fMR Aktivierung für Daumenbewegungen, i.e. 1.6 cm^3 (Sanes et al., 1995), erscheint das gemessene anatomische Gesamtvolumen von BA 4, i.e. 10.9 cm^3 , nämlich relativ klein. Es muss berücksichtigt werden, dass die cytoarchitektonische Karte von BA 4 keine strikt getrennte somatotopische Repräsentation wiedergibt, sondern vielmehr komplizierte Netzwerke aus sich überlappenden Zellansammlungen für einzelne Körperteile bzw. Bewegungsmuster (Schieber und Hibbard, 1993; Sanes et al., 1995; Schieber, 1999), die darüberhinaus gebrauchtsabhängige Grössenunterschiede zeigen können (Sanes et al., 1995; Nudo et al., 1996). So fanden Nudo et al. (1992) beim Affen funktionell grössere motorische Handareale für die dominante Hand. Die in der aktuellen cytoarchitektonischen Untersuchung beobachteten interindividuellen Variationen im Volumen von BA 4 sind deutlich kleiner als die interindividuellen Unterschiede in der Grösse funktioneller motorischer Hirnkarten (Handbewegungen) beim Affen (cytoarchitektonische Variabilität bis Faktor ~ 2 vs. funktionelle Variabilität bis Faktor ~ 14 ; Nudo et al., 1992).

Für die Gesamtgrösse von *BA 4* erscheint es daher wenig hilfreich zu sein, eine anatomische Links > Rechts Standard-Asymmetrie anzunehmen, um die Beziehung zwischen Motorikfunktion und struktureller Parzellierung zu untersuchen. Die gemessenen architektonischen Daten geben mit hoher Wahrscheinlichkeit die biologische Realität wieder, da sie mit den Befunden einer unabhängigen cytoarchitektonischen Untersuchung durch White et al. (1997b) übereinstimmen. Daraus ist zu folgern, dass der bevorzugte Gebrauch der rechten Hand *unabhängig* von einer volumetrischen Asymmetrie von *BA 4* auftritt. Weder die cytoarchitektonischen Grenzen von *BA 4*, noch ihre corticalen Talairach Koordinaten sind geeignete Parameter um die strukturell-funktionellen Beziehungen im Hinblick auf die Händigkeit zu bestimmen. Dieses Ergebnis schliesst allerdings funktionell relevante Seitenunterschiede der architektonischen Organisation der linken und rechten *BA 4* nicht aus. Der cytoarchitektonische Nachweis einer Links > Rechts Asymmetrie des *Neuropil* kann als Hinweis auf eine höhere Konnektivität von Area *BA 4* kontralateral zur bevorzugten Hand interpretiert werden (Amunts et al., 1996). Bei bilateral mehr oder weniger symmetrischen Volumina von *BA 4* könnten also die jeweiligen Prozessoren für primäre motorische Funktionen durchaus unterschiedlich aufgebaut sein, je nach Seite und Händigkeit. Das Fehlen zusätzlicher struktureller Asymmetrien von *BA 4* könnte aus der *Multiplizität funktioneller Anforderungen* resultieren. Funktionell zeigen zum Beispiel Zungenbewegungen beim automatischen Sprechen eine linkshemisphärische Lateralisation im Bereich von *BA 4*, während sie bei nicht-sprachlichen Bewegungen durch eine symmetrische Aktivierung und beim Singen durch eine rechtsseitige Lateralisation charakterisiert sind (Wildgruber et al., 1996).

Während die beschriebenen volumetrischen Ergebnisse von *BA 4* in direktem Bezug zu früheren cytoarchitektonischen Untersuchungen stehen, sind die Daten zu *BA 4a* und *BA 4p* bis auf die Studie von Geyer et al. (1996) ohne Vorläufer. Da auch funktionell motorische Untersuchungen beim Menschen kaum Bezug zu diesen architektonischen Subregionen beschreiben, ergibt sich das Problem ihrer Bewertung. Wie für *BA 4*, so gab es nämlich auch für *BA 4a* und *4p* keine signifikante Asymmetrie zugunsten der linken Hemisphäre als strukturelles Korrelat der Händigkeit, wohl aber eine signifikante Rechts > Links Asymmetrie von *BA 4p*. Es bestand ein Trend zu gegenläufigen hemisphärischen Grössenverhältnissen von *BA 4a* und *BA 4p*. Während ähnliche Phänomene auch für cytoarchitektonische Areale auf dem Gyrus angularis berichtet wurden (Eidelberg und Galaburda, 1984) ist ihre funktionelle

Bedeutung, ebenso wie die dokumentierte Rechts > Links Asymmetrie von BA 2, unklar und bedarf zusätzlicher Untersuchungen. Die dokumentierten architektonischen Seitenunterschiede waren nicht aus der Makroanatomie von PRG oder POG ableitbar.

Für die Volumina von *PRPT* fand sich im Gegensatz zu den Messungen von BA 4 eine signifikante Asymmetrie zugunsten der linken Seite. Dieser Befund wurde bisher wahrscheinlich deswegen übersehen, weil morphometrische Arbeiten zu Faserbahnen und interhemisphärischer Lateralisation beim Menschen fast ausschliesslich mit dem Corpus callosum befasst sind (Witelson, 1989; Bishop und Wahlsten, 1997). Es ist anzunehmen, dass die Asymmetrie von *PRPT* ähnlich anderen etablierten strukturellen Seitenunterschieden intrauterin (i.e., prænatal) entsteht (Wada et al., 1975; Chi et al., 1977) und damit der funktionellen Lateralisation vorausgeht. In der Phylogenese laufen die anatomische Entwicklung und die funktionelle Bedeutung der Pyramidenbahn der Fähigkeit von Säugetieren parallel, komplexe Handbewegungen durchzuführen, und kulminieren in der motorischen Handkontrolle beim Menschen (Kuypers, 1981). Beim Macaque Affen konnte stellvertretend für das Primatenhirn gezeigt werden, dass die Pyramidenbahn eine wichtige Funktion bei der Etablierung manueller Geschicklichkeit hat (Darian-Smith et al., 1999). Natürlich können weder makroskopische Links > Rechts Asymmetrien des Sulcus centralis in 60 % der Rechtshänder (Foundas et al., 1998), noch die myeloarchitektonisch für *PRPT* gefundene Häufigkeit einer Links > Rechts Asymmetrie in 70 % der Gehirne der aktuellen Serie die Verteilung linkshemisphärischer Dominanz für Rechtshändigkeit in ca. 90 % der Bevölkerung erschöpfend erklären.

Reflektiert die beschriebene Asymmetrie von *PRPT* überhaupt ausschliesslich Projektionen aus dem primären Motorcortex? Die identifizierten *PRPT* Fasern haben ihren Ursprung in PRG. Berücksichtigt man dass grosse Teile dieses Gyri von praemotorischem Cortex bedeckt sind (Area 6α; Vogt, 1910), so ist es genauso gut denkbar dass die Asymmetrie von *PRPT* Seitendifferenzen zwischen den praemotorischen Cortices beider Seiten reflektiert. Diese Annahme lässt sich auch funktionell damit begründen, dass der praemotorische Cortex eine wesentliche Rolle für die Koordination bimanueller Bewegungsmuster und -sequenzen spielt (Halsband et al., 1993). Die vorliegenden Daten zu BA 4 und dem *nicht*-primär motorischen Cortex 6α auf PRG haben diese Vermutung aber nicht bestätigt. Es bestand keine signifikante Lateralisation der Volumina. Natürlich muss diese Hypothese nochmals geprüft werden, wenn

eine definitive cytoarchitektonische Parzellierung dieser Region vorliegt, da die gemessenen volumetrischen Daten zu Area 6 α eine quantitativ nicht definierte Teilmenge der gesamten lateralen BA 6 repräsentieren und die Verwendung einer unterschiedlichen Nomenklatur für die architektonischen Areale durch verschiedene Untersucher Vergleiche erschwert (Wise et al., 1991). Die anatomische Literatur der letzten 80 Jahre stimmt aber darin überein, dass Vogt's Area 6 α in seinen wesentlichen Anteilen auf den *nicht* von BA 4 bedeckten Teilen des PRG (die hier gemessen wurden) lokalisiert ist (Freund und Hummelsheim, 1985). Der ventrolaterale Teil des praemotorischen Cortex (Area 6 α) ist wahrscheinlich homolog zum postarcuaten praemotorischen Cortex (PMCV) beim Affen (Freund, 1991). Der dorsolaterale Teil des praemotorischen Cortex wird durch den superioren Teil von Vogt's Area 6 α (posterior) und 6 β (anterior) repräsentiert. Die superiore Area 6 α liegt auf PRG während Area 6 β (i.e., PMCd beim Affen) nicht auf PRG sondern dorsolateral auf den posterioren Teilen der oberen beiden Frontalwindungen liegt (Freund, 1991; Rizzolatti et al., 1998; Geyer et al., 2000b). Einschränkend ist daher darauf hinzuweisen, dass die vorliegenden Daten nicht das komplette sensomotorische System erfassen. Auch das supplementär motorische Areal (SMA) auf dem Paracentralläppchen, für das ausführliche anatomische und funktionelle Befunde bei Lüders (1996) beschrieben werden, wurde nicht abgegrenzt. Der SMA (i.e., vermutlich mediale Area 6 α), deren posteriore Grenze durch die mediale BA 4 repräsentiert wird, wird eine spezifische Rolle bei der Initiierung und Vorbereitung von Bewegungen (Freund, 1991) und bei der Durchführung komplexer Fingerbewegungen zugeschrieben (Shibasaki et al., 1993). Dabei scheint die anterior-posteriore Lokalisation auf dem Paracentralläppchen mit dem Komplexitätsgrad der Motorik assoziiert zu sein. Je anspruchsvoller die räumliche und zeitliche Organisation einer Bewegung ist, desto weiter anterior wird sie repräsentiert und desto wahrscheinlicher wird eine Beteiligung der prae-SMA Region (Picard und Strick, 1996), die cytoarchitektonisch wahrscheinlich der medialen Area 6 β entspricht (Geyer et al., 2000b). Ein gleichgerichteter anterior-posteriorer Gradient wurde auch für die lateralen motorischen Areale (s.o.) diskutiert (Passingham, 1997). Insgesamt ist der anatomische Aufbau der nicht-primären motorischen Cortexareale beim Menschen noch so ungenau und zum Teil widersprüchlich charakterisiert (Wise et al., 1991), dass darüberhinausgehende Schlussfolgerungen über die Beziehungen zwischen corticaler Architektur, projizierenden Faserbahnen und motorischer Funktion im Rahmen der hier präsentierten Ergebnisse unangemessen sind.

Sensomotorisches Organ. Es fanden sich makroanatomische und cytoarchitektonische Hinweise auf mögliche strukturelle Korrelate funktionell bekannter sensomotorischer Kopplung. Signifikante Korrelationen bestehen makroanatomisch zwischen den Volumina von PRG und POG sowie HAK und HOK, und mikroanatomisch zwischen den praecentral motorischen Arealen und den postcentral somatosensorischen Arealen. Die Ergebnisse der MR Morphometrie und der histologischen Volumetrie liefern übereinstimmende, komplementäre Befunde. Eine zufällige Assoziation ist unwahrscheinlich. Vergleiche mit anderen Hirnregionen sind nicht möglich, da bisher ähnliche Untersuchungen der Korrelation benachbarter Cortices nicht durchgeführt wurden. Der Nachweis dieser strukturellen volumetrischen Korrelationen innerhalb des cytoarchitektonisch definierten sensomotorischen Systems ist für Hypothesen zur Konnektivität und funktionellen Kopplung wichtig. Dieser Ansatz geht davon aus, dass der funktionellen Kopplung eine strukturelle Kopplung parallel läuft. Verschiedene indirekte Evidenzen dafür sind bekannt. So wurden z.B. im primär visuellen System *thalamocorticale* Korrelationen zwischen der Grösse thalamischer Kerne und ihrer corticalen Zielregionen beschrieben, sowohl strukturell (Stevens, 2001) als auch funktionell (Chen et al., 2001). Enge strukturelle Beziehungen bestehen auch – via Corpus callosum - zwischen *bihemisphärisch homologen* Regionen, wobei die Grösse callosaler Faserbahnen sowohl strukturelle als auch funktionelle Aspekte der Konnektivität zwischen Cortexarealen widerspiegelt (Witelson, 1989). Auf funktionelle Studien übertragen, entspricht diese Testung auf strukturelle Korrelationen der üblichen Untersuchung funktioneller Konnektivität mittels Kovarianzanalysen aktivierter Regionen (Friston, 1994; Paus et al., 1996). Statt cerebralem Blutfluss werden die corticalen Volumina gemessen. Dabei ist nicht zu erwarten, dass die Grösse der Regionen eines corticalen Netzwerkes ausschliesslich über ihre Zugehörigkeit zu einem einzigen System bestimmt wird (genausowenig wie funktionelle Koaktivierung nicht ausschliesslich über strukturelle Konnektivität definiert wird). Es ist auch gezeigt worden, dass für eine optimale motorische Leistung die Aktivierung mehrerer sensomotorischer Zentren als Teil eines dynamischen corticalen Netzwerkes unabdingbar ist (Kim et al., 1993).

Zwischen der makroanatomisch definierten motorischen (i.e., HAK) und somatosensorischen (i.e., HOK) Handregion besteht eine signifikante Korrelation. Diese *sensomotorische Korrelation im Handareal* entspricht der auch *phylogenetisch* (Kavaliers et al., 1988) und *funktionell* engen Beziehung zwischen motorischer Kontrolle und taktiler Wahrnehmung

(Gelnar et al., 1999). Eine Koaktivierung der prae- und postcentralen Handregion wird häufig für motorische Handfunktionen beschrieben (Maldjian et al., 1999), so dass die hier dokumentierte enge strukturelle Beziehung eine funktionelle Kopplung widerspiegelt. Weitere Befunde zur funktionellen Kopplung bei Fingerbewegungen (mittels EEG-Kohärenzanalyse) haben bestätigt, dass Handfunktionen mit Aktivität im contralateralen primär sensomotorischen und praemotorischen Cortex korrelieren und dass es eine Kopplung zwischen den links- und rechtshemisphärischen primären sensomotorischen Cortices gibt (Gerloff et al., 1998). Problematisch bleibt aber die präzise Identifizierung homologer Cortexregionen. Man könnte postulieren, dass HAK und HOK ein Beispiel für eine *homologe Somatotopie* innerhalb der Handregion darstellen. In der HAK gegenüberliegenden HOK erzeugen vibratorische Reize Aktivierung kontralateral zur stimulierten Hand (Rumeau et al., 1994; Sastre-Janer et al., 1998). Die Lokalisation des somatosensorischen Areals bei vibratorischen Reizen kann sich aber auch weiter nach ventral erstrecken und geht über HOK hinaus (Maldjian et al., 1999). Invasive corticale Stimulationsuntersuchungen der Zentralregion haben Divergenzen in der Lokalisation des motorischen und sensorischen Homunculus gezeigt, die in bezug auf Handfunktionen individuell 1 bis 2 cm variieren (Woolsey et al., 1979). Die Struktur-Funktion Korrelation hat auch in dieser Cortexregion enge Grenzen. Die morphometrische Methode sollte daher als komplementär zur funktionellen Analyse und strukturellen Lokalisation bei der Hirnkartierung Verwendung finden.

5.2 Ausblick

Ein wichtiger Aspekt der cerebralen Hirnkartierung und der damit verbundenen Definition der *strukturellen Grundlagen corticaler Organisation* ist die breite Anwendung unterschiedlicher methodischer Ansätze, um der Komplexität des cerebralen Systems näher zu kommen. Der präsentierte neue Ansatz einer kombinierten untersucherunabhängigen Cytoarchitektonik, verbesserten Myeloarchitektonik, und makroskopischen Identifizierung und Volumetrie MR sichtbarer gyraler Landmarken eröffnet neue Einblicke in topographische und quantitativ strukturelle Zusammenhänge im Gehirn des Menschen. Die berechneten 3-D Karten sind aufgrund ihres digitalen Formates sehr gut geeignet, als Datenbanken für strukturelle und funktionelle Informationen zu fungieren. Zusätzliche Untersuchungen mit komplementärer Methodik, wie z.B. Transmitterstudien, versprechen weitere Fortschritte in der Entwicklung multimodaler Hirnkarten insbesondere auch für die nicht-primären motorischen Areale (Zilles et al., 1995, 1996) und den parietalen Cortex (Zilles und Palomero-Gallagher, 2001). Die berechneten architektonischen und MR Volumina können die Grundlage für die Untersuchung von strukturellen Organisationsprinzipien des cerebralen Cortex und assoziierter Faserbahnen sein (Sisodiya et al., 1996; Roland und Zilles, 1998).

6 ZUSAMMENFASSUNG

Die aktuelle Untersuchung beschreibt erstmals zusammenhängend die mikroskopische und makroskopische Struktur und die Lokalisation des motorischen System auf verschiedenen hierarchischen Organisationsstufen. Analysiert wurde die strukturelle Repräsentation des primär motorischen Cortex (BA 4) und der deszendierenden motorischen Endstrecke (PRPT). Als Subregionen innerhalb des primär motorischen Cortex wurden BA 4a und 4p sowohl als Ganzes, als auch in ihrer lokalen Ausdehnung auf HAK volumetriert. Der praemotorische Cortex 6a α wurde als der Teil von PRG gemessen, der nicht von BA 4 bedeckt ist. BA 3a, 3b, 1, und 2 wurden als Teil der funktionell eng gekoppelten sensomotorischen prae- und postcentralen Zentren mitvermessen. HAK als makroskopischer Marker der motorischen Handregion und HOK als makroskopischer Marker der somatosensorischen Handregion wurden auf *in vivo* MR Schichten identifiziert und volumetriert.

Es werden folgende **neue** wissenschaftliche Erkenntnisse für das menschliche Gehirn beschrieben: **(i)** Der primär motorische Cortex BA 4 und die von PRG ausgehende Pyramidenbahn PRPT wurden in einem 3-D Atlas probabilistisch kartiert. Die resultierenden P-Karten klären die Rolle zwischen anatomischer Variabilität und unterschiedlicher kognitiver Strategie und verbessern die Möglichkeit zur Identifizierung homologer Strukturen. **(ii)** Die stereotaktische Variabilität von BA 4 und PRPT wurde Koordinaten-basiert dokumentiert und zeigt, dass der Talairach Atlas diese individuellen Unterschiede nicht adäquat berücksichtigt. **(iii)** Die Genauigkeit Landmarken-basierter makroskopischer Methoden zur Identifizierung und Parzellierung cyto- und myeloarchitektonischer Areale in der senso-motorischen Zentralregion wird durch die fehlende strikte Kovariation von Makro- und Mikroanatomie eingeschränkt. **(iv)** BA 4 ist symmetrisch organisiert, PRPT zeigt eine signifikante Asymmetrie zugunsten der linken Hemisphäre. Eindeutige Hinweise auf eine strukturelle Asymmetrie des gesamten corticospinalen Systems als Grundlage von Rechtshändigkeit fanden sich nicht. Die Volumina von BA 4 und PRPT wurden aus denselben Gehirnen gewonnen. Eine signifikante volumetrische Kovariation fand sich nicht. **(v)** Die Volumina der BA 4 benachbarten cytoarchitektonischen Areale 6a α , 4a, 4p, 3a, 3b, 1, und 2 repräsentieren die strukturelle Grundlage des sensomotorischen Systems. „Fingerprint“-Karten, vergleichbar mit „flat maps“, visualisieren ihre interhemisphärische und interindividuelle Variabilität. Die signifikante Korrelation der prae- und postcentralen Areale ist ein quantitativer Hinweis auf eine strukturelle Grundlage funktioneller sensomotorischer Kopplung, i.e. sensomotorisches Organ.

(vi) Die MR Volumina von PRG, POG, HAK und HOK charakterisieren die makrostrukturelle Grundlage des sensomotorischen Systems. Ihre volumetrische Kovariation ist ein quantitativer Hinweis auf die strukturelle Grundlage der bekannten funktionellen sensomotorischen Kopplung. PRG ist signifikant grösser als POG und HOK ist signifikant grösser als HAK. Es bestehen keine signifikanten Asymmetrien in der untersuchten Hirnserie, wohl aber deutliche individuelle Seitenunterschiede für HAK und HOK. Die funktionelle Bedeutung individueller Asymmetrie ist nicht bekannt, ein Bezug zur funktionellen Kompetenz wird diskutiert.

Die Gesamtheit der Daten beschreibt die strukturellen Bedingungen von Motorikfunktion beim Menschen und ermöglicht in der Zukunft eine deutlich verbesserte und validierbare Analyse klinisch neurologischer oder neurowissenschaftlicher Befunde. Es lässt sich aufgrund der Daten voraussagen, dass eine Vernachlässigung der individuellen Variabilität in Grösse, Form, und Lokalisation der untersuchten sensomotorischen Regionen zu relevanten Fehlinterpretationen und strukturell-funktionellem „Mismatch“ führen kann. Dies ist bei der Planung morphometrischer und funktioneller Studien zu berücksichtigen. Das Fehlen einer strukturellen Asymmetrie des primär motorischen Cortex zeigt, dass die Lateralisation der Handfunktion im Zusammenhang mit klinischen und neurofunktionellen Bildgebungsdaten offensichtlich nicht in den primären sensomotorischen Arealen repräsentiert wird. Wie für die Sprache ist anzunehmen, dass wesentliche Teile der lateralisierten Handlungsmotorik in den vorgeschalteten Assoziationsarealen parietaler und prämotorischer Rindengebiete repräsentiert wird, deren linkshemisphärische Dominanz sich seit Liepmann (1900) vielfach bestätigt hat.

7 LITERATURVERZEICHNIS

Alexander GE, Crutcher MD. Preparation for movement: neural representations of intended direction in three motor areas of the monkey. *J Neurophysiol* 1990; 64: 133-50.

Amunts K, Schlaug G, Schleicher A, Steinmetz H, Dabringhaus A, Roland PE, et al. Asymmetry in the human motor cortex and handedness. *Neuroimage* 1996; 4: 216-22.

Amunts K, Schleicher A, Bürgel U, Mohlberg H, Uylings HBM, Zilles K. Broca's region revisited: cytoarchitecture and intersubject variability. *J Comp Neurol* 1999; 412: 319-41.

Amunts K, Malikovic A, Mohlberg H, Schormann T, Zilles K. Brodmann's areas 17 and 18 brought into stereotaxic space-Where and how variable? *Neuroimage* 2000; 11: 66-84.

Annett, M. Left, right, hand and brain: the right shift theory. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates; 1985.

Armstrong E, Schleicher A, Omran H, Curtis M, Zilles K. The ontogeny of human gyrification. *Cereb Cortex* 1995; 5: 56-63.

Asanuma H, Rosen I. Topographical organization of cortical efferent zones projecting to distal forelimb muscles in the monkey. *Exp Brain Res* 1972; 14: 243-56.

Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1985; 1: 1106-7.

Barkovich AJ, Kjos BO, Jackson DEJ, Norman D. Normal maturation of the neonatal and infant brain: MR imaging at 1.5 T. *Radiology* 1988; 166: 173-80.

Bartley AJ, Jones DW, Weinberger DR. Genetic variability of human brain size and cortical gyral patterns. *Brain* 1997; 120: 257-69.

Basser PJ, Pajevic S, Pierpaoli C, Duda J, Aldroubi A. In vivo fiber tractography using DT-MRI data. *Magn Reson Med* 2000; 44: 625-32.

Beck E. Unterschied zwischen links und rechts im cytoarchitektonischen Bau der vorderen Zentralwindung und die Frage der Linkshirrigkeit. *Z Nervenheilk* 1950; 163: 183-213.

Beric A, Sterio D, Dogali M, Kelly P. Left-right differences in motor thresholds after stimulation of the globus pallidus before pallidotomy. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1997; 63: 159-62.

Binkofski F, Seitz RJ, Arnold S, Classen J, Benecke R, Freund HJ. Thalamic metabolism and corticospinal tract integrity determine motor recovery in stroke. *Ann Neurol* 1996; 39: 460-70.

Bishop KM, Wahlsten D. Sex differences in the human corpus callosum: myth or reality? *Neurosci Biobehav Rev* 1997; 21: 581-601.

Braak H. The pigment architecture of the human temporal lobe. *Anat Embryol* 1978; 154: 213-40.

Braak H. Architectonics of the human telencephalic cortex. In: Barlow HB, Bizzi E, Florey E, Grüsser O-J, Van der Loos H, (Eds). *Studies of Brain Function*. Berlin: Springer-Verlag; 1980.

Brodmann K. Beiträge zur histologischen Lokalisation der Grosshirnrinde. Erste Mitteilung: Die Regio Rolandica. *J Psychol Neurol* 1903; 2: 79-107.

Brodmann K. *Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde*. Leipzig: Barth; 1909.

Bürgel U. Kartierung langer Faserbahnen im adulten menschlichen Gehirn. Geschlechtsunterschiede, Lateralisation und Variabilität. Ein Beitrag zur "European Computerized Human Brain Database (ECHBD)". *Dissertation*. Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf; 2000.

Bürgel U, Mecklenburg I, Blohm U, Zilles K. Histological visualization of long fiber tracts in the white matter of adult human brains. *J Brain Res* 1997; 38: 397-404.

Bürgel U, Schormann T, Schleicher A, Zilles K. Mapping of histologically identified long fiber tracts in human cerebral hemispheres to the MRI volume of a reference brain: position and spatial variability of the optic radiation. *Neuroimage* 1999; 10: 489-99.

Carey LM, Abbott DF, Egan GF, Tochon-Danguy HJ, Donnan GA. The functional neuroanatomy and long-term reproducibility of brain activation associated with a simple finger tapping task in older healthy volunteers: a serial PET study. *Neuroimage* 2000; 11: 124-44.

Carman GJ, Drury HA, Van Essen DC. Computational methods for reconstructing and unfolding the cerebral cortex. *Cereb Cortex* 1995; 5: 506-17.

Caviness VS Jr, Filipek PA, Kennedy DN. Magnetic resonance technology in human brain science: blueprint for a program based upon morphometry. *Brain Dev* 1989; 11: 1-13.

Caviness VS, Kennedy DN, Richelme C, Rademacher J, Filipek PA. The human brain age 7-11 years: a volumetric analysis based on magnetic resonance images. *Cereb Cortex*. 1996; 6: 726-36.

Chen R, Gerloff C, Hallett M, Cohen LG. Involvement of the ipsilateral motor cortex in finger movements of different complexities. *Ann Neurol* 1997; 41: 247-54.

Chen W, Zhu XH. Correlation of activation sizes between lateral geniculate nucleus and primary visual cortex in humans. *Magn Reson Med* 2001; 45: 202-5.

Cheyne D, Kristeva R, Deecke L. Homuncular organization of human motor cortex as indicated by neuromagnetic recordings. *Neurosci Lett* 1991; 122: 17-20.

Chi JG, Dooling EC, Gilles FH. Gyral development of the human brain. *Annal Neurol* 1977; 1: 86-93.

Chiavaras MM, LeGoualher G, Evans A, Petrides M. Three-dimensional probabilistic atlas of the human orbitofrontal sulci in standardized stereotaxic space. *Neuroimage* 2001; 13: 479-96.

Clarke S, Miklossy J. Occipital cortex in man: organization of callosal connections, related myelo- and cytoarchitecture, and putative boundaries of functional visual areas. *J Comp Neurol* 1990; 298: 188-214.

Clarke S, Rivier F. Compartments within human primary auditory cortex: evidence from cytochrome oxidase and acetylcholinesterase staining. *Eur J Neurosci* 1998; 10: 741-5.

Conturo TE, Lori NF, Cull TS, Akbudak E, Snyder AZ, Shimony JS, et al. Tracking neuronal fiber pathways in the living human brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 10422-7.

Crespo-Facorro B, Kim J, Andreasen NC, Spinks R, O'Leary DS, Bockholt HJ, Harris G, Magnotta VA. Cerebral cortex: a topographic segmentation method using magnetic resonance imaging. *Psychiatry Res* 2000; 100: 97-126.

Cunningham DJ. Contribution to the surface anatomy of the cerebral hemispheres. Dublin: Royal Irish Academy; 1892.

Damasio H, Damasio AR. Lesion analysis in neuropsychology. New York: Oxford University Press; 1989.

Darian-Smith I, Galea MP, Darian-Smith C. Manual dexterity: how does the cerebral cortex contribute? *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1996; 23: 948-56.

Darian-Smith I, Burman K, Darian-Smith C. Parallel pathways mediating manual dexterity in the macaque. *Exp Brain Res* 1999; 128: 101-8.

Dassonville P, Zhu X-H, Ugurbil K, Kim S-G, Ashe J. Functional activation in motor cortex reflects the direction and the degree of handedness. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 14015-18.

Davidoff RA. The pyramidal tract. *Neurology* 1990; 40: 332-9.

Dehay C, Giroud P, Berland M, Killackey H, Kennedy H. Contribution of thalamic input to the specification of cytoarchitectonic cortical fields in the primate: effects of bilateral enucleation in the fetal monkey on the boundaries, dimensions, and gyrification of striate and extrastriate cortex. *J Comp Neurol* 1996; 367: 70-89.

Dejerine J. Anatomie des centres nerveux. Paris: Reuff; 1895.

Dum RP, Strick PL. The origin of corticospinal projections from the premotor areas in the frontal lobe. *J Neurosci* 1991; 11: 667-89.

Eberstaller O. Das Stirnhirn. Ein Beitrag zur Anatomie der Oberfläche des Gehirns. Wien: Urban & Schwarzenberg; 1890.

Ebeling U, Reulen H-J. Subcortical topography and proportions of the pyramidal tract. *Acta Neurochir* 1992; 118: 164-71.

Eidelberg D, Galaburda AM. Inferior parietal lobule. Divergent architectonic asymmetries in the human brain. *Arch Neurol* 1984; 41: 843-52.

Falzi G, Perrone P, Vignolo LA. Right-left asymmetry in anterior speech region. *Arch Neurol* 1982; 39: 239-40.

Ferrer I, Hernandez-Marti M, Bernet E, Galofre E. Formation and growth of the cerebral convolutions. I. Postnatal development of the median-suprasylvian gyrus and adjoining sulci in the cat. *J Anat* 1988; 160: 89-100.

Ferrier D. Experiments on the brain of monkeys. *Proc R Soc Lond B* 1875; 23: 409-30.

Fetz EE, Finocchio DV. Operant conditioning of isolated activity in specific muscles and precentral cells. *Brain Res* 1972; 40: 19-24.

Filimonoff IN. Über die Variabilität der Grosshirnrindenstruktur. Mitteilung II: Regio occipitalis beim erwachsenen Menschen. *J Psychol Neurol* 1932; 44: 1-96.

Filipek PA, Kennedy DN, Caviness VS Jr, Rosnick SL, Spraggins TA, Starewicz PM. Magnetic resonance imaging-based brain morphometry: development and application to normal subjects. *Ann Neurol* 1989; 25: 61-7.

Filipek PA, Kennedy DN, Rademacher J, Caviness VS. Error and variability incurred with MRI-based morphometry. *Ann Neurol* 1990; 28: 459.

Filipek PA, Richelme C, Kennedy DN, Caviness VS. The young adult human brain: an MRI-based morphometric analysis. *Cereb Cortex* 1994; 4: 344-60.

Fink GR, Frackowiak RSJ, Pietrzyk U, Passingham RE. Multiple nonprimary motor areas in the human cortex. *J Neurophysiol* 1997; 77: 2164-74.

Flechsig P. Die Leitungsbahnen im Gehirn und Rückenmark des Menschen aufgrund entwicklungsgeschichtlicher Untersuchungen. Leipzig: Engelmann; 1876.

Foerster O. Motorische Felder und Bahnen. In: Bumke O, Foerster O, (Eds). *Handbuch der Neurologie*, Bd. 6. Berlin: Springer-Verlag; 1936: p. 1-357.

Foundas AL, Hong K, Leonard CM, Heilman KM. Hand preference and magnetic resonance imaging asymmetries of the central sulcus. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 1998; 11: 65-71.

Fox PT, Burton H, Raichle ME. Mapping human somatosensory cortex with positron emission tomography. *J Neurosurg* 1987; 67: 34-43.

Fox PT, Huang A, Parsons LM, Xiong JH, Zamarippa F, Rainey L, Lancaster JL. Location of probability profiles for the mouth region of human primary motor-sensory cortex: model and validation. *Neuroimage* 2001; 13: 196-209.

Frahm J, Merboldt KD, Hanicke W. Functional MRI of human brain activation at high spatial resolution. *Magn Reson Med* 1993; 29: 139-44.

Francis ST, Kelly EF, Bowtell R, Dunseath WJ, Folger SE, McGlone F. fMRI of the responses to vibratory stimulation of digit tips. *Neuroimage* 2000; 11: 188-202.

Frederikse ME, Lu A, Aylward E, Barta P, Pearlson G. Sex differences in the inferior parietal lobule. *Cereb Cortex* 1999; 9: 896-901.

Freund H-J, Hummelsheim H. Lesions of premotor cortex in man. *Brain* 1985; 108: 697-733.

Freund H-J. What is the evidence for multiple motor areas in the human brain. In: Humphrey DR, Freund H-J, (Eds). *Motor Control: Concepts and Issues*. Chichester: John Wiley & Sons; 1991: p. 399-411.

Freund H-J. Functional organization of the human supplementary motor area and dorsolateral premotor cortex. In: Lüders HO, (Ed). *Supplementary Sensorimotor Area*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996: p. 263-270.

Fries W, Danek A, Scheidtmann K, Hamburger C. Motor recovery following capsular stroke. Role of descending pathways from multiple motor areas. *Brain* 1993; 116: 369-82.

Friston KJ. Functional and effective connectivity in neuroimaging: a synthesis. *Hum Brain Map* 1994; 2: 56-78.

Friston KJ. Imaging neuroscience: principles or maps? *Proc Nat Acad Sci USA* 1998; 95: 796-802.

Fritsch G, Hitzig E. Über die elektrische Erregbarkeit des Grosshirns. *Arch Anat Physiol Wiss Med* 1870; 37: 300-32.

Galaburda AM, Le May M, Kemper TL, Geschwind N. Right-left asymmetries in the brain. *Science* 1978a; 199: 852-6.

Galaburda AM, Sanides F, Geschwind N. Human brain. Cytoarchitectonic left-right asymmetries in the temporal speech region. *Arch Neurol* 1978b; 35: 812-17.

Galaburda A, Sanides F. Cytoarchitectonic organization of the human auditory cortex. *J Comp Neurol* 1980; 190: 597-610.

Galaburda AM, Corsiglia J, Rosen GD, Sherman GF. Planum temporale asymmetry, reappraisal since Geschwind and Levitsky. *Neuropsychologia* 1987; 25: 853-68.

Galea MP, Darian-Smith I. Multiple corticospinal neuron populations in the macaque monkey are specified by their unique cortical origins, spinal terminations, and connections. *Cereb Cortex* 1994; 4: 166-94.

Galea MP, Darian-Smith I. Manual dexterity and corticospinal connectivity following unilateral section of the cervical spinal cord in the macaque monkey. *J Comp Neurol* 1997; 381: 307-19.

Ganis G, Keenan JP, Kosslyn SM, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation of primary motor cortex affects mental rotation. *Cereb Cortex* 2000; 10: 175-80.

Gelnar PA, Krauss BR, Sheehe PR, Szeverenyi NM, Apkarian AV. A comparative fMRI study of cortical representations for thermal painful, vibrotactile, and motor performance tasks. *Neuroimage* 1999; 10: 460-82.

Gerloff C, Corwell B, Chen R, Hallett M, Cohen LG. The role of the human motor cortex in the control of complex and simple finger movement sequences. *Brain* 1998; 121: 1695-709.

Geschwind N, Levitsky W. Human brain: Left-right asymmetries in temporal speech region. *Science* 1968; 161: 186-7.

Geschwind N, Galaburda AM. Cerebral lateralization. Biological mechanisms and pathology: I. A hypothesis and a program for research. *Arch Neurol* 1985; 42: 428-59.

Geyer S, Ledberg A, Schleicher A, Kinomura S, Schormann T, Bürgel U, et al. Two different areas within the primary motor cortex of man. *Nature* 1996; 382: 805-7.

Geyer S, Schleicher A, Zilles K. The somatosensory cortex of human: cytoarchitecture and regional distributions of receptor-binding sites. *Neuroimage* 1997; 6: 27-45.

Geyer S, Schleicher A, Zilles K. Areas 3a, 3b, and 1 of human primary somatosensory cortex. 1. Microstructural organization and interindividual variability. *Neuroimage* 1999; 10: 63-83.

Geyer S, Schormann T, Mohlberg H, Zilles K. Areas 3a, 3b, and 1 of human primary somatosensory cortex. 2. Spatial normalization to standard anatomical space. *Neuroimage* 2000a; 11: 684-96.

Geyer S, Matelli M, Luppino G, Zilles K. Functional neuroanatomy of the primate isocortical motor system. *Anat Embryol* 2000b; 202: 443-74.

Gilbert AN, Wysocki CJ. Hand preference and age in United States. *Neuropsychologia* 1992; 30: 601-8.

Gould SJ. *The mismeasure of man*. New York: Norton & Company; 1996.

Grafton ST, Woods RP, Mazziotta JC, Phelps ME. Somatotopic mapping of the primary motor cortex in humans: activation studies with cerebral blood flow and positron emission tomography. *J Neurophysiol* 1991; 66: 735-43.

Halsband U, Ito N, Tanji J, Freund H-J. The role of premotor cortex and the supplementary motor area in the temporal control of movement in man. *Brain* 1993; 116: 243-66.

Heffner R, Masterton B. Variation in form of the pyramidal tract and its relationship to digital dexterity. *Brain Behav Evol* 1975; 12: 161-200.

Heinze G. Zytoarchitektonische Untergliederung der Area occipitalis. *J Hirnforsch* 1954; 1: 173-89.

Holloway RL. Brain size, allometry, and reorganization: toward a synthesis. In: Hahn ME, Jensen C, Dudek BC, (Eds). *Development and Evolution of Brain Size*. New York: Academic Press; 1979: p. 59-88.

Houeto JL, Damier P, Bejjani PB, Staedler C, Bonnet AM, Arnulf I, et al. Subthalamic stimulation in Parkinson disease: a multidisciplinary approach. *Arch Neurol* 2000; 57: 461-5.

Hutsler JJ, Loftus WC, Gazzaniga MS. Individual variation of cortical surface area asymmetries. *Cereb Cortex* 1998; 8: 11-7.

Iacoboni M, Woods RP, Lenzi GL, Mazziotta JC. Merging of oculomotor and somatomotor space coding in the human right precentral gyrus. *Brain* 1997; 120: 1635-45.

Ide A, Rodriguez E, Zaidel E, Aboitiz F. Bifurcation patterns in the human sylvian fissure: hemispheric and sex differences. *Cereb Cortex* 1996; 6: 717-25.

Jane JA, Yashon D, DeMyer W, Bucy PC. The contribution of the precentral gyrus to the pyramidal tract in man. *J Neurosurg* 1967; 26: 244-8.

Kaas JH, Nelson RJ, Sur M, Lin CS, Merzenich MM. Multiple representations of the body within the primary somatosensory cortex of primates. *Science* 1979; 204: 521-3.

Kaas JH. Somatosensory system. In: Paxinos G, (Ed). *The Human Nervous System*. San Diego: Academic Press; 1990: p. 813-44.

Takei S, Hoffman DS, Strick PL. Muscle and movement representations in the primary motor cortex. *Science* 1999; 285: 2136-9.

Karibe H, Shimizu H, Tominaga T, Koshu K, Yoshimoto T. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the early evaluation of corticospinal tract injury to predict functional motor outcome in patients with deep intracerebral hemorrhage. *J Neurosurg* 2000; 92: 58-63.

Karni A, Meyer G, Rey-Hipolito C, Jezzard P, Adams MM, Turner R, et al. The acquisition of skilled motor performance: fast and slow experience-driven changes in primary motor cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 861-8.

Kaufer DI, Miller BL, Itti L, Fairbanks LA, Li J, Fishman J, et al. Midline cerebral morphometry distinguishes frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Neurology* 1997; 48: 978-85.

Kavaliers M. Evolutionary and comparative aspects of nociception. *Brain Res Bull* 1988; 21: 923-31.

Kennedy DN, Lange N, Makris N, Bates J, Meyer J, Caviness VS Jr. Gyri of the human neocortex: an MRI-based analysis of volume and variance. *Cereb Cortex* 1998; 8: 372-84.

Kertesz A, Geschwind N. Patterns of pyramidal decussation and their relationship to handedness. *Arch Neurol* 1971; 24: 326-32.

Kido DK, Le May M, Levinson AW, Benson WE. Computed tomographic localization of the precentral gyrus. *Radiology* 1980; 135: 373-7.

Kim S-G, Ashe J, Hendrich K, Ellermann JM, Merkle H, Ugurbil K, et al. Functional magnetic resonance imaging of motor cortex: hemispheric asymmetry and handedness. *Science* 1993; 261: 615-7.

Kim JJ, Crespo-Facorro B, Andreasen NC, O'Leary DS, Zhang B, Harris G, Magnotta VA. An MRI-based parcellation method for the temporal lobe. *Neuroimage* 2000; 11: 271-88.

Kononova EP. The frontal lobe. In: Sarkisov SA, Filimonoff IN, Preobrashenskaya NS, (Eds). *The Cytoarchitecture of the Human Cortex Cerebri*. Moscow: Medgiz; 1949: p. 309-43.

Kostovic I, Rakic P. Developmental history of the transient subplate zone in the visual and somatosensory cortex of the macaque monkey and human brain. *J Comp Neurol* 1990; 297: 441-70.

Kuhn MJ, Mikulis DJ, Ayoub DM, Kosofsky BE, Davis KR, Taveras JM. Wallerian degeneration after cerebral infarction: evaluation with sequential MR imaging. *Radiology* 1989; 172: 179-82.

Kuypers HG. Anatomy of the descending pathways. In: Brookhart JM, Mountcastle VB, Brooks VB, (Eds). *Handbook of Physiology*. Bethesda, MD: American Physiological Society; 1981: p. 597-666.

Kwan HC, Mackay WA, Murphy JT, Wong YC. An intracortical microstimulation study of output organization in precentral cortex of awake primates. *J Physiol* 1978; 74: 231-3.

Lee CC, Jack CRJ, Riederer SJ. Mapping of the central sulcus with functional MR: active versus passive activation tasks. *Am J Neuroradiol* 1998; 19: 847-52.

Le Goualher G, Argenti AM, Duyme M, Baare WF, Hulshoff Pol HE, Boomsma DI, et al. Statistical sulcal shape comparisons: application to the detection of genetic encoding of the central sulcus shape. *Neuroimage* 2000; 11: 564-74.

Le May M, Kido D. Asymmetries of the cerebral hemispheres on computed tomograms. *J Comp Assist Tomogr* 1978; 2: 471-6.

Leocani L, Cohen LG, Wassermann EM, Ikoma K, Hallett M. Human corticospinal excitability evaluated with transcranial magnetic stimulation during different reaction time paradigms. *Brain* 2000; 123: 1161-73.

Leonard CM, Puranik C, Kuldau JM, Lombardino LJ. Normal variation in the frequency and location of human auditory cortex landmarks. Heschl's gyrus: where is it? *Cereb Cortex* 1998; 8: 397-406.

Liepmann H. Das Krankheitsbild der Apraxie (motorische Asymbolie) auf Grund eines Falles von einseitiger Apraxie. *Monatsschr f Psychiatr Neurol* 1900; 8: 15-44, 102-132, 182-197.

Lohmann G, von Cramon Y, Steinmetz, H. Sulcal variability of twins. *Cereb Cortex* 1999; 9: 754-63.

Lüders HO. (Ed). Supplementary sensorimotor area. In: *Advances in Neurology* (Vol. 70). Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996.

Macdonnell RAL, Shapiro BE, Chiappa KH, Helmers SL, Cros D, Day RJ, et al. Hemispheric threshold differences for motor evoked potentials produced by magnetic coil stimulation. *Neurology* 1991; 41: 1441-4.

Maguire EA, Gadian DG, Johnsrude IS, Good CD, Ashburner J, Frackowiak RS, Frith CD. Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 4398-403.

Makris N, Worth AJ, Sorensen AG, Papadimitriou GM, Wu O, Reese TG, et al. Morphometry of in vivo human white matter association pathways with diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 1997; 42: 951-62.

Makris N, Meyer JW, Bates JF, Yeterian EH, Kennedy DN, Caviness VS. MRI-Based topographic parcellation of human cerebral white matter and nuclei II. Rationale and applications with systematics of cerebral connectivity. *Neuroimage* 1999; 9: 18-45.

Maldjian JA, Gottschalk A, Patel RS, Detre JA, Alsop DC. The sensory somatotopic map of the human hand demonstrated at 4 Tesla. *Neuroimage* 1999; 10: 55-62.

Markowitsch HJ, Tulving E. Cognitive processes and cerebral cortical fundi. *Neuroreport* 1995; 15: 413-18.

Maunsell JH, Van Essen DC. The connections of the middle temporal visual area (MT) and their relationship to a cortical hierarchy in the macaque monkey. *J Neurosci* 1983; 3: 2563-86.

Mazziotta JC, Toga AW, Evans A, Fox P, Lancaster J. A probabilistic atlas of the human brain: theory and rationale for its development. *Neuroimage* 1995; 2: 89-101.

McGlone J. Sex differences in human brain asymmetry: a critical survey. *Behav Brain Sci* 1980; 3: 215-63.

Merker B. Silver staining of cell bodies by means of physical development. *J Neurosci Methods* 1983; 9: 235-41.

Mesulam MM. *Principles of behavioral neurology*. FA Davis Company: Philadelphia; 1985.

Mesulam MM. Large-scale neurocognitive networks and distributed processing for attention, language, and memory. *Ann Neurol* 1990; 28: 597-613.

Meyer JW, Makris N, Bates JF, Caviness VS, Kennedy DN. MRI-Based topographic parcellation of human cerebral white matter. *Neuroimage* 1999; 9: 1-17.

Mima T, Sadato N, Yazawa S, Hanakawa T, Fukuyama H, Yonekura Y, et al. Brain structures related to active and passive finger movements in man. *Brain* 1999; 122: 1989-97.

Minckler J, Klemme RM, Minckler D. The course of efferent fibers from the human premotor cortex. *J Comp Neurol* 1944; 81: 259-77.

Miyai I, Suzuki T, Kii K, Kang J, Kubota K. Wallerian degeneration of the pyramidal tract does not affect stroke rehabilitation outcome. *Neurology* 1998; 51: 1613-16.

Morel A, Magnin M, Jeanmonod D. Multiarchitectonic and stereotactic atlas of the human thalamus. *J Comp Neurol* 1997; 387: 588-630.

Morosan P, Rademacher J, Schleicher A, Amunts K, Schormann T, Zilles K. Human primary auditory cortex: cytoarchitectonic subdivisions and mapping into a spatial reference system. *Neuroimage* 2001; 13: 684-701.

Mortifee P, Stewart H, Schulzer M, Eisen A. Reliability of transcranial magnetic stimulation for mapping the human motor cortex. *Electroenceph clin Neurophysiol* 1994; 93: 131-7.

Mountcastle VB. Modality and topographic properties of single neurons of the cat's somatic sensory cortex. *J Neurophysiol* 1957; 20: 408-34.

Mountcastle VB. The evolution of ideas concerning the function of the neocortex. *Cereb Cortex* 1995; 5: 289-95.

Murray EA, Coulter JD. Organization of corticospinal neurons in the monkey. *J Comp Neurol* 1981; 195: 339-65.

Nathan PW, Smith MC, Deacon P. The corticospinal tracts in man: course and location of fibers at different segmental levels. *Brain* 1990; 113: 303-24.

Netz J, Ziemann U, Homberg V. Hemispheric asymmetry of transcallosal inhibition in man. *Exp Brain Res* 1995; 104: 527-33.

Nii Y, Uematsu S, Lesser RP, Gordon B. Does the central sulcus divide motor and sensory functions? Cortical mapping of human hand areas as revealed by electrical stimulation through subdural grid electrodes. *Neurology* 1996; 46: 360-7.

Nudo RJ, Jenkins WM, Merzenich MM, Prejean T, Grenda R. Neurophysiological correlates of hand preference in primary motor cortex of adult squirrel monkeys. *J Neurosci* 1992; 12: 2918-47.

Nudo RJ, Milliken GW, Jenkins WM, Merzenich MM. Use-dependent alterations of movement representations in primary motor cortex of adult squirrel monkeys. *J Neurosci* 1996; 16: 785-807.

Nyberg-Hansen R, Rinvik E. Some comments on the pyramidal tract, with special reference to its individual variations in man. *Acta Neurol Scand* 1963; 39: 1-30.

Ohtomo S, Nakasato N, Kanno A, Hatanaka K, Shirane R, Mizoi K, et al. Hemispheric asymmetry of the auditory evoked N100m response in relation to the crossing point between the central sulcus and Sylvian fissure. *Electroenceph clin Neurophysiol* 1998; 108: 219-25.

Ono M, Kubik S, Abernathy CD. *Atlas of the cerebral sulci*. Stuttgart: Thieme Verlag; 1990.

Pajevic S, Pierpaoli C. Color schemes to represent the orientation of anisotropic tissues from diffusion tensor data: application to white matter fiber tract mapping in the human brain. *Magn Reson Med* 1999; 42: 526-40.

Passingham RE. Functional organisation of the motor system. In: Frackowiack RSJ, Friston KJ, Frith CD, Dolan RJ, Mazziotta JC (Eds). *Human Brain Function*. San Diego: Academic Press; 1997: p. 243-74.

Paus T, Marrett S, Worsley K, Evans A. Imaging motor-to-sensory discharges in the human brain: an experimental tool for the assessment of functional connectivity. *Neuroimage* 1996; 4: 78-86.

Penfield W, Boldrey E. Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. *Brain* 1937; 60: 389-443.

Penfield W, Rasmussen T. *The cerebral cortex of man*. New York: The Macmillan Company; 1950.

Penhune VB, Zatorre RJ, MacDonald JD, Evans AC. Interhemispheric anatomical differences in human primary auditory cortex: probabilistic mapping and volume measurement from magnetic resonance scans. *Cereb Cortex* 1996; 6: 661-72.

Peters M. Handedness and its relation to other indices of cerebral lateralization. In: Davidson RJ, Hugdahl K, (Eds). *The Human Nervous System*. San Diego: Academic Press; 1990: p. 757-802.

Peters M. How sensitive are handedness prevalence figures to differences in questionnaire classification procedures? *Brain Cogn* 1992; 18: 208-15.

Phillips CG, Powell TP, Wiesendanger M. Projection from low-threshold muscle afferents of hand and forearm to area 3a of baboon's cortex. *J Physiol* 1971; 217: 419-46.

Picard N, Strick PL. Motor areas of the medial wall: a review of their location and functional activation. *Cereb Cortex* 1996; 6: 342-53.

Pons TP, Kaas JH. Corticocortical connections of area 2 of somatosensory cortex in macaque monkeys: a correlative anatomical and electrophysiological study. *J Comp Neurol* 1986; 248: 313-35.

Porter R, Lemon R. *Corticospinal function and voluntary movement*. Oxford: Clarendon Press; 1993.

Porter LL. Morphological Characterization of a Cortico-cortical relay in the cat sensorimotor cortex. *Cereb Cortex* 1997; 7: 100-9.

Purves D. *Body and brain: a trophic theory of neural connections*. Cambridge, MA: Harvard University Press; 1988.

Purves D, White LE, Andrews TJ. Manual asymmetry and handedness. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 5030-2.

Rademacher J, Galaburda AM, Kennedy DN, Filipek PA, Caviness VS Jr. Human cerebral cortex: localization, parcellation, and morphometry with magnetic resonance imaging. *J Cogn Neurosci* 1992; 4: 352-74.

Rademacher J, Caviness VS Jr., Steinmetz H, Galaburda AM. Topographical variation of the human primary cortices and its relevance to brain mapping and neuroimaging studies. *Cereb Cortex* 1993; 3: 313-29.

Rademacher, J., Werner, C., Schleicher, A. and Zilles, K. Planum temporale and language: cytoarchitectonic variability. *Neuroimage* 1999*a*; 9: S1045.

Rademacher J, Engelbrecht V, Bürgel U, Freund H, Zilles K. Measuring in vivo myelination of human white matter fiber tracts with magnetization transfer MR. *Neuroimage* 1999*b*; 9: 393-406.

Rademacher J, Morosan P, Schormann T, Schleicher A, Werner C, Freund HJ, Zilles K. Probabilistic mapping and volume measurement of human primary auditory cortex. *Neuroimage* 2001*a*; 13: 669-83.

Rademacher J, Morosan P, Schleicher A, Freund H-J, Zilles K. Human primary auditory cortex in women and men. *Neuroreport* 2001*b*; 12: 1561-5.

Rademacher J, Bürgel U, Geyer S, Schormann T, Schleicher A, Freund HJ, Zilles K. Variability and asymmetry in the human precentral motor system. A cytoarchitectonic and myeloarchitectonic brain mapping study. *Brain*; im Druck.

Rajkowska G, Goldman-Rakic PS. Cytoarchitectonic definition of prefrontal areas in the normal human cortex: II. variability in locations of areas 9 and 46 and relationship to the Talairach coordinate system. *Cereb Cortex* 1995; 5: 323-37.

Rakic, P. Specification of cerebral cortical areas. *Science* 1988; 241: 170-6.

Rao SM, Binder JR, Hammeke TA, Bandettini PA, Bobholz JA, Frost JA, et al. Somatotopic mapping of the human primary motor cortex with functional magnetic resonance imaging. *Neurology* 1995; 45: 919-24.

Raymond AA, Fish DR, Sisodiya SM, Alsanjayri N, Stevens JM, Shorvon SD. Abnormalities of gyration, heterotopias, tuberous sclerosis, focal cortical dysplasia, microdysgenesis, dysembryoplastic neuroepithelial tumour and dysgenesis of the archicortex in epilepsy. Clinical, EEG and neuroimaging features in 100 adult patients. *Brain* 1995; 118: 629-60.

Richman DP, Stewart RM, Hutchison JW, Caviness VS. Mechanical model of brain convolitional development. *Science* 1975; 189: 18-21.

Riegele L. Die Cytoarchitektonik der Felder der Brocaschen Region. *J Psychol Neurol* 1931; 42: 496-514.

Rivier F, Clarke S. Cytochrome oxidase, acetylcholinesterase, and NADPH-diaphorase staining in human supratemporal and insular cortex: evidence for multiple auditory areas. *Neuroimage* 1997; 6: 288-304.

Rizzolatti G, Luppino G, Matelli M. The organization of the cortical motor system: new concepts. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998; 106: 283-96.

Roland PE, Graufelds CJ, Wåhlin J, Ingelman L, Andersson M, Ledberg A, et al. Human brain atlas: For high-resolution functional and anatomical mapping. *Hum Brain Mapp* 1994; 1: 173-84.

Roland PE, Zilles K. Brain atlases - A new research tool. *Trends Neurosci* 1994; 17: 458-67.

Roland PE, Zilles K. Structural divisions and functional fields in the human cerebral cortex. *Brain Res Brain Res Rev* 1998; 26: 87-105.

Ross ED. Localization of the pyramidal tract in the internal capsule by whole brain dissection. *Neurology* 1980; 30: 59-64.

Rubens AB, Mahowald MW, Hutton JT. Asymmetry of the lateral (sylvian) fissures in man. *Neurology* 1976; 26: 620-4.

Rumeau C, Tzourio N, Murayama N, Peretti-Viton P, Levrier O, Joliot M, et al. Location of hand function in the sensorimotor cortex: MR and functional correlation. *Am J Neuroradiol* 1994; 15: 567-72.

Russell JR, DeMyer W. The quantitative cortical origin of pyramidal axons of *Macaca rhesus*. *Neurology* 1961; 11: 96-108.

Sanes JN, Donoghue JP, Thangaraj V, Edelman RR, Warach S. Shared neural substrates controlling hand movements in human motor cortex. *Science* 1995; 268: 1775-7.

Sanides F. Die Architektonik des menschlichen Stirnhirns. In: Müller M, Spatz H, Vogel P, (Eds). *Monographien aus dem Gesamtgebiete der Neurologie und Psychiatrie*. Berlin: Springer-Verlag; 1962.

Sarkisov SA, Filimonoff IN, Preobrashenskaya NS. *Cytoarchitecture of the human cortex cerebri [Russisch]*. Moscow: Medgiz; 1949.

Sastre-Janer FA, Regis J, Belin P, Mangin J-F, Dormont D, Masure M-C, et al. Three-dimensional reconstruction of the human central sulcus reveals a morphological correlate of the hand area. *Cereb Cortex* 1998; 8: 641-7.

Schad LR, Trost U, Knopp MV, Muller E, Lorenz WJ. Motor cortex stimulation measured by magnetic resonance imaging on a standard 1.5 T clinical scanner. *Magn Reson Imaging* 1993;11: 461-4.

Schieber MH, Hibbard LS. How somatotopic is the motor cortex hand area? *Science* 1993; 261: 489-92.

Schieber MH. Somatotopic gradients in the distributed organization of the human primary motor cortex hand area: evidence from small infarcts. *Exp Brain Res* 1999; 128: 139-48.

Schlaug G, Jancke L, Huang Y, Steinmetz H. In vivo evidence of structural brain asymmetry in musicians. *Science* 1995; 267: 699-701.

Schleicher A, Amunts K, Geyer S, Morosan P, Zilles K. Observer-independent method for microstructural parcellation of cerebral cortex: a quantitative approach to cytoarchitectonics. *Neuroimage* 1999; 9: 165-77.

Schleicher A, Amunts K, Geyer S, Kowalski T, Schormann T, Palomero-Gallagher N, Zilles K. A stereological approach to human cortical architecture: identification and delineation of cortical areas. *J Chem Neuroanat* 2000; 20: 31-47.

Schoenen J, Grant G. Spinal cord: connections. In: Paxinos G, (Ed). The Human Nervous System. San Diego: Academic Press; 1990. p. 77-92.

Schormann T, von Matthey M, Dabringhaus A, Zilles K. Alignment of 3-D brain data sets originating from MR and histology. *Bioimaging* 1993; 1: 119-28.

Schormann T, Dabringhaus A, Zilles K. Statistics of deformations in histology and application to improved alignment with MRI. *IEEE Trans Med Imaging* 1995; 14: 25-35.

Schormann T, Zilles K. Limitations of the principal-axes theory. *IEEE Trans Med Imaging* 1997; 16: 942-7.

Schormann T, Zilles K. Three-dimensional linear and nonlinear transformations: an integration of light microscopical and MRI data. *Hum Brain Mapp* 1998; 6: 339-47.

Shibasaki H, Sadato N, Lyshkow H, Yonekura Y, Honda M, Nagamine T, et al. Both primary motor cortex and supplementary motor area play an important role in complex finger movement. *Brain* 1993; 116: 1387-98.

Sisodiya S, Free S, Fish D, Shorvon S. MRI-based surface area estimates in the normal adult human brain: evidence for structural organisation. *J Anat* 1996; 188: 425-38.

Smart IH, McSherry GM. Gyrus formation in the cerebral cortex of the ferret. II. Description of the internal histological changes. *J Anat* 1986; 147: 27-43.

Sobel DF, Gallen CC, Schwartz BJ, Waltz TA, Copeland B, Yamada S, et al. Locating the central sulcus: comparison of anatomic and magnetoencephalographic methods. *Am J Neuroradiol* 1993; 14: 915-25.

Steinmetz H, Fürst G, Freund H-J. Cerebral cortical localization: application and validation of the proportional grid system in MR imaging. *J Comput Assist Tomogr* 1989*a*; 13: 10-9.

Steinmetz H, Rademacher J, Huang Y, Heftner H, Zilles K, Thron A, et al. Cerebral asymmetry: MR planimetry of the human planum temporale. *J Comp Assist Tomogr* 1989*b*; 13: 996-1005.

Steinmetz H, Rademacher J, Jäncke L, Huang Y, Thron A, Zilles K. Total surface of temporoparietal intrasylvian cortex: diverging left-right asymmetries. *Brain Lang* 1990; 39: 357-72.

Steinmetz H, Herzog A, Schlaug G, Huang Y, Jäncke L. Brain (a)symmetry in monozygotic twins. *Cereb Cortex* 1995; 5: 296-300.

Stensaas SS, Eddington DK, Dobelle WH. The topography and variability of the primary visual cortex in man. *J Neurosurg* 1974; 40: 747-55.

Stephan KM, Binkofski F, Halsband U, Dohle C, Wunderlich G, Schnitzler A, et al. The role of ventral medial wall motor areas in bimanual co-ordination. A combined lesion and activation study. *Brain* 1999; 122: 351-68.

Stephan KE, Hilgetag CC, Burns GA, O'Neill MA, Young MP, Kotter R. Computational analysis of functional connectivity between areas of primate cerebral cortex. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2000; 355: 111-26.

Stevens CF. An evolutionary scaling law for the primate visual system and its basis in cortical function. *Nature* 2001; 411: 193-5.

Talairach J, Szikla G, Tournoux P, Prossalenti A, Bordas-Ferrer M, Covello L, et al. Atlas d'anatomie stéréotaxique du télencéphale. Paris: Masson; 1967.

Talairach J, Tournoux P. A co-planar stereotaxic atlas of the human brain. Stuttgart: Thieme Verlag; 1988.

Tan U. The H-reflex recovery curve from the wrist: lateralization of motoneuronal excitability in relation to handedness in normal subjects. *Int J Neurosci* 1989; 48: 271-84.

Tanji J, Wise SP. Submodality distribution in sensorimotor cortex of the unanesthetized monkey. *J Neurophysiol* 1981; 45: 467-81.

Thompson PM, Schwartz C, Lin RT, Khan AA, Toga AW. Three-dimensional statistical analysis of sulcal variability in the human brain. *J Neurosci* 1996; 16: 4261-74.

Thompson PM, MacDonald D, Mega MS, Holmes CJ, Evans AC, Toga AW. Detection and mapping of abnormal brain structure with a probabilistic atlas of cortical surfaces. *J Comput Assist Tomogr* 1997; 21: 567-81.

Toga AW, Mazziotta JC. Introduction to cartography of the brain. In: Toga AW, Mazziotta JC, (Eds). *Brain Mapping: The Methods*. San Diego: Academic Press; 1996. p. 3-25.

Tohgi H, Takahashi S, Takahashi H, Tamura K, Yonezawa H. The side and somatotopical location of single small infarcts in the corona radiata and pontine base in relation to contralateral limb paresis and dysarthria. *Eur Neurol* 1996; 36: 338-42.

Toni I, Schluter ND, Josephs O, Friston K, Passingham RE. Signal-, set-, and movement-related activity in the human brain: an event-related fMRI study. *Cereb Cortex* 1999; 9: 35-49.

Triggs WJ, Calvanio R, Macdonell RA, Cros D, Chiappa KH. Physiological motor asymmetry in human handedness: evidence from transcranial magnetic stimulation. *Brain Res* 1994; 636: 270-6.

Triggs WJ, Calvanio R, Levine M. Transcranial magnetic stimulation reveals a hemispheric asymmetry correlate of intermanual differences in motor performance. *Neuropsychologia* 1997; 35: 1355-63.

Tzourio N, Nkanga-Ngila B, Mazoyer B. Left planum temporale surface correlates with functional dominance during story listening. *Neuroreport* 1998; 9: 829-33.

Van Essen DC. A tension-based theory of morphogenesis and compact wiring in the central nervous system. *Nature* 1997; 385: 313-18.

Van Essen DC, Drury HA. Structural and functional analyses of human cerebral cortex using a surface-based atlas. *J Neurosci* 1997; 17: 7079-102.

Van Essen DC, Drury HA, Joshi S, Miller MI. Functional and structural mapping of human cerebral cortex: solutions are in the surfaces. *Proc Nat Acad Sci USA* 1998; 95: 788-95.

Van Essen DC, Lewis JW, Drury HA, Hadjikhani N, Tootell RB, Bakircioglu M, Miller MI. Mapping visual cortex in monkeys and humans using surface-based atlases. *Vision Res* 2001; 41: 1359-78.

Virta A, Barnett A, Pierpaoli C. Visualizing and characterizing white matter fiber structure and architecture in the human pyramidal tract using diffusion tensor MRI. *Magn Reson Imaging* 1999; 17: 1121-33.

Vogt O. Die myeloarchitektonische Felderung des menschlichen Stirnhirns. *J Psychol Neurol* 1910; 15: 221.

Vogt O, Vogt C. Ergebnisse unserer Hirnforschung. *J Psychol Neurol* 1919; 25: 277-462.

Volkman J, Schnitzler A, Witte OW, Freund H-J. Handedness and asymmetry of hand representation in human motor cortex. *J Neurophysiol* 1998; 79: 2149-54.

Von Economo C, Koskinas GN. Die Cytoarchitektonik der Hirnrinde des erwachsenen Menschen. Berlin: Springer Verlag; 1925.

Von Economo C, Horn L. Über Windungsrelief, Maße und Rindenarchitektonik der Supratemporalfläche, ihre individuellen und ihre Seitenunterschiede. *Z Neurol Psychiatr* 1930; 130: 678-757.

Wada JA, Clarke R, Hamm A. Cerebral hemispheric asymmetry in humans. Cortical speech zones in 100 adults and 100 infant brains. *Arch Neurol* 1975; 32: 239-46.

Welker W. Why does cerebral cortex fissure and fold? A review of determinants of gyri and sulci. In: Jones EG, Peters A, (Eds). *Cerebral Cortex*. New York: Plenum Press; 1990: p. 3-136.

Wessinger CM, VanMeter J, Tian B, Van Lare J, Pekar J, Rauschecker JP. Hierarchical organization of the human auditory cortex revealed by functional magnetic resonance imaging. *J Cogn Neurosci*; 2001;13: 1-7.

Westbury CF, Zatorre RJ, Evans AC. Quantifying variability in the planum temporale: a probability map. *Cereb Cortex* 1999; 9: 392-405.

White LE, Lucas G, Richards A, Purves D. Cerebral asymmetry and handedness. *Nature* 1994; 368: 197-8.

White LE, Andrews TJ, Hulette C, Richards A, Groelle M, Paydarfar J, et al. Structure of the human sensorimotor system. I: morphology and cytoarchitecture of the central sulcus. *Cereb Cortex* 1997a; 7: 18-30.

- White LE, Andrews TJ, Hulette C, Richards A, Groelle M, Paydarfar J, et al. Structure of the human sensorimotor system. II: Lateral symmetry. *Cereb Cortex* 1997*b*; 7: 31-47.
- Wildgruber D, Ackermann H, Klose U, Kardatzki B, Grodd W. Functional lateralization of speech production at primary motor cortex: a fMRI study. *Neuroreport* 1996; 7: 2791-5.
- Wise SP, Alexander GE, Altman JS, Brooks VB, Freund H-J, Fromm CJ et al. What are the specific functions of the different motor areas. In: Humphrey DR, Freund H-J, (Eds). *Motor Control: Concepts and Issues*. Chichester: John Wiley & Sons; 1991: p. 463-85.
- Witelson SF. Hand and sex differences in the isthmus and genu of the human corpus callosum. A postmortem morphological study. *Brain* 1989; 112: 799-835.
- Witelson SF, Kigar DL. Sylvian fissure morphology and asymmetry in men and women: bilateral differences in relation to handedness in men. *J Comp Neurol* 1992; 323: 326-40.
- Witelson SF, Glezer II, Kigar DL. Women have greater density of neurons in posterior temporal cortex. *J Neurosci* 1995; 15: 3418-28.
- Witelson SF, Kigar DL, Harvey T. The exceptional brain of Albert Einstein. *Lancet* 1999; 353: 2149-53.
- Woods RP. Correlation of brain structure and function. In: Toga AW, Mazziotta JC, (Eds). *Brain mapping: the methods*. San Diego: Academic Press; 1996. p. 313-41.
- Woolsey CN, Settlage PH, Meyer DR, Sencer T, Pinto-Hamey T, Travis AM. Patterns of localization in precentral and supplementary motor areas and their relation to the concept of a premotor area. *Res Publ Assoc Dis* 1952; 30: 238-64.
- Woolsey CN, Erickson TC, Gilson WE. Localization in somatic sensory and motor areas of human cerebral cortex as determined by direct recording of evoked potentials and electric stimulation. *J Neurosurg* 1979; 51: 476-506.
- Xerri C, Merzenich MM, Jenkins W, Santucci S. Representational plasticity in cortical area 3b paralleling tactual-motor skill acquisition in adult monkeys. *Cereb Cortex* 1999; 9: 264-76.
- Yakovlev P, Rakic P. Patterns of decussation of bulbar pyramids and distribution of pyramidal tracts on two sides of the spinal cord. *Trans Am Neurol Assoc* 1966; 91: 366-7.
- Yakovlev PI, Lecours AR. The myelogenetic cycles of regional maturation of the brain. In: Minowski A, (Ed). *Regional Development of the Brain in Early Life*. Oxford: Blackwell Scientific; 1967. p. 3-69.
- Yousry TA, Schmid UD, Alkadhi H, Schmidt D, Peraud A, Buettner A, et al. Localization of the motor hand area to a knob on the precentral gyrus. A new landmark. *Brain* 1997; 120: 141-57.
- Zeki S. The multiple visual areas of the cerebral cortex. In: Zeki S, (Ed). *A Vision of the Brain*. Oxford: Blackwell Scientific; 1993. p. 87-93.

Zilles K, Armstrong E, Schleicher A, Kretschmann HJ. The human pattern of gyrification in the cerebral cortex. *Anat Embryol* 1988; 179: 173-9.

Zilles K. Cortex. In: Paxinos G, (Ed). *The Human Nervous System*. San Diego: Academic Press; 1990: p. 757-802.

Zilles K, Schlaug G, Matelli M, Luppino G, Schleicher A, Qü M, et al. Mapping of human and macaque sensorimotor areas by integrating architectonic, transmitter receptor, MRI and PET data. *J Anat* 1995; 187: 515-37.

Zilles K, Schlaug G, Geyer S, Luppino G, Matelli M, Qü M, et al. Anatomy and transmitter receptors of the supplementary motor area in the human and non-human primate brain. In: Lueders HO, (Ed). *Supplementary Sensorimotor Area*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996: p. 29-44.

Zilles K, Kawashima R, Dabringhaus A, Fukuda H, Schormann T. Hemispheric shape of European and Japanese brains: 3-D MRI analysis of intersubject variability, ethnical, and gender differences. *Neuroimage* 2001; 13: 262-71.

Zilles K, Palomero-Gallagher N. Cyto-, myelo-, and receptor architectonics of the human parietal cortex. *Neuroimage* 2001; 14: S8-S20.

8 DANKSAGUNG

Mein besonderer Dank gilt meinem akademischen Lehrer, Herrn **Prof. Dr. Hans-Joachim Freund**, Direktor der Neurologischen Klinik an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, für seine Förderung, seine Anregungen und die Gewährung von Zeit für die wissenschaftliche Arbeit.

Ich bedanke mich bei Herrn **Prof. Dr. Karl Zilles**, Direktor des Instituts für Medizin (IME) am Forschungszentrum Jülich und Direktor des C. und O. Hirnforschungsinstituts an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, für die grosszügige Unterstützung in den von ihm geleiteten Forschungseinrichtungen.

Ich bedanke mich bei Herrn **Dr. Stefan Geyer** (C. und O. Hirnforschungsinstitut der Universität Düsseldorf) für seine cytoarchitektonischen Vorarbeiten und wertvollen Diskussionen über den motorischen Cortex. Ich danke Herrn **Dipl.-Ing. Dr. Axel Schleicher** (C. und O. Hirnforschungsinstitut) für seine sorgfältigen Beiträge zur cytoarchitektonischen Methode und Statistik. Ich danke Herrn **Dr. Uli Bürgel**, z. Zt. Neurochirurgische Klinik der Universität Aachen, für seine Vorarbeiten und Beiträge zur myeloarchitektonischen Methode und computerisierten Bildverarbeitung. Ich danke Herrn **Priv.-Doz. Dr. Volker Engelbrecht** (Radiologische Klinik der Universität Düsseldorf) für die Mithilfe bei einem Teil der MR Untersuchungen und Herrn **Hartmut Mohlberg** (C. und O. Hirnforschungsinstitut) für die Mithilfe bei der computergestützten Bildverarbeitung. Mein Dank gilt nicht zuletzt Frau **Christine Opfermann-Rüngeler** (C. und O. Hirnforschungsinstitut) für Ihren künstlerischen Beitrag bei einigen der Abbildungen.

Zu danken ist ausserdem der **Deutschen Forschungsgemeinschaft**, deren Förderung im Rahmen des Sonderforschungsbereiches SFB194 A6 und A9 die vorliegende Arbeit z.T. erst möglich gemacht hat.

9 LEBENSLAUF DES AUTORS

- 18.04.1962** geboren in Düsseldorf als Sohn von Dr. rer. pol. Dr. phil. Horst Rademacher und Frau Renate Rademacher
- 1968-1972** Besuch der Grundschule in Düsseldorf-Unterbach
- 1972-1981** Besuch des Städt. Gymnasiums in Düsseldorf-Erkrath (Abitur Juni 1981)
- 1981-1982** Grundwehrdienst in Breitenburg-Nordoe
- 1982-1988** Studium der Humanmedizin an der Friedrich-Wilhelm-Universität Bonn; Auslandsaufenthalte: Famulaturen am "Institute of Neurology" in London und der Neurologischen Klinik der "Università di Firenze"; Praktisches Jahr zu einem Drittel in der Chirurgischen Klinik der "Université Jean Bernard" in Poitiers
- 20.06.1988** Approbation als Arzt
- 1989-1990** Grundwehrdienst als Stabsarzt in Wildeshausen
- 16.02.1990** Promotion zum Doktor der Medizin an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf; Dissertation: „Die anatomische und kernspintomographische Morphometrie des Planum temporale mit einer Diskussion der anatomisch-funktionellen Grundlagen“ (Neurologische Klinik; Direktor/Doktorvater: Prof. Dr. H.-J. Freund)
- 1990-1991** Ausbildungsstipendium der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) am Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston (Prof. Dr. V.S. Caviness); Verlängerung des Stipendiums und Erweiterung auf das Beth Israel Hospital, Harvard Medical School (Prof. Dr. G. Galaburda)

- 01.11.1991-** Assistenzarzt in der Neurologie, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf;
31.10.1994 1993 „Distinguished Young Researcher Award“ der National Dyslexia Research Foundation, USA
- 01.11.1994-** Assistenzarzt in der Psychiatrie, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
30.04.1995
- 01.05.1995-** Assistenzarzt in der Neurologie, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
31.03.2000
- 26.10.2000** Erlangung der Gebietsbezeichnung „Arzt für Neurologie“
- seit** Gastforscher am Forschungszentrum Jülich, Institut für Medizin (Direktor:
01.04.2000 Prof. Dr. K. Zilles; Projekt: Architektonische Hirnkartierung)