

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

# **Multimodale Kartierung der Area 2: Synthese von Struktur und Funktion im Gehirn des Menschen**

DISSERTATION

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

vorgelegt von  
Christian Béla Grefkes

Düsseldorf, 2004

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

gez. Univ.-Prof. Dr. Wolfgang H. M. Raab  
Dekan

Referent: Univ.-Prof. Dr. med. K. Zilles  
Korreferent: Prof. Dr. med. A. Schnitzler



# Danksagung

Mein erster Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Universitätsprofessor Dr. med. Karl Zilles, ohne den diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Er war es, der mich von der ersten Stunde an für die Hirnforschung begeistert und an die Materie herangeführt hat. Dabei empfinde ich tiefe Dankbarkeit für die Möglichkeiten, die Herr Professor Zilles mir über all die Jahre geboten hat, und für seine Bereitschaft, mir in fachlichen wie persönlichen Angelegenheiten stets einen wertvollen Rat zu geben.

Herrn Universitätsprofessor Dr. med. Gereon R. Fink danke ich sehr für die große Unterstützung, mit der er mich sowohl wissenschaftlich wie beruflich gefördert hat, und für das Vertrauen, welches er mir in vielen Situationen zuteil werden ließ.

Herrn Privatdozent Dr. med. Stefan Geyer bin ich für seine Hilfe bei den zytoarchitektonischen Untersuchungen zur Area 2 und für sein Engagement bei der Verfassung meines ersten Forschungsartikels verbunden.

Herr Dr. ing. Axel Schleicher hat mir bei der Erlernung der Methoden zur Analyse histologischer und rezeptor-autoradiographischer Schnitte sehr geholfen. Außerdem bot er mir oft Hilfestellung bei fachlichen und mathematisch-statistischen Fragestellungen.

Herrn Dr. med. Peter Weiß-Blankenhorn danke ich sehr für die großartige Unterstützung, die er mir bei der Planung und der Durchführung des Bildgebungsexperiments zur Area 2 geboten hat.

Bei Frau Dr. rer. nat. Nicola Palomero-Gallagher möchte ich mich für die regen und lebhaften Diskussionen zu Fragen und Problemen der Autoradiographie erkenntlich zeigen.

Einen wichtigen Beitrag zu dieser Arbeit haben auch Herr Diplom-Psychologe Ulrich Schroeders für die statistischen Analyse der Rezeptordaten und Herr Diplom-Physiker Hartmut Mohlberg für die räumliche Anpassung der MR-Gehirne geleistet.

Herrn cand. med. Filip Scheperjans, Herrn cand. med. Simon Eickhoff und Frau cand. med. Hi-Jae Choi bin ich besonders verbunden für die geistige und moralische Unterstützung und für viele anregende Gespräche.

Frau Ursula Blohm, Frau Renate Dohm, Frau Barbara Machus, Frau Nadine Ivens, Frau Barbara Elghawagi und Frau Gabi Oefler möchte ich Dank zollen für ihren unverzichtbaren Beitrag zur Realisation der einzelnen Experimente der vorliegenden Arbeit. Frau Maisa Grosse-Ruyken sei dabei besonders erwähnt, auch wenn sie dieser Dank wegen ihres viel zu frühen Ablebens nicht mehr erreichen wird.

Danken möchte ich auch den Körperspendern und den Probanden für ihre Bereitschaft, sich der Hirnforschung anzuvertrauen und somit den wissenschaftlichen Fortschritt zu ermöglichen.

Bei Frau Katharina Germershausen (*Magistra artium*) möchte ich mich vielmals für ihren selbstlosen Einsatz und die stets zügigen und professionellen Korrekturen des Manuskripts bedanken.

Abschließend bedanke ich mich aus ganzem Herzen bei meinen Eltern Frau Dr. med. Zsuzsa Grefkes und Herrn Diplom-Kaufmann Dirk Grefkes. Ohne sie wäre mein Studium der Medizin - und damit verbunden diese Arbeit - nicht möglich gewesen. Ihnen und meinem Bruder Richard bin ich für ihre vielfältige Unterstützung sehr dankbar.





---

# Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung .....	1
1.1.	Klassische Hirnkarten und Widersprüche .....	3
1.2.	Funktionelle Bedeutung der Area 2 beim Makaken.....	4
1.3.	Fragestellungen.....	5
1.4.	Gliederung der Arbeit.....	6
2.	Material und Methoden .....	9
2.1.	Experiment I: Histologische Identifikation von Area 2.....	9
2.1.1.	Histologische Verarbeitung des Gewebes.....	9
2.1.2.	Region of Interest und Grey-Level-Index (GLI).....	10
2.1.3.	Untersucher-unabhängige Identifizierung kortikaler Areale .....	12
2.1.4.	3-D Rekonstruktion der post-mortem Gehirne.....	13
2.1.5.	Visualisierung der räumlichen Ausdehnung von Area 2 .....	14
2.1.6.	Räumliche Normalisierung der post-mortem Gehirne.....	14
2.2.	Experiment II: Rezeptorautoradiographie.....	16
2.2.1.	Gewebe .....	16
2.2.2.	Inkubation mit [ <sup>3</sup> H]-Liganden .....	17
2.2.3.	Erstellung der Autoradiogramme und Digitalisierung.....	18
2.2.4.	Abgrenzung der Areale und Rezeptor-Fingerprints .....	20
2.2.5.	Euklidische Abstände und Statistik.....	22
2.3.	Experiment III: Funktionelle Bildgebung.....	23
2.3.1.	Experimentelles Design .....	23
2.3.2.	Stimuli.....	23
2.3.3.	Paradigma .....	25
2.3.4.	Funktionelle Magnet-Resonanz-Tomographie (fMRT).....	28
2.3.5.	Verarbeitung der MR-Bildsequenzen .....	28
2.3.6.	Statistische Analyse.....	29
2.3.7.	Kontraste .....	30
2.3.8.	Überlagerung mit kortikalen Wahrscheinlichkeitskarten .....	31
3.	Ergebnisse .....	32
3.1.	Experiment I: Zytoarchitektonik.....	32
3.1.1.	Makroskopische Analyse der Regio postcentralis .....	32
3.1.2.	Zytoarchitektonische Abgrenzung von Area 2 .....	34
3.1.3.	Interindividuelle Variabilität der Grenzen von Area 2.....	38
3.1.4.	Räumliche Normalisierung & Wahrscheinlichkeitskarte von Area 2..	41

3.2.	Experiment II: Rezeptorautoradiographie.....	44
3.2.1.	Rezeptorbindungsstellen in der Regio pericentralis.....	44
3.2.2.	Rezeptor-Fingerprints .....	52
3.2.3.	Cluster-Analyse.....	56
3.2.4.	Zusammenfassung.....	57
3.3.	Experiment III: Funktionelle Bildgebung.....	59
3.3.1.	Verhaltensdaten.....	59
3.3.2.	Visuelles Netzwerk (VV vs. TT).....	61
3.3.3.	Taktiler Netzwerk versus visuelles Netzwerk (TT vs. VV) .....	61
3.3.4.	Taktiler Einprägen von 3-D Objekten (TV vs. VV).....	66
3.3.5.	Taktiler Wiedererkennen von 3-D Objekten (VT vs. VV).....	67
4.	Diskussion.....	71
4.1.	Validierung der zytoarchitektonischen Abgrenzung von Area 2 .....	72
4.2.	Interindividuelle Variabilität und Topographie.....	73
4.2.1.	Mediolaterale Ausdehnung von Area 2.....	73
4.2.2.	Rostrokaudale Ausdehnung von Area 2 .....	74
4.2.3.	Vergleich zum Sulcus intraparietalis des Makaken.....	75
4.3.	Rezeptorarchitektur der Area 2 und des Gyrus postcentralis .....	77
4.4.	Funktionelle Bedeutung von Neurotransmitter - Rezeptor-Systemen.....	79
4.4.1.	Cholinerges System .....	79
4.4.2.	Glutamaterges System.....	81
4.4.3.	GABAerges System .....	83
4.4.4.	Adrenerges System.....	85
4.4.5.	Serotoninerges System.....	87
4.4.6.	Dopaminerges System.....	88
4.5.	Rezeptorarchitektonische Prinzipien im zerebralen Kortex .....	90
4.5.1.	Primärareale .....	90
4.5.2.	Areale höherer Hierarchie und Area 2.....	91
4.6.	Rezeptor – Neurotransmitter Interaktionen .....	91
4.7.	Funktionelle Eigenschaften von Area 2 bei Makaken.....	94
4.8.	Taktile Objekterkennung .....	95
4.8.1.	Läsionen und taktile Objekterkennung .....	96
4.8.2.	Taktile Agnosie .....	97
4.8.3.	Taktile Apraxie .....	97
4.9.	Taktile Objektverarbeitung und funktionelle Bildgebung.....	98
4.10.	Taktile Informationsverarbeitung und Zytoarchitektur .....	99
4.11.	Aktivitätsmodulation in Area 2.....	100

---

4.11.1. Taktilen Einprägungen und Area 2: TV vs. VV .....	101
4.11.2. Taktilen Wiedererkennen und Area 2: VT vs. VV.....	101
4.11.3. Unterschiede zwischen TV und VT .....	102
4.11.4. Aufmerksamkeit .....	103
4.12. Area 2 – ein somatosensorisches Areal höherer Ordnung .....	104
4.13. Area 2 – ein identisches Areal zwischen Mensch und Makake? .....	104
4.14. Offene Fragen und Blick in die Zukunft .....	106
5. Zusammenfassung .....	108
6. Literaturverzeichnis .....	109
7. Abkürzungsverzeichnis.....	124
8. Anhang.....	125
9. Lebenslauf.....	128

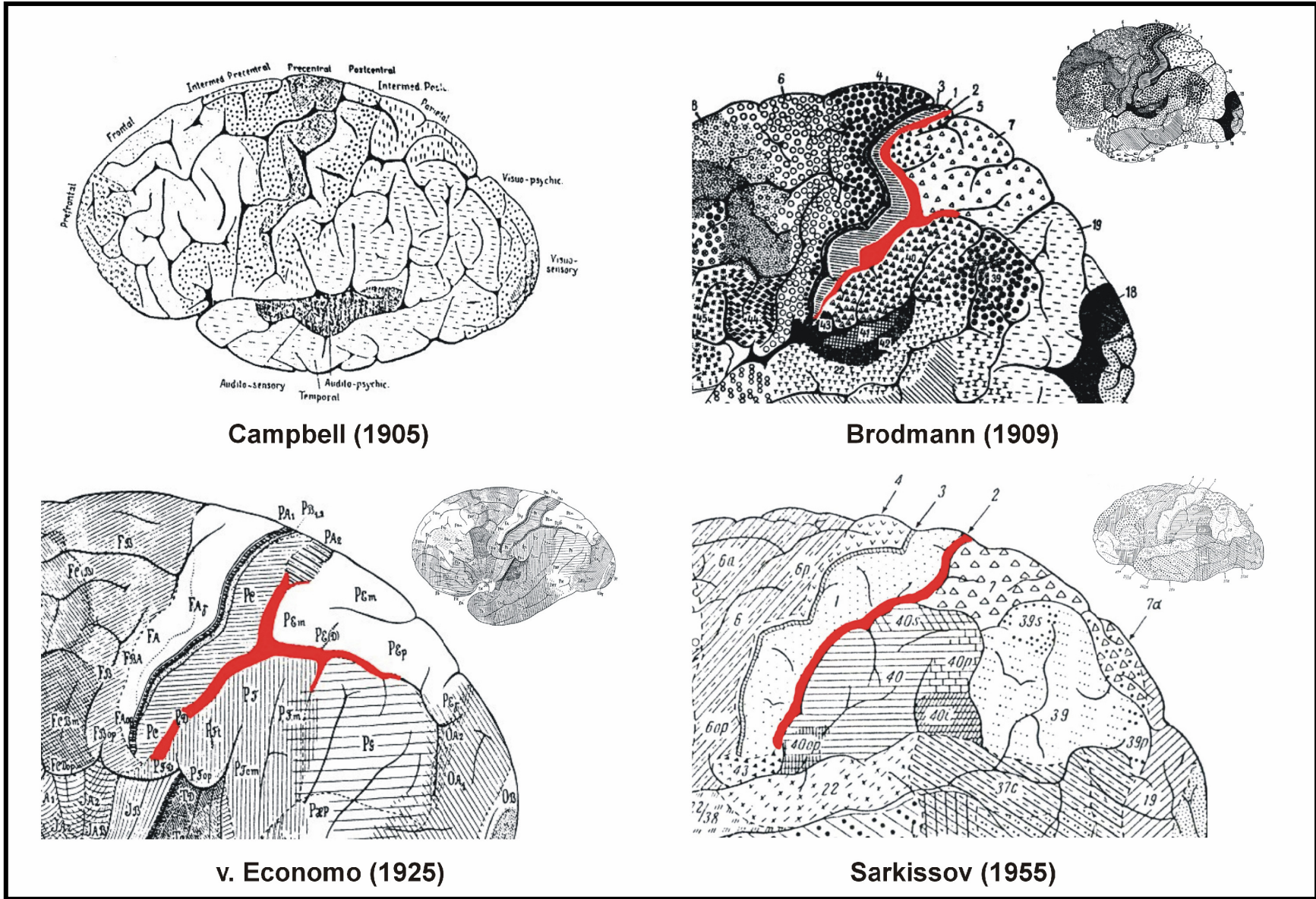




# 1. EINLEITUNG

Das menschliche Gehirn ist das komplexeste Organ, das die Natur hervorgebracht hat. Die ersten wegweisenden Erkenntnisse über seine Funktionsweise stammen aus Studien hirnorganischer Läsionen und den damit assoziierten klinischen Defiziten. So theoretisierte bereits Emmanuel Swedenborg (1688-1772) über die Lokalisation von Hirnschädigungen im Zusammenhang mit den beobachteten Ausfällen und postulierte eine Spezialisierung verschiedener Kortexregionen für verschiedene Aufgaben. Weitere anatomisch-funktionelle Zusammenhänge entdeckten frühzeitig Pierre Paul Broca (1861) und Carl Wernicke (1874) bezüglich der Produktion und Verarbeitung von Sprache. Einer der berühmtesten Patienten der Hirnforschung war Phineas P. Gage (1823-1860), der bei einem Arbeitsunfall eine Pfählungsverletzung seines Frontalhirns erlitt (1848). Gage überlebte das Ereignis ohne Lähmungen oder intellektuelle Defizite, zeigte aber fortan massive Persönlichkeitsveränderungen und unsoziales Verhalten, woraus man bereits zur damaligen Zeit schloss, dass der präfrontale Kortex in Emotionskontrolle und Persönlichkeitsmerkmale involviert sein muss. Der Wiener Arzt Franz Joseph Gall (1758-1828) unterteilte das Gehirn in 27 Regionen, die seiner Meinung nach für verschiedene affektive und intellektuelle Fähigkeiten zuständig waren und deren anatomische Größe die Schädelform beeinflusste. Trotz der aus heutiger Sicht überholten wissenschaftlichen Aussagekraft seiner als Phrenologie bezeichneten Theorie kann Gall als einer der ersten Gehirn- bzw. Schädelkartographen bezeichnet werden.

Ein Meilenstein für die *strukturelle* Erforschung des Gehirns war die Entwicklung geeigneter histologischer Färbungen (z.B. durch Camillo Golgi [1873] und Franz Nissl [1894]), die den zellulären Aufbau (Zytoarchitektonik) des Gehirns darstellen konnten. Dies war die Grundlage für die Pionierarbeit von Korbinian Brodmann, der in seinem 1909 publizierten Buch den zerebralen Kortex auf Basis zytoarchitektonischer Untersuchungen in über 50 verschiedene *Areale* einteilte (Abb.1). Diesen Arealen ordnete Brodmann bereits in Ansätzen funktionelle Eigenschaften (visuell, motorisch, taktil, etc.) zu. Weiterhin bemerkte er, dass der Kortex des *Sulcus centralis*, also der



Campbell (1905)

Brodmann (1909)

v. Economo (1925)

Sarkisov (1955)

**Abbildung 1:** Historische zytoarchitektonische Karten. Dargestellt sind Karten von Campbell, Brodmann, von Economo und Koskinas und Sarkisov und Filimonoff. Während Campbells Abgrenzungen recht große Areale umfassen, zeigen die Karten von Brodmann, Economo und Sarkisov eine differenzierte Parzellierung des zerebralen Kortex. Trotz Gemeinsamkeiten lassen sich eine Reihe deutlicher Unterschiede zwischen den Karten bezüglich Area 2 (in Rot dargestellt) erkennen.

Region, die von Sigmund Exner (1894) einheitlich als das „Sensomotorium“ beschrieben worden war, histologisch keine uniforme Struktur darstellte, sondern fundamentale zytoarchitektonische Unterschiede zwischen Vorder- und Hinterwand aufwies. Damit legte Brodmann im Einklang mit Alfred W. Campbell (1905) die strukturelle Grundlage für die Unterscheidung zwischen motorischem und somatosensorischem Kortex (Abb. 1).

### **1.1. Klassische Hirnkarten und Widersprüche**

Bereits Brodmann (1909) unterteilte den somatosensorischen Kortex auf dem *Gyrus postcentralis* in drei Areale (Abb. 1): Area 3 in der Vorderwand des *Gyrus postcentralis* (= Hinterwand des *Sulcus centralis*), Area 1 auf der Kuppe und Area 2 in der Hinterwand des *Gyrus postcentralis*. Von Economo und Koskinas (1925) gliederten Area 3 noch in zwei weitere Areale (welche sie als P<sub>A1</sub> und P<sub>B</sub> bezeichneten, Abb. 1), worauf sich letztendlich die heute gültige Einteilung des *Gyrus postcentralis* in vier somatosensorische Areale (Areae 3a, 3b, 1, 2) zurückführen lässt (Jones und Porter, 1980; Geyer et al., 1999; Zilles und Palomero-Gallagher, 2001). Die Parzellierungen von v. Economo und Koskinas weisen jedoch auch deutliche Unterschiede zu Brodmanns Karte auf. Besonders evident sind diese Abweichungen für die Area 2, deren Ausdehnung in Abbildung 1 in roter Farbe dargestellt ist. Brodmann lokalisierte sie als mediolaterales Band in der Vorderwand des *Sulcus postcentralis* mit Ausdehnung auf den Kortex im Interhemisphärenspalt und in den *Sulcus intraparietalis*. Von Economo und Koskinas dagegen betonten explizit, dass Area 2 (nach der Economo-Nomenklatur als P<sub>D</sub> bezeichnet) nur im *Sulcus postcentralis* zu finden sei und sich nicht über die Mantelkante erstrecke. Die *myeloarchitektonische* Karte von Oskar und Cécile Vogt (1919) wiederum lokalisiert Area 2 (nach der Vogt-Nomenklatur als Area 71 bezeichnet) im *Sulcus postcentralis* und auf dem mesialen Kortex, jedoch nicht im *Sulcus intraparietalis*. Die gleiche Situation zeigt sich auch auf der *zytoarchitektonischen* Karte der Vogt'schen Schüler Sarkissov und Filimonoff (1955, Abb. 1).

Die aufgezeigten Widersprüche zwischen den verschiedenen Autoren verdeutlichen die Problematik „klassischer“ Hirnkarten: Die unterschiedlichen Parzellierungen lassen sich zum einen auf unterschiedliche *subjektive Kriterien*

zurückführen, auf deren Basis die zytoarchitektonischen Grenzen definiert wurden. Zum anderen spiegeln die abweichenden Abgrenzungen auch echte *interindividuelle*, das heißt *biologische* Unterschiede im Aufbau der untersuchten *post-mortem* Gehirne wider. Die klassischen Karten beruhen daher nicht auf objektiven und Untersucher-unabhängigen Kriterien oder auf einer genügend großen, repräsentativen Stichprobe. Somit enthalten sie auch keine Information über die Variabilität bezüglich der Größe und Lokalisation kortikaler Areale. Weiterhin liegen die Parzellierungen nur als schematische Zeichnungen vor und lassen sich nicht in räumliche Kongruenz mit Schnittbildern aus funktionellen Bildgebungsexperimenten wie funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) oder Positronen-Emissionstomographie (PET) bringen.

## **1.2. Funktionelle Bedeutung der Area 2 beim Makaken**

Insbesondere für die Area 2 des Menschen lagen zu Beginn dieser Arbeit kaum funktionelle Erkenntnisse vor. Auch die strukturelle Lokalisation war, wie oben ausgeführt, nicht klar. Viele theoretische Ansätze über Struktur und Funktion von Area 2 stammten daher aus tierexperimentellen Arbeiten an nicht-humanen Primaten. Der somatosensorische Kortex eines Makaken besteht ebenfalls aus vier Arealen, die als strukturelle Homologa zu den menschlichen Arealen angesehen werden (Zilles et al., 1995a). Als thalamische Relaisstation dient für alle vier Areale der ventroposteriore Kernkomplex. Elektrophysiologische Untersuchungen beim Makaken haben gezeigt, dass in Area 3a hauptsächlich Afferenzen aus Muskelspindeln, in Area 3b Afferenzen aus schnell und langsam adaptierenden Hautrezeptoren und in Area 1 vorwiegend Informationen aus schnell adaptierenden Hautrezeptoren prozessiert werden. In Area 2 werden zum einen über einen direkten thalamischen Eingang Informationen aus tiefen Gelenkrezeptoren, zum anderen somatosensorische Afferenzen aus Area 3b und 1 verarbeitet (Kaas, 1993; Kaas, 1997). Die Abbildung des gesamten Körpers (Somatotopie) in Form eines sensorischen Homunkulus ist auch für Area 2 beschrieben, jedoch sind die Repräsentationen der einzelnen Körperteile nicht so scharf begrenzt wie in Area 3b oder 1 und treten für bestimmte Abschnitte des Körpers sogar multipel auf (z.B. Handareal, Pons et al., 1985). Einzelzell-Ableitungen,

Konnektivitätsuntersuchungen und Läsionsexperimente bei Makaken haben zeigen können, dass in Area 2 taktile Stimuli auf einer im Vergleich zu Areae 3a, 3b und 1 höheren Informationsstufe verarbeitet werden: Die rezeptiven Felder von Area 2-Neuronen umfassen meist mehrere kontralaterale Finger, zeigen aber auch ipsilaterale und bilaterale Antworteigenschaften (Taoka et al., 2000). Area 2 wird vor allem durch aktive Palpation dreidimensionaler Objekte aktiviert (Iwamura und Tanaka, 1978) und leistet einen wesentlichen Beitrag für die taktile Erkennung von Formen (Stereognosie; Iwamura et al., 2002). Funktionelles Ausschalten von Area 2 durch Injektion des GABA-Agonisten Muscimol führte bei Makaken zum völligen Koordinationsverlust von Greifbewegungen der Hand (Hikosaka et al., 1985).

Beim Menschen sind viele der beim Affen verwendeten Untersuchungsmethoden aus ethischen und praktischen Gründen nicht durchführbar, so dass über funktionelle Homologien zwischen Makake und Mensch im Bereich des somatosensorischen Kortex oft nur spekuliert werden kann. Daher sind Fragen zur funktionellen Bedeutung der *humanen* Area 2, aber auch zu ihrer strukturellen Lokalisation offen.

### **1.3. Fragestellungen**

Die vorliegende Arbeit konzentriert sich auf die Erforschung der Beziehung von Struktur und Funktion im somatosensorischen Kortex des menschlichen Gehirns. In diesem Zusammenhang war insbesondere das Brodmann Areal 2 von Interesse, weil zu Beginn dieser Arbeit zu diesem Areal nur sehr wenige und gleichzeitig widersprüchliche Daten vorlagen. Es bestand zum einen die Frage, wo genau dieses Areal im menschlichen Gehirn zu finden ist und wie seine Beziehungen zu den Nachbarstrukturen, z.B. *Sulcus intraparietalis*, *Sulcus lateralis* und *Fissura interhemispherica*, aussieht. Des Weiteren sollte untersucht werden, wie der neurochemische Aufbau von Area 2 im Vergleich zu anderen Arealen des zerebralen Kortex aussieht und welche Funktion diese Region für die spezifische Verarbeitung somatosensorischer Reize im menschlichen Gehirn besitzt. Da die Fragestellungen zu Area 2 sowohl anatomische wie funktionelle Aspekte beinhalteten, mussten zu ihrer Beantwortung Experimente aus verschiedenen Disziplinen der Neurowissenschaft zusammengeführt werden.

Für die vorliegende Arbeit wurden dabei Verfahren der Zytoarchitektonik, der Rezeptor-Autoradiographie und der funktionellen Magnetresonanztomographie verwendet. Die Stärke dieses multimodalen Ansatzes liegt in der gezielten Verknüpfung der einzelnen Methoden. So sollte die Zytoarchitektonik genaue anatomische Daten über die Lage, Größe und interindividuelle Variabilität von Area 2 liefern. Mit der Rezeptor-Autoradiographie ließ sich die Verteilung von verschiedenen Neurotransmitter-Rezeptoren im Kortex des *Gyrus postcentralis* darstellen. In Kombination mit den zytoarchitektonischen Abgrenzungen sollte die spezifische Rezeptorausstattung von Area 2 ermittelt und mit der von anderen Arealen verglichen werden. Diese Vorgehensweise ermöglicht einen Einblick in die *funktionelle* Architektur des *Gyrus postcentralis*, da die Transmitterrezeptoren einen fundamentalen Bestandteil der Zellkommunikation darstellen und jedes Areal ein spezifisches Rezeptorverteilungsmuster besitzt, welches eng mit seiner funktionellen Rolle in der Hierarchie des Kortex zusammenhängt. Dabei war von besonderem Interesse, ob das Rezeptormuster von Area 2 eher dem eines primären somatosensorischen Areals oder mehr dem eines hierarchisch höherstehenden Areals ähnelt. Das Ergebnis dieses Vergleiches sollte mit Hilfe der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) überprüft werden. Die fMRT ist ein nicht-invasives, bildgebendes Verfahren, welches *in vivo* einen Einblick in die neurale Aktivität eines Gehirns gewährt. Es sollte überprüft werden, ob ein taktiler Stimulus, der bei Makaken-Affen insbesondere Area 2-Neurone zur Entladung bringt, auch im menschlichen Gehirn bevorzugt Area 2 aktiviert. Um diese Hypothese zu testen, sollten für die Analyse der funktionellen Daten die topographischen Informationen aus den zytoarchitektonischen *post-mortem* Untersuchungen zu Area 2 verwendet werden.

#### **1.4. Gliederung der Arbeit**

Aus den oben dargelegten Fragestellungen ergibt sich eine Gliederung der vorliegenden Arbeit in drei Teile.

Der erste Teil befasst sich mit der strukturellen Identifizierung und Charakterisierung der Area 2 in zehn *post-mortem* Gehirnen. Dabei wurden an zellgefärbten Paraffinschnitten die Grenzen von Area 2 über einen automatisierten Grenzfindungsalgorithmus ermittelt und anschließend über

einen Computer auf den digitalen Datensatz des zugehörigen Gehirns übertragen. Aus der Topographie der Ausdehnung von Area 2 in den zehn Einzelgehirnen wurde eine dreidimensionale Wahrscheinlichkeitskarte berechnet, die im Raum eines Referenzgehirns für jedes Volumenelement (Voxel) die Wahrscheinlichkeit der Zugehörigkeit zur Area 2 angibt. Diese auf *objektiven* und *Untersucher-unabhängigen* Kriterien beruhende, digitale Karte enthält Informationen über Lokalisation und Variabilität von Area 2 und lässt sich zur Interpretation von Ergebnissen aus funktionellen Bildgebungsexperimenten (fMRT, PET) verwenden.

Der zweite Teil beschäftigt sich mit der Chemoarchitektonik der Area 2 und ihrer benachbarten Areale. Neurotransmitter-Rezeptoren sind ein fundamentaler Bestandteil synaptischer Transmission und spiegeln funktionelle Aspekte der Informationsverarbeitung im Gehirn wider. Transmitter-Rezeptoren besitzen im Kortex ein regionär und laminär heterogenes Verteilungsmuster (Zilles, 1991). Viele Rezeptoren weisen sprunghafte Veränderungen ihrer Dichten an der Grenze zwischen zwei kortikalen Arealen auf (Geyer et al., 1997). Dabei besitzt jedes Areal ein typisches Rezeptorverteilungsmuster, welches auch als „neurochemischer Fingerabdruck“ (receptor fingerprint) bezeichnet wird und funktionelle Aspekte des jeweiligen Areals widerspiegelt (Zilles und Palomero-Gallagher, 2001). Um die Rezeptorausstattung von Area 2 zu bestimmen und in Bezug zu anderen kortikalen Arealen zu stellen, wurden in fünf menschlichen *post-mortem* Gehirnen mittels quantitativer *in vitro*-Rezeptorautoradiographie die Dichten von 12 unterschiedlichen Neurotransmitter-Rezeptoren in Arealen verschiedener funktioneller Systemen gemessen: Das Rezeptormuster von Area 2 wurde mit dem der anderen somatosensorischen Areale (3a, 3b, 1) verglichen und in Beziehung zur Rezeptorarchitektonik des visuellen (Area 17, 18, 19), akustischen (Area 41, 42), motorischen (Area 4a, 4p) und des posterior-parietalen (Area 40) Kortex gesetzt. Basierend auf der gesamten Matrix der untersuchten Rezeptoren und Areale wurde eine hierarchische Cluster-Analyse gerechnet, so dass Areale zu Gruppen (Cluster) mit ähnlicher Rezeptorverteilung zusammengefasst werden konnten. Anhand dieser Gruppierungen lassen sich aus der neurochemischen Ausstattung von Area 2 Rückschlüsse auf ihre funktionelle und hierarchische Bedeutung im somatosensorischen System ableiten.

Der dritte Teil der vorliegenden Arbeit besteht aus einem funktionellen Bildgebungsexperiment zur taktilen Objektverarbeitung im somatosensorischen Kortex des Menschen. Die Fragestellung bestand zum einen darin, ob Area 2 bevorzugt durch Betasten dreidimensionaler Stimuli aktiviert werden kann, wie es auf Grund von Studien an Makaken anzunehmen ist (s.o.). Weiterhin sollte geklärt werden, ob sich Unterschiede im Aktivierungsmuster zwischen Einprägen und Wiedererkennen taktiler Objekte im sensomotorischen Kortex finden lassen und – falls Unterschiede existieren – welche Rolle Area 2 dabei spielt. Als Kontrollbedingung („high level baseline“) wurde hierfür die visuelle Objektverarbeitung herangezogen. Auf Grund dieser Fragestellungen bestand das Paradigma der fMRT-Studie in taktilem und visuellem Einprägen und Wiedererkennen von abstrakten dreidimensionalen Objekten. Das Design des Experiments war nach vier Bedingungen strukturiert: (1) Taktiler Einprägung und taktiler Wiedererkennung, (2) taktiler Einprägung und visueller Wiedererkennung, (3) visueller Einprägung und taktiler Wiedererkennung und (4) visueller Einprägung und visueller Wiedererkennung. Für die Interpretation der statistisch signifikanten neuronalen Aktivierungen wurde die Wahrscheinlichkeitskarte der Area 2 aus dem ersten Teil der vorliegenden Arbeit verwendet.



## 2. MATERIAL UND METHODEN

### 2.1. Experiment I: Histologische Identifikation von Area 2

#### 2.1.1. Histologische Verarbeitung des Gewebes

Für die histologische Analyse wurden zehn menschliche Gehirne (fünf Männer, fünf Frauen) aus dem Körperspenderprogramm der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf verwendet (Abb. 2A und Abb. 8). Es kamen nur Gehirne von Körperspendern in Frage, die keine diagnostizierten neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen aufwiesen. Tabelle 1 gibt einen Überblick über Alter (Alterspanne: 37 bis 85 Jahre, Mittelwert: 68.9 Jahre) und Todesursache gemäß des Autopsieberichtes. Nach der Entnahme wurden die Gehirne in 4% Formaldehydlösung oder Bodian (100 ml Bodian: 90 ml Ethanol [80%], 5 ml Formaldehyd [37%], 5 ml Eisessig) über einen Zeitraum von fünf Monaten fixiert (vgl. Tabelle 1). Um Artefakte wie Kompression oder Distorsion zu minimieren, hingen die Spendergehirne während der Fixation in einem Kunststoffbehälter an der *Arteria basilaris*. Anschließend wurde von den fixierten Gehirnen ein anatomisches, T1 gewichtetes Magnet-Resonanztomogramm (MRT, vgl. Tabelle 2) angefertigt, das als anatomische Referenzaufnahme diente, um die später bei der histologischen Verarbeitung eventuell entstehenden Artefakte digital korrigieren zu können (s.u.). Für die histologische Untersuchung mussten die Gehirne in einer aufsteigenden Alkoholreihe dehydriert und in Paraffin eingebettet werden. Der resultierende Paraffinblock wurde mit einem Großschnitt-Mikrotom in koronarer oder sagittaler Schnittrichtung in 20 µm dicke Scheiben geschnitten (Abb. 2B). Mittels einer fest installierten digitalen

Gehirn-No.	Geschlecht	Alter	Todesursache	Fixierung
207/84	m	75	Toxische Glomerulonephritis	Formalin
544/91	w	79	Blasen-CA	Bodian
281/93	m	68	KHK	Formalin
189/92	m	55	Rectum-CA	Formalin
68/95	w	79	Kardiorespiratorische Insuffizienz	Bodian
2/95	w	85	Mesenterial-Infarkt	Bodian
56/94	w	72	Nierenversagen	Formalin
340/83	w	79	Kardiorespiratorische Insuffizienz	Formalin
146/86	m	37	Rechtsherzversagen	Formalin
16/96	m	54	Myokard-Infarkt	Formalin

**Tabelle 1: Übersicht über die post-mortem Gehirne, die für die zytoarchitektonischen Untersuchungen verwendet wurden**

Kamera (XC-75, Sony/Japan, Bildmatrix: 256 x 256 Pixel, Farbtiefe: 8-bit [256 Graustufen]), die sich im rechten Winkel über dem Mikrotom befand, ließ sich der Paraffinblock nach jedem 60. Schnitt (in koronarer Schnittrichtung) bzw. jedem 45. Schnitt (in sagittaler Schnittrichtung) fotografieren. Diese so genannten „block-face images“

3-D FLASH Sequenz
TE = 5 ms
TR = 40 ms
Flip Winkel = 40°
Schichtdicke = 1,17 mm
Auflösung in Schicht = 1,0 x 1,0 mm

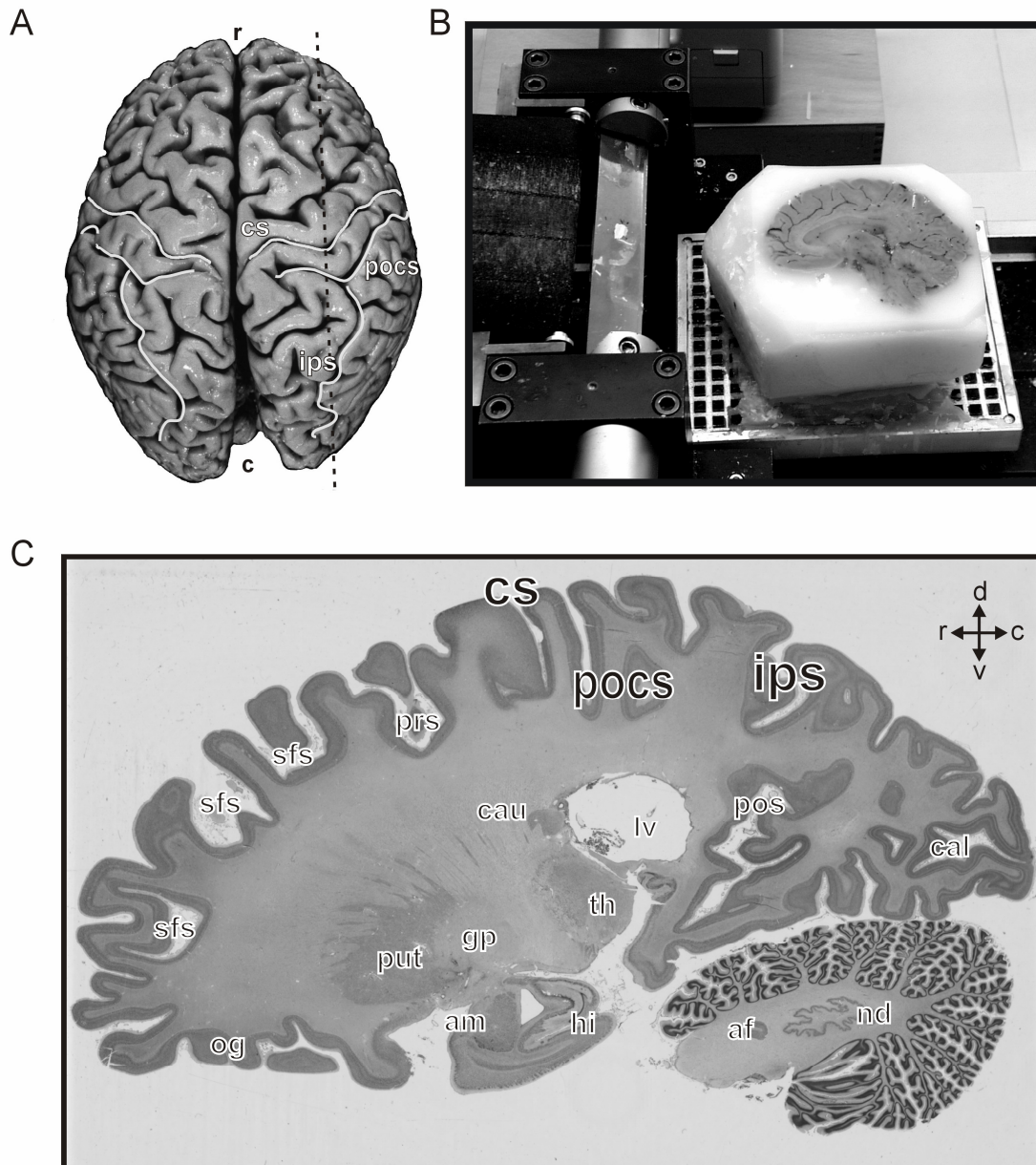
**Tabelle 2: MRT-Parameter (3-D FLASH Sequenz)**

dienten als weitere anatomische Referenz für die spätere digitale Rekonstruktion der Gehirne. Die entsprechenden histologischen Präparate wurden anschließend auf einen mit Gelatine beschichteten Objektträger aufgezogen und mit einer nach Merker (1983) modifizierten Nissl-Färbung gefärbt, so dass ein guter Kontrast zwischen Zellkörper (schwarz angefärbt) und Neuropil (weiß-braun) resultierte (Abb. 2C), eine wichtige Voraussetzung für die anschließende digitale Bildverarbeitung.

### **2.1.2. Region of Interest und Grey-Level-Index (GLI)**

Der *Gyrus postcentralis* stellt *per definitionem* die Hinterwand des *Sulcus centralis* dar (Abb. 2C, cs). Letzterer kann histologisch sehr einfach identifiziert werden, da er die ungefähre Grenze bildet zwischen dem 6-schichtigen, granulären somatosensorischen Kortex und dem agrulären motorischen Kortex, dem die innere Körnerschicht (Schicht IV, Stratum granulosum internum) fehlt und in der inneren Pyramidenschicht (Schicht V, Stratum pyramidale internum) die markanten Betz'schen Riesenzellen aufweist. Nach der Identifizierung des *Gyrus postcentralis* wurde ein rechtwinkliges Analysefeld („Region of Interest“, ROI) definiert, das den *Gyrus* und *Sulcus postcentralis* umfasste. Ein computergesteuertes Mikroskop (Universal microscope, Fa. Zeiss/Oberkochen), das mit einer digitalen Kamera (XC-75, Sony/Japan), einem motorisierten Objektisch und einer Autofocus-Vorrichtung versehen war, ermöglichte es, die ROI in Form von Einzelbildern in einer mäanderförmigen Sequenz einzuscannen. Der Vergrößerungsfaktor betrug  $6.3 \times 10$ , die Einzelbilder hatten eine Abmessung von  $540 \times 540 \mu\text{m}$ . Als Software zur Bildverarbeitung diente das Programm „KS 400“, Version 3.0, der Firma Zeiss.

Der erste Schritt in der Bildverarbeitung bestand in der Erstellung eines so genannten GLI-Bildes (Definition „GLI“ s.u.). Jedes Einzelbild ( $540 \times 540 \mu\text{m}$ ) war in  $20 \times 20 \mu\text{m}$  große Subfelder unterteilt. In jedem dieser Unterfelder ließ



**Abbildung 2: Methoden der Zytoarchitektonik.** (A) Post-mortem Gehirn (Sektionsnr: 340/83) in Dorsalansicht nach Fixation in Formalin für 5 Monate. Die weichen Hirnhäute sind weitestgehend abpräpariert worden. Die S. centralis (cs), postcentralis (pocs) und intraparietalis (ips) sind mit weißen Linien markiert. r, rostral; c, caudal. (B) Nach Einbettung des post-mortem Gehirns in Paraffin wurde der gesamte Block mit einem Mikrotom in 20 µm dicke Schnitte (hier in sagittaler Schnittrichtung) verarbeitet. (C) Anschließend wurde bei sagittaler Schnittrichtung jeder 45. Schnitt auf einen Objektträger aufgezogen und die Zellkörper mit einer modifizierten Nissl-Färbung angefärbt. Der gezeigte Schnitt entstammt aus der rechten Hemisphäre des in (A) abgebildeten Gehirns (gestrichelte Linie). af, Artefakt; am, Amygdala; cal, S. calcarinus; cau, Nucleus caudatus; cs, S. centralis; gp, Globus pallidus; hi, Hippocampus; ips, S. intraparietalis; lv, lateraler Ventrikel; nd, Nucleus dentatus; og, Gyrus orbitalis; put, Putamen; th, Thalamus; pocs, S. postcentralis; pos, S. parietooccipitalis; prs, S. praecentralis; sfs, S. frontalis superior

sich mittels adaptiver Schwellenwertbestimmung der Anteil der schwarz gefärbten Zellkörper am Gesamtvolumen berechnen und in einen Grauwert umwandeln (sog. „GLI“ = Grey Level Index): Ein Feld, das nur auf Neuropil lag, erhielt den Grauwert 0 (= Schwarz), ein Feld, das komplett auf einem Zellkörper

lag, den Grauwert 255 (= Weiß). Nachdem für jedes Subfeld eines Einzelbildes der entsprechende GLI errechnet worden war, konnte aus den GLI-Werten aller Subfelder die gesamte ROI rekonstruiert werden, das so genannte GLI-Bild. Der große Vorteil des GLI-Verfahrens liegt in der enormen Reduktion an physikalischem Speicherplatzbedarf, während dessen eine für Zytoarchitektur ausreichende Auflösung erhalten bleibt. Gleichzeitig werden Inhomogenitäten in der Färbung innerhalb und zwischen verschiedenen Schnitten ausgeglichen.

### **2.1.3. Untersucher-unabhängige Identifizierung kortikaler Areale**

Die Software extrahierte aus dem GLI-Bild senkrecht zur pialen Oberfläche äquidistante Dichteprofile durch den zerebralen Kortex: Mittels eines digitalen Grafiktablets bzw. einer Computer-Maus wurden zwei Konturlinien definiert, die die innere und äußere Begrenzung des Kortex darstellten. Die innere Konturlinie verlief dabei entlang der Rinden-Mark-Grenze, die äußere Konturlinie entlang der Grenze zwischen der Lamina I und II. Die piale Oberfläche eignete sich nicht zur Definition der äußeren Kontur, da die Lamina I durch histologische Schnittartefakte nicht immer vollständig erhalten war. Ein Algorithmus errechnete automatisch aus den beiden Konturlinien eine Mittellinie, entlang derer senkrecht äquidistante Dichteprofile in einem Abstand von 200  $\mu\text{m}$  aus dem Kortex extrahiert wurden. Ein Dichteprofil umfasste somit die GLI-Verteilung der Hirnrinde entlang der Schichten II bis VI in einer Breite von 125  $\mu\text{m}$ . Die Software standardisierte die auf Grund der variablen Kortexdicke unterschiedlich großen Profile auf eine Länge von 101 Punkten (lineare Interpolation). Die mathematische Beschreibung der Profilkurven erfolgte anhand von zehn verschiedenen Parameter: Mittelwert in x-Richtung, Mittelwert in y-Richtung, Standardabweichung von x, Stauchung und Kurtosis wurden sowohl aus den Absolutwerten der Profilkurve wie aus der 1. Ableitung errechnet und in Form eines Vektors ausgedrückt.

Um ein besseres Signal-zu-Rausch-Verhältnis zu erzielen, wurden aus den Vektoren von  $b$  benachbarten Einzelprofilen die Mittelwertsvektoren  $X$  errechnet, die je nach Blockweite  $b$  unterschiedlich viele Profile zusammenfassten ( $8 \leq b \leq 20$ ): So fasste der Analysealgorithmus z.B. bei einer Blockweite von  $b = 12$  die Profile Nr. 1 bis 12 zum Mittelwertsvektor  $X_1$ , die Profile Nr. 13 bis 24 zum Vektor  $X_2$ , die Profile 25 bis 36 zum Vektor  $X_3$  usw. zusammen. Anschließend wurde zwischen den benachbarten Mittelwerts-

vektoren  $X_j$  und  $X_{j+1}$  (wobei  $j$  die Position des Blocks darstellt) die Mahalanobis-Distanz  $D^2$  bestimmt:

$$D_j^2 = (X_j - X_{j+1})' \cdot C_{j,j+1}^{-1} \cdot (X_j - X_{j+1})$$

Die Mahalanobis-Distanz (Mahalanobis et al., 1949) beschreibt die Unähnlichkeit zweier Mittelwertsvektoren. Wenn von zwei benachbarten Mittelwertsvektoren der eine gänzlich im Areal X und der andere gänzlich im Areal Y lag, die Grenze also genau zwischen diesen beiden Blöcken auftrat, dann erreichte  $D^2$  ein lokales Maximum. Der Hotelling  $T^2$ -Test diente zur Berechnung der statistischen Signifikanz:

$$T_j^2 = \frac{D_j^2}{1/n_1 + 1/n_2}$$

Die entsprechenden P-Werte wurden korrigiert für multiple Vergleiche (Bonferroni).

Der Analysealgorithmus berechnete aus den Profilen einer ROI die Mahalanobis-Distanzen für Blockweiten von  $b = 8$  bis  $b = 20$  und stellte grafisch die Positionen signifikanter Maxima ( $P < 0,05$ ) als Funktion von  $b$  in Form eines zweidimensionalen Diagramms dar. Die Auflösung, mit der man zwischen zwei Grenzen differenzieren kann, hängt von der Blockweite (für  $b = 8$  entspricht dies  $8 \times 200 \mu\text{m} = 1,6 \text{ mm}$ ) ab. Es werden somit nur Grenzen von Arealen gefunden, die größer als die verwendete Blockweite  $b$  sind.

Abschließend wurden die Positionen der Untersucher-unabhängig identifizierten signifikanten Maxima (= Grenzen) mit dem zytoarchitektonischen Muster in den zellgefärbten Schnitten verglichen.

#### **2.1.4. 3-D Rekonstruktion der post-mortem Gehirne**

Für die 3-D Rekonstruktion der untersuchten Gehirne erfolgte zunächst eine Digitalisierung der histologischen Schnitte: Jeder 60. Schnitt (bei koronarer Schnittrichtung) bzw. jeder 45. Schnitt (bei sagittaler Schnittrichtung) wurde auf einem Leuchtpult mit CCD-Camera (Bild Matrix:  $256 \times 256$  Pixel, Farbtiefe: 8-bit [256 Graustufen]) über die KS400-Software (s.o.) in einen Computer eingelesen. Anschließend ließ sich über eine spezielle Bildverarbeitungs-

software jeder digitalisierte Schnitt an seinem Nachbarschnitt in horizontaler und vertikaler Achse ausrichten und anhand der vor dem Schneiden aufgenommenen Blockface-Bilder und des anatomischen MR-Datensatzes im dreidimensionalen (3-D) Raum rekonstruieren. Dabei wurden lineare und nicht-lineare Transformationsverfahren verwendet (Schormann et al., 1993; Schormann et al., 1995; Schormann et al., 1996; Schormann und Zilles, 1997; Schormann et al., 1997a; Schormann et al., 1997b; Schormann und Zilles, 1998). Da das MRT jedes Gehirns vor der histologischen Verarbeitung aufgenommen worden war, konnte der MR-Datensatz als anatomische Referenz dienen, um für etwaige histologische Artefakte (z.B. Schrumpfung durch Fixierung, Kompression durch Schneiden, etc.) zu korrigieren. Nach der 3-D Rekonstruktion ließen sich die Untersucher-unabhängig ermittelten Grenzen von Area 2 auf den korrespondierenden digitalen und korrigierten Schnitten über die KS400-Software interaktiv einzeichnen.

#### **2.1.5. Visualisierung der räumlichen Ausdehnung von Area 2**

Um ein besseres Verständnis für die anatomische Lage der Area 2 im dreidimensionalen Raum zu erlangen, wurde für ein Gehirn (340/84) eine Oberflächenrekonstruktion des histologisch-korrigierten Datensatzes durchgeführt. Da Area 2 zu einem großen Teil in der Tiefe des *Sulcus postcentralis* lag, wurde der Kortex an der Grenze zur weißen Substanz interaktiv segmentiert und die Ausdehnung von Area 2 auf die Rinden-Mark Grenze projiziert und eingezeichnet. Nach einer isotropen Gauss-Filterung (1 mm FWHM [full width half maximum]) ließ sich mit der Software AVS-Express (AVS Inc., Waltham, MA/USA) die Oberfläche des segmentierten Gehirns berechnen und visualisieren (siehe auch Abb. 13).

#### **2.1.6. Räumliche Normalisierung der post-mortem Gehirne**

Da die untersuchten Gehirne hinsichtlich Größe, Gewicht und Konfiguration der Gyri und Sulci eine nicht zu vernachlässigende interindividuelle Variabilität aufwiesen, mussten für die Gruppenanalyse von Area 2 diese makroanatomischen Unterschiede in Form einer räumlichen Normalisierung minimiert werden. Daher wurden die 3-D rekonstruierten histologischen Volumina (s.o.) an das Referenzgehirn des HBA (Human Brain Atlas, Roland et al., 1994), welches im Talairach-Koordinatensystem

ausgerichtet ist (Talairach und Tournoux, 1988), angepasst. Die verwendeten Algorithmen basieren auf einer erweiterten Hauptachsentheorie („principal axes theory“, PAT; Schormann et al., 1997b) und einem „fast automated multiresolution full-multigrid movement“ Modell (FMG, Schormann und Zilles, 1998; Schormann, 1998).

Im ersten Anpassungsschritt wurden die korrigierten histologischen 3-D Volumina der Individualgehirne mit einem affinen Transformationsverfahren an das Referenzgehirn global angeglichen, wobei durch Anwenden der erweiterten PAT ein um mindestens eine Größenordnung genaueres Ergebnis erzielt wird als durch die klassische PAT (Schormann und Zilles, 1997). Dabei sind keine interaktiven Eingriffe notwendig, um bestimmte anatomische Landmarken zu markieren. Das Verfahren ist relativ robust gegen Rauschen und Objektasymmetrien und berücksichtigt Unterschiede in Skalierung, Rotation, Translation und Scherung. Bei der nachfolgenden nichtlinearen Feinanpassung mit dem FMG wurde das anzupassende histologische Volumen als ein elastisch verformbarer Körper betrachtet. Durch die Erweiterung zu einem Bewegungsmodell konnten auch große Deformationen berücksichtigt werden, so dass durch hochdimensionale Transformationen (bis zu 24 Millionen Freiheitsgrade) eine adäquate Feinanpassung der Individualgehirne an das Referenzgehirn gewährleistet war.

Die zehn nach diesem Verfahren normalisierten histologischen Volumina wurden im 3-D Raum des Referenzgehirns überlagert. Der Grad der Überlappung der einzelnen Area 2-Repräsentationen wurde in einer spektralen Farbsequenz ausgedrückt (Blau: Area 2 in einem Gehirn [keine Überlappung], Rot: Überlappung der Area 2 in allen zehn Gehirnen). Es resultierte eine Wahrscheinlichkeitskarte, die für jedes Voxel des Referenzgehirns die Wahrscheinlichkeit angab, Area 2 an dieser Position aufzufinden. Somit stellt der Überlappungsgrad ein Maß für die mikrostrukturelle interindividuelle Variabilität von Area 2 dar (siehe auch Abb. 14 und 15).

## 2.2. Experiment II: Rezeptorautoradiographie

### 2.2.1. Gewebe

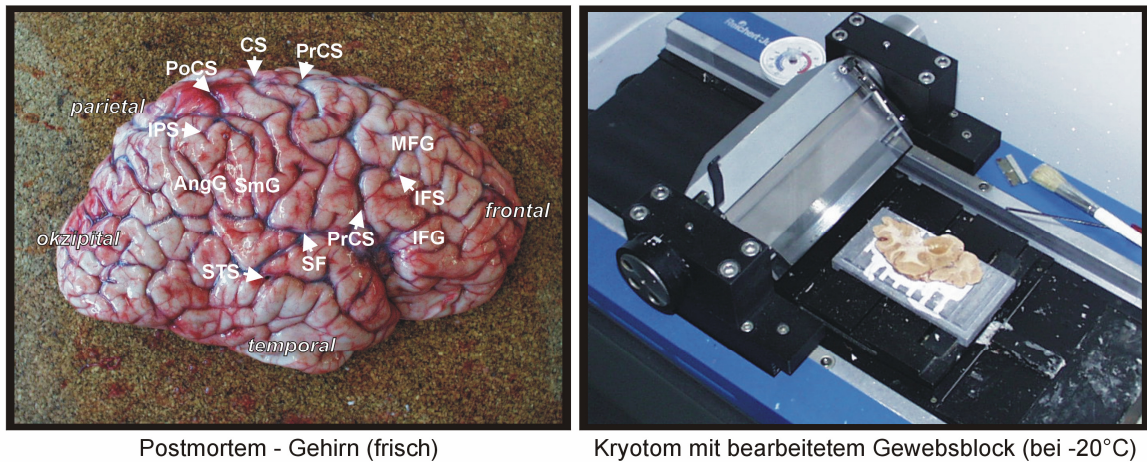
Für die Analyse der Rezeptorverteilung im somatosensorischen Kortex wurden fünf menschliche Gehirne aus dem Körperspenderprogramm der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf verwendet. Für die Gehirne bestanden die gleichen Kriterien wie bei der zytoarchitektonischen Analyse (s.o.). Nach zügig durchgeführter Autopsie und Entnahme des gesamten Gehirns wurden Hirnstamm und Kleinhirn abpräpariert, die Großhirnhemisphären (siehe Abb. 3) am *Corpus callosum* getrennt und jeweils in sechs etwa gleich große koronare Blöcke geschnitten. Auf dem vierten und fünften Block waren Anschnitte der Zentralregion, Postzentralregion und des *planum temporale*, auf der sechsten Scheibe der okzipitale Kortex zu finden. Nach der Präparation wurden die Blöcke bei ca.  $-50^{\circ}\text{C}$  (223 K) in flüssigem Isopentan für 10 min. schockgefroren und anschließend bei  $-70^{\circ}\text{C}$  (203 K) in einer Tiefkühltruhe gelagert.

Gehirn-No.	Geschlecht	Alter	Todesursache	p.m. Zeit
HG 01/00	w	77	KHK, Cor pulmonale	10 h
HG 04/00	w	61	Bronchial-CA	13 h
HG 05/00	m	72	Herzinsuffizienz, Malignes Melanom	08 h
HG 02/01	w	77	Lungenödem	18 h
HG 03/99 (HX)	m	45	nicht bekannt	n/a

**Tabelle 3: Übersicht über die post-mortem Gehirne, die für die rezeptorautoradiographischen Untersuchungen verwendet wurden. p.m., post-mortem**

Am Abend vor dem Schneiden wurde der jeweilige Gewebsblock aus der Gefriertruhe genommen und bei ca.  $-20^{\circ}\text{C}$  (253 K) zwischengelagert. Der gefrorene Hirnblock wurde am nächsten Tag über einen Gefrierkleber auf einem Objektisch aufgeblockt und mit einem Kryostat-Mikrotom für große Schnitte (PolyCryocut, Reichert-Jung/Leica, Wien) bei einer Temperatur von  $-20^{\circ}\text{C}$  (253 K) in  $20\ \mu\text{m}$  dicke koronare Schnitte geschnitten (Abb. 3). Aus zehn äquidistanten Schnittebenen wurden die vom Schneideprotokoll geforderte Anzahl an benachbarten Schnitten (bis über 40 Schnitte) angefertigt, auf vorgekühlte, mit Gelatine beschichtete Objektträger aufgeschmolzen, unter einem kalten Luftstrom vorgetrocknet und über Nacht in einem mit Trockenperlen (Silica-Gel) gefüllten, luftdichten Behältnis bei Raumtemperatur gelagert.





**Abbildung 3: Methoden der Rezeptor-Autoradiographie.** Links: Rechte Hemisphäre eines Körperspender-Gehirns (Sektionsnr.: HG 04/00) kurz nach Entnahme aus dem Schädel (postmortem Zeit ca. 13 Stunden). Die weichen Hirnhäute sind belassen worden, um den Kortex nicht zu beschädigen. Rechts: Tiefgefrorener Gewebsblock (-20° C) während der Schneideprozedur in einem Kryomikrotom. Die weiße Substanz um das Präparat ist der Gefrierkleber, über den die Hirnscheibe aufgeblockt ist. AngG, Gyrus angularis; CS, S. centralis; IFG, Gyrus frontalis inferior; IFS, S. frontalis inferior; IPS, S. intraparietalis; MFG, Gyrus frontalis medius; PoCS, S. postcentralis; PrCS, S. praecentralis; SmG, Gyrus supramarginalis; SF, Fissura lateralis Sylvii

### 2.2.2. Inkubation mit [<sup>3</sup>H]-Liganden

Vor der Hauptinkubation mit den Tritium-markierten,  $\beta$ -Strahlen emittierenden Liganden musste eine Vorinkubation mit einem speziellen Puffer durchgeführt werden, um endogene Liganden aus dem Gewebe zu entfernen und somit die Rezeptorbindungsstellen für die radioaktiv markierten Liganden freizugeben. Dreimaliges Waschen mit frischem Puffer entfernte schließlich den Fixierer.

In der Hauptinkubation wurden die vorbehandelten Schnitte mit den Tritium-markierten Liganden inkubiert. Dabei wurde der Ligand gemäß des Bindungsprotokolls (Tabelle 4) in der geforderten Stoffmenge im Hauptinkubationspuffer gelöst und die Realkonzentrationen anhand der gemessenen Aktivität von drei 100  $\mu$ l Proben in einen Szintillationszähler (Liquid Scintillation Analyzer 1600 TR, Packard, Canberra/Australien) bestimmt. Folgende Rezeptoren wurden autoradiographisch erfasst: Glutamat-Rezeptoren (AMPA, Kainat, NMDA) mit [<sup>3</sup>H]AMPA, [<sup>3</sup>H]Kainat und [<sup>3</sup>H]MK-801, nikotinsche und muskarinische Acetylcholin-Rezeptoren (N mit [<sup>3</sup>H]Epibatidin, M2 mit [<sup>3</sup>H]Oxotremorin-M), GABA<sub>A</sub> ([<sup>3</sup>H]Muscimol) und GABA<sub>B</sub>-Rezeptoren ([<sup>3</sup>H]CGP 54626), adrenerge und noradrenerge Rezeptoren ( $\alpha_1$  mit [<sup>3</sup>H]Prazosin,  $\alpha_2$  mit [<sup>3</sup>H]RX-821002), serotoninerge Rezeptoren (5-HT<sub>1A</sub> mit [<sup>3</sup>H]8-OH-DPAT und 5-HT<sub>2</sub> mit [<sup>3</sup>H]Ketanserin), und dopaminerge Rezeptoren

(D<sub>1</sub> mit [<sup>3</sup>H]SCH-23390). Da der jeweilige Ligand bei der Inkubation nicht nur Rezeptor-spezifisches, sondern auch ein unspezifisches Bindungsverhalten im Gewebe (unspezifische Bindung, UB) aufweisen kann, wurde gemäß des Schneideprotokolls an drei der insgesamt zehn Gruppen (Schnittebenen) das Ausmaß der UB bestimmt. Für diese Gruppe musste dann die doppelte Anzahl an Schnitten angefertigt werden, da die UB stets an einem benachbarten Schnitt zur spezifischen Bindung bestimmt wurde. Der jeweilige Schnitt wurde mit einem am Rezeptor hochaffin bindenden, nicht-radioaktiven Kompetitor (siehe Tabelle 4) inkubiert, der in einer 1.000-fach bis 10.000-fach höheren Konzentration als der tritiierte Ligand vorlag. Somit wurde der radioaktive Ligand durch den Überschuss an Kompetitor vom Rezeptor kompetitiv verdrängt und markierte nur noch unspezifische Bindungsstellen im Gewebe. Für zytoarchitektonische und myeloarchitektonische Analysen wurden in jeder Gruppe zwei Ag/Nissl- und eine Markscheidenfärbung angefertigt.

Nach der Hauptinkubation wurden die Schnitte mit Pufferlösung und mit Aqua destillata (für AMPA und Kainat: Aceton/Glutaraldehyd-Lösung) gewaschen, um ungebundene Liganden und Puffersalze zu eliminieren, und unter einem kalten Luftstrom getrocknet.

### **2.2.3. Erstellung der Autoradiogramme und Digitalisierung**

Die behandelten Schnitte wurden zusammen mit Eichstandards (Microscales, Amersham, Braunschweig) auf strahlenempfindlichen Filmen (Hyperfilm, Amersham und BioMax MR, Easterman Kodak Company New York, USA) ligandenspezifisch mehrere Wochen im Dunkeln bei 4°C exponiert. Die Filme wurden entwickelt, fixiert und luftgetrocknet. Der Grad der Schwärzung auf den Filmen (Autoradiogramme, Abb. 4) entsprach der Höhe der Rezeptordichte. Diese konnte aufgrund der Ko-Exposition mit den Eichstandards quantitativ bestimmt werden. Dafür mussten die einzelnen Autoradiogramme mit einem Leuchtpult und einer hochauflösenden digitalen CCD Kamera (Sony, Tokio, Auflösung: 1924 x 1450 Pixel, 150 dpi; Farbtiefe: 8-bit) digitalisiert werden. Als Software diente das KS400-System (Version 3.0) von Zeiss. Anhand der Grauwerte des Eichstandards wurde eine Transformationskurve erstellt, aus der sich das Verhältnis zwischen Grauwert und Rezeptorkonzentration errechnen ließ. Anschließend wurden die Grauwerte des digitalen Autoradiogramms linearisiert, d.h. ein lineares (und nicht mehr

Tabelle 4: Übersicht über die Bindungsprotokolle

Transmitter system	Ligand [Konzentr. in nM]	Rezeptor	Pharmakologie	Kompetitor [Konzentr. in nM]	Inkubationspuffer	Vorinkubation	Hauptinkubation	Exposition (Wochen)
Glutamaterg	[ <sup>3</sup> H]-AMPA, [10]	AMPA	Agonist	Quisqualat, [10 <sup>4</sup> ]	50 mM Tris-acetat (pH 7.2) [+100 mM KSCN]*	30 min, 4°C	45 min, 4°C	10
	[ <sup>3</sup> H]-Kainat, [8.0]	Kainat	Agonist	Sym 2081, [10 <sup>5</sup> ]	50 mM Tris-citrat (pH 7.1) [+ 10 mM Ca-acetat]*	30 min, 4°C	45 min, 4°C	10
	[ <sup>3</sup> H]-MK-801, [5.0]	NMDA	Antagonist	(+)-MK-801, [10 <sup>5</sup> ]	50 mM Tris-HCl (pH 7.2) [+ 30 µM Glycin + 50 µM Spermidin]*	15 min, 22°C	60 min, 22°C	10
GABAerg	[ <sup>3</sup> H]-Muscimol, [6.0]	GABA <sub>A</sub>	Agonist	GABA, [10 <sup>4</sup> ]	50 mM Tris-citrat (pH 7.0)	15 min, 4°C	40 min, 4°C	10
	[ <sup>3</sup> H]-CGP 54626, [1.5]	GABA <sub>B</sub>	Antagonist	CGP 55845, [10 <sup>5</sup> ]	50 mM Tris-HCl (pH 7.2)	15 min, 4°C	60 min, 4°C	8
Cholinerg	[ <sup>3</sup> H]-Oxotremorin-M, [0.8]	M2	Agonist	Carbachol, [10 <sup>3</sup> ]	20 mM Hepes-Tris (pH 7.5) + 10 mM MgCl <sub>2</sub>	20 min, 22°C	60 min, 22°C	12
	[ <sup>3</sup> H]-Epibatidin, [0.5]	Nikotin	Agonist	(-)Nikotin-Hydrogentartrat, [10 <sup>5</sup> ]	15 mM Hepes-Tris (pH 7.5) + 120 mM NaCl + 5.4 mM KCl + 0.8 mM MgCl <sub>2</sub> + 1.8 mM CaCl <sub>2</sub>	20 min, 22°C	90 min, 22°C	15
Noradrenerg	[ <sup>3</sup> H]-Prazosin, [0.2]	α <sub>1</sub>	Antagonist	Phentolamin, [10 <sup>4</sup> ]	50 mM Tris-HCl (pH 7.4)	30 min, 30°C	45 min, 30°C	12
	[ <sup>3</sup> H]-RX-821002, [6.0]	α <sub>2</sub>	Antagonist	Epinephrin-bitartrat, [10 <sup>4</sup> ]	50 mM Tris-HCl (pH 7.4) + 1 mM MgCl <sub>2</sub> + 0.1 % Ascorbat [+ 0.3 µM 8-OH-DPAT]*	30 min, 22°C	30 min, 22°C	18
Serotoninerger	[ <sup>3</sup> H]-8-OH-DPAT, [1.0]	5-HT <sub>1A</sub>	Agonist	5-Hydroxytryptamin, [10 <sup>4</sup> ]	170 mM Tris-HCl (pH 7.6) + 4 mM CaCl <sub>2</sub> + 0.01 % Ascorbat	30 min, 22°C	60 min, 22°C	15
	[ <sup>3</sup> H]-Ketanserin, [0.5]	5-HT <sub>2</sub>	Antagonist	Mianserin, [10 <sup>5</sup> ]	170 mM Tris-HCl (pH 7.7)	30 min, 22°C	120 min, 22°C	12
Dopaminerg	[ <sup>3</sup> H]-SCH-23390, [0.5]	D1	Antagonist	SKF 83560, [10 <sup>3</sup> ]	50 mM Tris-HCl (pH 7.4) + 120 mM NaCl + 5 mM KCl + 2 mM CaCl <sub>2</sub> + 1 mM MgCl <sub>2</sub>	20 min, 22°C	90 min, 22°C	12

[\*]: nur für Hauptinkubation

exponentielles) Verhältnis zwischen Grauwert und zugehöriger Rezeptorkonzentration berechnet. Abschließend mussten die Rezeptorkonzentrationen  $C_B$  noch für Sättigungsbedingungen (Schleicher und Zilles, 1988; Zilles und Schleicher, 1995) korrigiert werden ( $C_{KB}$ ):

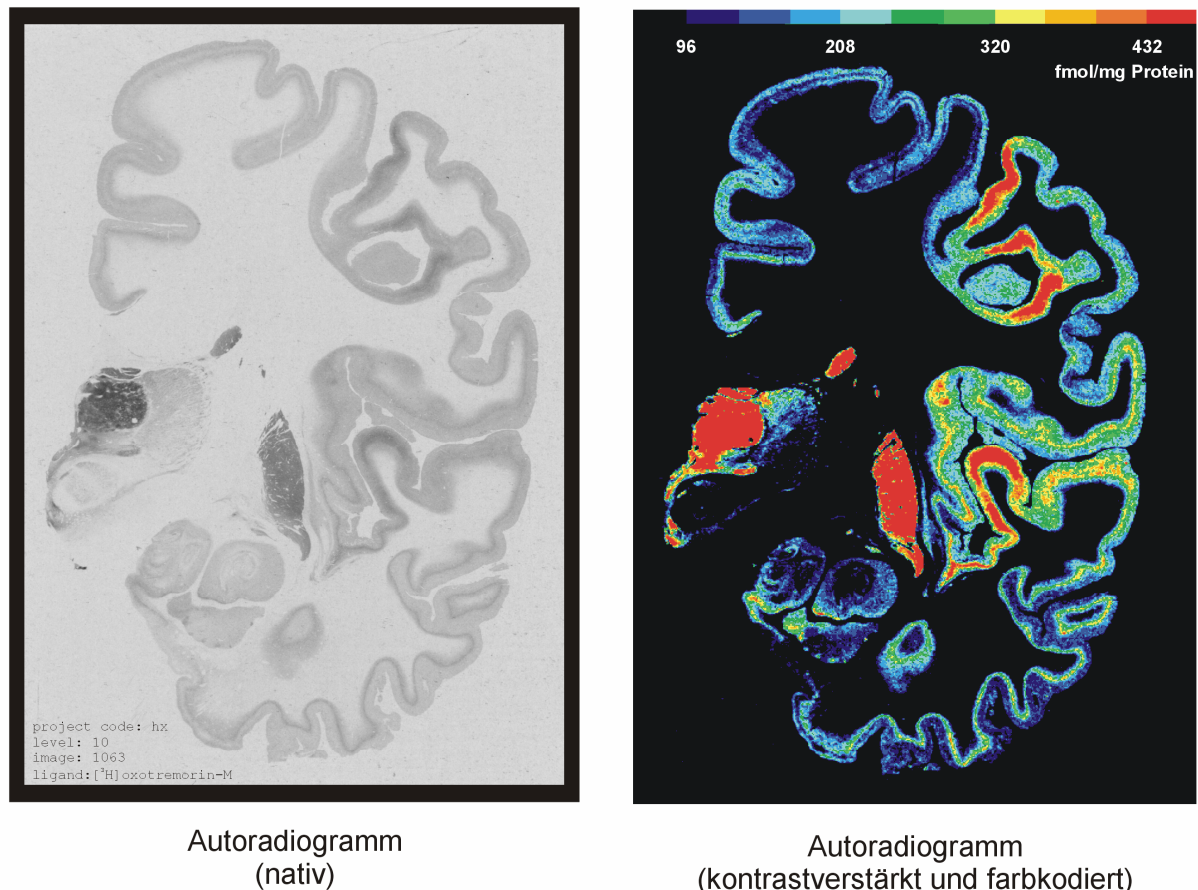
$$C_{KB} = \frac{C_B \times (K_D + L)}{L}$$

$C_{KB}$  entspricht der korrigierten Rezeptorkonzentration,  $C_B$  der unkorrigierten Rezeptorkonzentration unter Inkubationsbedingungen,  $K_D$  ist die Dissoziationskonstante gemäß dem Massenwirkungsgesetz und  $L$  steht für die Konzentration der Liganden während der Inkubation.

#### **2.2.4. Abgrenzung der Areale und Rezeptor-Fingerprints**

Durch lineare Kontrastverstärkung konnten gezielt Unterschiede in der Grauwertverteilung einer region of interest (ROI, e.g. die Postzentralregion) visualisiert werden, indem diejenigen Grauwerte aus dem digitalisierten Bild (Farbtiefe: 8-bit = 256 Graustufen) eliminiert wurden, die keinen oder einen nur sehr geringen Anteil an der Schwärzung des Kortex besaßen (z.B. Grauwerte des Hintergrunds oder der Weißen Substanz). Die verbleibenden Grauwerte konnten durch lineare Interpolation an die 8-bit Matrix des Bildes angepasst und in einer diskreten spektralen Sequenz von Blauviolett (geringe Ligandenkonzentration) nach Rot (hohe Ligandenkonzentration) farbkodiert werden (Abb. 4). Die Farbskala stellte die Rezeptordichte in Femtomol pro Milligramm Protein (fmol/mg Protein) dar.

Die Abgrenzung folgender Areale erfolgte an den kontrastverstärkten Autoradiogrammen in Kombination mit der Zytoarchitektonik der korrespondierenden zellgefärbten Schnitte: Area 4a und 4p (motorischer Kortex auf dem *Gyrus praecentralis*), Area 3a, 3b, 1 und 2 (somatosensorischer Kortex auf dem *Gyrus postcentralis*), und auf der freien Oberfläche des *Gyrus supramarginalis* der vordere Abschnitt von Area 40 (hier als Area 40sm bezeichnet, posterior-parietaler Assoziationskortex). Zusätzlich wurden noch Area 41 und 42 (primär und sekundär akustischer Kortex) und Area 17, 18 und 19 (primär, sekundär und tertiär visueller Kortex) abgegrenzt. Die akustischen und visuellen Areale dienten als Referenzareale, um systematische Veränderungen einzelner Rezeptoren über Areale verschiedener hierarchischer



**Abbildung 4:** Autoradiogramme. Links: Autoradiogramm eines mit [<sup>3</sup>H]Oxotremorin-M inkubierten Hirnschnittes (Gehirn HX) nach 12-wöchiger Exposition auf einem strahlenempfindlichen Film. Rechts: Linerarisiertes, kontrastverstärktes und farbkodiertes Autoradiogramm des in (A) gezeigten Schnittes. Die Rezeptordichten sind in einer spektralen Sequenz von Violett (> 96 fmol/mg Protein) nach Rot (> 432 fmol/mg Protein) dargestellt. Hohe Rezeptordichten finden sich im Thalamus, Nucleus caudatus, Putamen, Heschl Gyrus und Gyrus postcentralis, niedrige Dichten im Gyrus praecentralis und Gyrus temporalis medius et inferior.

Verarbeitungsstufen identifizieren zu können, d.h. um die Rezeptorverteilung von Area 2 und der restlichen somatosensorischen Areale funktionell interpretieren zu können.

Es wurden mittlere Rezeptorkonzentrationen über den gesamten Kortex eines Areals (von Lamina I bis VI) für jedes Areal und jedes Gehirn berechnet. Dabei diente als Vorgabe, dass (i) sich das Messfeld nicht in einem Übergangsbereich zwischen zwei Arealen befand, (ii) der Kortex möglichst orthogonal angeschnitten war, und (iii) keine Artefakte (Schnittartefakte, Waschartefakte, etc.) vorlagen. Abschließend wurden die mittleren Konzentrationen der 12 Liganden in ein Polar-Koordinatensystem übertragen. Um die großen Skalenunterschiede zwischen den verschiedenen Rezeptorbindungsstellen (bis zu drei Zehnerpotenzen) auszugleichen, wurde für jeden Liganden die relative Verteilung der Rezeptordichten in Bezug zur

mittleren Rezeptordichte, gemessen über alle Areale pro Gehirn hinweg, berechnet und eine Z-Transformation durchgeführt:

$$Z_i = \frac{X_i - \bar{X}}{S}$$

Dabei entspricht  $Z_i$  dem standardisierten Messwert,  $X_i$  dem ursprünglichen Messwert,  $\bar{X}$  dem Mittelwert aller Messwerte und  $S$  der Standardabweichung aller Messwerte. Für jedes Gehirn resultierte eine standardisierte Datenmatrix. Die Z-Standardisierung hatte noch den weiteren Vorteil, dass die teilweise großen interindividuellen Unterschiede in den Absolutkonzentrationen der einzelnen Liganden relativiert wurden und daher eine bessere Vergleichbarkeit über die Individualdaten hinaus gewährleistet werden konnte. Sowohl die Diagramme der Absolut- wie auch der Z-transformierten Relativwerte geben die für das jeweilige Areal markante Rezeptorverteilung wieder. Sie ist für jedes Areal charakteristisch und kommt somit einem neurochemischen Fingerabdruck („receptor fingerprint“) gleich.

### **2.2.5. Euklidische Abstände und Statistik**

Aus den Z-transformierten Konzentrationen der gesamten Datenmatrix wurde für jedes Areal der Grad der Ähnlichkeit in Form Euklidischer Abstände berechnet. Anschließend wurde eine hierarchische Cluster-Analyse mit dem ward-linkage-Verfahren (MATLAB 6.5, Statistics Toolbox 4.0, The MathWorks, Inc.) durchgeführt. Diese Analyseform trennte diejenigen Areale in verschiedene Gruppen (Cluster) auf, die einen plötzlichen Anstieg in der Gesamtvarianz eines Clusters (lokales Maximum in der 2. Ableitung) hervorriefen. Das resultierende Dendrogramm fasste daher Areale mit ähnlicher Rezeptorarchitektur zusammen.

Über eine multivariate Varianzanalyse (MANOVA) mit dem Hauptfaktor „Ligand“ wurde die Datenmatrix auf Homogenität getestet. Ein sog. „geblocktes Design“ mit dem Block-Faktor „Gehirn“ eliminierte dabei interindividuelle Unterschiede. Statistische Unterschiede zwischen den Rezeptormatrizen der Areale wurden mit einer MANOVA ermittelt. Bei signifikantem Ergebnis ( $P < 0,05$ ) wurden anschließend die einzelnen Liganden eines Kontrasts in einer univariaten Varianzanalyse (ANOVA) auf signifikante Unterschiede ( $P < 0,05$ ) getestet (SYSTAT 10.1, SPSS Inc.).

## **2.3. Experiment III: Funktionelle Bildgebung**

### **2.3.1. Experimentelles Design**

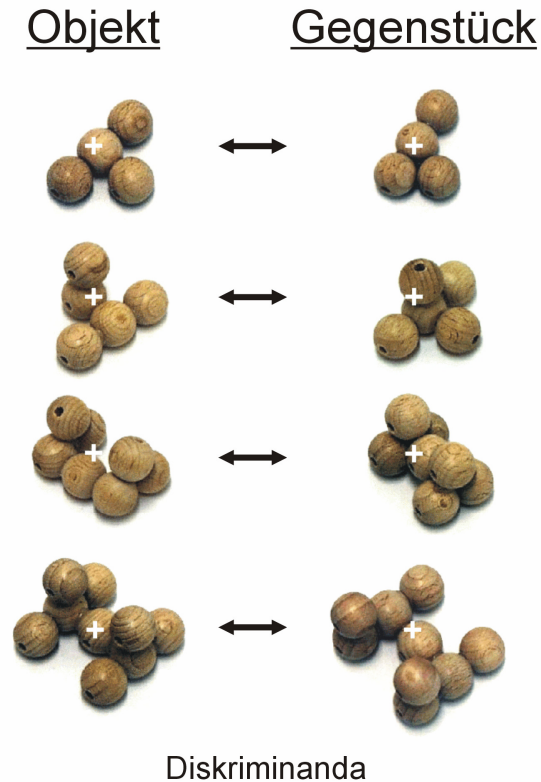
Um die Funktion der Area 2 im somatosensorischen System näher zu untersuchen, wurde mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) eine Studie zu taktiler Objekterkennung durchgeführt. 11 gesunde männliche Probanden (Alterspanne: 19-34 Jahre, Mittelwert: 26 Jahre) ohne bekannte neurologische oder psychiatrische Krankheiten nahmen an der Studie teil. Alle Probanden waren ausgesprochen starke Rechtshänder, was durch den „Edinburgh Handedness Inventory“-Fragebogen (Oldfield, 1971) ermittelt worden war. Es wurden nur männliche Personen in dieser Studie berücksichtigt, um geschlechtsspezifische Unterschiede in Form und Größe der Gehirne zu minimieren. Daraus resultierte eine bessere Qualität der für die Gruppenanalyse notwendigen räumlichen Normalisierung der fMRT-Daten bezüglich der Individualgehirne.

### **2.3.2. Stimuli**

Die für das fMRT-Experiment verwendeten Stimuli bestanden aus abstrakten dreidimensionalen Figuren, die aus glatten Holzkugeln mit einem Durchmesser von jeweils 1,5 cm zusammengesetzt waren (Abb. 5). Die Größe und Form der Objekte war so gewählt, dass sie gut mit einer Hand exploriert und erkannt werden konnten. Die Formen beruhten auf simplen geometrischen Strukturen wie Dreiecken, Quadraten und Polygonen, die in allen drei Raumachsen durch Hinzufügen oder Entfernen von Kugeln in ihrem Erscheinungsbild variiert wurden. Das kleinste Objekt bestand aus nur drei Kugeln, das größte aus 18 Kugeln. Es wurden höchstens drei Kugeln in der X- und Y-Achse, und zwei Kugeln in der Z-Achse aneinandergesetzt, so dass die maximale Objektgröße 4,5 x 4,5 x 3,0 Zentimeter betrug.

Jedes Objekt besaß ein ähnliches Gegenstück, welches in der räumlichen Anordnung der Kugeln leichte Unterschiede aufwies (Abb. 5). Ein Objektpaar konnte nur aufgrund seiner dreidimensionalen Eigenschaften, nicht jedoch über ein unterschiedliches Gewicht, eine unterschiedliche Textur, Farbe oder anderes unterschieden werden. Insgesamt standen 81 unterschiedliche Objekte zur Verfügung.





**Abbildung 5:** Stimuli des fMRT-Experiments. Jedes Objekt (links) besaß ein ähnliches, aber geometrisch verschiedenes Gegenstück, welches anhand von Unterschieden in Form und Größe, aber nicht durch unterschiedliches Gewicht, andersartige Textur etc. unterschieden werden konnte. Bei der taktilen Aufgabe mussten die Probanden das Objekt mit ihrer rechten Hand explorieren. Bei der visuellen Aufgabe wurden die Objekte auf einem Videoschirm präsentiert. Während aller Bedingungen musste das weiße Kreuz im Zentrum der Bilder fixiert werden.

Jedes Objekt wurde mit einer digitalen Kamera (Olympus C-1400 L, Olympus Image Systems, CA/USA) von zwei verschiedenen Perspektiven aus einer Entfernung von ca. 30 cm vor einem weißen Hintergrund fotografiert, wobei darauf geachtet wurde, dass keine wichtigen Objektcharakteristika durch eine ungeeignete Aufnahmeposition verloren gingen. Die digitalen Farbbilder (144 dpi, 1280 x 1024 Pixel, Farbtiefe 24-bit) wurden mit der Software Corel Photopaint (Version 9, Corel Corp., Kanada) verarbeitet; Kontrast und Tiefenschärfe wurden optimiert und ein weißes Fixationskreuz im geometrischen Zentrum des Bildes platziert. Schließlich wurde aus Speicherplatz- und Kompatibilitätsgründen alle Bilder im PCX-Format mit einer 8-bit Farbtiefe (150dpi, 352 x 352 Pixel) abgespeichert. Insgesamt standen für das Experiment 160 Farbbilder zur Verfügung.

Vor dem Experiment wurden alle Stimuli (Objekte und deren Photos) an 12 Personen (sieben weiblich, fünf männlich) neuropsychologisch getestet, um



Handhabung und Schwierigkeitsgrad der Aufgabe zu überprüfen. Diese Personen nahmen nicht an der funktionellen Studie im Scanner teil.

### 2.3.3. Paradigma

Die Studie sollte Unterschiede in der neuronalen Aktivität zwischen taktiler und visueller Objekterkennung aufdecken. Dabei war von besonderem Interesse, welche Areale bevorzugt bei der Verarbeitung dreidimensionaler Objekte aktiviert werden, und ob es Unterschiede im Aktivierungsmuster bei Einprägen und Wiedererkennen taktiler Objekte gibt. Studien an nicht-humanen Primaten haben gezeigt, dass vor allem Area 2 in die Verarbeitung dreidimensionaler Stimuli involviert ist (Iwamura und Tanaka, 1978). Bis dato konnte keine fMRT-Studie zeigen, ob dies auch für den Menschen der Fall ist. Dies sollte mit der neuen zytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarte von Area 2 geklärt werden. Dabei ist vor allem die im Vergleich zu PET gute räumliche Auflösung der fMRT von Bedeutung. Die visuellen Bedingungen dienten als „hoch-spezifische Baseline“.

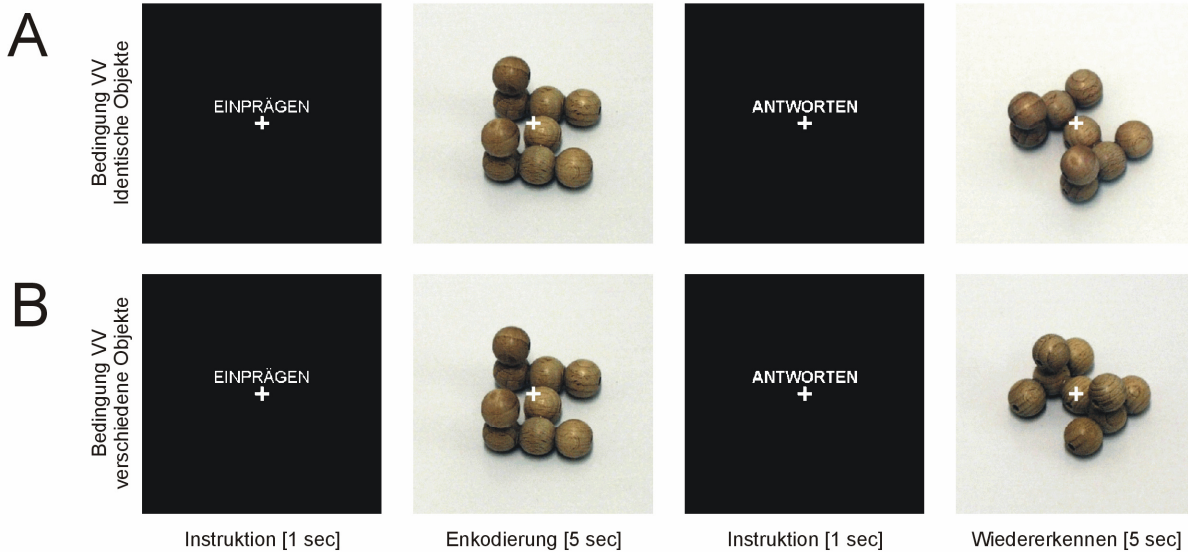
Die Studie besaß ein quasi-faktorielles Design mit den Faktoren „Objekt-Einprägung“ und „Objekt-Wiedererkennung“ und den Ausprägungen „taktil“ bzw. „visuell“:

		Wiedererkennen	
		Taktil	Visuell
Einprägen	Taktil	TT (C1)	TV (C2)
	Visuell	VT (C3)	VV (C4)

**Tabelle 5: Studiendesign**

Für die visuelle Stimulus-Präsentation wurde die Software MEL (MEL Professional, Psychology Software Tools Inc., Pittsburgh, PA/USA) verwendet. Die Stimuli wurden auf einen Mattscheibe (Durchmesser: 29 cm, horizontaler Blickwinkel: ca. 60°, vertikaler Blickwinkel: ca. 30°) projiziert, die über einen Spiegel für die Probanden aus einer Entfernung von 25 cm (14 cm von Mattscheibe zu Spiegel, 11 cm von Spiegel zu Proband) sichtbar war.

In jedem Aktivierungsblock des fMRT-Experiments sollten die Probanden eine der vier möglichen Kombinationen (= Bedingungen) von Objekt-Einprägung und Objekt-Wiedererkennung durchführen: (1) taktiler Einprägung



**Abbildung 6: Paradigma des fMRT-Experiments.** Nach einem kurzen Instruktionstext mussten die Probanden innerhalb von 5 Sekunden das ihnen präsentierte Objekt entweder visuell oder taktil (mit der rechten Hand) einprägen. Anschließend wurde der Stimulus entfernt und den Probanden dasselbe Objekt in einer anderen Orientierung (A, rechts) oder das geometrisch ähnliche Gegenstück (B, rechts) dargeboten. Während der Wiedererkennungszeit mussten die Probanden entscheiden, ob es sich um dasselbe Objekt handelte wie zuvor gezeigt oder nicht. Während der taktilen Explorationen wurde auf dem Videoschirm eine schwarze Fläche mit einem weißen Fixationskreuz gezeigt. Die Dauer eines Durchgangs (Trial) betrug 12 s.

und taktilen Wiedererkennen (= TT), (2) taktilen Einprägen und visuelles Wiedererkennen (= TV), (3) visuelles Einprägen und taktilen Wiedererkennen (= VT), (4) visuelles Einprägen und visuelles Wiedererkennen (= VV). Zwischen den einzelnen Aktivierungsblöcken wurde eine so genannte „Baseline“ eingefügt, in der der Proband entspannt und ruhig mit offenen Augen liegen sollte, um das Gehirn in einen „Ruhezustand“ zu versetzen, damit sich die Aktivierungen der einzelnen Bedingungen nicht überlagerten. Außerdem diente die Baseline zur Instruktion der Probanden für den jeweilig nächsten Aktivierungsblock.

Jeder Aktivierungsblock besaß den gleichen zeitlichen Ablauf (Abb. 6): Zuerst erschien für eine Sekunde ein schwarzer Bildschirm mit einem weißen Fixationskreuz im Zentrum, über dem das Wort „Einprägen“ geschrieben stand. Dann wurde der erste Stimulus für fünf Sekunden präsentiert: In den Bedingungen VV und VT wurde den Probanden ein Photo eines Objektes gezeigt. In den Bedingungen TV und TT wurde den Probanden ein Objekt in die rechte Hand gelegt, welche supiniert auf einem Kissen ruhte. Die Probanden waren instruiert, in dieser Bedingung das Objekt sofort nach Erhalt mit allen fünf Fingern und der palmaren Handfläche lebhaft zu explorieren. Es bestand kein Sichtkontakt zum Objekt. Während der Einprägephase musste ein weißes

Fixationskreuz im Zentrum des Bildschirms fixiert werden. Bei visueller Objektpräsentation befand sich das Kreuz direkt auf dem abgebildeten Objekt (wie in Abb. 6 dargestellt), bei taktiler Objektpräsentation wurde den Probanden ein schwarzer Bildschirm mit einem zentrierten weißen Fixationskreuz gezeigt. Nach der Einprägephase wurde der visuelle bzw. taktile Stimulus entfernt und ein schwarzer Bildschirm mit einem weißen Fixationskreuz und der Aufschrift „Antworten“ für eine Sekunde präsentiert. Anschließend musste das zuvor eingeprägte Objekt wiedererkannt werden. Dafür wurde bei visueller Wiedererkennung (in VV und TV) entweder das gleiche Objekt aus einer anderen Perspektive (Abb. 6, obere Reihe) oder das ähnliche, aber verschiedene Gegenstück auf dem Bildschirm präsentiert (Abb. 6, untere Reihe). Bei taktiler Wiedererkennung (in VT und TT) wurde den Probanden entweder dasselbe Objekt oder das ähnliche Gegenstück in die rechte Hand gelegt. Die Probanden signalisierten über einen Knopfdruck mit dem linken Zeigefinger, dass beide Objekte identisch waren, und mit dem linken Mittelfinger, dass die Objekte verschieden waren. Die Kombinationen der präsentierten Objektpaare wurden so gewählt, dass 50% identisch waren. Für die spätere behaviorale Analyse wurden die Antworten und Reaktionszeiten der Probanden automatisch abgespeichert. Auch nach erfolgter Entscheidung sollten die Probanden das Objekt bis zum Ende der Antwortphase (5000 ms) betrachten bzw. palpieren, um eine ähnliche motorische und visuelle Stimulationsdauer über die einzelnen Bedingungen hinweg zu gewährleisten.

Während aller Bedingungen des Experiments musste ein weißes Fixationskreuz in der Mitte des Bildschirms fixiert werden. Die Fixierung in allen vier Bedingungen sollte Augenbewegungen minimieren und somit Interaktionen zwischen Aufgabe und okulärer Reaktion vermeiden. Die Augenbewegungen wurden mittels eines Infrarot-basierten Augenbewegungsmessgerätes (ASL 504; Applied Science Laboratories, Bedford, MA/USA) aufgezeichnet. Um die Fixationsleistung zu berechnen, wurde die Dauer der Fixierung in einem kleinen Feld um das Fixationskreuz ( $2^\circ \times 2^\circ$  visueller Winkel) für jede der vier Bedingungen als Quotient zur Gesamtdauer der jeweiligen Bedingung berechnet. Die Augenbewegungsdaten aller 11 Probanden wurden abschließend in einer ANOVA miteinander verglichen.

### 2.3.4. Funktionelle Magnet-Resonanz-Tomographie (fMRT)

Funktionelle MR-Bilder wurden mittels eines Siemens Vision 1,5 Tesla Ganzkörperscanners (Abb. 7) und einer EPI („Echo Planar Imaging“)-Sequenz erzeugt. Zusätzlich wurde von jedem Probanden eine hochauflösende, T1 gewichtete anatomische Aufnahme des Gehirns über eine 3-D MP-Rage („magnetization-prepared, rapid acquisition gradient echo“) Sequenz angefertigt. Die technischen Details sind in Tabelle 6 aufgelistet.

3-D MP-RAGE Sequenz	EPI-Sequenz
TE = 4,4 ms	TE = 66 ms
TR = 11,4 ms	TR = 4 sec
Flip Winkel = 15°	Flip Winkel = 90°
Matrix = 200 x 256	Matrix = 64 x 64
FOV = 230 mm	FOV = 200 mm
Schichten (sagittal) = 128	Schichten (horizontal) = 30
Schichtdicke = 1,33 mm	Schichtdicke = 4 mm
Auflösung in Schicht = 0,9 x 0,9 mm	Auflösung in Schicht = 3,1 x 3,1 mm

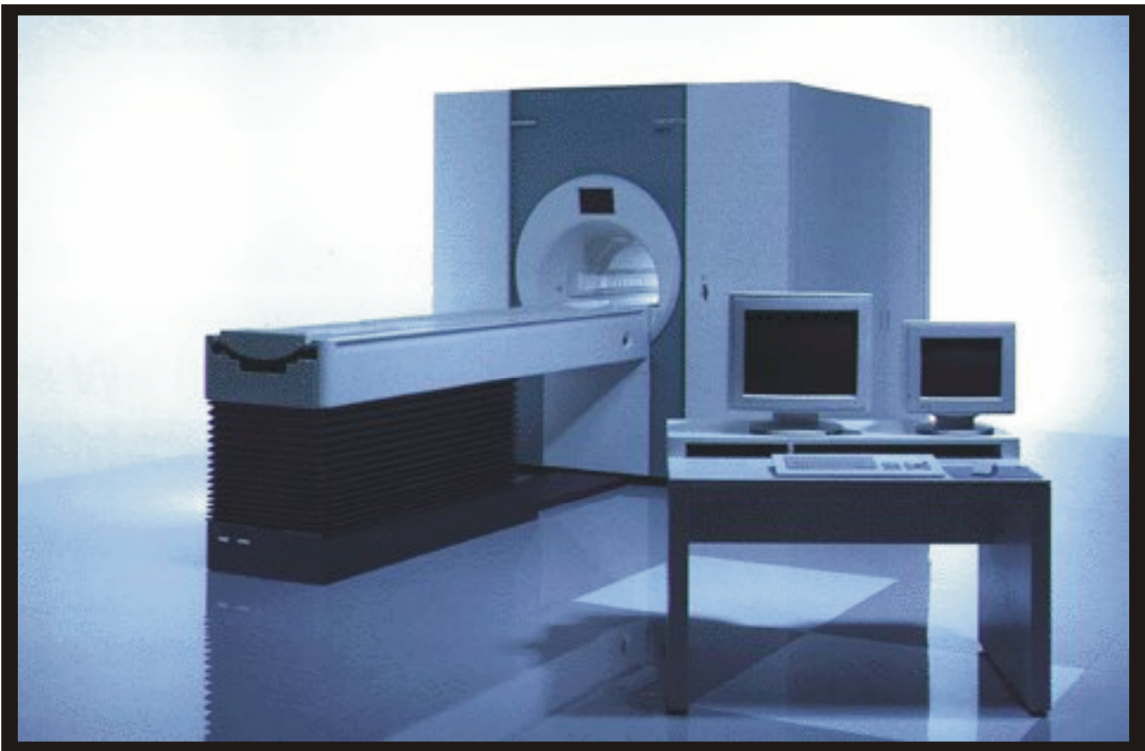
**Tabelle 6: MR-Sequenzen für Anatomie und EPI-Bilder**

Der Datensatz eines jeden Probanden umfasste 229 EPI-Bilder, wobei mit „Bild“ hier eine 3-D Gesamtaufnahme des Gehirns gemeint ist. Davon dienten die ersten vier Bilder als „dummy images“, welche aus technischen Gründen der eigentlichen Messung vorausgingen, um den Scanner in einen optimalen Betriebsmodus zu bringen, die jedoch nicht für die spätere Analyse herangezogen wurden. Nach der Akquisition der dummy-Bilder wurde das eigentliche Experiment gestartet: Ein Aktivierungsblock dauerte jeweils 36 Sekunden, so dass bei einer TR („time of repetition“) von vier Sekunden neun komplette Datensätze (Bilder) des Gehirns pro Aktivierungsblock aufgenommen werden konnten. Jedem Aktivierungsblock ging ebenfalls für 36 Sekunden die Baseline voraus. Ein Durchgang („run“) beinhaltete 12 Aktivierungsblöcke, 12 Baselines plus eine Baseline am Ende des Runs. Die Gesamtdauer eines Runs betrug somit 15 min 16 sec.

Insgesamt wurden bei jedem Probanden vier Durchgänge gemessen, wobei die Reihenfolge der präsentierten Objekte pseudorandomisiert und ausbalanciert war. Dies stellte sicher, dass im Verlauf des Experimentes jedem Proband eine andere Reihenfolge der Objekte dargeboten wurde.

### 2.3.5. Verarbeitung der MR-Bildsequenzen

Für die funktionellen EPI-Bildsequenzen (225 pro Proband, siehe oben) wurde mit Hilfe der Standardsoftware SPM99 (Statistical Parametric Mapping



**Abbildung 7: Siemens Vision 1,5 Tesla Scanner (Foto: Siemens AG)**

Software, SPM; Wellcome Department of Imaging Neurology, London, UK; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk>) zuerst eine Bewegungskorrektur („Realignment“) in allen sechs Raumachsen (drei Rotationsachsen, drei Translationsachsen) durchgeführt. Anschließend wurden die EPI-Bilder mit den zugehörigen anatomischen, T1-gewichteten Scans koregistriert („Coregistration“). Die räumliche Normalisierung aller Volumina wurde mit dem SPM99-internen Algorithmus („Normalisation“) über affine und nicht-affine Transformationsschritte durchgeführt. Abschließend wurden die normalisierten EPI-Bilder mit der Glättungsfunktion von SPM99 („Smoothing“) einer Gauss-Filterung (Gruppenanalyse und Single-Subject Analyse: 6 mm FWHM [full width half maximum]) unterzogen, um die statistischen Voraussetzungen der Theorie der Gauss’schen Felder, gemäß dem Allgemeinen Linearen Modell („General Linear Model“), wie in SPM99 verwendet, zu erfüllen.

### **2.3.6. Statistische Analyse**

Nach der Gauss-Filterung der Daten wurden die globalen Mittelwerte über ein proportionales Skalierungsverfahren normalisiert und die zeitliche Abfolge der Aktivierungsblöcke mit der hämodynamischen Antwortkurve (Friston et al., 1995) verrechnet.

Für die Berechnung der linearen Kontraste zwischen den Bedingungen wurde für jedes Voxel ein t-Test gerechnet und das jeweilige Ergebnis einer Z-Transformation unterworfen, die anschließend auf dem Boden der Gauss'schen Zufallsfelder interpretiert wurde. Für die Gruppenanalyse („second-level analysis“) wurden die experimentellen Bedingungen aus der Einzel-Probanden-Analyse in einem einseitigen t-Test verglichen, so dass ein Zufallseffekt-Modell resultierte („random effects model“). Aktivierungen wurden bei einem Testniveau von  $T > 4,14$  als signifikant angesehen ( $P < 0,001$ , unkorrigiert für multiple Vergleiche). Anschließend erfolgte eine Korrektur für multiple Vergleiche auf Cluster-Ebene ( $P < 0,05$ ). Da die Studie durchgeführt wurde, um die funktionelle Rolle der Area 2 und der benachbarten Areale der Zentral- und Postzentralregion bei Einprägen- und Wiedererkennen taktiler Objekte zu bestimmen, wurde zusätzlich eine ROI um den *Gyrus postcentralis* gelegt (60 mm Sphäre um Koordinaten:  $\pm 44/-20/50$ ). In dieser ROI wurden die signifikanten Voxels auf Voxel-Level korrigiert ( $P < 0,05$ ;  $T > 8,47$ , „small volume correction, SVC“, Worsley et al., 1996).

### **2.3.7. Kontraste**

Der Schwerpunkt des fMRT-Experiments lag in der Darstellung der verschiedenen Netzwerke bei taktiler Objekterkennung. Die visuellen Komponenten dienten dabei als hochspezifische Baseline („high level baseline“). Daher muss bei der Interpretation beachtet werden, dass Areale, die vom taktilen und visuellen System gleichwertig rekrutiert werden (e.g. multimodale oder supramodale Areale), nicht zur Darstellung kommen. Dies ist aber sekundär, da für die vorliegende Arbeit nur die sensomotorischen Komponenten der Zentral- und Postzentralregion von Interesse waren.

Zur Darstellung des allgemeinen taktilen Netzwerks für abstrakte Objektverarbeitung wurde der Kontrast TT gegen VV gerechnet ( $TT > VV$ ). Zur Darstellung des taktilen Netzwerkes bei Objekteinprägung wurde der Kontrast TV gegen VV ( $TV > VV$ ) herangezogen, zur Darstellung des Netzwerkes bei taktiler Objekterkennung VT gegen VV ( $VT > VV$ ).

Für die Lokalisation der Aktivierungen wurden die signifikanten Voxels eines Kontrasts mit den normalisierten anatomischen MR-Aufnahmen in Form von Schnittbildern oder 3-D Rekonstruktionen überlagert.

### **2.3.8. Überlagerung mit kortikalen Wahrscheinlichkeitskarten**

Zur Interpretation der funktionellen Aktivierungen auf zytoarchitektonischer Basis wurde die SPM-Toolbox „Anatomy“ (Eickhoff et al., 2004) herangezogen. Die Toolbox beinhaltet die Wahrscheinlichkeitskarte von Area 2 und von anderen bis dato kartierten und verfügbaren Arealen (6, 4a, 4p, 3a, 3b, 1, OP1, OP2, OP3, OP4, IP1, IP2, 17, 18, 41, 42, Wernicke, 44, 45; Geyer et al., 1996; Geyer et al., 1997; Geyer et al., 1998; Amunts et al., 1999; Amunts et al., 2000; Grefkes et al., 2001; Morosan et al., 2001; Rademacher et al., 2001; Eickhoff et al., 2002; Choi et al., 2002; Geyer, 2004). Da sich die Wahrscheinlichkeitsbereiche zytoarchitektonischer Areale auf Grund ihrer hohen topographischen Variabilität in ihren Randbereichen überlagern können, werden in dieser Toolbox so genannte Maximalwahrscheinlichkeitskarten („maximum probability maps“) verwendet. In diesen Karten werden Voxel, die von zwei Arealen besetzt werden, demjenigen Areal mit der höheren Wahrscheinlichkeit zugesprochen. Wenn ein Voxel für zwei Areale die gleiche Wahrscheinlichkeit aufweist, wird die Aktivierung demjenigen Areal zugeteilt, das die höchste Wahrscheinlichkeit für die angrenzenden Voxels besitzt. In der vorliegenden Arbeit wird in diesen Fällen für eine eindeutige Zuordnung ein Überlappungsgrad (d.h. eine Probabilität) von über 50% gefordert.

Zur Überlagerung mit funktionellen Aktivierungen wurden alle Wahrscheinlichkeitskarten an das Referenz-Gehirn von SPM99 (Gehirn des Montreal Neurological Institute, MNI) angepasst (Mohlberg et al., 2003).

Für die vorliegende Arbeit wurden nur Maxima in der rechten und linken Zentral-, Postzentral- und Operkularregion, d.h. im sensomotorischen Kortex analysiert. Für die meisten Maxima im präfrontalen, posterior-parietalen und temporalen Kortex lagen bis dato keine Wahrscheinlichkeitskarten vor. Weiterhin wurden nur diejenigen Maxima berücksichtigt, die eine Korrektur für multiple Vergleiche auf Voxel-Level (SVC) überlebten.

### 3. ERGEBNISSE

#### 3.1. Experiment I: Zytoarchitektonik

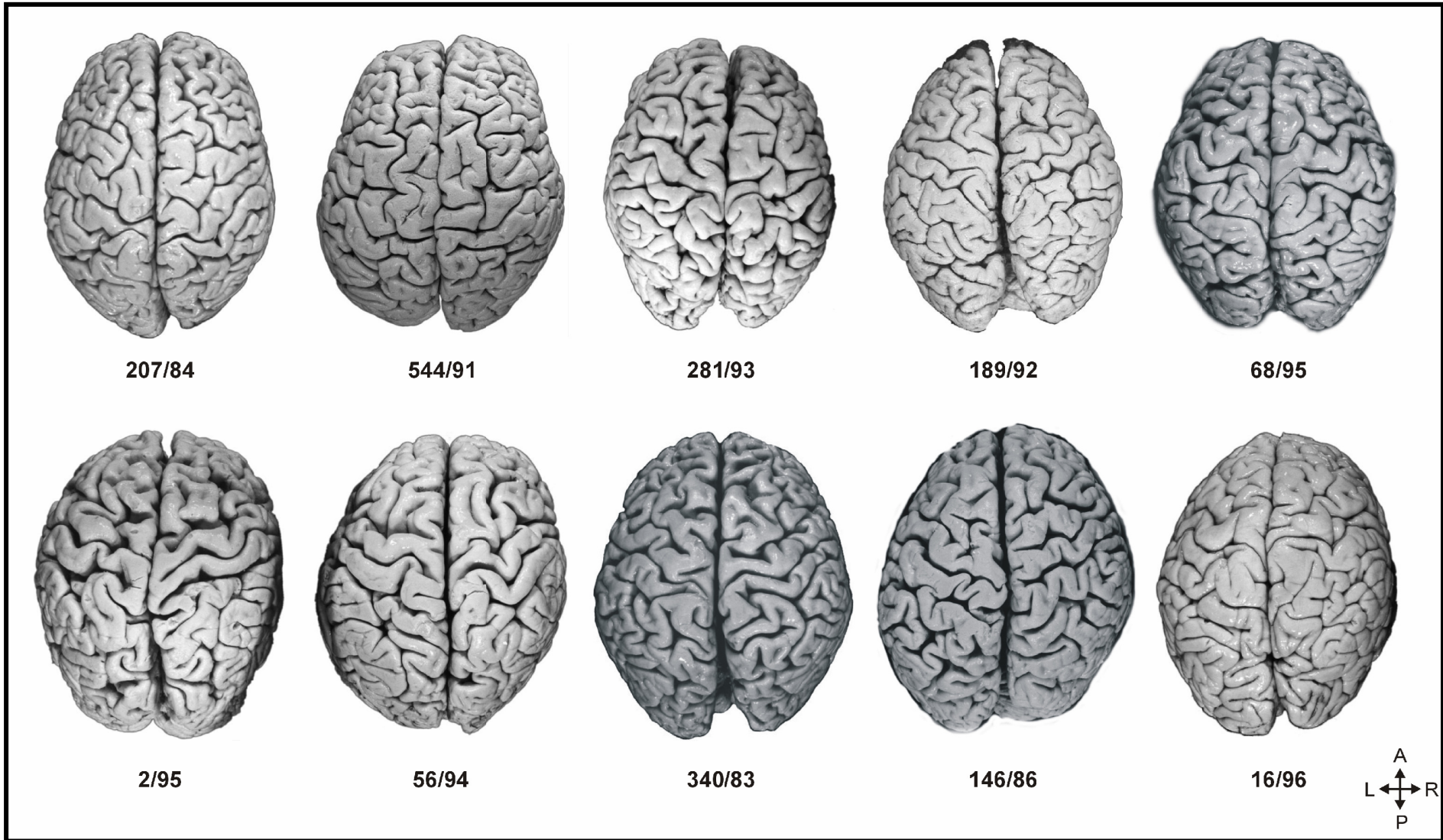
##### 3.1.1. Makroskopische Analyse der Regio postcentralis

Abbildung 8 zeigt die Dorsalansichten der zehn untersuchten menschlichen Gehirne, aufgenommen nach der Fixierung mit Formalin oder Bodian. Der *Sulcus postcentralis* liegt kaudal des *Sulcus centralis* und erstreckt sich in der vorliegenden Stichprobe in 70% der Fälle auf der rechten Hemisphäre und in 40% auf der linken Hemisphäre als ununterbrochene Furche von der Mantelkante bis zur *Fissura lateralis* (Tabelle 7). In 20% (rechts) bzw. 40% (links) wird er durch eine gyrale Brücke in zwei Segmente, in 10% (rechts) bzw. 20% (links) in drei Segmente geteilt. Das mediale Ende des *Sulcus postcentralis* überquert in 20% (rechts) bzw. 40% (links) die Mantelkante in den Interhemisphärenspalt, das laterale Ende findet in 40% (rechts) bzw. 30% (links) einen Anschluss an die Sylvische Fissur. In 90% der Fälle (rechts und links) mündet der *Sulcus intraparietalis* in den *Sulcus postcentralis*.

	RECHTS			LINKS			ZUSAMMEN (rechts + links)		
	Vorliegende Arbeit	Ono et al. 1990	Gewichtete Mittelwerte	Vorliegende Arbeit	Ono et al. 1990	Gewichtete Mittelwerte	Vorliegende Arbeit	Ono et al. 1990	Gewichtete Mittelwerte
<b>Verlauf :</b>									
- Durchgehend	70%	44%	<b>51.4%</b>	40%	48%	<b>45.7%</b>	55%	46%	<b>48.6 %</b>
- 2 Segmente	20%	40%	<b>34.3%</b>	40%	48%	<b>45.7%</b>	30%	44%	<b>40.0 %</b>
- 3 Segmente	10%	16%	<b>14.3%</b>	20%	4%	<b>8.6%</b>	15%	10%	<b>11.4 %</b>
<b>Verbindung mesial :</b>									
- Vorhanden	20%	20%	<b>20.0%</b>	40%	40%	<b>40.0%</b>	30%	30%	<b>30.0 %</b>
- Nicht Vorhanden	80%	80%	<b>80.0%</b>	60%	60%	<b>60.0%</b>	70%	70%	<b>70.0 %</b>
<b>Verbindung mit SF :</b>									
- Vorhanden	40%	68%	<b>60.0%</b>	30%	48%	<b>42.9%</b>	35%	58%	<b>51.4 %</b>
- Nicht Vorhanden	60%	32%	<b>40.0%</b>	70%	52%	<b>57.1 %</b>	65%	42%	<b>48.6 %</b>
<b>Verbindung mit IPS :</b>									
- Vorhanden	90%	64%	<b>71.4%</b>	90%	72%	<b>77.1%</b>	90%	68%	<b>74.3 %</b>
- Nicht Vorhanden	10%	36%	<b>28.6%</b>	10%	28%	<b>22.9%</b>	10%	32%	<b>25.7 %</b>

**Tabelle 7: Verlaufparameter des Sulcus postcentralis. Neben den Ergebnissen aus der vorliegenden Arbeit sind die Daten von Ono et al. (1990) und die aus beiden Studien gewichteten Mittelwerte aufgelistet. SF, Fissura Sylvii; IPS, S. intraparietalis**



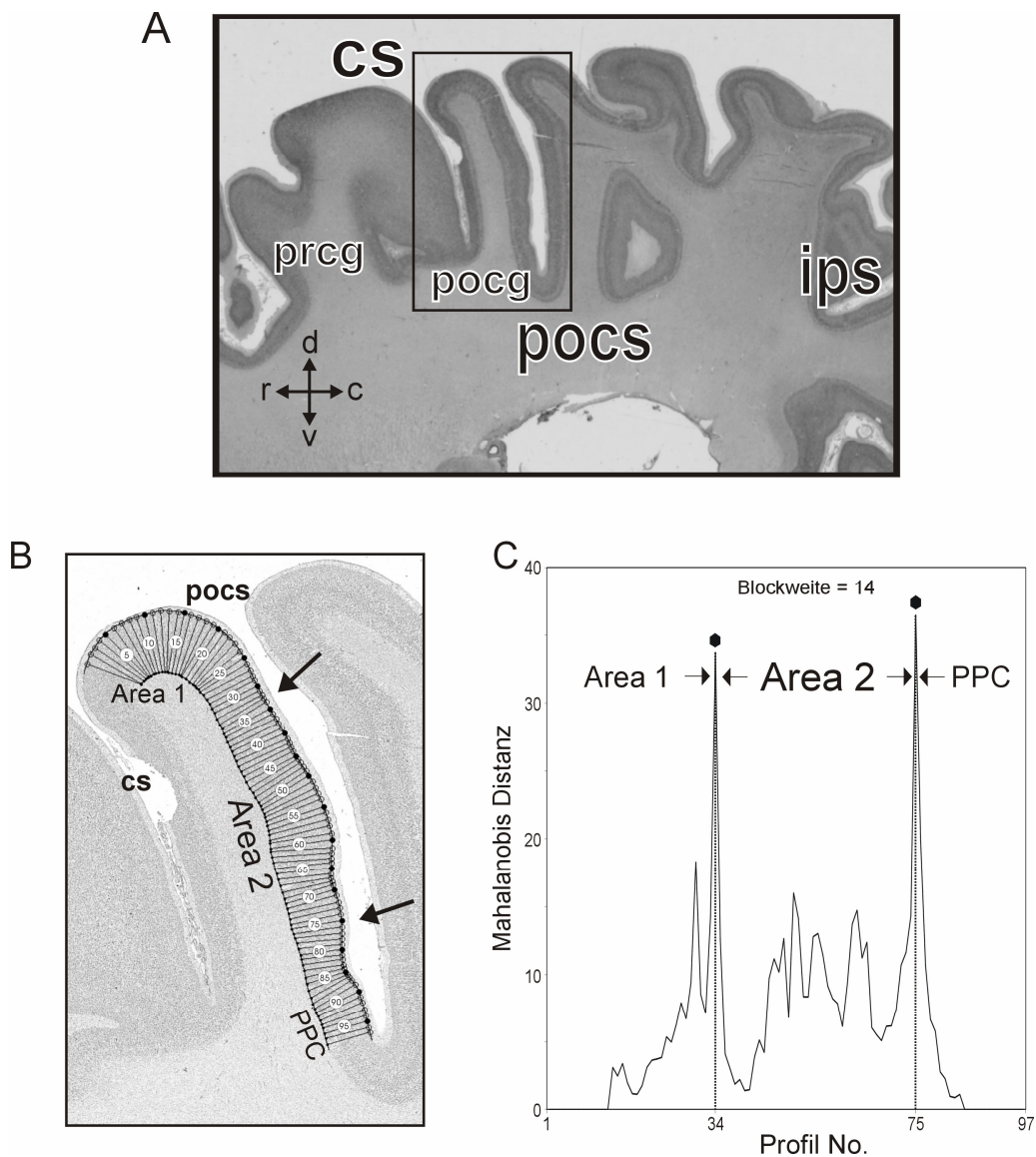


**Abbildung 8:** Post-mortem Gehirne der untersuchten Stichprobe. Bereits makroskopisch fallen interindividuelle Unterschiede zwischen den Gehirnen auf. Die aufgeführten Zahlen entsprechen den Sektionsnummern. A, anterior; P, posterior; L, links; R, rechts.

### 3.1.2. Zytoarchitektonische Abgrenzung von Area 2

In Abbildung 9 ist ein Ausschnitt aus dem bereits in Abbildung 2 gezeigten sagittalen histologischen Schnitt (Schnittdicke: 20  $\mu\text{m}$ , Nr. 3811) aus Gehirn 340/83 (Abb. 2A) nach Einbettung und Zellfärbung dargestellt. Er liegt seiner mediolateralen Lage nach (siehe Linie in Abb. 2A) auf Höhe des motorischen Handareals („Haken-Formation“ des *Gyrus praecentralis* in Abb. 9A, „hand knob“ in Abb. 2A an gestrichelter Linie). Die ROI (schwarzes Rechteck in Abb. 9A) umfasst den *Gyrus* und *Sulcus postcentralis*. Das aus der ROI berechnete GLI-Bild (Abb. 9B) wurde für die Analyse des laminären Musters des Kortex herangezogen: Äquidistante Dichteprofile (Abstand 200  $\mu\text{m}$ ) wurden vom Vertex des *Gyrus postcentralis* (Profil-Index 1) bis zum Fundus des *Sulcus postcentralis* (Profil-Index 97) senkrecht zur pialen Oberfläche aus dem Kortex extrahiert (Abb. 9B). Mahalanobis-Distanzen wurden für Blockweiten  $b = 8$  bis  $b = 20$  Profile berechnet. Abbildung 9C (Abszisse: Profil-Indices, Ordinate: Mahalanobis-Distanzen) zeigt für  $b = 14$  zwei signifikante Maxima bei Profil No. 34 bzw. Profil No. 75, an deren Stelle im Kortex signifikante Änderungen im laminären Dichtemuster auftraten ( $P < 0,001$ ; Bonferroni korrigiert).

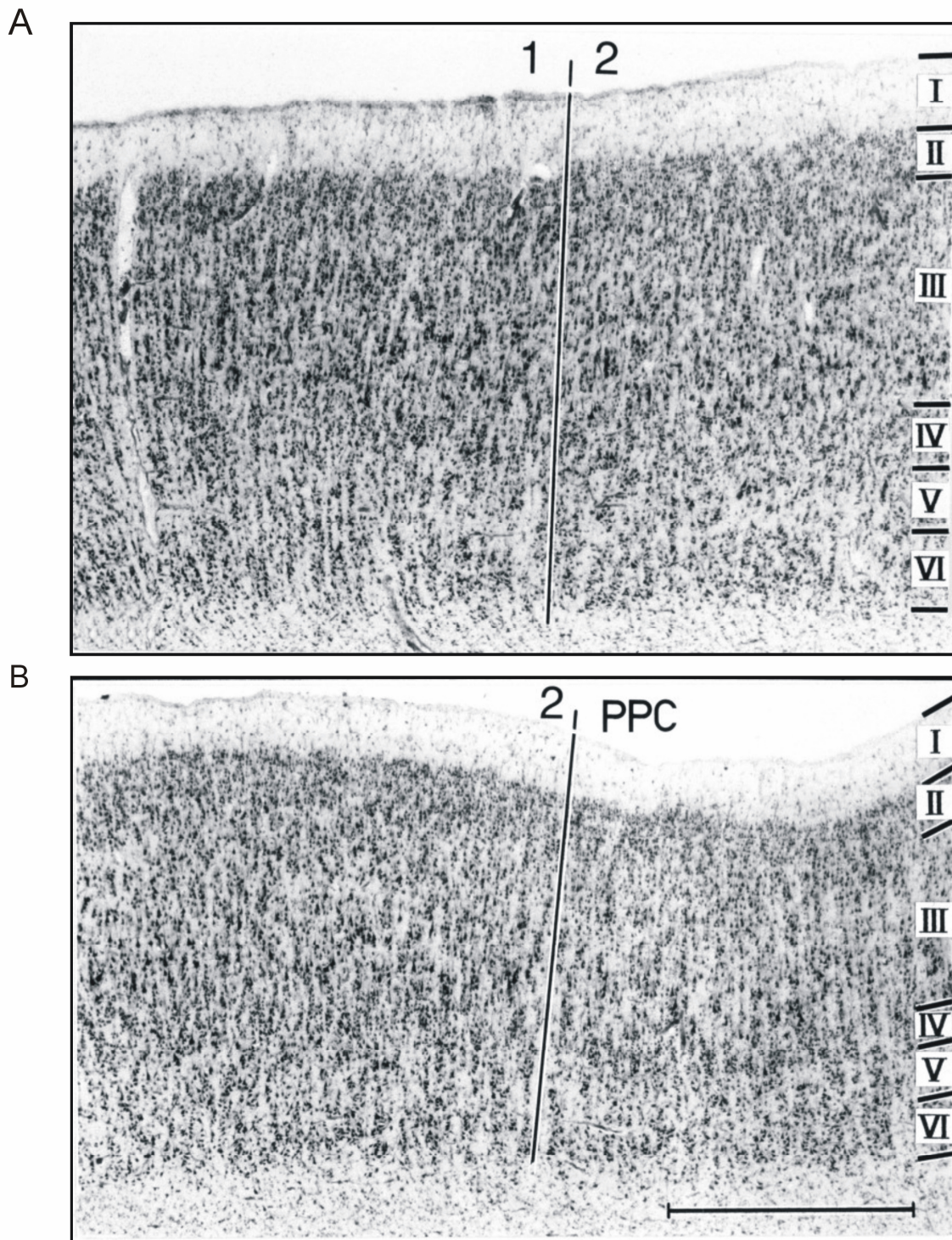
An der Position dieser beiden statistisch ermittelten Maxima in der Hinterwand des *Gyrus postcentralis* zeigten sich auch auf den zellgefärbten Schnitten bei visueller Inspektion deutliche Änderungen der Zytoarchitektonik (Abb. 10). Vor Profil 34 war der Isocortex stark kolumnär aufgebaut mit einer sehr prominenten Lamina IIIc bestehend aus großen und lang gezogenen Pyramidenzellen. Die Rinden-Mark Grenze erschien unscharf. Hinter Profil 34 verringerte sich das kolumnär-streifige Erscheinungsbild des Kortex, die Zelldichte und -größe nahmen vor allem in Lamina IIIa und IIIb ab, die zellärmere Lamina Va wies vereinzelt größere Pyramidenzellen auf und die Rinden-Mark Grenze erschien relativ scharf. Der zytoarchitektonische Übergang bei Profil 34 entsprach der Grenze zwischen Area 1 und Area 2 (Abb. 10A). Tiefer im *Sulcus postcentralis*, hinter Profil 74, fand sich ein weiterer Abfall der Zelldichte und -größe, vor allem der Pyramidenzellen in Lamina IIIc, außerdem eine deutliche Verschmälerung der Laminae IV, V und VI. Der zytoarchitektonische Übergang bei Profil 74 entsprach der kaudalen Grenze der Area 2 zum posterior parietalen Kortex (PPC) (Abb. 10B).



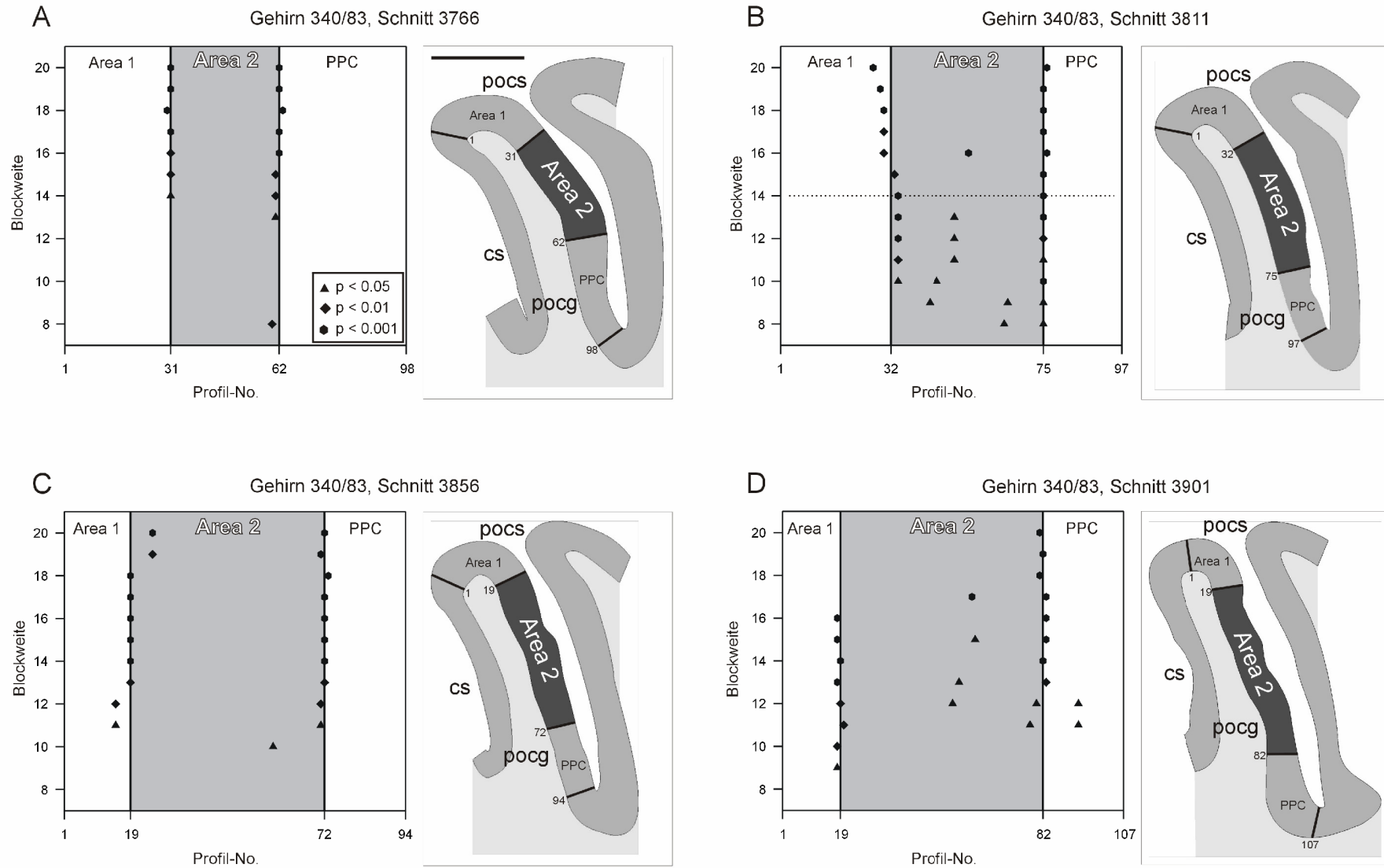
**Abbildung 9:** Automatisiertes Grenzfindungsverfahren. (A) Auf den zellgefärbten Schnitten wurde eine Region definiert (hier: schwarzer Rahmen) und in einen Computer eingelesen. (B) Aus dem Kortex des Gyrus postcentralis wurden transkortikale Dichteprofile senkrecht zur pialen Oberfläche extrahiert. (C) Der Grenzfindungsalgorithmus identifizierte diejenigen Profile, zwischen denen sich die statistisch stärksten Änderungen im laminären Muster aufweisen ließen (hier bei Profil-Nummer 34 und 75). Abkürzungen wie vorher definiert.

Für denselben Schnitt (Nr. 3811, Gehirn 340/83) ist in Abbildung 11B der Einfluss der Blockweite  $b$  auf die Position der signifikanten Maxima für die Profile 1 bis 97 (vgl. Abb. 9B) dargestellt (für  $b = 8$  bis  $b = 20$ , horizontale Linie bei  $b = 14$  entspricht Diagramm in Abb. 9C). Mit steigender Blockweite verbessert sich das Signal-zu-Rausch-Verhältnis, wobei gleichzeitig die räumliche Auflösung sinkt. Die Positionen der signifikanten Maxima und damit die Grenzen zwischen Area 1 und Area 2 bzw. Area 2 und PPC blieben jedoch sehr stabil (Abb. 11B).





**Abbildung 10: Zytoarchitektonische Grenzen.** (A) Am Übergang von Area 1 zu Area 2 verringert sich die Zelldichte vor allem in der oberen Lamina III und in Lamina V. Die Zellen erscheinen in Area 2 insgesamt kleiner und weniger kolumnär angeordnet. (B) Am Übergang zwischen Area 2 und dem posterior-parietalen Kortex (PPC, hier auf Höhe der Area 7) verringert sich wiederum die Zelldichte und Zellgröße. Die radiäre Streifung nimmt im PPC zu. Die isokortikalen Schichten sind mit römischen Buchstaben wiedergegeben. Der Maßstab in B entspricht 1mm.



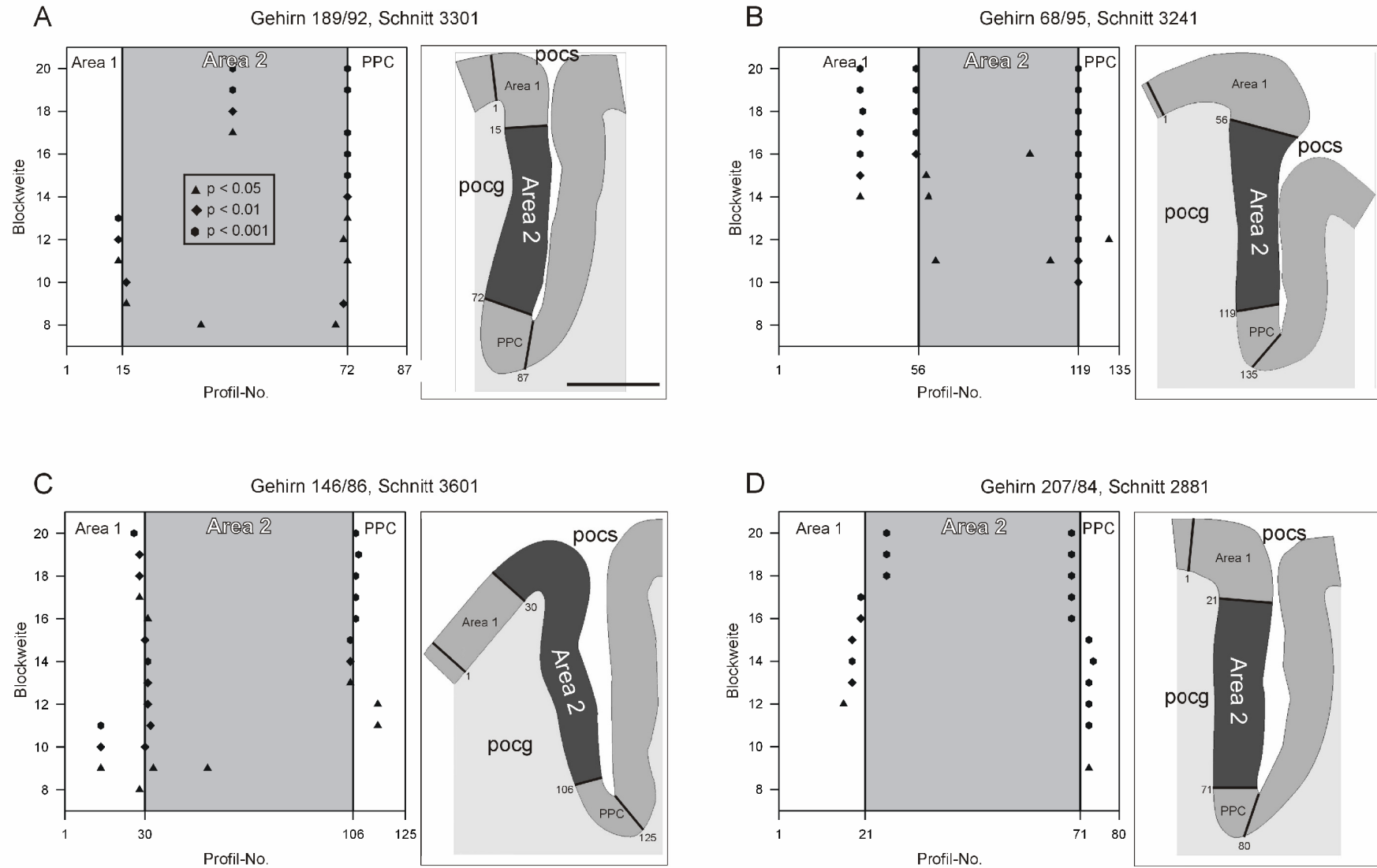
**Abbildung 11:** Serie benachbarter Schnitte (Abstand ca. 1 mm, mediolateral) aus dem Gehirn 340/83. Die Diagramme zeigen die Positionen der signifikanten Maxima (Abszisse) geplottet gegen verschiedene Blockweiten (Ordinate) der Schnitte 3766 (Talairach-Koordinate  $x = +28$  mm, A), 3811 ( $x = +29$  mm, B), 3856 ( $x = +30$  mm, C) und 3901 ( $x = +31$  mm, D). Die gestrichelte Linie in B entspricht der Blockweite dieses Schnittes in Abbildung 9. Die Ausdehnung von Area 1, Area 2 (dunkelgrau) und PPC sind sowohl in den Diagrammen, als auch in den nebenstehenden Zeichnungen angegeben. Der Maßstab in A entspricht 5 mm. Die Signifikanzniveaus sind in Form von Symbolen kodiert (siehe A). Abkürzungen wie vorher definiert.

Die signifikanten Grenzen von Schnitt 3811 (Gehirn 340/83) konnten an benachbarten Schnitten reproduziert werden (Abstand zwischen den Schnitten: ca. 1 mm; Abb. 11 A-D). Das Maximum (d.h. die Grenze zwischen Area 1 und Area 2) bei Profil 31 in Schnitt 3766 (Abb. 11A) lag nahe der kaudalen Kuppe des *Gyrus postcentralis* und entsprach den Maxima bei Profil 32 in Schnitt 3811 (Abb. 11B), bei Profil 19 in Schnitt 3856 (Abb. 11C) und bei Profil 19 in Schnitt 3901 (Abb. 11D). Ebenso ließ sich die kaudale Grenze der Area 2 in der Tiefe des *Sulcus postcentralis* über dieselbe Schnittserie reproduzieren. Das signifikante Maximum bei Profil 62 in Schnitt 3766 (Abb. 11A) entsprach den Maxima bei Profil 75 in Schnitt 3811 (Abb. 11B), bei Profil 72 in Schnitt 3856 (Abb. 11C) und bei Profil 82 in Schnitt 3901 (Abb. 11D).

### **3.1.3. Interindividuelle Variabilität der Grenzen von Area 2**

Abbildung 12 zeigt die topographische Variabilität der Grenzen von Area 2 über vier verschiedene Gehirne. Die gezeigten Schemazeichnungen entstammen Koronarschnitten vergleichbarer rostrokaudaler Positionen (Talairach-Koordinate ungefähr bei  $y = -29$  mm). Area 2 lag stets auf der kaudalen Wand des *Gyrus postcentralis*, ihre Grenzen wiesen jedoch deutliche interindividuelle Schwankungen auf. Die rostrale Grenze von Area 2 konnte sowohl im *Sulcus postcentralis* nahe der Kuppe des *Gyrus postcentralis* liegen (Abb. 12A, 12B, 12D) als auch auf der freien kortikalen Oberfläche des *Gyrus postcentralis* (Abb. 12C) gefunden werden. Eine ähnliche Variabilität zeigte die kaudale Grenze von Area 2. Sie fand sich sowohl direkt im Fundus des *Sulcus postcentralis* (Abb. 12A und C) als auch einige Millimeter höher im Sulcus (Abb. 12B und D, siehe auch Abb. 11A-D). Es gab also keine makroanatomischen Landmarken, die die rostrale bzw. kaudale Grenze von Area 2 zuverlässig anzeigten. Somit stellte die kaudale Wand des *Gyrus postcentralis* nur eine ungefähre Positionslokalisierung für Area 2 dar.

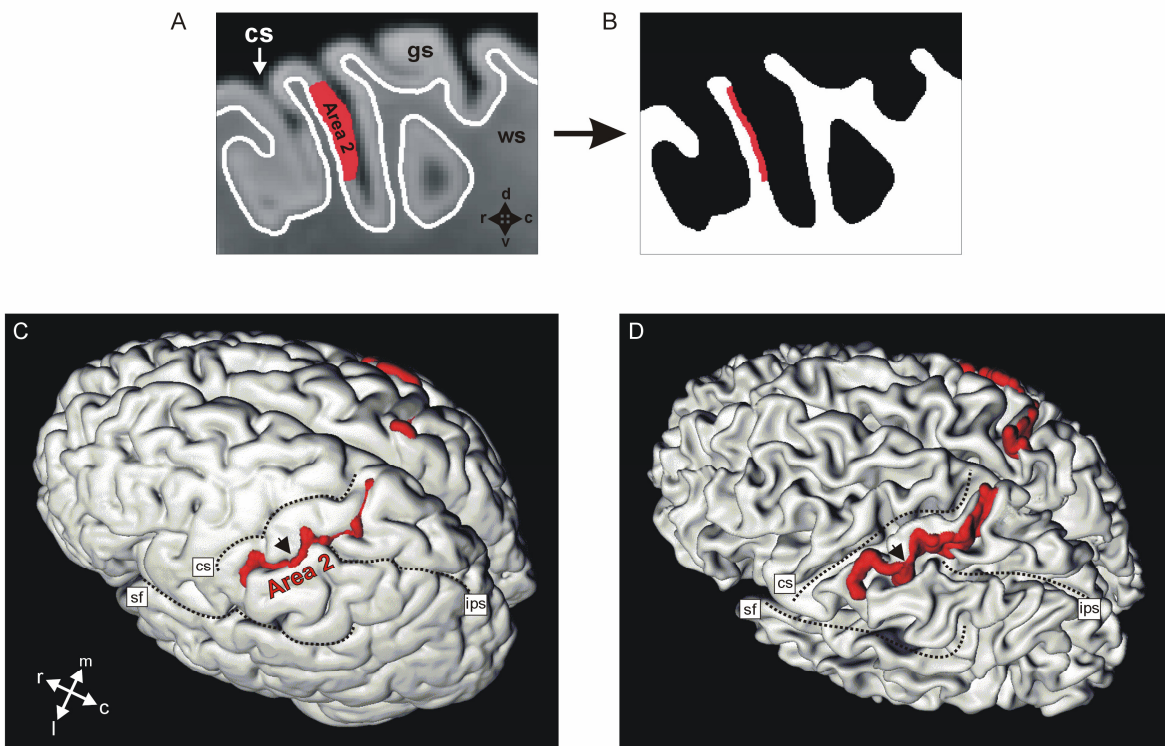
Abbildung 13 zeigt 3-D Rekonstruktionen des Gehirns 340/83. Die topographische Ausdehnung von Area 2 ist in Rot eingezeichnet (Abb. 13A-D). In Abbildung 13C ist das gesamte Gehirn rekonstruiert worden. Zur besseren Übersicht bezüglich der Tiefenausdehnung von Area 2 wurde eine zweite 3-D Rekonstruktion mit segmentiertem Kortex erstellt (Abb. 13D). Der Kortex wurde an der Rinden-Mark Grenze entfernt und die Ausdehnung der Area 2 auf die neu berechnete Oberfläche projiziert (Abb. 13). Die Rekonstruktionen zeigen



**Abbildung 12:** Serie koronarer Schnitte aus vier verschiedenen Gehirnen (Talairach-Schnittebene  $y = \text{ca. } -29 \text{ mm}$ ). Die Diagramme zeigen die Positionen der signifikanten Maxima (Abszisse) geplottet gegen verschiedene Blockweiten (Ordinate) der Schnitte 3301 (Gehirn 189/92, A), 3241 (Gehirn 68/95, B), 3601 (Gehirn 146/86, C) und 2881 (Gehirn 207/84, D). Die Ausdehnungen von Area 1, Area 2 (dunkelgrau) und PPC sind sowohl in den Diagrammen als auch in den nebenstehenden Zeichnungen angegeben. Der Maßstab in A entspricht 5 mm. Abkürzungen wie vorher definiert.

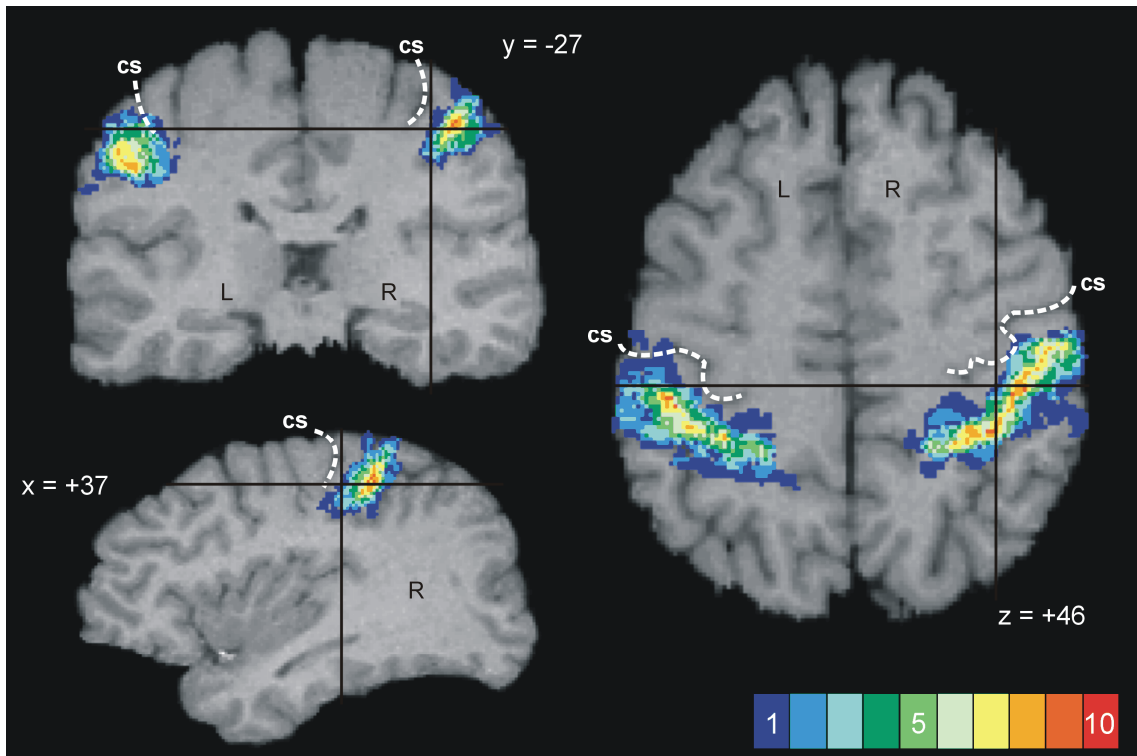


repräsentativ für alle untersuchten Gehirne, dass Area 2 weder im *Sulcus intraparietalis* noch auf dem mesialen Kortex zu finden war, selbst wenn der *Sulcus postcentralis* in den Interhemisphärenspalt mündete. Ähnliche Befunde wurden für das laterale Ende der Area 2 erhoben. Area 2 mündete nicht in die Tiefe der Sylvischen Fissur, selbst wenn eine Verbindung mit dem *Sulcus postcentralis* bestand, sondern endete zum Teil einige Millimeter vorher und blieb auf die dorsolaterale Konvexität begrenzt. In denjenigen Fällen, in denen der Verlauf des *Sulcus postcentralis* nicht kontinuierlich war, sondern durch gyrale Brücken in zwei oder mehr Segmente unterbrochen wurde (vgl. Tab. 7), überquerte Area 2 diese Brücken (siehe Pfeil in Abb. 12C und D).



**Abbildung 13:** Ausdehnung von Area 2. Dargestellt sind 3-D Rekonstruktionen des Gehirns 340/83. Zuerst wurde die Grenze zwischen grauer (gs) und weißer Substanz (ws) markiert (A). Anschließend wurde der Kortex absegmentiert und die Ausdehnung von Area 2 auf die unterliegende weiße Substanz projiziert (B). Die 3-D Rekonstruktionen der Datensätze aus A und B liefern zwei verschiedene Ansichten. C stellt die Rekonstruktion des Datensatzes aus A dar und zeigt die Aufsicht auf die kortikale Oberfläche mit der Ausdehnung von Area 2 (rot). Dagegen gibt D (Datensatz aus B) einen Einblick in die Tiefe der Sulci und zeigt somit die genaue Topographie von Area 2. Der Pfeil in C und D weist auf eine kortikale Brücke hin, die den *Sulcus postcentralis* in 2 Segmente unterteilt. Abkürzungen wie vorher definiert.

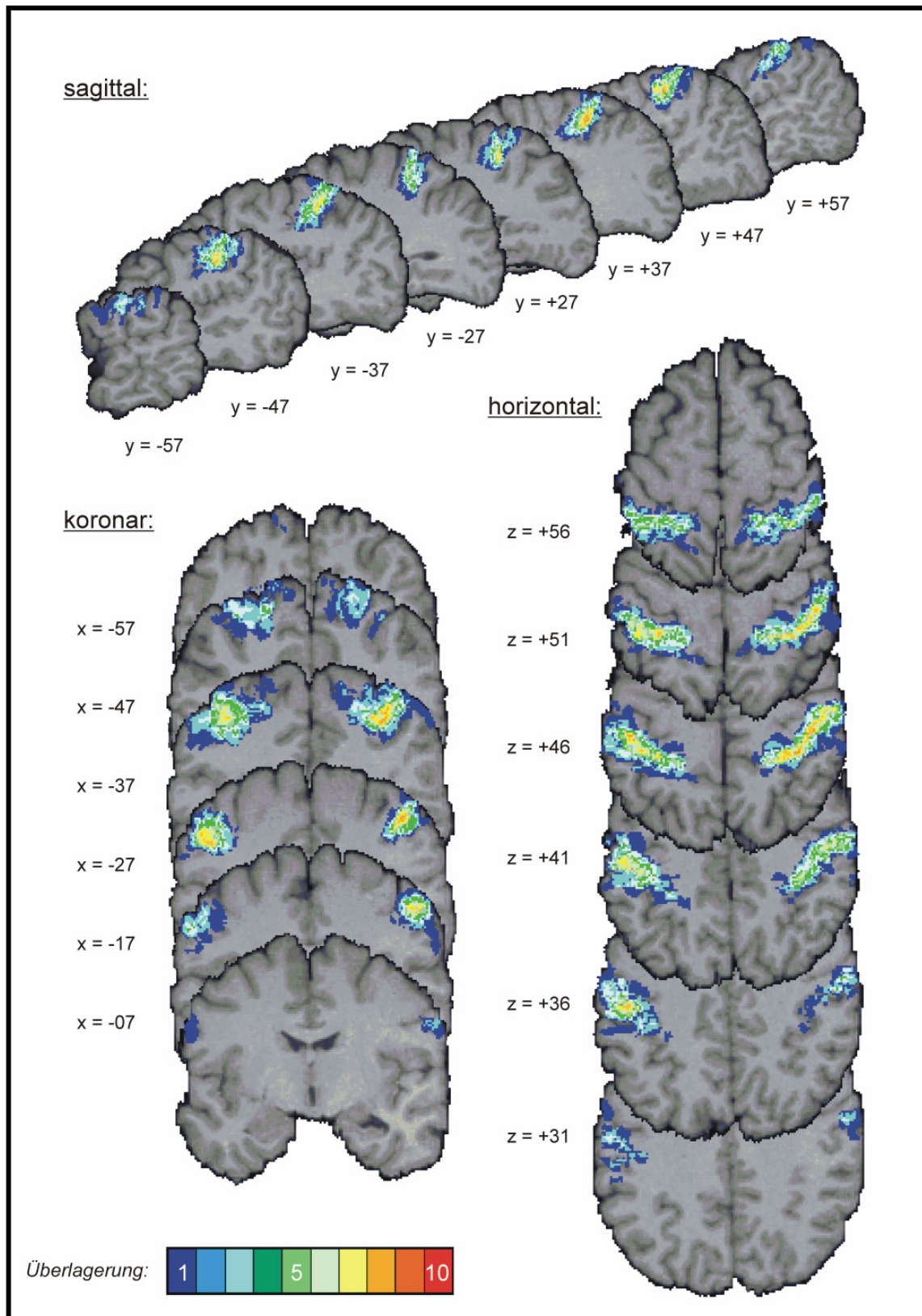




**Abbildung 14:** Wahrscheinlichkeitskarte von Area 2. Dargestellt sind sagittale, koronare und horizontale Anschnitte durch das Referenzgehirn an den Koordinaten  $x = +37$  mm,  $y = -27$  mm,  $z = +46$  mm (siehe Fadenkreuz). Die Überlagerung der Area 2 Repräsentationen in  $n$  Gehirnen ist in einer spektralen Sequenz von Blau ( $n = 1$ ) nach Rot ( $n = 10$ ) farbkodiert. Abkürzungen wie vorher definiert.

### 3.1.4. Räumliche Normalisierung und Wahrscheinlichkeitskarte von Area 2

Die Area 2-Grenzen der histologischen Präparate wurden auf die korrespondierenden digitalisierten Schnitte der jeweiligen Gehirne übertragen. Im nächsten Schritt erfolgte die Anpassung der einzelnen Gehirne an das Referenzgehirn der ECHBD, so dass makroanatomische Unterschiede eliminiert wurden. Abschließend wurden alle zehn normalisierte Einzelgehirne im Raum des Referenzgehirns überlagert, so dass eine Wahrscheinlichkeitskarte resultierte, die für jedes Voxel angibt, wie häufig Area 2 in diesem Voxel zu finden war (Abb. 14 und 15). Die Häufigkeit der Repräsentation von Area 2 wurde in einer spektralen Sequenz von Blau nach Rot farbkodiert, wobei Blau der Repräsentation von Area 2 in nur einem Gehirn (keine Überlappung) und Rot der Repräsentation (Überlappung) von Area 2 in allen zehn Gehirnen entsprach. Das Gesamtvolumen der Wahrscheinlichkeitskarte (d.h. Repräsentation von Area 2 in  $\geq 1$  von 10 Gehirnen) betrug  $20.018 \text{ mm}^3$  für die linke Hemisphäre,  $18.311 \text{ mm}^3$  für die rechte Hemisphäre und  $38.329 \text{ mm}^3$  für beide Hemisphären. Die Talairach-Koordinaten für die Gesamtausdehnung der



**Abbildung 15:** Wahrscheinlichkeitskarte von Area 2, mehrere Ebenen.

Wahrscheinlichkeitskarte auf der linken Hemisphäre waren:  $x_{\text{medial}} = -6$  mm,  $x_{\text{lateral}} = -62$  mm,  $y_{\text{rostral}} = 0$  mm,  $y_{\text{kaudal}} = -59$  mm,  $z_{\text{dorsal}} = +69$  mm,  $z_{\text{ventral}} = +22$  mm. Für die rechte Hemisphäre:  $x_{\text{medial}} = +6$  mm,  $x_{\text{lateral}} = +63$  mm,  $y_{\text{rostral}} = +1$  mm,  $y_{\text{kaudal}} = -56$  mm,  $z_{\text{dorsal}} = +71$  mm,  $z_{\text{ventral}} = +20$  mm. Dabei gilt zu beachten, dass die jeweiligen Koordinaten die äußeren Begrenzungen von Area 2 darstellen, was aber nicht dem Durchmesser dieses Areals entspricht. Die Karte zeigte insgesamt eine ausgesprochen starke interindividuelle Variabilität für die rostrokaudale und mediolaterale Ausdehnung von Area 2 (Abb. 14 und 15), wie bereits oben in den Einzelschnitten aus verschiedenen Gehirnen ersichtlich (siehe Abb. 11 und 12). Es zeichnete sich jedoch ein deutlicher Focus ab, in dem  $\geq 50\%$  der Area 2-Repräsentationen zu finden war und der sich auf die kaudale Wand des *Gyrus postcentralis* projizierte. Das Volumen dieser 50%-Wahrscheinlichkeit betrug  $2.327 \text{ mm}^3$  (links),  $2.483 \text{ mm}^3$  (rechts), und  $4.810 \text{ mm}^3$  (links + rechts). Die Talairach-Koordinaten ihrer Ausdehnung in allen drei Raumachsen betragen für die linke Hemisphäre:  $x_{\text{medial}} = -16$  mm,  $x_{\text{lateral}} = -54$  mm,  $y_{\text{rostral}} = -19$  mm,  $y_{\text{kaudal}} = -46$  mm,  $z_{\text{dorsal}} = +61$  mm,  $z_{\text{ventral}} = +33$  mm. Für die rechte Hemisphäre:  $x_{\text{medial}} = +17$  mm,  $x_{\text{lateral}} = +57$  mm,  $y_{\text{rostral}} = -14$  mm,  $y_{\text{kaudal}} = -45$  mm,  $z_{\text{dorsal}} = +58$  mm,  $z_{\text{ventral}} = +38$  mm.

## **3.2. Experiment II: Rezeptorautoradiographie**

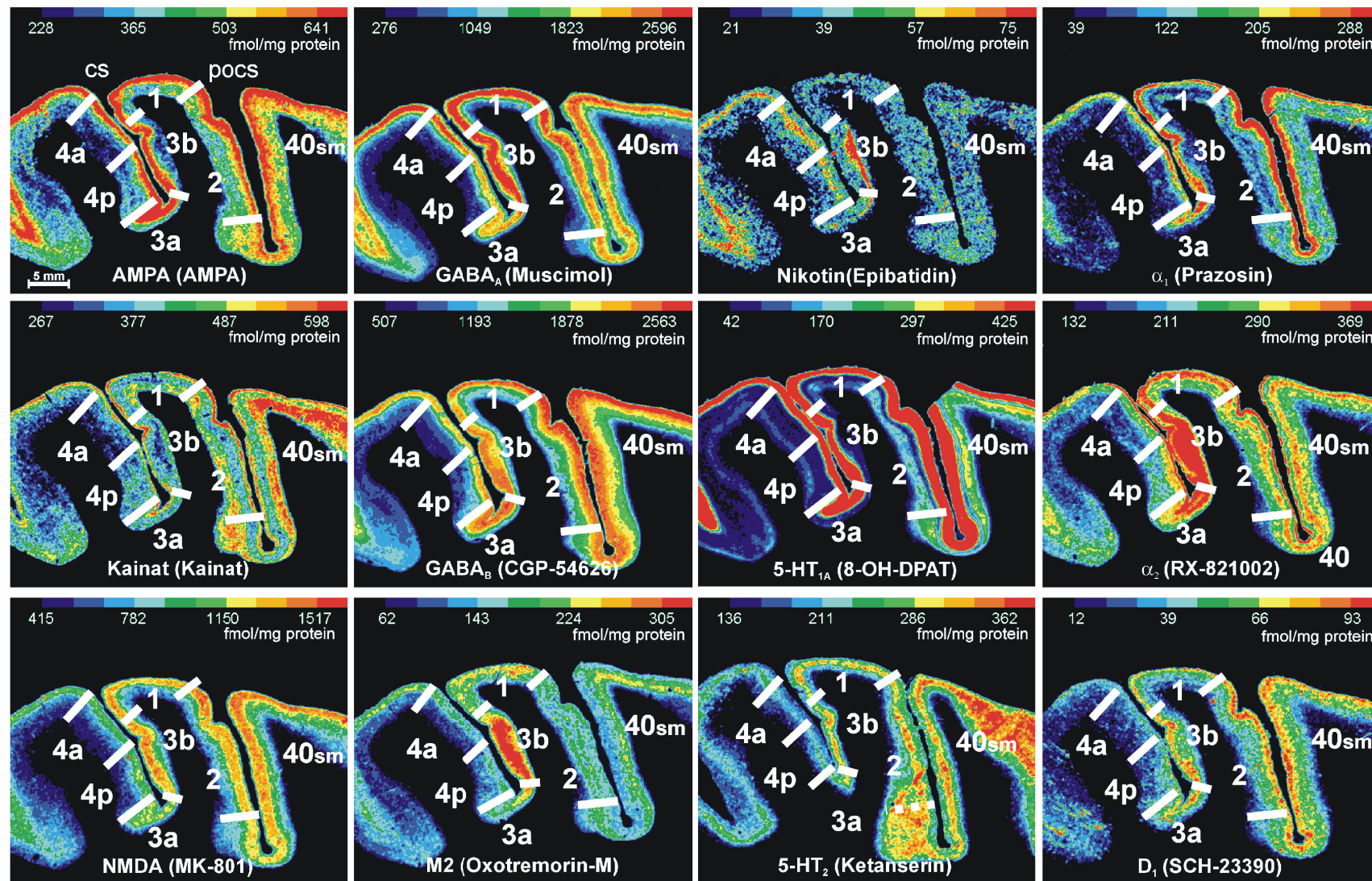
### **3.2.1. Rezeptorbindungsstellen in der Regio pericentralis**

Abbildung 16 zeigt die Verteilung aller 12 untersuchten Rezeptorbindungsstellen auf einem koronaren Anschnitt der Zentralregion des Gehirns HG 04/00. Dargestellt sind die linearisierten und Kontrast-verstärkten Autoradiogramme. *Sulcus centralis* (cs) und *Sulcus postcentralis* (pocs) sind auf Höhe des unteren Parietalläppchens angeschnitten. An einem benachbarten zellgefärbten Schnitt wurde der Kortex auf Grund zytoarchitektonischer Kriterien in verschiedene Areale (4a, 4p, 3a, 3b, 1, 2 und 40sm) parzelliert. Die identifizierten Grenzen wurden auf die Autoradiogramme übertragen (siehe weiße Linien in Abb. 16).

Auf den Autoradiogrammen fand sich entlang der zytoarchitektonisch definierten Grenzen Veränderungen im Verteilungsmuster bzw. in der Rezeptorkonzentration, die je nach Ligand und Areal unterschiedlich stark ausgeprägt waren. Da es sich bei den Autoradiogrammen jeweils um benachbarte Schnitte handelte, konnten die zytoarchitektonisch gefundenen Grenzen um ein bis zwei Millimeter schwanken. Auch zeigte nicht jeder Ligand jede Grenze. Die absoluten Rezeptorkonzentrationen schwankten erheblich zwischen den einzelnen Rezeptorsystemen; so fanden sich die niedrigsten Werte für nikotinisch-cholinerge Rezeptoren (mittlere kortikale Konzentrationen zwischen 30 und 70 fmol/mg Protein), die höchsten Dichten wurden für den GABA<sub>B</sub>-Rezeptor gemessen (mittlere kortikale Konzentration zwischen 1.000 und 3.500 fmol/mg Protein). Das laminäre Verteilungsmuster der meisten Rezeptoren (AMPA, NMDA, GABA<sub>A</sub>, GABA<sub>B</sub>, 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, M2, alpha-1, alpha-2, D1) zeigte eine stärkere Dichtegewichtung in den supragranulären Schichten (Laminae I, II, III). Einige Rezeptoren (Kainat, alpha-1, alpha-2, 5-HT<sub>1A</sub>) waren eher bistratär verteilt, d.h. die Dichte der Rezeptorbindungsstellen nahm in den mittleren Schichten geringere Werte an als in der innersten bzw. äußersten Schicht. Im Anhang dieser Arbeit findet sich, nach Gehirnen getrennt, eine Auflistung aller Messwerte.

An der Grenze zwischen Area 4a und 4p ließ sich bei den meisten Rezeptorsystemen ein Anstieg der mittleren Konzentration vor allem der





**Abbildung 16:** Rezeptorverteilung im sensomotorischen Kortex. Dargestellt sind die kontrastverstärkten und farbkodierten Autoradiogramme aller 12 untersuchten Bindungsstellen für eine Schnittebene (koronar) aus dem Gehirn HG 04/00. In den Klammern sind die jeweiligen Liganden aufgeführt. Die Ligandenkonzentrationen in fmol/mg Protein sind in einer spektralen Sequenz von Violett nach Rot kodiert (siehe Farbbalken). Die Grenzen der Areale sind eingezeichnet. Die Schnittebene umfasst den Gyrus pre- und postcentralis auf Höhe des Lobulus parietalis inferior (Gyrus supramarginalis).

unteren kortikalen Schichten (Laminae V und VI; Lamina IV fehlt im motorischen Kortex) in Area 4p verzeichnen.

Weiter in der Tiefe des *Sulcus centralis* in der Nähe des Fundus wurde ein erneuter Anstieg der mittleren Rezeptordichte für alle Rezeptorsysteme gemessen, was der Grenze zwischen dem motorischen Kortex (Area 4p) und somatosensorischen Kortex (Area 3a) entsprach.

In der Hinterwand des *Sulcus centralis* befand sich die Grenze zwischen Area 3a und 3b. In Area 3b ließ sich ein plötzlicher Anstieg der Rezeptordichten - vor allem der supragranulären Schichten - von GABA<sub>A</sub>, M2, nikotinischen und alpha-2-Rezeptoren verzeichnen, hingegen nahmen die mittlere Dichten von AMPA, Kainat, 5-HT<sub>1A</sub> und alpha-1-Rezeptoren ab.

An der Grenze zwischen Area 3b und Area 1 stiegen die mittleren Rezeptorkonzentrationen für AMPA, Kainat, 5-HT<sub>1A</sub> und alpha-1 wieder an, während dessen ein Abfall besonders der infragranulären Schichten für M2, nikotinische, alpha-2 und D1-Rezeptoren beobachtet werden konnte.

Die Grenze zwischen Area 1 und Area 2 wurde in der Vorderwand des *Sulcus postcentralis* in der Nähe der Gyriusuppe gefunden. An dieser Stelle konnte man einen Anstieg der Konzentrationen von 5-HT<sub>1A</sub>, alpha-1, NMDA und D1-Rezeptoren beobachten (vor allem in Laminae IV, V und VI), wohingegen die Konzentrationen von GABA<sub>A</sub>, M2 und alpha-2-Rezeptoren in Area 2 abfielen.

Die Grenze zwischen dem somatosensorischen Kortex (Area 2) und dem multimodalen posterior-parietalen Kortex (Area 40) wurde in der Zytoarchitektur im Fundus des *Sulcus postcentralis* lokalisiert. Auf den Autoradiogrammen fand sich dort ein Anstieg der mittleren Rezeptordichten für AMPA, 5-HT<sub>1A</sub>, GABA<sub>B</sub>, M2 und alpha-1 Rezeptoren, welcher auf höhere Konzentrationen vor allem in den unteren kortikalen Schichten zurückzuführen war. Die Rezeptordichte von Area 40 wurde jedoch in allen untersuchten Gehirnen auf der Kuppe des *Gyrus supramarginalis* (Area 40sm) gemessen, um zu gewährleisten, dass ein gewisser „Sicherheitsabstand“ für die Messfelder von Area 2 und Area 40 bestand. Dies war notwendig, da zum einen beide Areale eine ähnliche Rezeptorarchitektur besaßen, zum anderen Area 40sm als Referenzareal für den posterior-parietalen Kortex dienen und somit eindeutig außerhalb des somatosensorischen Kortex liegen sollte.

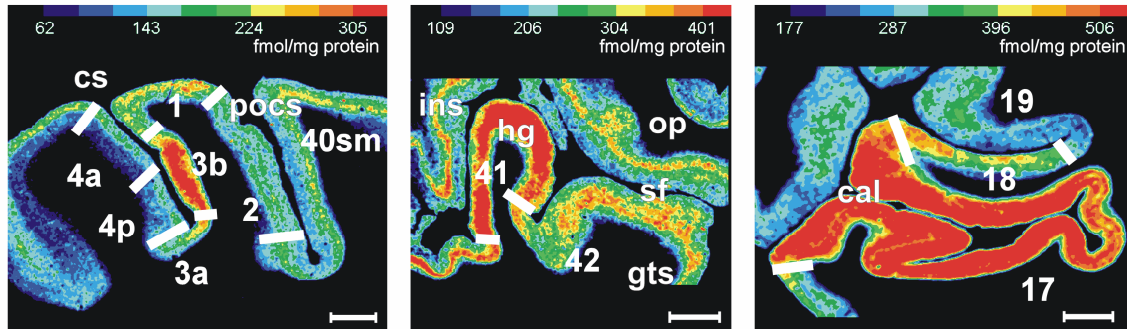
Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die zytoarchitektonische Heterogenität der Zentral- und Postzentralregion gleichermaßen in der Rezeptorarchitektonik wiedergefunden wurde. Die rezeptorarchitektonischen Grenzen von Area 2 fanden sich an vergleichbaren Stellen, wie im ersten Teil dieser Arbeit für die Zytoarchitektonik von Area 2 beschrieben. Ihre kaudale Grenze zum posterior-parietalen Kortex (Area 40) war jedoch deutlich subtiler als ihre rostrale Grenze (zu Area 1). Wie Area 40, zeichnete sich Area 2 durch niedrige Dichten für M2, alpha-2 und nikotinische Rezeptoren und höhere Dichten für 5-HT<sub>1A</sub>, alpha-1, AMPA und Kainat-Rezeptoren aus. Auch statistisch zeigte sich, dass sich über die Stichprobe hinweg das Rezeptormuster von Area 2 signifikant von dem der anderen drei somatosensorischen Areale unterschied (vor allem für NMDA, M2, alpha-1, und 5-HT<sub>1A</sub>;  $P < 0,05$ ). Dagegen unterschied sich Area 2 von Area 40sm statistisch lediglich bei den GABA<sub>B</sub> und M2 Rezeptoren ( $P < 0,05$ ).

Das Rezeptorverteilungsmuster der somatosensorischen Areale wurde mit anderen sensorischen Systemen verglichen, um Gemeinsamkeiten aufzudecken und um die Rezeptorarchitektonik von Area 2 im Kontext kortikaler Informationsverarbeitung zu evaluieren (Tabellen 8 und 9). In den Abbildungen 17, 18 und 19 lassen sich die Rezeptorverteilungen der Zentralregion (links), des *planum temporale* (Mitte) und des visuellen Kortex (rechts) miteinander vergleichen. Zur besseren Vergleichbarkeit sind die Autoradiogramme nach Liganden getrennt aufgeführt. Die Daten aus der Zentralregion sind im vorherigen Abschnitt beschrieben worden, werden aber aus Gründen der Übersichtlichkeit nochmals in den Abbildungen 17-19 aufgeführt.

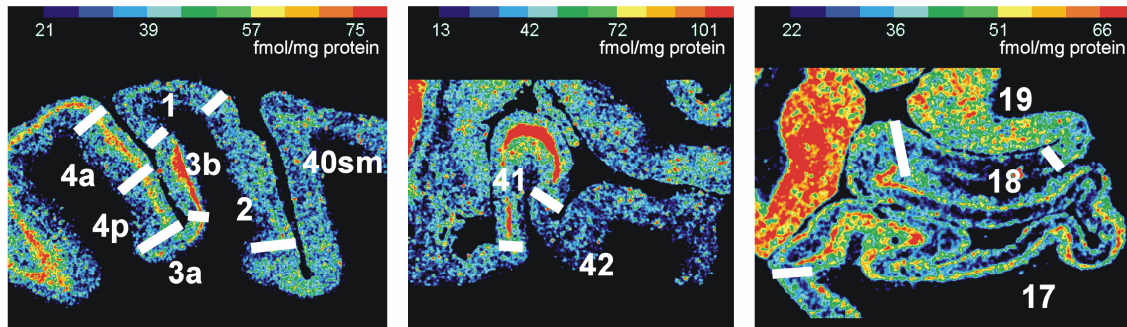
Auf den koronaren Autoradiogrammen des *planum temporale* wurden neben dem *Gyrus temporalis transversus* (Heschl Gyrus, hg) noch Teile der Inselrinde (ins), des parietalen Operculum (po) und des *Gyrus temporalis superior* (gts) angeschnitten (Abb. 17, Mitte). Die histologisch identifizierten Areale 41 und 42 des akustischen Kortex wurden wiederum mit weißen Linien markiert. Das akustische Primärareal 41 fand sich auf der Kuppe des Heschl Gyrus. Dort wurden hohe Konzentrationen für GABA<sub>A</sub>, M2, 5-HT<sub>2</sub>, nikotinische und alpha-2-Rezeptoren gemessen, welche in Area 42, dem sekundär akustischen Kortex, niedrigere Konzentrationen aufwiesen. Rezeptoren, die in



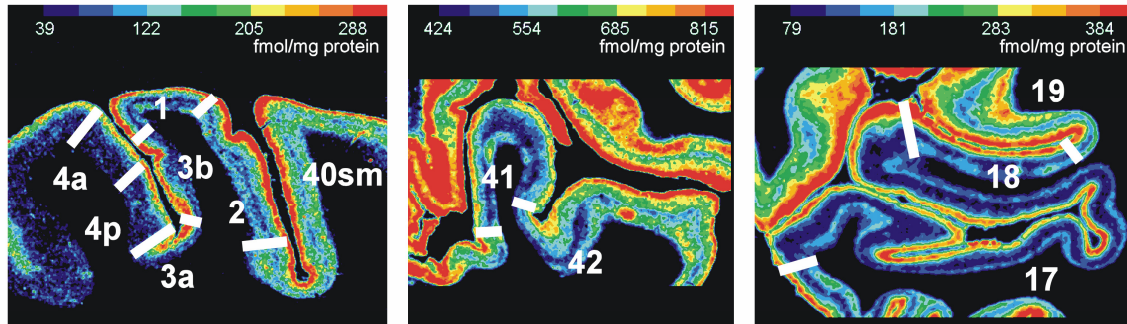
[<sup>3</sup>H]Oxotremorin-M (muskarinerge M2-Rezeptoren)



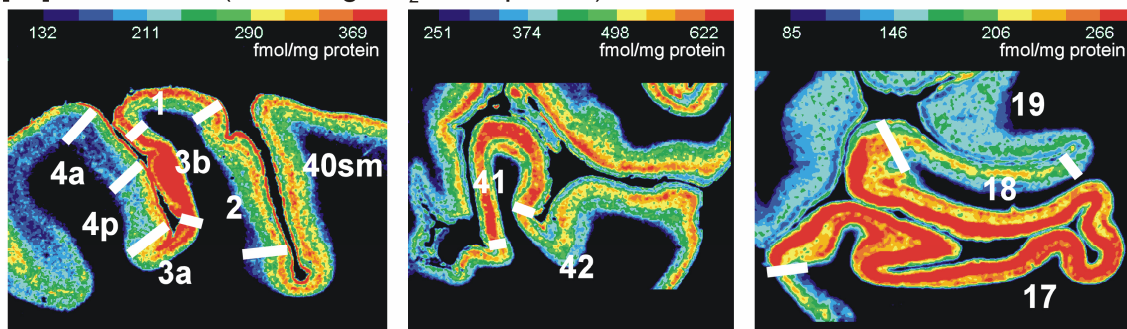
[<sup>3</sup>H]Epibatidin (Nikotinerge Rezeptoren)



[<sup>3</sup>H]Prazosin (adrenerge  $\alpha_1$ -Rezeptoren)

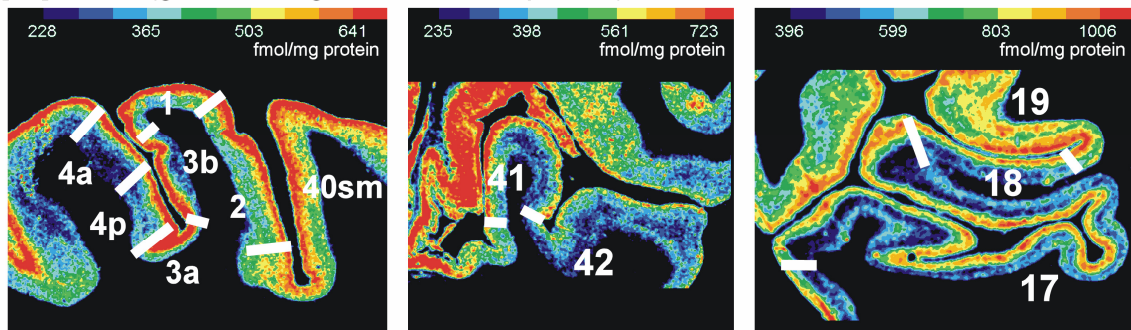
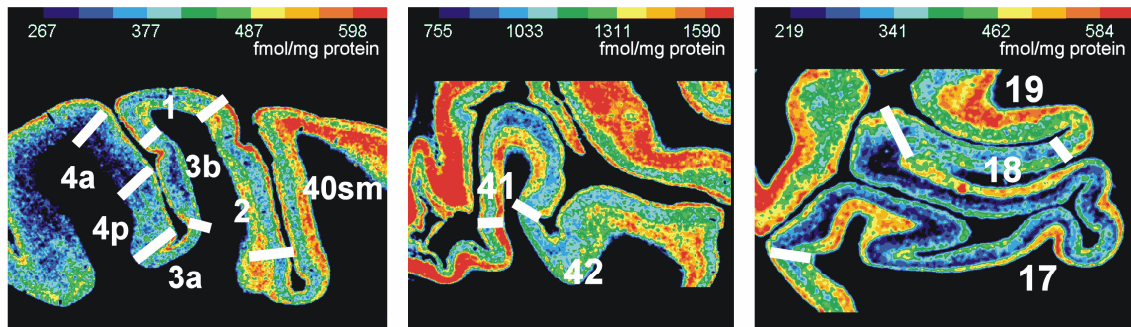
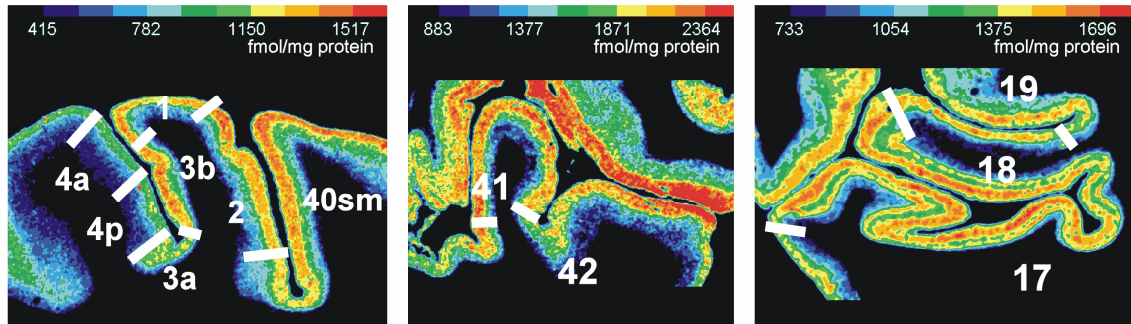
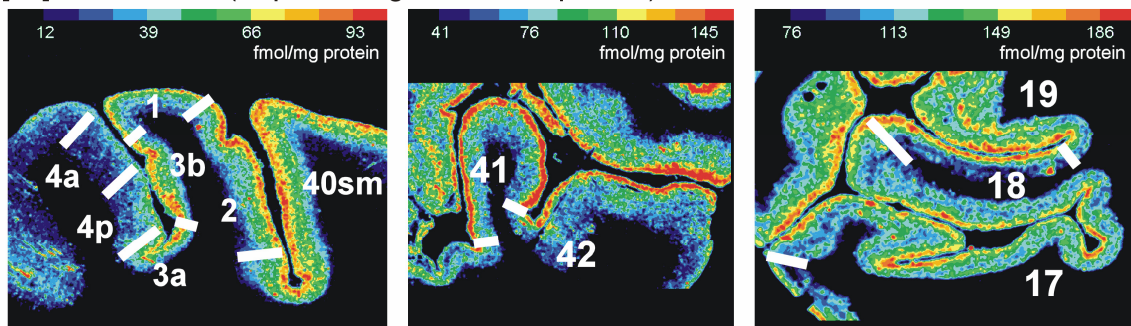


[<sup>3</sup>H]RX-821002 (adrenerge  $\alpha_2$ -Rezeptoren)

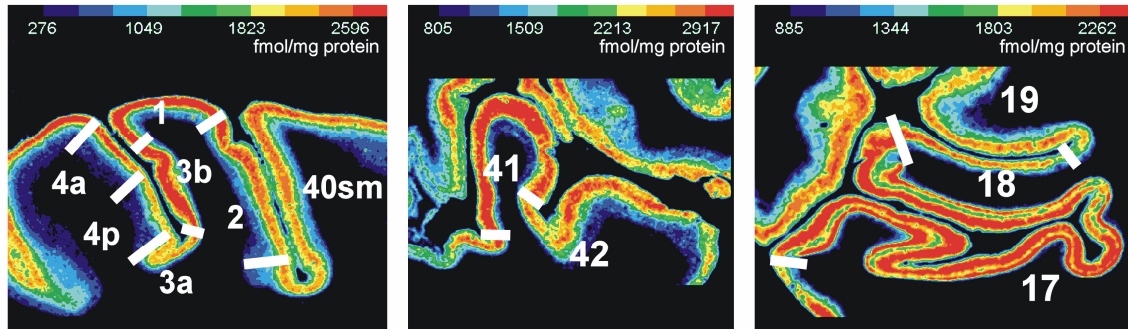
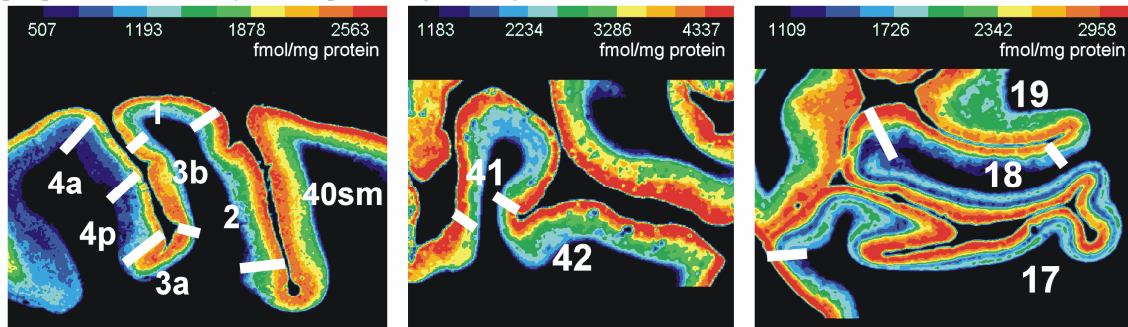
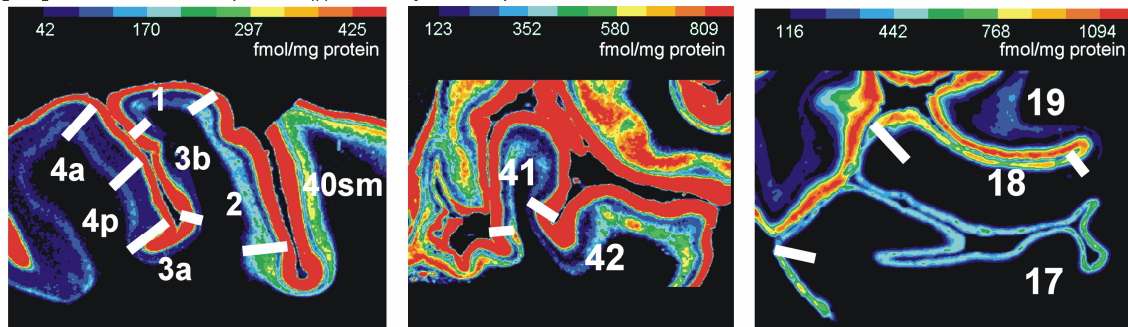
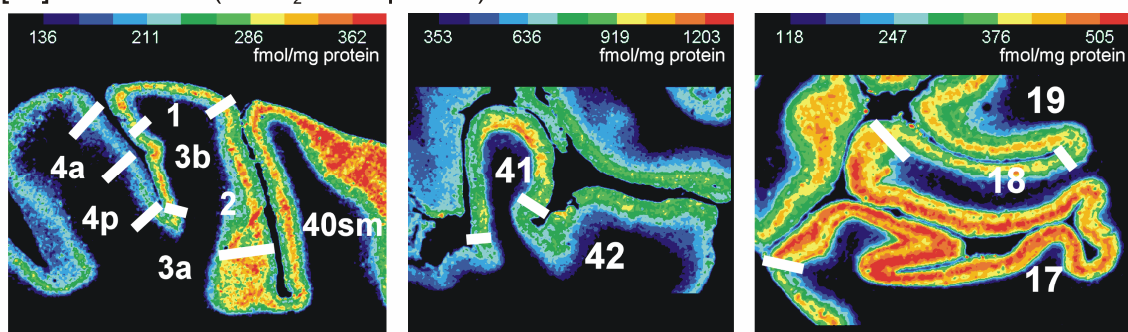


**Abbildung 17:** Rezeptorverteilung verschiedener Regionen des Kortex, Teil 1. Für jeden Liganden sind die zugehörigen Autoradiogramme drei verschiedener Hirnregionen dargestellt. Links ist ein Anschnitt durch den sensomotorischen Kortex (Gehirn HG 04/00, wie in Abb. 16), in der Mitte ein Anschnitt durch den akustischen Kortex auf Höhe des Gyrus temporalis transversus Heschl (Gehirn HX), und rechts ein Anschnitt durch den visuellen Kortex auf Höhe des Sulcus calcarinus (Gehirn HG 05/00) abgebildet. Die Grenzen zwischen den Arealen sind mit weißen Linien markiert. Der Maßstab in den Oxotremorin-M Autoradiogrammen entspricht 5 mm. cal, Sulcus calcarinus; gts, Gyrus temporalis superior; he, Heschl Gyrus; ins, Inselrinde; op, Operculum parietale; sf, Fissura Sylvii. Ansonsten Abkürzungen wie vorher definiert.



[<sup>3</sup>H]AMPA (glutamaterge AMPA-Rezeptoren)[<sup>3</sup>H]Kainat (glutamaterge Kainat-Rezeptoren)[<sup>3</sup>H]MK-801 (glutamaterge NMDA-Rezeptoren)[<sup>3</sup>H]SCH-23390 (dopaminerge D1-Rezeptoren)

**Abbildung 18:** Rezeptorverteilung verschiedener Regionen des Kortex, Fortsetzung (Teil 2). Gleiche Ebenen und gleicher Maßstab wie in Abb. 17.

[<sup>3</sup>H]Muscimol (GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren)[<sup>3</sup>H]CGP-54626 (GABA<sub>B</sub>-Rezeptoren)[<sup>3</sup>H]8-OH-DPAT (5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren)[<sup>3</sup>H]Ketanserin (5-HT<sub>2</sub>-Rezeptoren)

**Abbildung 19:** Rezeptorverteilung verschiedener Regionen des Cortex, Fortsetzung (Teil 3). Außer für den akustischen Cortex bei CGP-54626 und für den sensorischen Cortex bei Ketanserin gleiche Ebenen und gleicher Maßstab wie in Abb. 17. Die Schnittebene der abweichenden Schnitte befindet sich wenige Millimeter entfernt von der der anderen Autoradiogramme.

Area 42 eine höhere Dichte aufwiesen als in Area 41, waren GABA<sub>B</sub>, 5-HT<sub>1A</sub> und alpha-1 Rezeptoren. Die meisten Dichteänderungen bezogen sich auf den gesamten Kortex mit Betonung der oberen kortikalen Schichten, lediglich für alpha-1, Kainat und 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren zeigten sich auch deutliche Anstiege in den infragranulären Schichten. Medial der Area 41 befindet sich die *Area parainsularis* (Brodmann Area 52), die jedoch für die vorliegende Arbeit nicht von Interesse war.

Der visuelle Kortex war durch Anschnitte durch den *Sulcus calcarinus* (cal) im mesialen okzipitalen Kortex repräsentiert (Abb. 17, rechts). Die zytoarchitektonischen Grenzen der Areale 17, 18 und 19 konnten eindeutig auf den entsprechenden Autoradiogrammen wiedergefunden werden. Das visuelle Primärareal Area 17 befand sich im gesamten Sulcus calcarinus. Die Grenzen dieses Areals lagen auf den abgebildeten Autoradiogrammen extrasulkal, blieben aber in den anderen untersuchten Gehirnen und Schnittebenen teilweise auf den *Sulcus calcarinus* beschränkt. Die charakteristische Erscheinungsweise von Area 17 auf zellgefärbten oder markscheidengefärbten Schnitten in Form des Gennari Streifen (welcher der Sublamina IVb entspricht) ist auch auf den meisten Autoradiogrammen wiederzufinden. Dieses Areal zeichnete sich durch hohe Konzentrationen von GABA<sub>A</sub>, M2 und alpha-2 Rezeptoren aus, die über Area 18 zu Area 19 hin systematisch abfielen. Diese Änderungen bezogen sich meist auf die infragranulären Schichten. Umgekehrt zeichneten sich GABA<sub>B</sub>, AMPA, Kainat und 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren durch höhere Dichten in Area 19 und intermediäre Dichten in Area 18 aus. Wie auf den Abbildungen und anhand der gemessenen Rezeptorkonzentrationen (Tabelle 8) zu sehen ist, war auch die Grenze zwischen Area 18 und Area 19 gut identifizierbar. Lediglich 5-HT<sub>2</sub>, NMDA und GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren zeigten nur geringe Konzentrationsunterschiede zwischen Area 18 und 19.

Wenn man die Veränderungen der Rezeptordichten zwischen den Arealen über die funktionellen (i.e. visuell, taktil, akustisch) Systeme hinweg verglich, fielen deutliche Gemeinsamkeiten auf. Die sensorischen Primärareale 3b (taktil), 41 (akustisch) und 17 (visuell) unterschieden sich in der multivariaten Analyse (MANOVA) hoch signifikant von den anderen Arealen ( $P < 0,001$ ) und zeichneten sich in der ANOVA vor allem durch signifikant höhere Konzentrationen ( $P < 0,05$ ) von M2, alpha-2 und Dopamin-Rezeptoren aus

(Abb. 17 und 19). Der nikotinsche Acetylcholin-Rezeptor wies in allen drei Arealen einen Streifen signifikant ( $P < 0,05$ ) erhöhter Rezeptordichte in tieferen Schichten des Kortex auf (Abb. 17). Die Überlagerung mit den zellgefärbten Schnitten zeigte, dass dieser Streifen in der inneren Körnerschicht, also in Lamina IV lag. Dieser Streifen war nicht in den anderen Arealen zu identifizieren. Lediglich die beiden motorischen (Primär-) Areale zeigten einen ähnlichen Streifen im oberen Bereich von Lamina III. Weiterhin fielen die Rezeptordichten von M2,  $\alpha_2$  und  $GABA_A$  signifikant ( $P < 0,05$ ) auf niedrigere Werte ab, je höher das jeweilige Areal in der kortikalen Hierarchie angesiedelt war (vgl. z.B. Area 17, Area 18, Area 19). Ein entgegen gesetztes Bild bot sich für AMPA,  $\alpha_1$  und  $5-HT_{1A}$ -Rezeptoren (Abb. 17-19). Sie wiesen niedrigere Dichten in den Primärarealen auf und höhere Werte in Arealen höherer Hierarchie ( $P < 0,05$ ). Im Hinblick auf den somatosensorischen Kortex lässt sich folgern, dass Area 2 eher die Rezeptorkonfiguration eines Areals höherer Ordnung („higher order area“, z.B. Area 40sm, vgl. Abb. 16-19) aufwies und sich dadurch deutlich von den somatosensorischen Arealen 3a, 3b und 1 unterschied ( $P < 0,05$ ).

	AMPA	KAINAT	NMDA	$GABA_A$	$GABA_B$	M2	Nic	$\alpha_1$	$\alpha_2$	$5-HT_{1A}$	$5-HT_2$	D1
Area 4a	340,99	450,87	789,36	1017,41	1441,80	130,27	38,71	268,16	136,88	258,73	264,16	44,36
Area 4p	387,92	527,92	909,36	1254,50	1754,97	150,27	43,64	306,32	191,77	434,03	313,03	53,46
Area 3a	427,14	582,06	1085,58	1625,45	1993,19	217,88	48,72	336,56	237,80	545,23	380,82	64,99
Area 3b	344,95	581,80	1102,02	1726,46	2001,29	309,34	47,49	290,83	291,92	381,06	424,87	72,06
Area 1	411,01	607,03	1024,30	1547,66	1988,93	203,52	30,13	337,08	211,47	442,03	367,69	63,89
Area 2	477,87	636,72	1238,06	1680,62	2311,88	164,28	34,40	387,07	233,98	701,82	419,38	78,27
Area 40sm	538,62	646,26	1343,47	1566,71	2722,02	213,00	22,58	384,26	200,12	645,64	440,06	77,50
Area 41	439,38	631,47	1290,48	1825,00	2190,48	310,63	49,22	239,93	287,47	539,01	410,22	74,36
Area 42	450,73	673,77	1271,94	1600,93	2473,23	197,57	34,52	303,88	229,24	614,77	391,54	70,59
Area 17	474,22	359,71	1335,93	2374,14	2021,47	417,88	37,72	232,93	280,36	195,94	400,16	96,09
Area 18	504,35	380,63	1199,61	1979,59	2080,24	278,39	35,90	294,10	162,61	311,47	369,89	91,14
Area 19m	532,55	414,11	1190,54	1906,30	2106,70	231,88	41,99	303,04	138,26	385,09	352,83	90,72

**Tabelle 8:** Mittelwerte ( $n = 5$ ) der Rezeptordichten gemessen über alle kortikalen Schichten. Die Areale sind nach funktionellen Systemen getrennt aufgelistet (motorisch, somatosensorisch, akustisch, visuell). Angaben in fmol/mg Protein.

### 3.2.2. Rezeptor-Fingerprints

Für jedes der 12 untersuchten Areale wurden – basierend auf den Gruppendaten – die mittleren Rezeptorkonzentrationen in einem Polarkoordinatensystem aufgetragen. Wie oben beschrieben (siehe Material und Methoden) wurden dafür die Z-standardisierten Konzentrationen verwendet (Tabelle 9). Dabei entsprach der Wert „0“ definitionsgemäß dem Mittelwert, der

Wert „1“ der Abweichung um eine Standardabweichung vom Mittelwert (bzw. der Wert „2“ der zweifachen Standardabweichung). Da bei der Z-Transformation die Standardabweichung im Nenner berücksichtigt wurde, spiegeln die Daten auch die Streuung der Werte wider, d.h. Messwerte mit hoher Standardabweichung wurden in Werte um null transformiert.

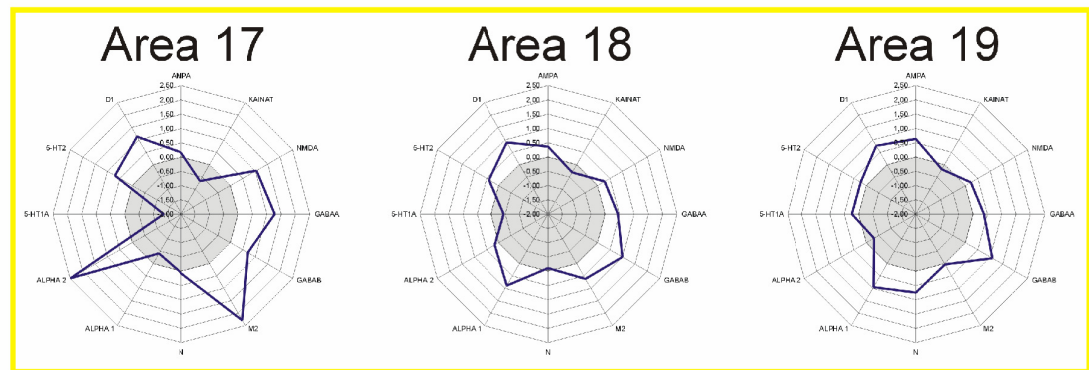
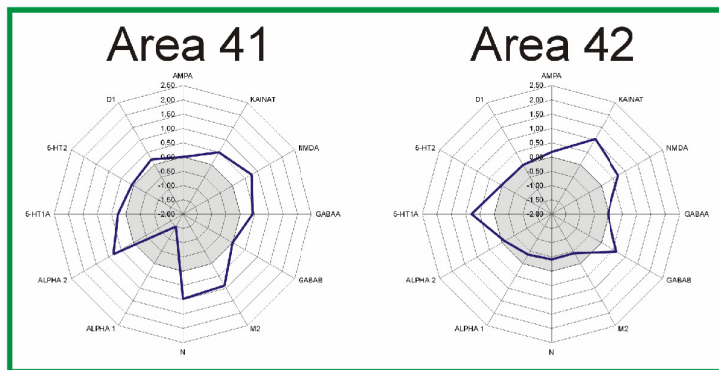
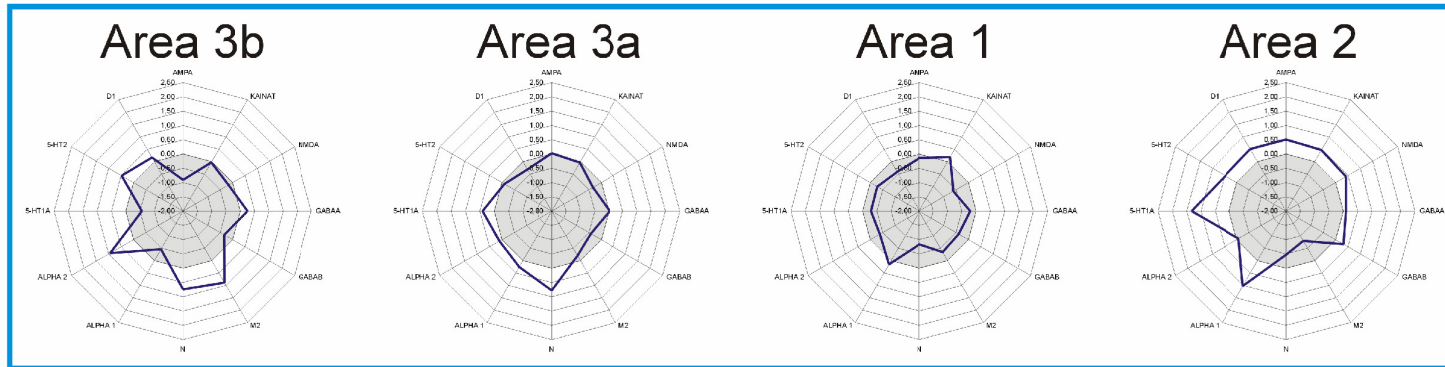
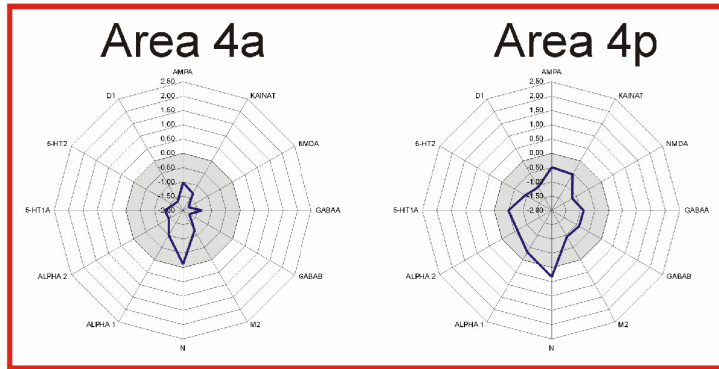
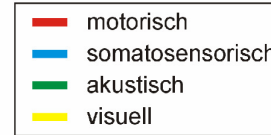
Abbildung 20 zeigt eine Synopsis aller untersuchten Areale und Rezeptorkonzentrationen in Form zyklischer Diagramme. Zur besseren Übersichtlichkeit wurde der Bereich kleiner 0 (also „unterdurchschnittliche“ Messwerte) mit einem grauen Hintergrund unterlegt. Die Form der in einem Polarkoordinatensystem dargestellten Rezeptorkonzentrationen ergab für jedes der dargestellten Areale ein typisches und einzigartiges Muster, welches als „receptor fingerprint“ („Rezeptor-Fingerabdruck“) bezeichnet wird (Zilles und Palomero-Gallagher, 2001). Die Areale wurden nach funktionellen Systemen geordnet (siehe farbige Umrahmungen in Abb. 20). Bei genauer Analyse ließen sich systematische Gemeinsamkeiten und Unterschiede wiederfinden. So zeigten die beiden motorischen Areale deutlich unterdurchschnittliche, d.h. geringere Rezeptorkonzentrationen als alle anderen Areale ( $P < 0,001$  für Kainat, NMDA, GABA<sub>A</sub>, GABA<sub>B</sub>, M2, alpha-2, 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, D1;  $P < 0,01$  für AMPA und alpha-1). Lediglich der nikotinsche Rezeptor wies annähernd durchschnittliche Werte auf ( $P > 0,05$ ). Die visuellen Areale fielen dagegen durch überwiegend überdurchschnittlich hohe Rezeptorkonzentrationen auf. Vergleicht man die drei visuellen Areale untereinander, zeigte sich eine Ähnlichkeit von Area 18 und 19. Area 17 fiel durch die Konzentrationsspitzen für GABA<sub>A</sub>, M2 und alpha-2 ( $P < 0,01$ ) sowie durch den starken Abfall an alpha-1-Bindungsstellen heraus ( $P < 0,05$ ).

Der somatosensorische Kortex zeichnete sich in der untersuchten Stichprobe durch überwiegend durchschnittliche Rezeptorkonzentrationen aus. Area 3a und 1 wiesen gewisse Ähnlichkeiten in der Form ihrer Fingerprints auf. In Area 3b fielen Konzentrationsspitzen bei alpha-2, 5-HT<sub>2</sub>, M2 und Nikotin-Rezeptoren auf. Area 2 dagegen unterschied sich deutlich von Area 3b und fiel besonders durch Konzentrationsspitzen bei alpha-1 und 5-HT<sub>1A</sub> ( $P < 0,001$ ), relativ hohen Konzentrationen bei Glutamat-Rezeptoren (insbesondere AMPA und NMDA,  $P < 0,05$ ) und niedrigen Konzentrationen bei M2 ( $P < 0,001$ ), alpha-2 und Nikotin-Rezeptoren ( $P < 0,05$ ) auf. Interessanterweise zeigte Area 40sm



# Rezeptor - Fingerprints

Mittelwerte der Z - standardisierten Gehirne (n = 5)



**Abbildung 20:** Rezeptor-Fingerprints aller untersuchten Areale. Die mittleren kortikalen Dichten der untersuchten Rezeptorbindungsstellen wurden für jedes Gehirn (n = 5) Z-standardisiert. Anschließend wurden die Mittelwerte der Stichprobe berechnet und für jedes Areal getrennt in einem Polarkoordinatensystem aufgetragen. Die Z-Werte eines Polarkoordinatensystems sind mit einer blauen Linie verbunden. Die somit entstehende Figur besitzt für jedes Areal eine spezifische und einzigartige Form ("Fingerprint"). Die graue Fläche entspricht  $Z < 0$ , d.h. Rezeptordichten niedriger als der Durchschnitt der untersuchten Stichprobe (definitionsgemäß = 0). Die Areale sind über einen farbigen Rahmen zu funktionellen Gruppen zusammengefasst.

ähnliche Tendenzen wie der Fingerprint von Area 2, jedoch mit akzentuierteren Ausschlägen der Dichten einiger Rezeptoren. So besaßen die drei glutamatergen Rezeptorbindungsstellen deutlich überdurchschnittliche Messwerte, ebenso fanden sich (im Vergleich zu Area 3a, 3b und 1) Konzentrationsspitzen für alpha-1 und 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren ( $P < 0,001$ ). Ein weiterer Peak fand sich für GABA<sub>B</sub>-Rezeptoren, der jedoch auch bei Area 2 zu sehen war.

Die Fingerprints der beiden akustischen Areale waren recht unterschiedlich. Area 41 zeigte, wie die beiden anderen sensorischen Primärareale (Area 17 und 3b), Konzentrationsspitzen in alpha-2 und M2-Rezeptoren und deutlich niedrige Werte für alpha-1 Rezeptoren (im Vergleich mit Area 42,  $P < 0,001$ ). Der Fingerprint von Area 42 schien auf dem ersten Blick keine Ähnlichkeiten zu denen der anderen Areale zu besitzen. Bei genauerem Hinsehen zeichnete sich dieses Areal jedoch durch Rezeptorspitzen bei 5-HT<sub>1A</sub> und GABA<sub>B</sub>, sowie überdurchschnittlichen Konzentrationen in den Glutamat-Rezeptoren und niedrigen Werten bei M2 und alpha-2-Rezeptoren aus. Ähnliche Konfigurationen fanden sich auch bei Area 2 und Area 40sm. Letztere unterschieden sich statistisch signifikant von Area 42 lediglich bei den alpha-1 Rezeptoren ( $P < 0,001$ ).

Zusammenfassend kann bezüglich Area 2 festgestellt werden, dass ihr Rezeptor-Fingerprint größere Ähnlichkeiten zu Area 40sm als zu Areae 3a, 3b und 1 besaß, obwohl sie traditionell zum somatosensorischen Kortex gerechnet wird. Auch ließen sich gewisse Ähnlichkeiten zum sekundär akustischen Kortex (Area 42) finden. Im Vergleich zu Area 2 (und Area 40sm) fehlte bei den höheren visuellen Arealen der typische 5-HT<sub>1A</sub>-Peak. Trotzdem ließen sich auch hier Gemeinsamkeiten finden, z.B. in Konzentrationsspitzen bei GABA<sub>B</sub> und alpha-1 Rezeptoren, und im Vergleich zu Area 17 relativ erniedrigte Werte für M2 und alpha-2 Rezeptoren. Insgesamt zeigte sich, dass das Rezeptorverteilungsmuster von Area 2 dem eines in der Hierarchie des Kortex höher stehenden Areals ähnelte.

Zur weiteren statistischen Evaluation dieser Ergebnisse wurde im Folgenden eine Clusteranalyse durchgeführt.

	AMPA	KAINAT	NMDA	GABA <sub>A</sub>	GABA <sub>B</sub>	M2	Nic	$\alpha_1$	$\alpha_2$	5-HT <sub>1A</sub>	5-HT <sub>2</sub>	D1
Area 4a	-1,02	-1,31	-1,78	-1,34	-1,74	-1,19	-0,12	-1,00	-1,43	-1,37	-1,61	-1,63
Area 4p	-0,49	-0,54	-1,17	-0,89	-0,90	-0,94	0,33	-0,31	-0,62	-0,49	-0,94	-1,06
Area 3a	0,03	-0,04	-0,34	0,02	-0,43	-0,20	0,78	0,25	0,10	0,40	-0,10	-0,32
Area 3b	-0,91	-0,04	-0,17	0,25	-0,34	0,89	0,74	-0,46	0,94	-0,56	0,48	0,16
Area 1	-0,14	0,19	-0,61	-0,21	-0,39	-0,34	-0,84	0,15	-0,39	-0,29	-0,28	-0,42
Area 2	0,51	0,47	0,41	0,09	0,32	-0,80	-0,47	1,03	-0,08	1,33	0,47	0,50
Area 40sm	1,17	0,67	0,94	0,00	1,18	-0,24	-1,54	1,06	-0,61	1,19	0,85	0,34
Area 41	0,00	0,50	0,76	0,43	0,00	0,89	0,97	-1,50	0,80	0,27	0,06	0,21
Area 42	0,17	1,04	0,71	-0,04	0,63	-0,42	-0,41	-0,36	-0,11	0,79	0,02	-0,02
Area 17	0,15	-0,66	1,05	1,27	0,69	2,29	0,07	-0,41	2,48	-1,37	0,70	1,13
Area 18	0,36	-0,31	0,29	0,44	1,00	0,62	-0,11	0,89	0,16	-0,44	0,39	0,89
Area 19m	0,63	-0,19	0,22	0,38	1,09	0,03	0,75	0,95	-0,31	0,23	0,23	0,76

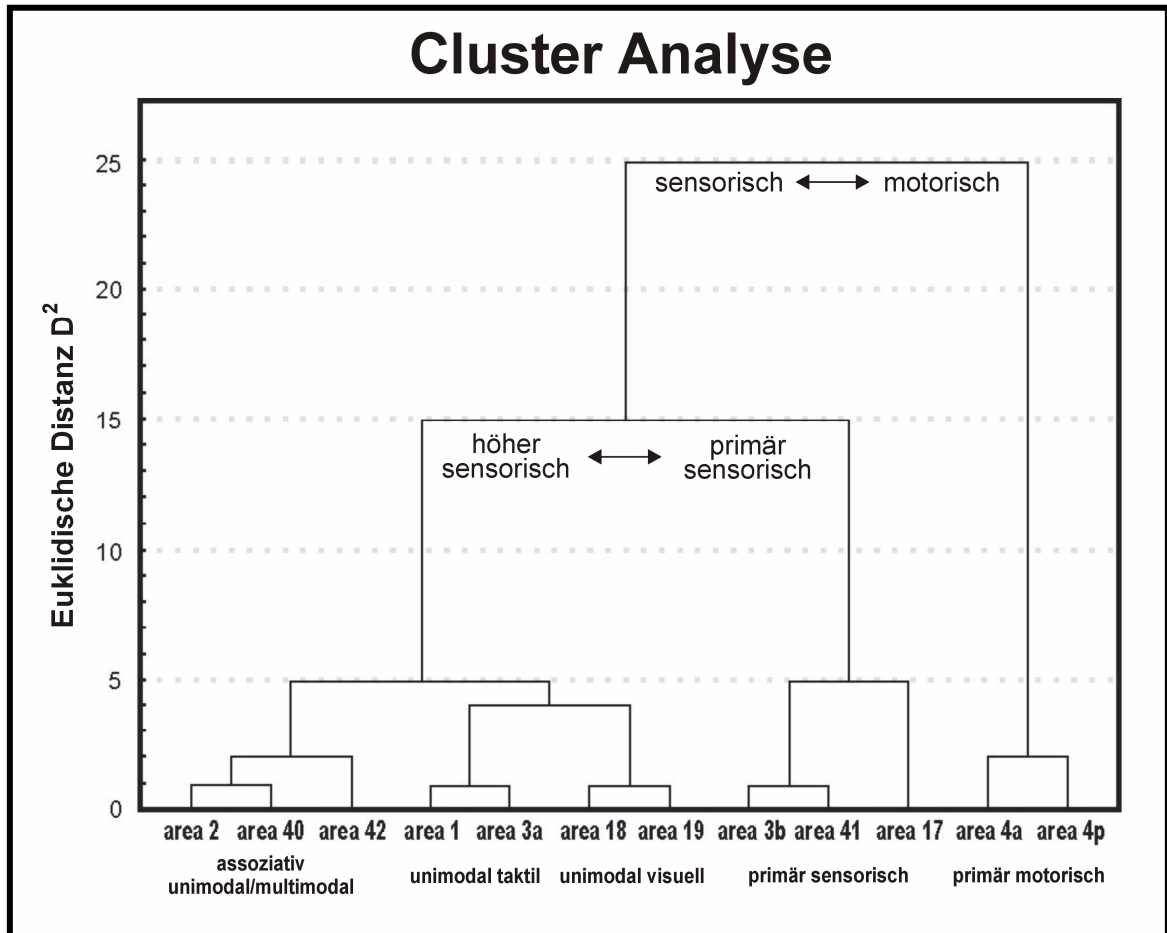
**Tabelle 9:** Mittelwerte ( $n = 5$ ) der Z-standardisierten Rezeptordichten der Einzelgehirne. Durch die Z-Normalisierung werden die absoluten Unterschiede zwischen den Einzelgehirnen relativiert und damit vergleichbarer gemacht. Zusätzlich erhält jeder Rezeptor die gleiche Wichtung.

### 3.2.3. Cluster-Analyse

Die hierarchische Cluster-Analyse ist ein multivariates statistisches Verfahren, welches erlaubt, die Areale nach der Ähnlichkeit (ausgedrückt in der Euklidischen Distanz  $D^2$ ) ihrer Rezeptorverteilung in verschiedene Gruppen zu ordnen. Angewandt auf die Datenmatrix mit den Z-Werten der Rezeptorkonzentrationen aller 12 Liganden ergaben sich sechs Gruppen (Cluster), die auch in der multivariaten Analyse als signifikant unterschiedlich getestet werden konnten (die Signifikanzniveaus der MANOVA sind für multiple Vergleiche korrigiert und im Folgenden in Klammern angegeben).

Im Clusterbaum (Dendrogramm, Abb. 21) wurden zunächst die motorischen Areale (Areae 4a, 4p) von den sensorischen Arealen getrennt ( $P < 0,001$ ). Die nächste Aufzweigung trennte die sensorischen Primärareale von den höheren sensorischen Arealen ( $P < 0,001$ ). Unter den Primärarealen wurde anschließend die visuelle Area 17 in einem eigenen Cluster von der akustischen Area 41 und der somatosensorischen Area 3b separiert ( $P < 0,001$ ). Der Supercluster der höheren sensorischen Areale gliederte sich signifikant ( $P < 0,001$ ) auf in einen Zweig mit einem visuellen Cluster (Areae 18 und 19) und einem somatosensorischen Cluster (Areae 3a und 1), und in einen weiteren Zweig mit einem gemischten Cluster aus Area 2, Area 40sm und Area 42.





**Abbildung 21:** Cluster-Analyse der Rezeptormatrix. Basierend auf den Z-standardisierten Rezeptordichten wurde eine hierarchische Cluster-Analyse gerechnet, die Areale mit ähnlichen Rezeptordichten in gleiche Gruppen fasste. Auf der Ordinate ist das Unähnlichkeitsmaß in Form quadrierter Euklidischer Distanzen abgebildet. Je näher sich Areale im Dendrogramm befinden, desto ähnlicher ist ihr Rezeptormuster. Area 2 wurde dem Cluster von Area 40sm und Area 42 zugeordnet und somit von den anderen somatosensorischen Arealen getrennt.

### 3.2.4. Zusammenfassung

Aus den Ergebnissen der Clusteranalyse und den weiter oben beschriebenen Rezeptor-Fingerprints lässt sich ableiten, dass (i) die Rezeptorausstattung eines Areals nicht dem Zufall, sondern funktionellen und hierarchischen Prinzipien folgt, (ii) die sensorischen Primärareale untereinander größere Ähnlichkeiten aufweisen als mit Arealen aus dem gleichen funktionellen System (i.e. visuell, akustisch, taktil) und dass (iii) Area 2 sich deutlich von den anderen beiden somatosensorischen Arealen (1 und 3a) unterscheidet und eher die Rezeptorausstattung eines uni- bzw. polymodalen Assoziationsareals besitzt.

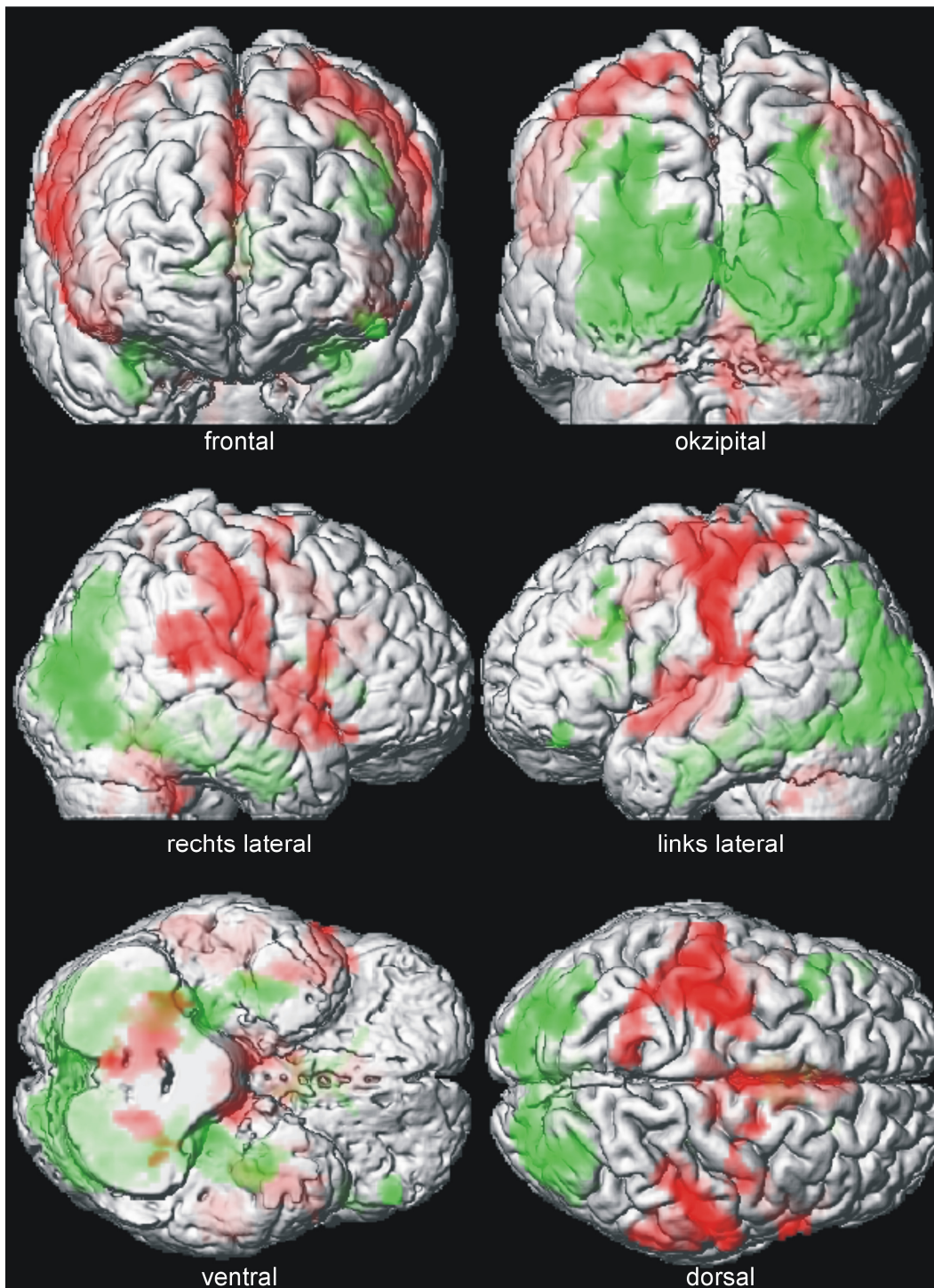
Die Rezeptorausstattung von Area 2 lässt darauf schließen, dass dieses Areal eine höhere hierarchische Stufe in der Verarbeitung somatosensorischer Stimuli einnimmt als die anderen drei Areale des *Gyrus postcentralis*. Um die Hypothese zu testen, ob Area 2 eher in funktionell komplexere Aufgaben der Somatosensorik wie z.B. Verarbeitung taktiler 3-D Information involviert ist, wurde im 3. Teil der vorliegenden Arbeit eine fMRT-Studie zu taktiler Objektverarbeitung durchgeführt.

### **3.3. Experiment III: Funktionelle Bildgebung**

#### **3.3.1. Verhaltensdaten**

Alle 11 Probanden konnten die Aufgaben der einzelnen Bedingungen nach vorausgegangenem Training außerhalb des MR-Tomographen sicher lösen. Die Mittelwerte der korrekten Antworten betragen für TT = 82,9% (Standardabweichung [SD] = 6,5%), TV = 81,5% (SD = 5,6%), VT = 84,3% (SD = 6,4%) und VV = 87,6% (SD = 6,7%). Wenn man die taktilen Bedingungen (TT, TV, VT) untereinander statistisch verglich, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den Erfolgsraten (ANOVA,  $P > 0,05$ ). Allein die rein visuelle Bedingung (VV) unterschied sich signifikant von den anderen drei Bedingungen ( $P = 0,038$ ). Die mittleren Reaktionszeiten während der 5000 ms Antwortphase betragen für TT = 2.640,5 ms (SD = 398,1 ms), TV = 1.677,9 ms (SD = 317,23 ms), VT = 2.577,45 ms (SD = 257,2 ms) und VV = 1.536,1 (SD = 342,6 ms). Statistisch signifikante Unterschiede errechneten sich zwischen TV und VT ( $P < 0,001$ ), TV und TT ( $P < 0,001$ ), TT und VV ( $P < 0,001$ ) und VT und VV ( $P < 0,001$ ). Die Vergleiche zwischen anderen Kombinationen (VV und TV, VT und TT) erreichten keine Signifikanz ( $P > 0,05$ ). Somit war die Reaktionszeit für visuelle Objekterkennung signifikant schneller als für taktile Objekterkennung, unabhängig von der Modalität, in der das Objekt eingepägt worden war. Eine detaillierte Auflistung der Verhaltensdaten findet sich im Anhang dieser Arbeit.

Über die Dauer des Experiments wurden keine signifikanten Veränderungen bezüglich der Erfolgsquoten ( $P > 0,05$ ) oder der Reaktionszeiten ( $P > 0,05$ ) als Ausdruck eines Trainingseffektes registriert, da die Probanden bereits außerhalb des Scanners intensiv mit den Objekten und der Aufgabe vertraut gemacht worden waren. Ebenso gab es keinen statistischen Unterschied bezüglich der Fixationsleistung zwischen den einzelnen Bedingungen (TT: 93%, SD = 5%; TV: 93%, SD = 4%; VT: 92%, SD = 5%; VV: 94%, SD = 4%). Somit lässt sich folgern, dass die Probanden im Schnitt sehr gut fixiert haben und dass keine differenziellen Unterschiede bezüglich der Augenbewegungen mit den behavioralen Ergebnissen bzw. der funktionellen Bildgebungsuntersuchung interagiert haben.



- Visuelles Netzwerk: VV vs TT
- Sensorisches Netzwerk: TT vs VV

**Abbildung 22:** Taktiles und visuelles Netzwerk bei der Verarbeitung dreidimensioneller Objekte. Die Ergebnisse der Gruppenanalyse ( $n = 11$ , Zufallseffekt-Modell) sind auf die 3-D Rekonstruktion eines Einzelgehirns projiziert worden ( $P < 0,05$ , korrigiert auf Cluster-Level,  $P_U < 0,001$ ). In Rot sind die signifikanten Areale bei taktilem Objektverarbeiten (TT vs. VV), in Grün die signifikanten Areale bei visueller Objektverarbeitung (VV vs. TT) dargestellt. Gezeigt sind verschiedene Ansichten des gleichen Gehirns.

### **3.3.2. Visuelles Netzwerk (VV vs. TT)**

Abbildung 22 zeigt die Überlagerung der signifikanten Aktivierungen ( $P < 0,05$ ; korrigiert auf Cluster-Ebene) aus der Gruppenanalyse für das visuelle Netzwerk (VV vs. TT, grüne Areale) und für das taktile Netzwerk (TT vs. VV, rote Areale) auf einer 3-D Rekonstruktion des Gehirns eines Probanden (Proband Nr. 3889).

Visuelle Objektverarbeitung relativ zu taktiler Objektverarbeitung aktivierte bilaterale Areale des *Sulcus calcarinus* und extrastriärer Kortexregionen, des okzipito-parietalen Kortex (dorsaler visueller Pfad) und okzipito-temporalen Kortex einschließlich Gyrus fusiformis und Hippokampus (ventraler visueller Pfad), Areale des superioren, medialen und inferioren frontalen Gyrus und das posteriore Zingulum (Abb. 22, grüne Areale).

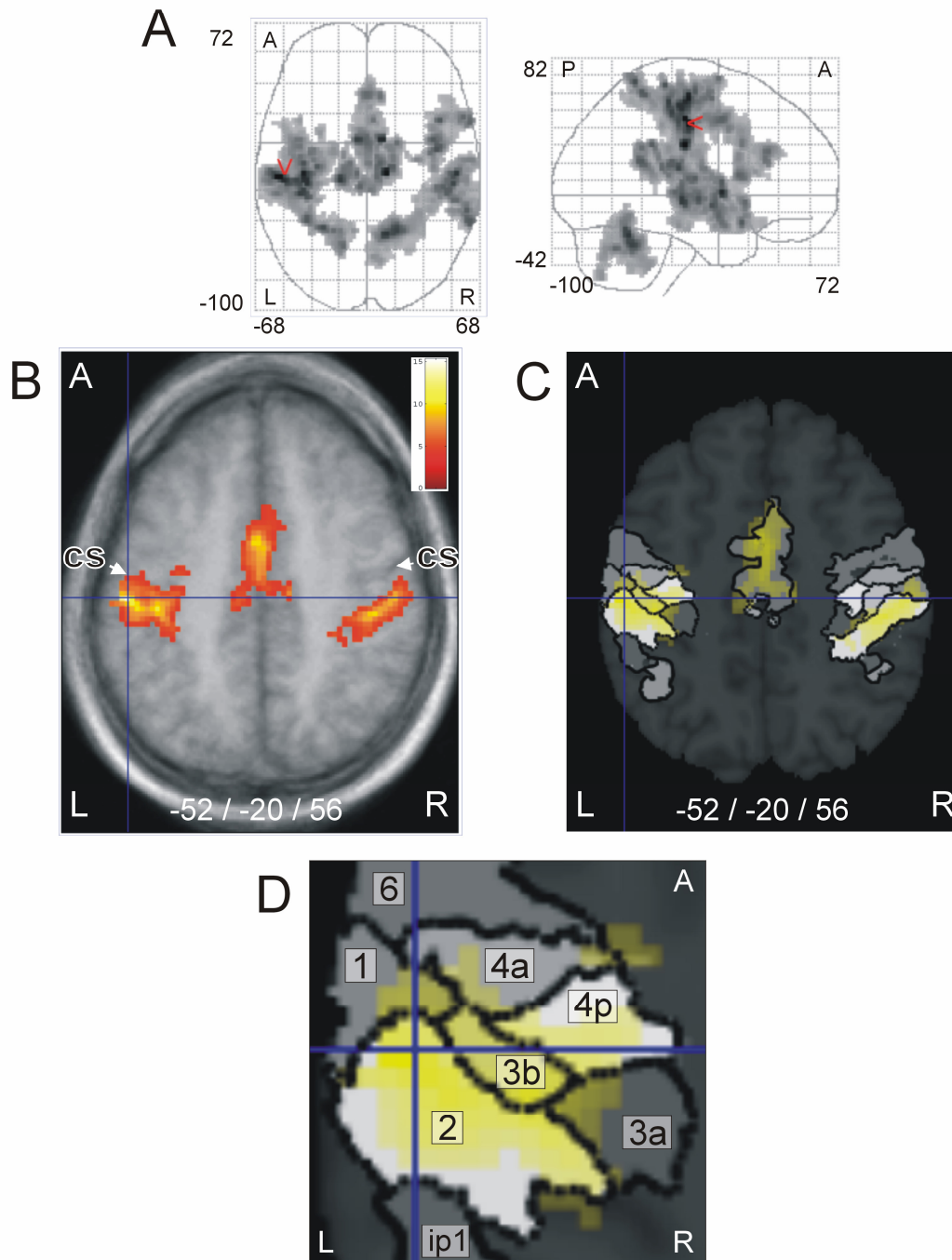
Die Überlagerung mit den vorhandenen zytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarten lokalisierte die Aktivierungen in den Arealen 17 und 18 und in großen Teilen unkartierter Kortizes.

### **3.3.3. Taktiler Netzwerk versus visuelles Netzwerk (TT vs. VV)**

Im Vordergrund der vorliegenden Arbeit stand jedoch das Netzwerk für die taktile Verarbeitung dreidimensionaler Information durch aktives Abtasten abstrakter Stimuli. Im Vergleich zu visueller Objektverarbeitung wurde dabei ein ausgedehntes Netzwerk kortikaler Areale im linken Motorkortex, bilateral im somatosensorischen Kortex (SI und SII), bilateral im prämotorischen Kortex (dorsal und ventral), bilateral im anterioren Zingulum und präfrontalen Kortex, bilateral im superior temporalen und supramarginalen Gyrus und im linken parieto-okzipitalen Sulcus aktiviert. Neben diesen kortikalen Gebieten wurde außerdem noch diencephale (Thalamus, Striatum) und zerebelläre Strukturen aktiviert (Abb. 22 und 23A).

Die stärkste Aktivierung ( $T = 14,77$ ) im Bereich des *Sulcus centralis/postcentralis* befand sich im posterioren Teil des linken *Gyrus postcentralis* (Talairach Koordinaten: -52/-20/46), wie auf der Überlagerung mit einem horizontalen Schnitt durch das Mittelgehirn aller 11 Probanden gezeigt ist (Abb. 23B). Für die Zuordnung dieser Aktivierung zu einem zytoarchitektonischen Areal wurde der signifikante Cluster mit den Maximalwahrscheinlichkeitskarten des sensomotorischen Kortex überlagert

## Taktiler Netzwerk (TT > VV)



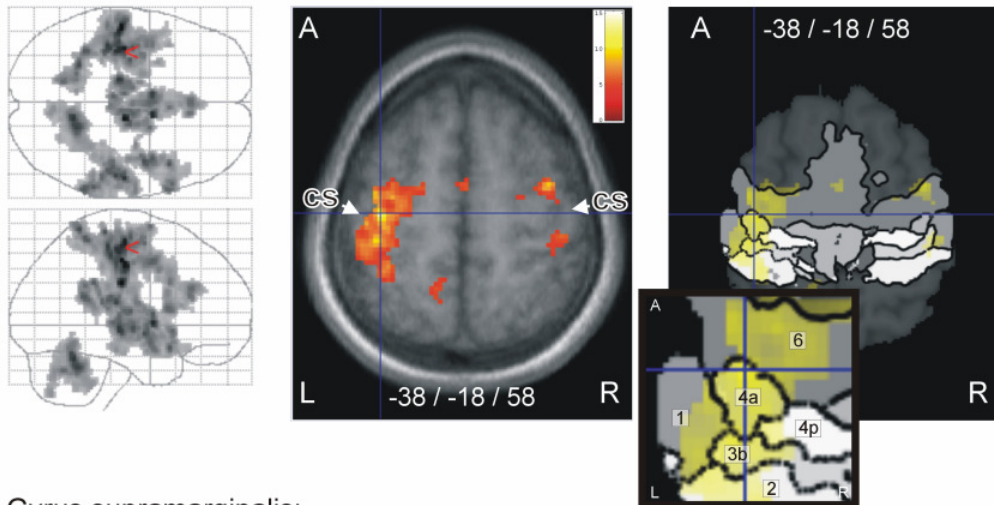
$P_{\text{Clu}} < 0.05$ , korr.;  $P_{\text{Vox}} < 0.001$ , uncorr.

**Abbildung 23:** Aktivitätsmaximum im Gyrus postcentralis. (A) Die Projektionen im SPM-Glas Gehirn zeigen ein Aktivitätsmaximum im Bereich des linken sensomotorischen Kortex bei taktiler Verarbeitung dreidimensionaler Objekte (TT vs. VV,  $P < 0,05$ , korrigiert auf Cluster Level). (B) Die Überlagerung mit dem strukturellen Mittelwertsgehirn der Stichprobe lokalisiert den Aktivierungscluster im Bereich der Hinterwand des Gyrus postcentralis. (C) Die Überlagerung mit den Maximalwahrscheinlichkeitskarten dieser Region zeigt, dass das lokale Maximum im Wahrscheinlichkeitsbereich von Area 2 liegt. In der Vergrößerung (D) wird sichtbar, dass sich der Cluster auch in die anderen Areale des Gyrus postcentralis ausdehnt.

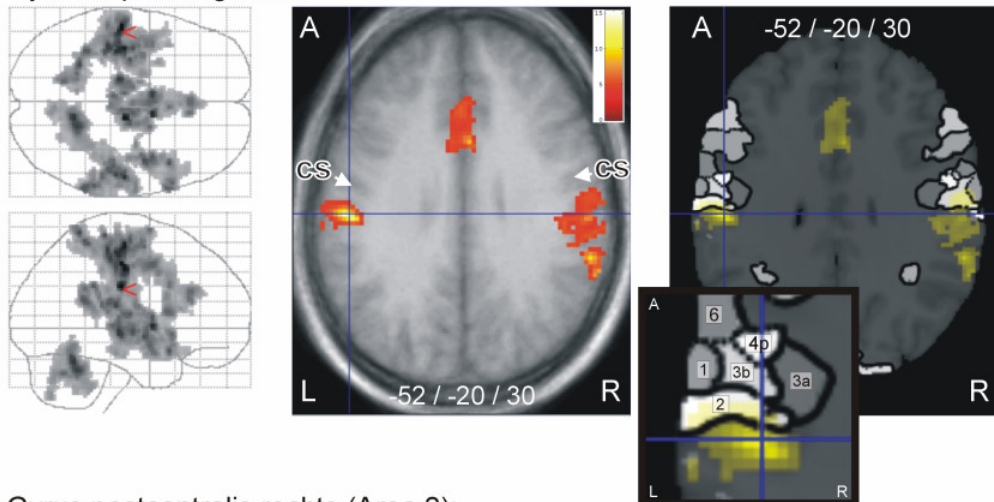


## TT &gt; VV

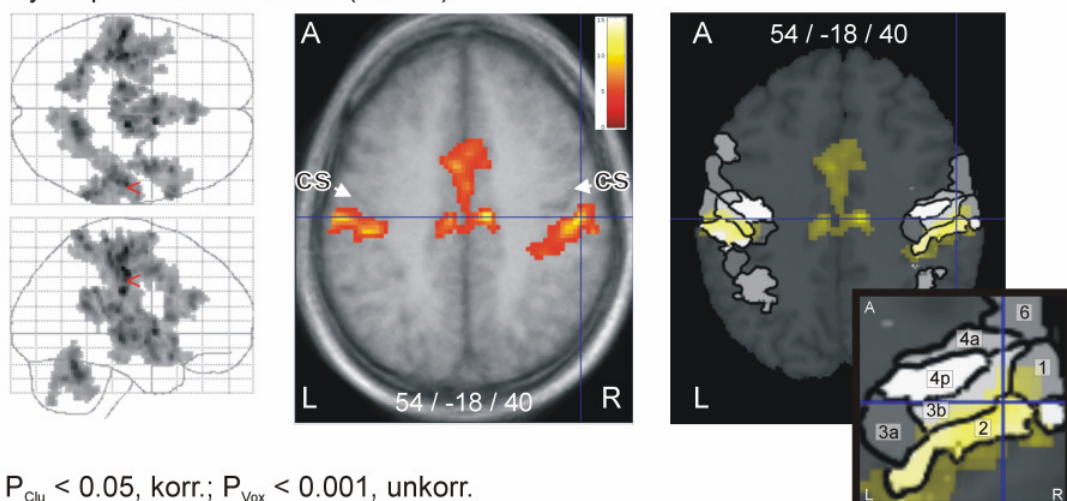
Gyrus praecentralis links (Area 4a):



Gyrus supramarginalis:



Gyrus postcentralis rechts (Area 2):


 $P_{\text{Clu}} < 0.05$ , korr.;  $P_{\text{Vox}} < 0.001$ , uncorr.

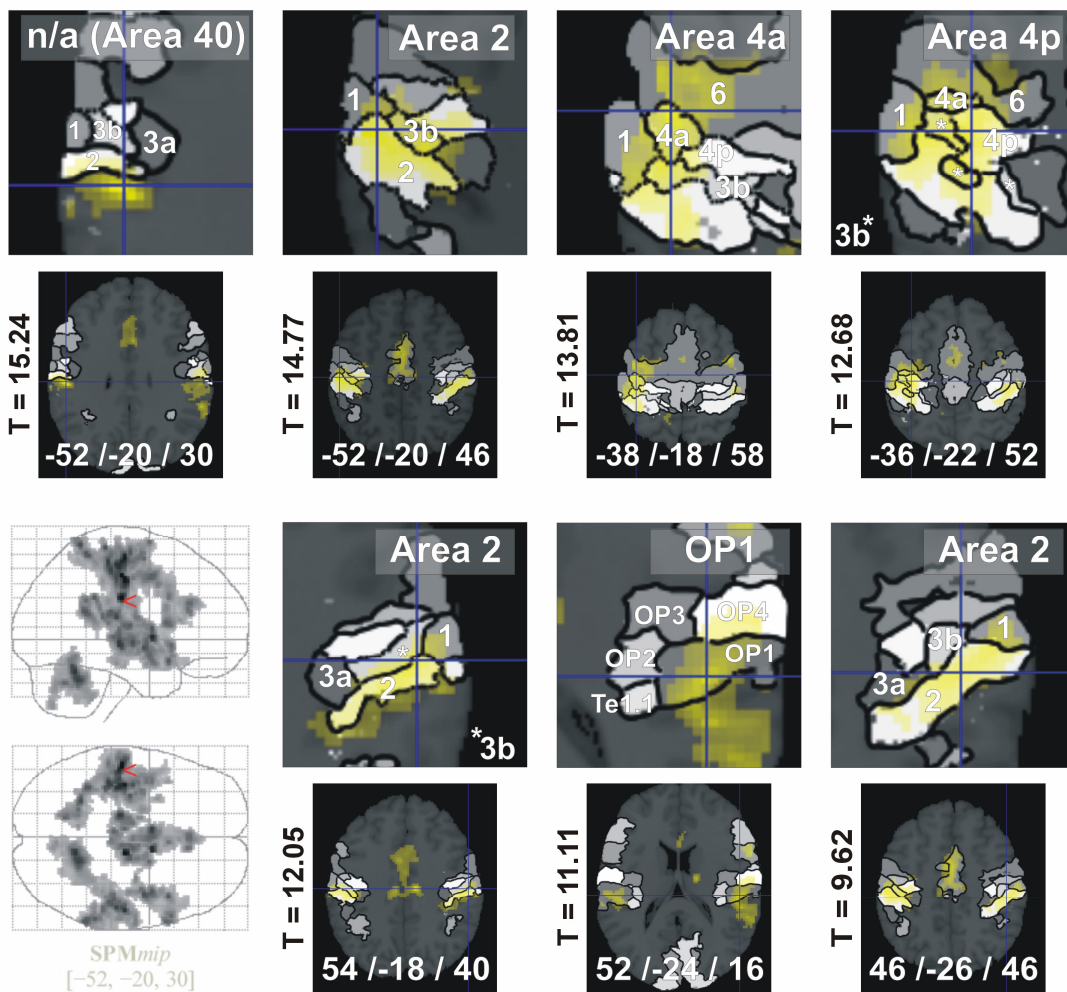
**Abbildung 24:** TT vs. VV, weitere Hauptmaxima. Dargestellt ist das Hauptmaximum im motorischen Kortex (oben), das globale Maximum auf dem linken Gyrus supramarginalis (mittig) und das Hauptmaximum im rechten Gyrus postcentralis (unten), ( $P < 0,05$ , korrigiert auf Cluster Level). Die Detailvergrößerungen zeigen die Überlagerungen mit den zytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarten.

(Abb. 23C+D). Das Aktivierungsmaximum (-52/-20/46) konnte hierdurch dem Bereich von Area 2 zugeordnet werden (Abb. 23D). Der Cluster umfasste jedoch auch große Bereiche von Area 3b und kleine Anteile von Area 1 und 3a (Abb. 23D), die jedoch allesamt nicht das Signifikanzniveau des Hauptmaximums in Area 2 erreichten. Die Überlagerungen der weiteren lokalen Maxima der perizentralen Region mit den Maximalwahrscheinlichkeitskarten (Abb. 24) zeigten erhöhte neurale Aktivität im Bereich des linken *Gyrus praecentralis* in Area 4a (-38/-18/58;  $T = 13,81$ ), im Bereich des *Gyrus supramarginalis* posterior zum Wahrscheinlichkeitsbereich von Area 2 (-52/-20/30;  $T = 15,24$ ; stärkste Aktivierung im gesamten Gehirn) und im rechten *Gyrus postcentralis* im probabilistischen Grenzbereich von Area 2 zu Area 3b (54/-18/40;  $T = 12,05$ ), wobei der überwiegende Teil des Clusters in Area 2 lag (Abb. 24).

Abbildung 25 zeigt eine Analyse der Lokalisation der Maxima in der perizentralen Region. Es sind die vier stärksten Maxima des linken und die drei stärksten Maxima des rechten sensomotorischen Kortex mit den zytoarchitektonischen Maximalwahrscheinlichkeitskarten überlagert worden. Die zusätzliche Abbildung für die linke Zentralregion trägt der Rekrutierung des linken Motorkortex Rechnung, die in der rechten Hemisphäre ipsilateral zu der für die Objektpalpation benutzten Hand erwartungsgemäß fehlte. Alle aufgeführten Maxima sind korrigiert für multiple Vergleich ( $P_{SVC} < 0,05$ ). Die absolut gesehen stärkste Aktivierung lag, wie oben bereits aufgeführt, im *Gyrus supramarginalis* posterior zu Area 2 (-52/-20/30;  $T = 15,24$ ). Dieses Gebiet entsprach somit wahrscheinlich einem noch nicht kartierten Abschnitt der Area 40 (Brodmann, 1909). Weiter superior gelegen fand sich die zweitstärkste Aktivierung des gesamten Gehirns (-52/-20/46;  $T = 14,77$ ). Die Überlagerung mit den Maximalwahrscheinlichkeitskarten des *Gyrus postcentralis* lokalisierte das Maximum in Area 2. Dies bedeutet, dass im somatosensorischen Kortex die Verarbeitung taktil präsentierter Objekte bevorzugt Area 2 kontralateral zur benutzten Hand rekrutierte. Die anderen drei Areale (3a, 3b und 1) wurden zwar mitaktiviert, jedoch auf einem geringeren Signifikanzniveau. Die drittstärkste Aktivierung lag in der primär-motorischen Area 4a (-38/-18/58;  $T = 13,81$ ) nahe der Grenze zur prämotorischen Area 6, eine weitere Aktivierung fand sich in Area 4p (-36/-22/52;  $T = 12,68$ ). Ipsilateral zur benutzten Hand befand sich die



## TT vs. VV (Gesamtes taktiles Netzwerk)



**Abbildung 25:** TT vs. VV, differenzierte anatomische Analyse. Die obere Reihe zeigt die Hauptmaxima der linken Perizentralregion sortiert nach der Aktivierungsstärke (von links nach rechts). Die untere Reihe zeigt analog dazu die Aktivierungsmaxima der rechten Perizentralregion. Der Marker im SPM Glas-Gehirn deutet auf die stärkste Aktivierung des gesamten Gehirns hin (entspricht der Abbildung links oben außen),  $P < 0,05$ ; korrigiert auf Cluster Level.

stärkste Aktivierung in Area 2 (+54/-18/40;  $T = 12,05$ ) nahe der Grenze zu Area 3b. Hierbei muss man beachten, dass solche „Grenzen“ zwischen den Wahrscheinlichkeitsbereichen von Arealen, die eigentlich keine gemeinsamen mikrostrukturellen Grenzen besitzen, auf Grund der topographischen Lagebeziehung der Areale (gegenüberliegende Wände eines Gyri) und der verhältnismäßig groben Auflösung der Magnetresonanztomographie zustande kommen. Die zweitstärkste Aktivierung fand sich in Area OP1 auf dem parietalen Operculum (52/-24/16;  $T = 11,11$ ), dehnte sich aber über die Arealgrenzen nach posterior aus und belegte somit auch ein weiteres Areal, welches jedoch noch nicht kartiert worden ist. Die drittstärkste ipsilaterale Aktivierung fand sich im Zentrum von Area 2 (46/-26/46;  $T = 9,62$ ).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Aufgabe, ein taktil dargebotenes Objekt taktil wieder zu erkennen, besonders den Kortex des anterioren *Gyrus supramarginalis*, Area 2 und beide primär-motorischen Areale (4a, 4p) aktivierte. Ipsilateral zur benutzten Hand wurde insbesondere der SII Kortex (Area OP1) und Area 2 aktiviert.

Um zwischen den verschiedenen Aspekten der Aufgabe zu differenzieren, d.h. um eventuelle Unterschiede bei der Rekrutierung von Arealen für taktilen Einprägung und Wiedererkennen von Objekten aufdecken zu können, wurden die Bedingungen TV (taktiles Einprägen) bzw. VT (taktiles Wiedererkennen) gegen VV (visuelle Objektverarbeitung) gerechnet. Ein direkter Vergleich von TV und VT zeigte jeweils Aktivierungen in der Modalität der Wiedererkennung (d.h. visueller Kortex bei TV vs. VT, sensomotorischer Kortex bei VT vs. TV). Die Relevanz des Wiedererkennungsmodus spiegelte sich auch in den Verhaltensdaten wider, da für die Reaktionszeit nur die Modalität ausschlaggebend war, in der die Probanden das Objekt identifizieren mussten, nicht jedoch in der das Objekt eingepägt worden war (s.o.). Somit maskierten die direkten Kontraste zwischen TV und VT die subtileren Unterschiede im sensomotorischen Kortex und erlaubten des Weiteren auch keine Aufschlüsselung der lokalen Aktivierungsmaxima von TT vs. VV in „taktile Einprägung“ und „taktile Wiedererkennungsphase“. Dies ließ sich jedoch durch einen indirekten Vergleich gewährleisten. Da es sich im fMRT-Experiment bei TV, VT und TT um voneinander unabhängige Bedingungen handelte, konnten durch die Verwendung eines gemeinsamen relativen Bezugspunktes (Bedingung VV) sowohl Gemeinsamkeiten als auch subtile Unterschiede der jeweiligen aktivierten Netzwerke dargestellt und miteinander verglichen werden. Obwohl die Auflösung der EPI-Bilder (nativ ca. 3 mm) durch die Gauss-Glättung (6 mm Filter) verringert wurde, waren alle untersuchten und in dieser Arbeit wiedergegebenen Maxima ausreichend weit voneinander entfernt (d.h. mindestens 6 mm bei einer interpolierten Voxelgröße von 2 x 2 x 2 mm).

### **3.3.4. Taktiles Einprägen von 3-D Objekten (TV vs. VV)**

Der Kontrast TV vs. VV zeigte insbesondere Areale, die vor allem spezifisch bei taktilem Einprägen der Objekte aktiviert worden sind. Das rekrutierte Netzwerk ähnelte jenem, welches oben für rein taktile

Objektverarbeitung (TT vs. VV) beschrieben worden ist, also einem Netzwerk von frontalen, parietalen und temporalen Arealen, Zerebellum und Basalganglien ( $P < 0,05$ , korrigiert auf Cluster-Level, siehe SPM-Glasgehirn in Abb. 26).

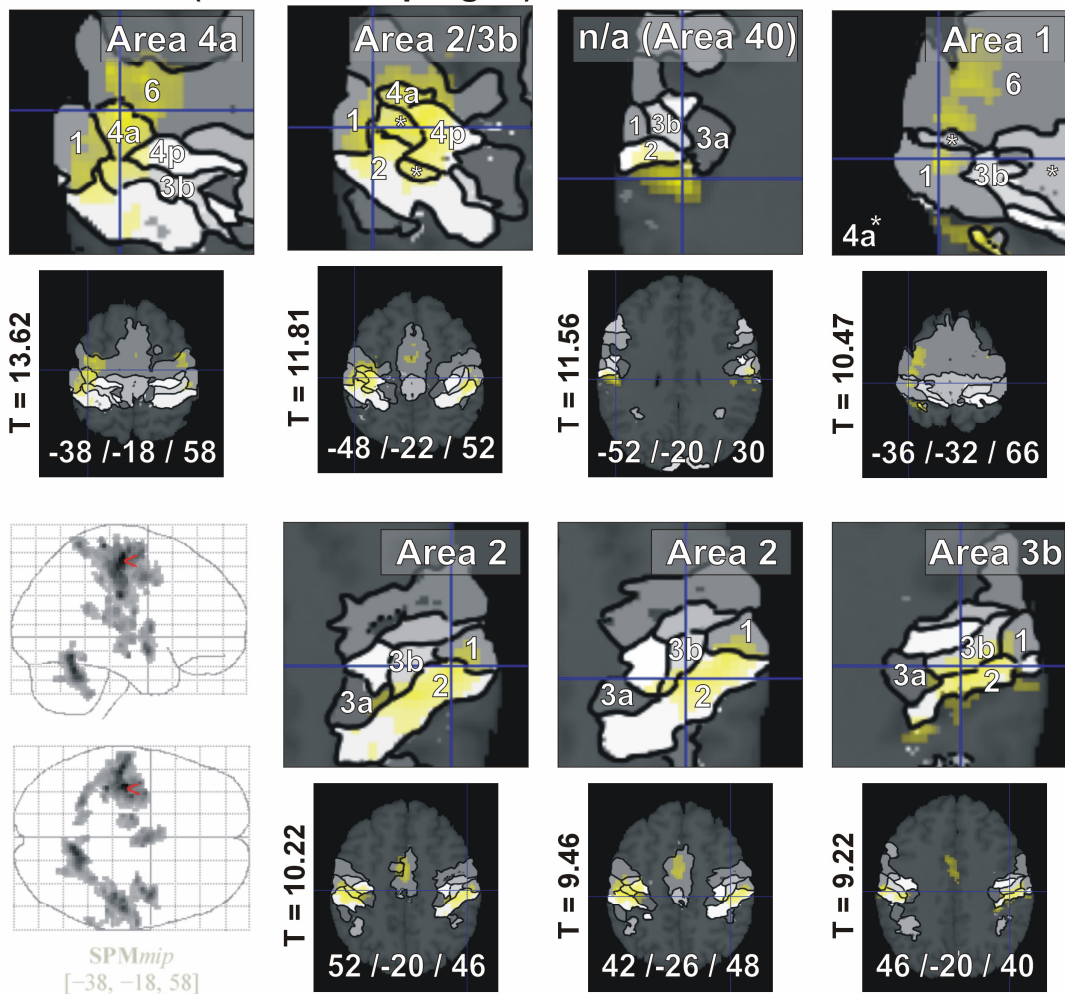
Bei genauerer Untersuchung der Lokalisationen der Aktivierungsmaxima zeigte sich jedoch eine differenziertere Situation im sensomotorischen Kortex: Die Überlagerung mit den zytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarten lokalisierte das Aktivierungsmaximum im motorischem Kortex (*Gyrus praecentralis*) in der linken Area 4a (Koordinaten: -38/-18/58;  $T = 13,62$ ). Es gab kein separates Maximum in Area 4p. Im *Gyrus postcentralis* fanden sich mehrere signifikante Maxima: Die stärkste Aktivierung fand sich im Schnittbereich der 50% Wahrscheinlichkeitsbereiche von Area 2 und Area 3b (Talairach Koordinaten: -48/-22/52;  $T = 11,81$ ). Das zweite Maximum fand sich, exakt wie oben bei TT vs. VV beschrieben, im *Gyrus supramarginalis* posterior zu Area 2 (Koordinaten: -52/-20/30;  $T = 11,56$ ). Das dritte Maximum wurde im Bereich von Area 1 (Koordinaten: -36/-32/66;  $T = 10,47$ ) lokalisiert. Das Hauptmaximum im *rechten* somatosensorischen Kortex wurde der Area 2 zugeordnet (Koordinaten: 52/-20/46;  $T = 10,22$ ), ebenso das zweite Maximum dieses Clusters (Koordinaten: 42/-26/48;  $T = 9,46$ ). Das dritte Maximum lag in Area 3b (Koordinaten: 46/-20/40;  $T = 9,22$ ).

### **3.3.5. Taktiles Wiedererkennen von 3-D Objekten (VT vs. VV)**

Der Kontrast VT vs. VV zeigte insbesondere diejenigen Areale, die vor allem beim taktilen Wiedererkennen eines zuvor (visuell) eingprägten Objektes aktiviert worden sind. Wiederum wurde ein ähnliches Netzwerk wie beim taktilen Einpräggen (TV vs. VV) aktiviert, d.h. Rekrutierung von Arealen in frontalen, parietalen und temporalen Kortizes, Zerebellum und Basalganglien (siehe Abb. 27, SPM-Glasgehirn). Die Aktivierungen waren jedoch vor allem im motorischen, aber auch im somatosensorischen Kortex stärker ausgeprägt.

Die differenzierte Analyse der Aktivierungsmaxima zeigte sowohl Gemeinsamkeiten als auch Unterschiede zu den beiden vorher aufgeführten Kontrasten (TT vs. VV, TV vs. VV). So lagen diesmal *zwei* Maxima im motorischen Kortex in Area 4p (Koordinaten: -38/-30/54;  $T = 15,49$ , stärkste Aktivierung; -36/-24/54;  $T = 13,59$ , drittstärkste Aktivierung), jedoch kein

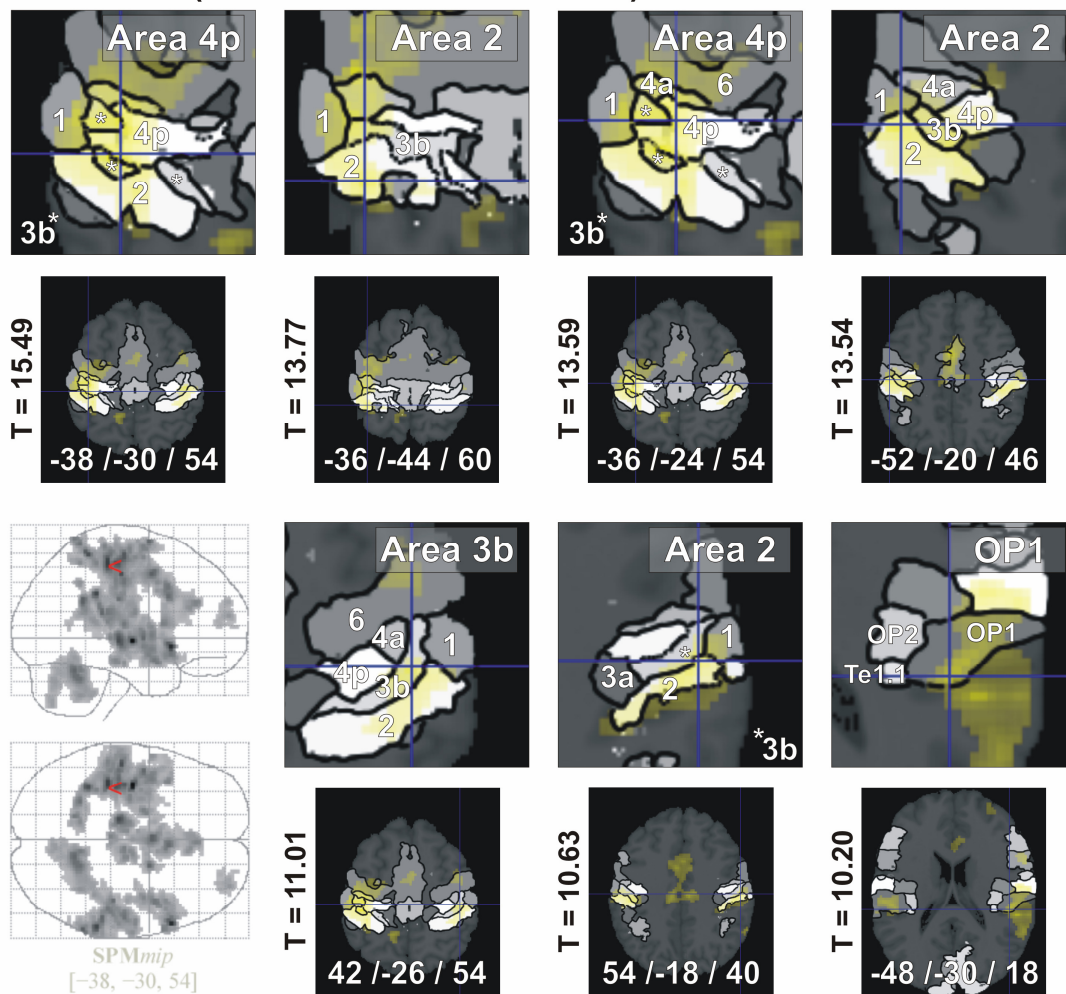
## TV vs. VV (Taktiler Einprägung)



**Abbildung 26:** TV vs. VV, taktiles Einprägung (relativ zu visueller Objektverarbeitung). Gleiche Systematik wie auf Abb. 25. Das Hauptmaximum im motorischen Kortex liegt in Area 4a. Das Hauptmaximum im linken Gyrus postcentralis (2. Bild links oben) liegt im Wahrscheinlichkeitsbereich von Area 2, Area 3b und Area 1.  $P < 0,05$ ; korrigiert auf Cluster Level.

Maximum in Area 4a (im Gegensatz zu taktilem Einprägung). Die zweitstärkste Aktivierung lag in hinteren Bereichen von Area 2 (-36/-44/60;  $T = 13,77$ ), eine weitere Aktivierung in der linken Area 2 fand sich an exakt denselben Koordinaten wie für den Kontrast TT vs. VV beschrieben (-52/-20/46;  $T = 13,54$ ). Es konnte kein Maximum in Area 1 festgestellt werden, obwohl der Cluster sich bis dorthin ausdehnte, und auch für Area 3b ergab sich erst bei deutlich niedrigeren T-Werten ein lokales Maximum. In der rechten Hemisphäre wurde die stärkste Aktivierung des sensomotorischen Kortex in Area 3b lokalisiert (Koordinaten: 42/-26/54;  $T = 11,01$ ). Das zweitstärkste Maximum war in Area 2 nahe zur Grenze zu Area 3b (54/-18/40;  $T = 10,63$ ) zu sehen, an exakt der gleichen Koordinate wie oben beim Kontrast TT vs. VV beschrieben.

## VT vs. VV (Taktiler Wiedererkennen)



**Abbildung 27:** VT vs. VV, taktiler Wiedererkennen (relativ zu visueller Objektverarbeitung). Gleiche Systematik wie auf Abb. 25. Die Hauptmaxima der linken Perizentralregion sind stärker als bei taktiler Einprägung und liegen posterior. Das Hauptmaximum im motorischen Kortex liegt in Area 4p. Das Hauptmaximum im linken Gyrus postcentralis (2. Bild von links) liegt im Wahrscheinlichkeitsbereich von Area 2. Auch die anderen beiden Maxima liegen in Area 4p bzw. Area 2. Die korrekte Identifizierung eines Objektes war nur über die dreidimensionale Struktur möglich. Dabei wurde insbesondere die Aktivität in Arealen für motorische Aufmerksamkeit (Area 4p) und für komplexe taktile Stimuli (Area 2) moduliert,  $P < 0,05$ ; korrigiert auf Cluster Level.

Ebenso fand sich ein Aktivierungsmaximum in Area OP1 des parietalen Operkulums (48/-30/18;  $T = 10,20$ ), nahe dem für TT vs. VV beschriebenen Maximum.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass taktiler Wiedererkennen eines Objektes im kontralateralen sensomotorischen Kortex verstärkte Areale aktivierte, die - verglichen mit den Maxima für taktiler Einprägung - eher posterior lagen, d.h. vornehmlich Area 4p (motorisch) und Area 2 (somatosensorisch). Area 3b und Area 1 wurden deutlich weniger stark aktiviert. Es scheint, dass taktiler Einprägung eines unbekanntes taktilen Objektes (mit anschließender

visueller Wiedererkennung) die neurale Aktivität in Area 3b, 1 und 2 ungefähr gleichermaßen erhöht, wohingegen taktiler Wiedererkennung eines zuvor visuell eingeprägten Objektes die Aktivität insbesondere in Area 2 verstärkt.

## 4. DISKUSSION

Das Ziel dieser Arbeit war die strukturelle und funktionelle Charakterisierung der somatosensorischen Area 2 im menschlichen *Cortex cerebri*. Im ersten Teil wurde die zytoarchitektonische Topographie von Area 2 und deren Variabilität in zehn post-mortem Gehirnen bestimmt. Es zeigte sich, dass sich Area 2 meist in der Hinterwand des *Gyrus postcentralis* befand, jedoch ihre Grenzen sehr variabel verliefen und nicht an anatomischen Landmarken auszumachen waren. Als deutlicher Unterschied zu Brodmanns Karte (1909) wurde Area 2 in der untersuchten Stichprobe weder im *Sulcus intraparietalis* noch auf der Mantelkante oder im Kortex des Interhemisphärenspalts aufgefunden. Der zweite Teil der Arbeit hatte die Bestimmung der Rezeptorausstattung von Area 2 und den Vergleich mit verschiedenen anderen Arealen des Kortex zur Aufgabe, um Gemeinsamkeiten aufzudecken und um funktionelle Aussagen über die Bedeutung der Area 2 im somatosensorischen System treffen zu können. Es zeigte sich, dass Area 2 die Rezeptorverteilung eines Areals höherer Ordnung aufwies. Dies bedeutet, dass Area 2 rezeptorarchitektonisch betrachtet kein somatosensorisches Primärareal darstellt, sondern vermutlich bereits in höhere somatosensorische Informationsverarbeitung involviert ist und sich somit deutlich von den anderen drei somatosensorischen Arealen des *Gyrus postcentralis* (d.h. Areae 3a, 3b und 1) unterscheidet. Im dritten Abschnitt der vorliegenden Arbeit wurde die Hypothese getestet, ob Area 2 – in Analogie zu ihrer Funktion bei Makaken – vor allem bei der Verarbeitung komplexer somatosensorischer Stimuli wie z.B. dreidimensionale Objekte aktiviert wird. Mit Hilfe der fMRT und zytoarchitektonischer Wahrscheinlichkeitskarten konnte gezeigt werden, dass die taktile Verarbeitung dreidimensionaler Strukturen im somatosensorischen Kortex vor allem Area 2 aktivierte. Insbesondere während taktiler Wiedererkennung fand sich kontralateral zur benutzten Hand die stärkste Aktivierung des somatosensorischen Kortex in Area 2. Dieser Befund unterstreicht die Bedeutung dieses Areals zur Erfassung komplexer (d.h. dreidimensionaler) taktiler Stimuli.



#### **4.1. Validierung der zytoarchitektonischen Abgrenzung von Area 2**

Die Architektur der Postzentralregion war in den vergangenen hundert Jahren Gegenstand mehrerer Studien (Brodmann, 1909; Vogt und Vogt, 1919; von Economo und Koskinas, 1925; Bailey und von Bonin, 1951; Sarkissov et al., 1955). Die Areale, die von den verschiedenen Untersuchern abgegrenzt wurden, unterscheiden sich jedoch sowohl hinsichtlich ihrer Anzahl als auch ihrer Topographie (siehe Abb. 1). Diese Unterschiede sind zum einen Folge der interindividuellen biologischen Variabilität der untersuchten Gehirne, zum anderen spiegeln sie aber auch die verschiedenen subjektiven Abgrenzungskriterien wider, die in der Vergangenheit allen zytoarchitektonischen Abgrenzungen zugrunde lagen (siehe Einleitung). Um diese Konfundierung zwischen biologischer Variabilität und Variabilität der Abgrenzungskriterien auszuschließen, wurde in der vorliegenden Arbeit ein Untersucher-unabhängiges Verfahren benutzt, um den postzentralen Gyrus, d.h. Area 2, zu kartieren. In der Stichprobe von zehn Gehirnen fand sich in dieser Region konsistent eine zytoarchitektonisch homogene Entität mit der rostralen Grenze nahe der Kuppe und der kaudalen Grenze nahe dem Fundus des *Gyrus postcentralis*.

Für die genaue Klassifikation dieses Areals sind Brodmanns Publikationen (Brodmann, 1903; Brodmann, 1908; Brodmann, 1909) nur sehr bedingt hilfreich, da sie weder detaillierte Beschreibungen noch Bildmaterialien bezüglich der Zytoarchitektur der abgegrenzten Areale liefern, sondern lediglich kurze Kommentare zur Topographie beinhalten. So beschreibt Brodmann posterior zu Area 1 ein „Feld 2“, das „gleich dem Feld 1 eine schmale, bandförmige Zone [bildet], welche in der Hauptsache den hinteren Umfang des Gyrus centralis posterior, also die vordere Lippe des Sulcus postcentralis, einnimmt“ (Brodmann, 1909, Seite 132). Nach Brodmann soll die hintere Grenze von Area 2 in einigen Fällen kaudal zum Fundus, also auf der Rückwand des *Gyrus postcentralis*, zu finden sein. Dieser Befund konnte in der Stichprobe der vorliegenden Arbeit nur in den Fällen verifiziert werden, in denen der *Sulcus postcentralis* nicht sehr tief war (weniger als 0,5 cm), was generell gesehen vor allem am medialen oder lateralen Ende des Sulcus auftrat.

Im Gegensatz zu Brodmann haben von Economo und Koskinas (1925) ausführlich die Zytoarchitektur der Postzentralregion in Wort und Bild beschrieben. Sie grenzten ein Areal „P<sub>D</sub>“ in der Hinterwand des *Gyrus postcentralis* ab, dessen histomorphologische Kriterien (z.B. prominente Pyramidenzellen in Lamina IIIc) denen von Area 2, wie in der vorliegenden Arbeit beschrieben, ähneln.

Powell und Mountcastle führten in ihrem Werk zur Zytoarchitektur der Postzentralregion beim Rhesus-Affen (Powell und Mountcastle, 1959a) Area 2-Charakteristika an, die den human Area 2-Befunden aus der vorliegenden Arbeit entsprechen: „An increase in the number of large pyramidal cells in the deeper parts of layer III (...) marks the transition between areas 1 and 2. In layer III the large pyramidal cells come to form quite a compact layer three to five cells thick (...). The superficial half of layer III becomes slightly less dense (...). Layers II and IV show little appreciable change (...)“ (Powell und Mountcastle, 1959a, Seite 115).

Die zytoarchitektonische Entität in der Hinterwand des *Gyrus postcentralis* aus der vorliegenden Arbeit ähnelt den (topographischen) Beschreibungen von Brodmanns Area 2 und den Berichten von Economo und Koskinas zu Area P<sub>D</sub>. Außerdem lassen sich deutliche Gemeinsamkeiten zu Area 2 des Rhesus Affen ausmachen, wie von Powell und Mountcastle beschrieben. Daher wurde das in der vorliegenden Arbeit beschriebene zytoarchitektonische Areal als Area 2 bezeichnet.

## **4.2. Interindividuelle Variabilität und Topographie**

### **4.2.1. Mediolaterale Ausdehnung von Area 2**

In der untersuchten Stichprobe zeigte sich eine deutliche topographische Variabilität in der mediolateralen Ausdehnung von Area 2 (Abb. 12-15). Lateral endete Area 2 stets einige Millimeter vor der Sylvischen Fissur. Dieser Befund ist im Einklang mit den Area 2-Parzellierungen von Brodmann (1909), Economo und Koskinas (1925) und Sarkissov (1955). Die mediale Begrenzung von Area 2 reicht in einigen Fällen bis an die Mantelkante, in anderen Fällen wurde Area 2 bereits auf der freien Oberfläche einige Millimeter vor dem Interhemisphärenspalt von Area 5 ersetzt. Dieser Befund steht im Widerspruch zu Brodmanns Karte (1909) und auch zu den Arbeiten von Sarkissov (1955),

wobei sich letzterer sehr stark auf Brodmanns Parzellierungen stützt. In beiden Karten mündet Area 2 in den mesialen Kortex in der Tiefe des Interhemisphärenspalts ein (siehe Abb. 1). Dagegen bleibt das Area 2-Äquivalent von Economo und Koskinas (1925) auf die dorsale Konvexität des Gehirns beschränkt und ist nicht auf dem mesialen Kortex zu finden (was von den Autoren auch ausdrücklich im Text erwähnt wird: „(...) Nur können wir am Parazentralläppchen unsere Area P<sub>D</sub> (Feld 2 Brodmanns) nicht wiederfinden, wie es Brodmann in seinem Schema zeichnet“, von Economo und Koskinas, 1925, Seite 535). Ähnliche widersprüchliche Daten lassen sich auch für die Area 2 des Makaken finden. Einige Studien (Vogt und Vogt, 1919; Pons et al., 1985) lokalisieren Area 2 in der Tiefe des Interhemisphärenspalts, andere Studien (Lewis et al., 1999; Lewis und Van Essen, 2000a) hingegen widersprechen diesem Befund. Problematisch für einen Interspezies-Vergleich ist die Tatsache, dass auf dem mesialen Kortex des Makaken die Repräsentation des Schwanzes (Pons et al., 1985) zu finden ist, die auf Grund der besonderen Bedeutung dieses Körperteils für verschiedene Aufgaben (z.B. Stabilisierung beim Springen und Laufen, Einsatz zum Hangeln) eine relativ großes Kortexgebiet umfasst. Da beim Menschen dieses Körperteil fehlt bzw. in Form des Steißes verkümmert ist, dürfte die entsprechende kokzygeale Kortexrepräsentation für Area 2 (und auch die der anderen somatosensorischen Areale) deutlich kleiner ausfallen. Insgesamt gesehen gibt es also deutliche Unterschiede in der Organisation des mesialen Kortex zwischen Mensch und Rhesus-Affe.

#### **4.2.2. Rostrokaudale Ausdehnung von Area 2**

Auch die rostrokaudale Ausdehnung von Area 2 zeigte sich als variabel über die untersuchten Gehirne hinweg. In einigen Fällen fand sich die rostrale Grenze auf der Kuppe des *Gyrus postcentralis*, in anderen Fällen in der Tiefe des *Sulcus postcentralis* (vgl. Abb. 12). Eine ähnliche Variabilität ergab sich bezüglich der kaudalen Grenze.

Besonderer Diskussion bedarf der Beziehung von Area 2 zum *Sulcus intraparietalis*: Der *Sulcus postcentralis* war in den meisten Fällen mit dem *Sulcus intraparietalis* verbunden (in der Stichprobe der vorliegenden Arbeit: 90% für rechte und linke Hemisphäre; Stichprobe von Ono et al. (1990): 64% rechts und 72% links). Area 2 blieb dagegen auf die Vorderwand des *Sulcus*

*postcentralis* beschränkt und dehnte sich nicht in den intraparietalen Sulcus aus. Dieses Ergebnis steht im Widerspruch zu einigen „klassischen“ zytoarchitektonischen Karten. Brodmann (1909) und von Economo und Koskinas (1925) berichten von einer Ausdehnung von Area 2 (bzw. P<sub>D</sub>) in den vorderen Abschnitt des *Sulcus intraparietalis*. Im Gegensatz dazu bleibt bei Sarkissovs Karte (1955) Area 2 auf den *Sulcus postcentralis* beschränkt (vgl. Abb. 1).

#### **4.2.3. Vergleich zum *Sulcus intraparietalis* des Makaken**

Bei Makaken zeigt sich ebenfalls ein sehr uneinheitliches Bild bezüglich der kaudalen Grenze bzw. der Relation von Area 2 zum *Sulcus intraparietalis*. Einige Autoren lokalisieren Area 2 in der Tiefe des *Sulcus intraparietalis* (Vogt und Vogt, 1919; Peele, 1942; Powell und Mountcastle, 1959b; Burton und Jones, 1976; Vogt und Pandya, 1978), neuere Studien finden jedoch Area 2 nur im postzentralen Sulcus (Shanks et al., 1985; Pearson und Powell, 1985; Pons und Kaas, 1986; Burton und Fabri, 1995; Lewis et al., 1999). Der Umstand, dass die Datenlage trotz der vielen Studien so uneinheitlich und widersprüchlich ist, unterstreicht die Problematik bei der Definition einer Arealgrenze. Die meisten der oben zitierten Autoren geben zu, dass es vor allem für die kaudale Grenze der Area 2 Schwierigkeiten bei der Abgrenzung zum benachbarten Kortex gab. Somit ist es sehr wahrscheinlich, dass die unterschiedlichen Ergebnisse nicht Folge der biologischen Variabilität von Area 2 sind, sondern ihnen vielmehr unterschiedliche subjektive Abgrenzungskriterien zugrunde liegen.

Weiterhin hat sich in den letzten Jahren durch elektrophysiologische Untersuchungen gezeigt, dass der *Sulcus intraparietalis* des Makaken funktionell einen Verbund verschiedener Areale darstellt, in denen sensorische Informationen aus verschiedenen funktionellen Systemen (visuell, akustisch, somatosensorisch, propriozeptiv, etc.) integriert werden und in handlungsspezifische Information für objektbezogene Greifbewegungen oder Augenbewegungen (Sakkaden) umgewandelt werden. Jedes dieser Module scheint spezifische Aufgaben für die verschiedenen Komponenten solcher Bewegungen zu übernehmen. So sind Neurone des medialen intraparietalen Areals (MIP) in die Umrechnung visuell-räumlicher Koordinaten in motorische Bewegungsprogramme während der Annäherungsphase einer

objektbezogenen Armbewegung („reaching“) involviert (Colby et al., 1988; Cohen und Andersen, 2002). Das anteriore intraparietale Areal (AIP) analysiert die geometrischen Eigenschaften des zu greifenden Objektes und berechnet die Fingerstellung für die sich anschließende Greifbewegung („grasping“) (Sakata et al., 1995). Das posteriore intraparietale Area (PIP) prozessiert die Orientierung eines Objektes im Raum (Sakata und Taira, 1994). Das laterale intraparietale (LIP) Area verarbeitet – ähnlich zu MIP – visuelle Koordinaten z.B. eines Objektes im Raum für die Berechnung einer schnellen Augenbewegung (Sakkade) zu diesem Objekt (Andersen, 1995; Snyder et al., 2000). Das ventrale intraparietale Area (VIP) integriert Bewegungsinformation visueller, akustischer oder somatosensorischer Stimuli im Raum (Colby et al., 1993). Es zeigt sich also, dass die Funktion des *Sulcus intraparietalis* weit über reine somatosensorische Objektverarbeitung (wie es für Area 2 zu erwarten wäre) hinausgeht. Daher ist es sehr unwahrscheinlich, dass all den oben genannten funktionellen Modulen ein einziges zytoarchitektonisches Areal zugrunde liegt. In der Tat gibt es bereits einige wenige Studien zum intraparietalen Sulcus des Makaken, die eine strukturelle Differenzierung dieses Sulcus in verschiedene Areale aufdecken (Lewis und Van Essen, 2000a; Lewis und Van Essen, 2000b).

Ausgehend von den Ergebnissen über Makaken sind in den letzten Jahren einige funktionelle Studien zum *Sulcus intraparietalis* des Menschen vorgenommen worden (Seitz und Binkofski, 2003). Es zeigt sich, dass eine ähnliche funktionelle Differenzierung dieser Region wie beim Makaken vorliegt. So konnten die menschlichen Homologa von VIP (Bremmer et al., 2001), AIP (Grefkes et al., 2002), MIP (Grefkes et al., 2004) und PIP (Shikata et al., 2001) mit vergleichbarer Topographie (zwischen Affe und Mensch) im intraparietalen Sulcus identifiziert werden. Weiterhin konnte beim Menschen in Ansätzen eine anatomische Differenzierung dieses Sulcus in verschiedene mikrostrukturelle Areale dargestellt werden (Zilles und Palomero-Gallagher, 2001; Choi et al., 2002).

Somit ist das Ergebnis der vorliegenden Arbeit, dass Area 2 im *Sulcus postcentralis*, nicht aber im *Sulcus intraparietalis* zu finden ist, in Einklang mit neueren Befunden zur strukturellen und funktionellen Anatomie des intraparietalen Sulcus bei Mensch und Makake.

### **4.3. Rezeptorarchitektur der Area 2 und des Gyrus postcentralis**

Die Verteilung von Rezeptorbindungsstellen im Kortex des *Gyrus postcentralis* ist heterogen und zeigt - abhängig vom untersuchten Areal - systematische Veränderungen in Dichte und laminärem Muster. So lassen sich die Grenzen der zytoarchitektonisch definierten Areale auf den Autoradiogrammen an der entsprechenden Stelle wiederfinden. Die rezeptorarchitektonischen Grenzen der Area 2 liegen demnach auf der Hinterwand des *Gyrus postcentralis*. Die rostrale Grenze (zu Area 1) ist in den meisten Rezeptoren deutlich erkennbar, die kaudale Grenze fällt dagegen subtiler aus. Wie der vorherige Abschnitt zeigt bereitete die kaudale Grenze von Area 2 vielen Autoren Probleme, sowohl bei Untersuchungen des Makaken als auch beim Menschen. Der Vorteil der Rezeptorautoradiographie im Vergleich zur Zytoarchitektur oder anderer Färbemethoden liegt in der Vielzahl der unterschiedlichen Marker für eine Grenze. In der vorliegenden Arbeit wurden diese Grenzen durch 12 verschiedene Liganden markiert. Dabei stellten sich abhängig vom untersuchten Liganden die jeweiligen Grenzen unterschiedlich gut dar. Auf Area 2 bezogen erwiesen sich [<sup>3</sup>H]Oxotremorin-M (cholinergischer M2-Rezeptor), [<sup>3</sup>H]Prazosin (adrenerger alpha-1-Rezeptor), [<sup>3</sup>H]8-OH-DPAT (serotoninerger 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor) und [<sup>3</sup>H]Kainat (glutamaterger Kainat-Rezeptor) als Rezeptoren, mit deren Hilfe die Arealgrenzen gut dargestellt werden konnten. Aber auch die anderen Liganden zeigten bei genauerer Inspektion klare Grenzen von Area 2.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit stimmen mit Befunden aus früheren autoradiographischen Untersuchungen zur Verteilung von Rezeptorbindungsstellen bei Mensch und Makake in vielen Aspekten überein. So beschrieben Rakic et al. (1988) ähnliche Dichteänderungen im visuellen Kortex des Makaken an der Grenze zwischen Area 17 und Area 18 für adrenerge, GABAerge, serotoninerge und dopaminerge Rezeptoren, wie sie auch in der vorliegenden Arbeit ausgeführt wurden. Lidow et al. (1989a) untersuchten die Verteilung verschiedener Neurotransmitter-Rezeptoren im motorischen und somatosensorischen Kortex von *Macaca mulatta*. An der Grenze vom motorischen zum sensorischen Kortex stiegen wie beim Menschen (siehe Abb. 16-20) die Dichten der meisten Rezeptoren an. Ebenso waren die Dichteverteilung von alpha-1 und alpha-2-Rezeptoren zueinander

komplementär, wobei in Area 3 höhere alpha-2 Konzentrationen gemessen wurden als in Area 1/2. Lidow et al. hatten jedoch Schwierigkeiten, die Areale 1 und 2 zytoarchitektonisch (in Cresyl-Violett gefärbten Schnitten) und rezeptorarchitektonisch voneinander zu unterscheiden und fassten daher beide Areale zu einem Messfeld zusammen. Diesbezüglich konnte die vorliegende Arbeit einen deutlichen Unterschied herausarbeiten, denn hier konnte Area 2 sowohl in den zellgefärbten Schnitten wie auch in den Autoradiogrammen klar von Area 1 getrennt werden.

Jansen et al. (1991) untersuchten eine Reihe von Transmitter-Rezeptoren im sensomotorischen Kortex des Menschen. Die Autoren fanden jedoch kaum Unterschiede in der Rezeptorarchitektur der untersuchten Areale, selbst nicht an der Grenze zwischen dem motorischen und dem sensorischen Kortex. Jansen et al. benutzten jedoch für ihre Untersuchungen native, d.h. nicht-contrastverstärkte und nicht-farbkodierte Autoradiogramme. Dagegen führten Zilles et al. (1995a) ihre vergleichenden Untersuchungen zur Rezeptorarchitektur des sensomotorischen Kortex von Mensch und Makake an contrastverstärkten Autoradiogrammen durch. Ihre Ergebnisse stimmen mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit überein, denn auch Zilles et al. ermittelten für den motorischen Kortex (Area 4) des Menschen sehr niedrige Dichten für GABA<sub>A</sub>, M1, M2, Kainat, 5-HT<sub>1</sub>, alpha-1 und alpha-2-Rezeptoren, die im somatosensorischen Kortex auf deutlich höhere Konzentrationen anstiegen. Die höchsten Dichten für 5-HT<sub>2</sub> und muskarinische M2-Rezeptoren wurden in Area 3b gemessen, wohingegen in Area 3a und Area 1 signifikant niedrigere Rezeptorkonzentrationen gefunden wurden. Eine ähnliche Verteilung der Rezeptoren wie im menschlichen Gehirn (z.B. für M2, 5-HT<sub>2</sub> und AMPA-Rezeptoren) fanden Zilles et al. (1995a) im sensomotorischen Kortex von Makaken. Über Area 2 wurden jedoch keine Angaben bezüglich der Dichte und Verteilung der Rezeptorbindungsstellen gemacht. Dagegen berichten Geyer et al. (1996) bereits über die Rezeptorarchitektur aller vier somatosensorischen Areale des *Gyrus postcentralis*, ohne jedoch hierarchische Aspekte einzubeziehen. Trotzdem zeigen die Daten von Geyer et al. in Übereinstimmung mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit für M2-Rezeptoren einen Abfall der mittleren Rezeptordichte von Area 3b über Area 1 nach Area 2, bzw. einen Anstieg der mittleren Dichte von alpha-1-Rezeptoren.



Auch finden sich ähnliche Verteilungsmuster für 5-HT<sub>2</sub> und GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren. Geyer et al. berichten jedoch weder über die posteriore Grenzen von Area 2 noch über Areale des parietalen Assoziationskortex (z.B. Area 40) oder über Areale anderer sensorischer Systeme. Trotz der relativ wenigen untersuchten Areale konnten die Autoren zu einigen funktionellen Fragestellungen Position beziehen. Zum Beispiel leiteten Geyer et al. aus dem Rezeptorverteilungsmuster von Area 3a zu Area 3b bzw. Area 4 ab, dass Area 3a - im Gegensatz zu den mehrdeutigen elektrophysiologischen Befunden - eindeutig dem somatosensorischen Kortex zugesprochen werden kann. Diese Schlussfolgerung wird durch die Clusteranalyse der vorliegenden Arbeit bestätigt (Abb. 21). Zilles und Palomero-Gallagher (2001) untersuchten große Teile der Zyto- und Rezeptorarchitektonik des parietalen Kortex und konnten zeigen, dass die Rezeptorausstattung eines Areals bzw. der zugehörige Rezeptor-Fingerprint zytoarchitektonische und funktionelle Aspekte des jeweiligen Areals widerspiegelt.

#### **4.4. Funktionelle Bedeutung von Neurotransmitter - Rezeptor-Systemen**

Die Vielzahl der für Area 2 und die anderen Areale untersuchten Rezeptorsysteme beleuchtet neben anatomischen auch komplexe funktionelle Aspekte, denn jeder Rezeptor bewirkt unterschiedliche Veränderungen der molekularbiologischen Eigenschaften der assoziierten Zellmembran.

##### **4.4.1. Cholinerges System**

Nach dem Bindungsverhalten von Nikotin und Muskarin unterscheidet man pharmakologisch zwei Klassen an cholinergen Rezeptoren (Yamamura et al., 1974). Nikotinische Rezeptoren (nAChR) stellen eine Gruppe von Ligandengesteuerten Ionenkanälen dar (ionotrope Rezeptoren), die sowohl prä- wie postsynaptisch lokalisiert sein können (Krnjevic, 2004). Die präsynaptische Wirkung von Nikotin-Rezeptoren an GABAergen und glutamatergen Axonendigungen führt zu einer Reduktion der GABA-induzierten Inhibition und zur Verstärkung der exzitatorischen Effekte von Glutamat. Postsynaptisch erregt Nikotin inhibitorische Interneurone (Krnjevic, 2004). Die Dichten nikotinischer Rezeptoren waren in Area 2, Area 1 und in Area 40sm sehr gering, in Area 3a und 3b sowie im motorischen Kortex relativ hoch.

Die muskarinischen Acetylcholin-Rezeptoren (mAChR) sind G-Protein gekoppelte Transmembrankomplexe (metabotrope Rezeptoren), von denen bis dato fünf Subtypen durch molekulare Klonierung beschrieben worden sind. M1, M3 und M5 aktivieren über Phospholipase C verschiedene intrazelluläre Signalkaskaden via IP3 (Inositoltrisphosphat), wohingegen M2 und M4 über inhibitorische G-Proteine die Aktivität der Adenylylcyclase hemmen (Volpicelli und Levey, 2004). Weiterhin können mAChRs die Aktivität von Ionenkanälen modulieren (Marino et al., 1998) und MAP-Kinasen aktivieren (Berkeley und Levey, 2000). Letztere stellen Regulatoren des Zellzyklus, der Zelldifferenzierung und der synaptischen Plastizität dar.

Die Mehrheit der kortikalen cholinergen Bindungsstellen sind M1 und M2-Rezeptoren (Volpicelli und Levey, 2004). In der vorliegenden Arbeit wurden nur muskarinische M2-Rezeptoren untersucht. M2-Rezeptoren finden sich sowohl präsynaptisch an asymmetrischen Synapsen als auch postsynaptisch. Präsynaptisch reguliert M2 über Feedback-Inhibition die Freisetzung von Acetylcholin in den synaptischen Spalt (Volpicelli und Levey, 2004). Außerdem beeinflussen M2-Rezeptoren an cholinergen Neuronen durch perineuronale Freisetzung des Vasodilatators NO den zerebralen Blutfluss (Smiley et al., 1998).

In der vorliegenden Arbeit zeichnete sich Area 2 durch relativ geringe Dichten an M2-Rezeptoren aus, ähnlich wie in Area 40sm und Area 42. Auch die höheren visuellen Areale zeigten relativ niedrige M2-Konzentrationen. Area 3b, Area 41 und Area 17 besaßen dagegen relativ hohe M2-Dichten. Interessanterweise ist im Gegensatz dazu die Innervationsdichte der unimodalen Kortizes mit Acetylcholin aus dem *Nucleus basalis Meynert* des basalen Vorderhirns, der wichtigsten Quelle für Acetylcholin, sehr gering, wohingegen vor allem Strukturen des limbischen Systems (wie Amygdala und Hippokampus), aber auch der paralimbischen und assoziativen Kortizes deutlich höhere Innervationsdichten aufweisen (Mesulam, 2004a).

Insgesamt gibt es einige Hinweise, dass das cholinerge System eine essentielle Bedeutung für Aufmerksamkeit, Gedächtnis, kortikale Entwicklung und Plastizität besitzt (Krnjevic, 2004). Dabei wirkt Acetylcholin auf Grund der relativ langsamen G-Protein Wirkung an muskarinischen Rezeptoren eher als ein Modulator neuronaler Aktivität und weniger wie ein schneller synaptischer

Transmitter. Pathophysiologisch spielen Veränderung der cholinergen Innervation eine wichtige Rolle z.B. bei Alterungsprozessen und beim Morbus Alzheimer (Mesulam, 2004b).

#### **4.4.2. Glutamaterges System**

Die Aminosäure L-Glutamat ist neben L-Aspartat der wichtigste exzitatorische Neurotransmitter im menschlichen Gehirn. Glutamat bindet an mindestens drei verschiedenen ionotrope Rezeptoren mit geringer Kationenselektivität (Watkins und Evans, 1981), die charakterisiert sind durch hohe Affinitäten zu den synthetischen Agonisten AMPA (alpha-Amino-3-hydroxy-5-methyl-isoxazol-propionat), NMDA (N-methyl-D-aspartat) und Kainat. Alle drei Rezeptortypen wurden in der vorliegenden Arbeit untersucht. Weiterhin existieren auch metabotrope Glutamat-Rezeptoren (mGluR1 bis mGluR8), die zur Zeit entsprechend ihrer Pharmakologie, second messenger und Gensequenzen in drei Gruppen eingeteilt werden (Linden et al., 2003).

AMPA-Rezeptoren sind Homo- oder Heterooligomere, die sich aus den Untereinheiten GluR1 bis GluR4 zusammensetzen (Hollmann et al., 1989). Sie sind in schnelle exzitatorische Signalübertragung involviert und von besonderer Bedeutung für die Regulation der Stärke einer Synapse, d.h. AMPA-Rezeptoren werden abhängig von der synaptischen Aktivität durch Regulatorproteine („AMPA receptor interacting proteins“) in die postsynaptische Membran eingebaut und erhöhen somit die Stärke einer Synapse. Diese dynamischen Mechanismen sind essentiell für synaptische Plastizität und haben somit einen direkten Einfluss auf Lernprozesse und Gedächtnis (Bredt und Nicoll, 2003). AMPA-Rezeptoren besaßen vor allem in Area 40sm sehr hohe Dichten. Auch Area 2 besaß im Vergleich zu den anderen somatosensorischen Arealen hohe AMPA-Konzentrationen.

Kainat-Rezeptoren sind Homo- oder Heterooligomere der Untereinheiten GluR5 bis GluR7, Ka1 und Ka2 (Huettner, 2003). Erst in den letzten Jahren konnten durch die Entdeckung spezifischer Antagonisten wichtige Erkenntnisse bezüglich der Struktur und Funktion des Kainat-Rezeptors gewonnen werden. Wie AMPA-Rezeptoren sind Kainat-Rezeptoren in die postsynaptische exzitatorische Signalübertragung eingebunden. Weiterhin modulieren sie jedoch auch die präsynaptische Freisetzung von Neurotransmittern wie Glutamat und GABA. Unklarheit besteht noch darüber, ob dies über präsynaptische

Depolarisation oder über (noch nicht näher bekannte) metabotrope Mechanismen durch Triggerung einer G-Proteinkasade und Proteinkinase C vermittelt wird (Kullmann, 2001; Huettner, 2003). Weiterhin zeigt sich eine Beteiligung von präsynaptischen Kainat-Rezeptoren für die Induktion von Langzeitpotenzierung und synaptischer Stärke („synaptical strength“) (Lauri et al., 2001). Klinisch scheinen Kainat-Rezeptoren eine Rolle bei der Epilepsie und für den exzitotoxischen Zelltod zu spielen (Huettner, 2003). Im somatosensorischen Kortex fanden sich in der Stichprobe der vorliegenden Arbeit relativ hohe Kainat-Dichten. Die höchsten Dichten wurden in Area 40sm und Area 42 gemessen. Auch Area 2 besaß relativ hohe Kainat-Konzentrationen.

Der NMDA-Rezeptor ist von allen drei Glutamat-Rezeptor Familien der am besten untersuchte Rezeptor. Er ist ein Heterodimer bestehend aus den Untereinheiten NR1 und NR2 (NR2A-NR2D), gelegentlich auch NR3 (NR3A und NR3B) (Matsuda et al., 2003). Extrazellulär wird der Ionenkanal im Ruhezustand durch Magnesium-Ionen blockiert, die nach Depolarisation der Membran abdiffundieren und somit weitere Depolarisationen fazitätieren. Der damit assoziierte verstärkte Kalzium-Influx initiiert eine Reihe weiterer Effekte wie Aktivierung von Proteinen (z.B. Calmodulin) und Enzymen (z.B. Kinasen, Phospholipasen), die signifikant den Zellstoffwechsel modifizieren. So kann die Aktivierung von NMDA-Rezeptoren die Dichte an Dopamin D1-Rezeptoren in der Plasmamembran durch Rekrutierung intrazellulärer Speicher erhöhen (Scott et al., 2002). NMDA-Rezeptoren sind essentiell für lang andauernde Verstärkungen der synaptischen Aktivität im Sinne einer Langzeitpotenzierung (long term potentiation, LTP). Nicht nur Gedächtnis- und Lernprozesse werden durch NMDA-Rezeptoren beeinflusst, sondern auch die Schädigung von Neuronen nach einer Hypoglykämie oder Ischämie durch übermäßige synaptische Erregung (Exzitotoxizität). Weiterhin besitzt der NMDA-Rezeptor eine besondere Bedeutung bei neurodegenerativen Erkrankungen wie Morbus Parkinson, Morbus Huntington oder Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) und bei verschiedenen Epilepsien (Greenamyre, 1986; Kanai und Hediger, 2003). Die Expression der NMDA-Rezeptor Untereinheit NR1 ist in post-mortem Gehirnen von Schizophrenie-Patienten reduziert und die Blockade von NMDA-Rezeptoren durch Phencyclidin führt zur Induktion Schizophrenie-artiger

Symptome (Carlsson et al., 2001). In den post-mortem Gehirnen der vorliegenden Arbeit besaßen NMDA-Rezeptoren insgesamt gesehen relativ hohe Konzentrationen sowohl in Area 40sm und Area 42 als auch in Area 17. Hohe NMDA-Dichten wurden auch in Area 2 gemessen (Abb. 20). Die motorischen Areale zeigten sehr niedrige NMDA-Dichten, vor allem in den tieferen kortikalen Schichten.

Alle drei Glutamat-Rezeptorfamilien scheinen wichtige Funktionen für die Stärke einer Synapse und für die Langzeitpotenzierung zu besitzen. Die Expression von AMPA- und NMDA-Rezeptoren wird durch verschiedene Mechanismen kontrolliert: NMDA-Rezeptorproteine sind relativ fix in die postsynaptische Membran eingebaut und initiieren synaptische Plastizität. Im Gegensatz dazu fluktuieren AMPA-Rezeptoren hoch dynamisch zwischen postsynaptischer Membran und extrasynaptischen Strukturen (intrazelluläre Vesikel, extrasynaptische Membran) („receptor trafficking“) und modulieren somit über ihre absolute Dichte die Stärke einer Synapse (Bredt und Nicoll, 2003). Interessant erscheint die mögliche Schlussfolgerung, dass dieser „modulative Charakter“ des AMPA-Rezeptors ein Merkmal für assoziative Areale wie Area 40sm darstellen könnte. Auch die höheren visuellen Areale wiesen hohe AMPA-Dichten auf, ebenso wie der sekundär akustische Kortex.

#### **4.4.3. GABAerges System**

Gamma-Aminobutyrat (GABA) ist der wichtigste inhibitorische Transmitter im Primatenhirn. Wie in der vorliegenden Arbeit gezeigt, besitzen GABA-Rezeptoren absolut gesehen die höchsten Dichten aller klassischen Transmitterrezeptorsysteme im zerebralen Kortex. Pharmakologisch und funktionell lassen sich mindestens drei Subtypen unterscheiden. GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren können durch Bicucullin blockiert werden, dagegen sind GABA<sub>B</sub>-Rezeptoren Bicucullin-insensitiv, jedoch Baclofen sensitiv. Der GABA<sub>C</sub>-Rezeptor ist Bicucullin und Baclofen insensitiv (Bormann, 2000).

GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren sind ionotrop und öffnen einen Chlorid-Kanal. Sie bestehen aus Pentameren, zusammengesetzt aus fünf von mindestens 19 verschiedenen Untereinheiten, die in acht Klassen (alpha, beta, gamma, delta, epsilon, pi, theta und rho) gruppiert sind (Simon et al., 2004). Die Vielzahl an möglichen Kombinationen der Untereinheiten und die komplexe Zusammensetzung des GABA<sub>A</sub>-Rezeptors determinieren die spezifischen

Effekte allosterischer Modulatoren wie Benzodiazepine, Barbiturate, Steroide, Ethanol und einiger Antikonvulsiva (Hevers und Luddens, 1998). Der Chlorid-Ionen-Influx verstärkt das negative Membranpotential und reduziert somit die Bereitschaft zur Depolarisation eines Neurons. GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren besitzen eine besondere Bedeutung bei einer Vielzahl von Krankheiten. Chronische Ethanol-Aufnahme verändert die Expression von GABA<sub>A</sub>-Rezeptor-Untereinheiten, reduziert die GABA<sub>A</sub>-vermittelte Chlorid-Aufnahme und trägt über Adaptationsprozesse zur Alkoholabhängigkeit und Toleranz bei (Steiger und Russek, 2004). Auch bei der Epilepsie (vor allem bei der Temporal-lappenepilepsie mit Hippokampus-Sklerose) scheinen aberrante GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren eine wichtige Rolle zu spielen (Loup et al., 2000). Ebenso lassen sich in weiteren Krankheiten wie Morbus Alzheimer, Schizophrenie und Ischämie Veränderungen des Aufbaus des GABA<sub>A</sub>-Rezeptors feststellen (Steiger und Russek, 2004). In der vorliegenden Arbeit zeichneten sich alle drei Primärareale durch hohe GABA<sub>A</sub>-Rezeptorkonzentrationen aus. Im somatosensorischen Kortex besaß Area 2 die niedrigsten GABA<sub>A</sub>-Dichten, ebenso wie Area 40sm und Area 42.

Der GABA<sub>B</sub>-Rezeptor ist ein G-Protein assoziierter metabotroper Rezeptor mit zwei Untereinheiten, wobei sich die GABA-Bindungsstelle an GABA<sub>B</sub>R1 befindet und via GABA<sub>B</sub>R2 eine cAMP-Kaskade aktiviert wird (Waldvogel et al., 2004). Der GABA<sub>B</sub>-Rezeptor ist sowohl prä- wie postsynaptisch lokalisiert und wird durch den Agonisten Baclofen aktiviert. GABA<sub>B</sub>-Rezeptoren disinhibieren die Aktivität von GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren, andererseits inhibieren sie NMDA oder Calcium-Ströme. Sie reduzieren und modulieren somit den Effekt schneller synaptischer Transmission, beeinflussen aber auch über Aktivierung von Transkriptionsfaktoren und nukleärer Gene (z.B. CREB2 und c-Fos) nachhaltig den Zellmetabolismus und scheinen für Prozesse wie z.B. Schmerzwahrnehmung eine wichtige Rolle zu spielen (Pinto et al., 2003). Ähnlich wie die „modulativen“ AMPA- und Kainat-Rezeptoren besitzt der GABA<sub>B</sub>-Rezeptor hohe Dichten in Arealen höherer kortikaler Verarbeitungsstufen. Die Rezeptor-Fingerprints von Area 2 und Area 40sm zeigen einen Konzentrationspeak von GABA<sub>B</sub>-Rezeptoren, ebenso wie die höheren visuellen Areale und Area 42.

#### **4.4.4. Adrenerges System**

Die Rezeptoren der endogenen Katecholamine Nor-Adrenalin und Adrenalin werden in alpha- und beta-Rezeptoren unterschieden. Im Gehirn überwiegt der alpha-Rezeptor, wobei alpha-1-Rezeptoren überwiegend postsynaptisch und alpha-2-Rezeptoren überwiegend präsynaptisch, jedoch auch postsynaptisch lokalisiert sind (Gibbs und Summers, 2002). Die zur Zeit gültige Klassifizierung von Adrenozeptoren unterscheidet für jede der beiden alpha-adrenergen Rezeptoren drei weitere Subtypen: alpha-1A, alpha-1B, alpha-1D und alpha-2A/D, alpha-2B, alpha-2C (Watson und Girdlestone, 1995; Civantos und Aleixandre, 2001; Brede et al., 2004). Die uneinheitliche Benennung und das scheinbare Fehlen von Rezeptoren (z.B. alpha-1C) resultiert aus der Mehrfachbenennung desselben Rezeptors in verschiedenen Spezies (Civantos und Aleixandre, 2001). Die Affinität zu Adrenalin und Noradrenalin ist für alle Subtypen sehr ähnlich. Die wichtigste Quelle für kortikales Noradrenalin ist der *Locus coeruleus* im *Pons*, welcher vor allem durch neuartige, unerwartete oder stressvolle Stimuli aktiviert wird (Gibbs und Summers, 2002). Noradrenalin moduliert konzentrationsabhängig die neuronale Aktivität: Niedrige Konzentrationen faszilitieren, hohe Dosen inhibieren die spontanen Entladungen kortikaler Neurone. Dieses Verhalten wird als ein Mechanismus gedeutet, das Signal-zu-Rausch Verhältnis zu verbessern, um neuartige Informationen bevorzugt verarbeiten zu können bei gleichzeitiger Drosselung spontaner neuronaler Hintergrundsaktivität (Aston-Jones, 1985). Dieser „gating“-Mechanismus von Noradrenalin in sensorischen Arealen fördert die selektive Aufmerksamkeit bezüglich verhaltensrelevanter Stimuli und besitzt daher eine besondere Bedeutung für Lernen und Gedächtniskonsolidierung (Gibbs und Summers, 2002).

Alpha-1-Rezeptoren aktivieren über ein G-Protein den Phospholipase C Signaltransduktionsweg mit Aktivierung von IP<sub>3</sub>, DAG und Proteinkinase C, wodurch weitere Enzyme wie Phospholipase A<sub>2</sub>, Phospholipase D, MAP-Kinasen und NADPH Oxidase rekrutiert und eine Vielzahl an transkriptionellen Effekten induziert werden (Minneman et al., 2000). In der vorliegenden Arbeit wurden alpha-1-Rezeptoren mittels Prazosin dargestellt, welches mit hoher Affinität an alle drei Subtypen bindet. Es fanden sich hohe Konzentrationen in Arealen höherer Hierarchie, so auch in Area 40sm und Area 2 (Abb. 20). In



Area 3b wurden vor allem in den mittleren und unteren kortikalen Schichten deutlich niedrigere Werte gemessen (Abb. 17). Die spezifische Rolle von alpha-1-adrenergen Rezeptoren im ZNS ist noch nicht ganz geklärt, vor allem weil zur Zeit die meisten alpha-1-Agonisten und -Antagonisten nicht die Blut-Hirnschranke überwinden (Pubo und Minneman, 2001). Intrazerebrale Injektionen selektiver Antagonisten konnten eine Involvierung von alpha-1-Rezeptoren in motorische Aktivität (Stone et al., 2003), in die Kontrolle feiner Bewegungen (Stone et al., 2001) und in die Regulation von Serotonin-Freisetzung (Bortolozzi und Artigas, 2003) aufzeigen. Noradrenalin verstärkt über alpha-1-Rezeptoren die Wirkung von Glutamat und verhindert die Konsolidierung neu-erlernter Gedächtnisinhalte. Dieser Effekt kann durch den Antagonisten Prazosin aufgehoben werden (Gibbs und Summers, 2002).

Alle alpha-2-Rezeptoren interagieren mit einem inhibitorischen G-Protein, reduzieren die Adenylylcyclase-Aktivität, schließen spannungsabhängige  $Ca^{2+}$ -Kanäle, öffnen  $K^+$ -Kanäle und aktivieren MAP-Kinasen, Erk1 und Erk2 (Limbird, 1988; Schramm und Limbird, 1999). Alpha-2-Rezeptoren werden durch den Agonisten Clonidin stimuliert. Die Aktivierung postsynaptischer alpha-2-Rezeptoren in den Basalganglien oder im präfrontalen Kortex führt – im Gegensatz zur alpha-1-Rezeptorwirkung - zu einer verbesserten Gedächtniskonsolidierung (Gibbs und Summers, 2002). Clonidin und andere alpha-2 Agonisten wie Guanfacin verbessern auch die Gedächtnisleistung von Patienten mit einer „präfrontalen“ Störung, z.B. Patienten mit Schizophrenie (Friedman et al., 2004). Weiterhin wirkt die Stimulierung von alpha-2-Rezeptoren, vor allem die des alpha-2A Subtyps, antiepileptogen (Janumpalli et al., 1998).

Die komplementäre funktionelle Wirkung der alpha-1 und alpha-2-Rezeptoraktivierung spiegelt sich auch in ihren kortikalen Dichten wider. Beide Adrenozeptortypen hatten in der vorliegenden Studie eine entgegengesetzte Dichteverteilung, d.h. in Regionen mit hohen alpha-1-Dichten (e.g. Area 2) fanden sich niedrige alpha-2 Konzentrationen und vice versa. Dieses komplementäre Verhalten kortikaler Adrenozeptoren fand sich auch in vielen anderen autoradiographischen Studien, sowohl im menschlichen Gehirn als auch beim Makaken-Gehirn (Rakic et al., 1988; Lidow et al. 1989a; Zilles et al., 1995a).

#### 4.4.5. Serotoninerger System

Serotonin (5-Hydroxytryptamin, 5-HT) interagiert mit mindestens 14 verschiedenen Rezeptortypen, die zur Zeit in sieben Rezeptorklassen eingeteilt werden (5-HT<sub>1-7</sub>) (Leopoldo, 2004). Mit Ausnahme von 5-HT<sub>3</sub> sind Serotonin-Rezeptoren G-Protein gekoppelte metabotrope Rezeptoren mit sieben Transmembrandomänen, die in spezifische physiologische Prozesse involviert sind wie z.B. die Modulation neuronaler Aktivität, Transmitterfreisetzung, Kontrolle zirkadianer Rhythmen oder behaviorale Kontrolle (Barnes und Sharp, 1999). Klinisch besitzt Serotonin eine besondere Rolle in der medikamentösen Therapie von Depressionen (via selektiven Serotonin Reuptake-Hemmer, SSRI) oder der Migräne (Tryptane). In der vorliegenden Arbeit wurden 5-HT<sub>1A</sub> und 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptoren untersucht.

Der 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor war der erste voll sequenzierte 5-HT-Rezeptor. Er ist sowohl postsynaptisch oder direkt auf 5-HT-Neuronen (5-HT<sub>1A</sub>-Autorezeptor) als auch extrasynaptisch lokalisiert (Barnes und Sharp, 1999). 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren inhibieren über ein G<sub>i</sub>-Protein die Adenylylcyclase, beeinflussen intrazelluläres Ca<sup>2+</sup>, aktivieren die Phospholipase C und führen über einen K<sup>+</sup>-Einstrom zu einer Hyperpolarisation des Neurons (Boess und Martin, 1994). Außerdem induzieren 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren die Sekretion von Wachstumshormonen in Astrozyten und haben wahrscheinlich eine neurotrophe Wirkung im sich entwickelnden, vielleicht sogar im adulten Gehirn (Barnes und Sharp, 1999). Des Weiteren verringern 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren als Autorezeptor die Freisetzung von Serotonin und führen postsynaptisch zur Freisetzung von Acetylcholin (an cholinergen Neuronen) und Noradrenalin (im Locus coeruleus) (Kia et al., 1996; Hajos-Korcsok und Sharp, 1999). In der vorliegenden Arbeit waren 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren vor allem in Arealen höherer Hierarchie konzentriert. In Area 2 fanden sich deutlich höhere Konzentrationen als in den andern drei Arealen des *Gyrus postcentralis*. 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren beeinflussen bei der Ratte eine Reihe physiologischer und behavioraler Parameter. Ihre Aktivierung führen zu Hypothermie, Hyperphagie und Änderungen im Sexualverhalten (Barnes und Sharp, 1999). Beim Menschen scheinen die therapeutischen Effekte von 5-HT<sub>1A</sub>-Agonisten (z. B. Buspiron) oder anderer Anxiolytika und Antidepressiva (z.B. SSRIs oder MAO-Hemmer) bei der Langzeitbehandlung affektiver

Störungen auf eine Desensibilisierung von somatodendritischer 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren zu beruhen (Hensler, 2003).

5-HT<sub>2</sub>-Rezeptorbindungsstellen wurden in der vorliegenden Arbeit über den Antagonisten [<sup>3</sup>H]Ketanserin dargestellt. Zur Zeit werden in der 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptorfamilie drei Subtypen unterschieden, (5-HT<sub>2A-C</sub>), wobei Ketanserin 100-mal stärker an den 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptor als an die beiden anderen Subtypen bindet (Barnes und Sharp, 1999). Alle drei 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptoren sind über G-Proteine positiv an die Phospholipase C Kaskade gekoppelt und führen zur Erhöhung von IP<sub>3</sub> und intrazellulärem Kalzium. 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren sind auf GABAergen Interneuronen, aber auch auf kortikalen, glutamatergen Pyramidenzellen lokalisiert. Die Aktivierung von 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptoren, vor allem von 5-HT<sub>2A</sub>, führt in vielen Hirnregionen zu einer neuronaler Exzitation und reguliert im *Locus coeruleus* die sensorisch-gesteuerte Aktivierung von noradrenergen Neuronen (Barnes und Sharp, 1999). Die vorliegende Arbeit zeigt, dass vor allem in den sensorischen Primärarealen hohe 5-HT<sub>2</sub>-Dichten gefunden werden, aber auch in Area 2 und Area 40sm. Extrem niedrige Dichten wurden für den motorischen Kortex gemessen (Abb. 20). 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptoren sind beim Menschen in halluzinogene Mechanismen involviert und weisen bei Patienten mit Schizophrenie erniedrigte kortikale Dichten auf (Dean, 2003). Die atypischen antipsychotischen Substanzen wie Clozapin oder Olanzepin binden vor allem hochaffin an den 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptor (Leysen et al., 1993).

#### **4.4.6. Dopaminerges System**

In Säugetieren werden zur Zeit mindestens fünf verschiedene Dopamin-Rezeptoren beschrieben (D1-D5), die allesamt 7-Transmembrandomänen aufweisen und G-Protein gekoppelt sind (Bergson et al., 2003). Sie werden gemäß ihrer Rezeptoreigenschaften in zwei Gruppen eingeteilt: D1-artige Rezeptoren („D1-like receptors“), zu denen der D1 und der D5-Rezeptor gerechnet werden, aktivieren über ein heterotrimeres G-Protein die Adenylylcyclase, wohingegen D2-artige Rezeptoren („D2-like receptors“), zu denen der D2, D3 und D4-Rezeptor gezählt werden, die Adenylylcyclase-Aktivität verringern (Missale et al., 1998).

Der D1-Rezeptor - wie in der vorliegenden Arbeit durch den hoch affinen Antagonisten [<sup>3</sup>H]SCH23390 dargestellt - ist der dominierende dopaminerge Rezeptorsubtyp im zerebralen Kortex von Primaten einschließlich des

Menschen. Er ist überwiegend postsynaptisch an dendritischen Spines lokalisiert, findet sich aber auch präsynaptisch an Axonendigungen und aktiviert über cAMP und Proteinkinase A die Phosphorylierung zahlreicher zellulärer Proteine (Smiley et al., 1994; Callier et al., 2003). D1-Rezeptoren können in der Zellmembran zu Dimeren oder Oligomeren assoziieren. Darüber hinaus bilden sie auch Heterodimere mit anderen Rezeptortypen, zum Beispiel mit Adenosin-A<sub>1</sub>-Rezeptoren. So führt die Aktivierung von A<sub>1</sub>-Rezeptoren zu einer verringerten Aktivierbarkeit von ko-lokalisierten D1-Rezeptoren (Gines et al., 2000). Weiterhin können D1-Rezeptor-Heterodimere sogar direkt die Aktivität von ionotropen Rezeptoren wie NMDA modulieren, indem D1-Rezeptoren NMDA-vermittelte Ionenströme und NMDA-vermittelte Exzitotoxizität durch physikalische Protein-Protein Interaktionen verringern (Lee et al., 2002). In ähnlicher Weise interagieren D5-Rezeptoren mit GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren (Liu et al., 2000). Diese Mechanismen der Signaltransduktion sind unabhängig von second-messenger Systemen und stellen zusätzliche Regulatoren synaptischer Aktivität dar (Callier et al., 2003).

Klinische Relevanz besitzt das dopaminerge System bei neurologisch-degenerativen und psychosozialen Erkrankungen wie Morbus Parkinson, Morbus Huntington, Dopa-sensitive Dystonie, Gilles-de-la-Tourette-Syndrom, Schizophrenie und bipolaren Störungen (Swerdlow und Koob, 1987; Muller-Vahl et al., 2000). Dopamin als Neurotransmitter beeinflusst eine Reihe kognitiver Funktionen wie Motivation, Belohnung („reward“), Affekt und Gedächtnis (Goldman-Rakic et al., 2000).

Der in der vorliegenden Studie untersuchte D1-Rezeptor unterschied deutlich zwischen funktionellen Systemen. So besaß er im motorischen Kortex extrem niedrige Dichten, im somatosensorischen und akustischen Kortex intermediäre Dichten und hohe Konzentrationen im visuellen System. Innerhalb eines funktionellen Systems differenzierte zwar der D1-Rezeptor zwischen benachbarten Arealen, es fanden sich jedoch nicht die für andere Liganden beobachteten Trends zwischen Konzentration und Hierarchie. So zeigte der D1-Rezeptor hohe Dichten in Area 2 und in Area 3b, dagegen wiesen Area 1 und Area 3a niedrige D1-Konzentrationen auf (Abb. 18 und 20).

#### **4.5. Rezeptorarchitektonische Prinzipien im zerebralen Kortex**

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit unterstützen die Hypothese, dass die Rezeptorverteilung im zerebralen Kortex eine besondere, wenn nicht fundamentale Bedeutung für seine Organisation und Funktion besitzt. Ein einzelnes Neuron an beliebiger Stelle im Kortex besitzt eine Vielzahl unterschiedlicher Rezeptoren für verschiedene Neurotransmitter. Die Rezeptorarchitektur eines bestimmten Areals ist charakteristisch für dieses Areal und gleicht einem neurochemischen Fingerabdruck („receptor fingerprint“, Zilles und Palomero-Gallagher, 2001). Die neurochemische Ausstattung eines Areals scheint aber nicht zufällig zu sein, sondern gewissen „Prinzipien“ zu folgen. Die Rezeptordichten vieler klassischer Neurotransmitter ändern sich abrupt an kortikalen Grenzen (Geyer et al., 1995; Simon et al., 1995; Zilles et al., 1995b; Zilles und Palomero-Gallagher, 2001; Zilles et al., 2002). Die Rezeptordichte hängt nicht von der neuronalen Dichte eines Areals ab. Die höchste Dichte an Zellkörpern auf dem *Gyrus postcentralis* weist Area 3b auf (Koniokortex), die Dichten für AMPA, Kainat, alpha-1, GABA<sub>B</sub> und 5-HT<sub>1A</sub> sind in diesem Areal dagegen am niedrigsten (siehe Abb. 20). Viele Rezeptoren sind bevorzugt in den oberen kortikalen Schichten konzentriert. Die supragranulären Schichten sind reich an dendritischen Fortsätzen von Pyramidenzellen und sind der Ort, wo die Mehrheit an Zell-zu-Zell Interaktionen im Kortex stattfindet. Somit kann durch hohe supragranulären Rezeptordichten ein starker Einfluss auf die kortikale Gesamtaktivität ausgeübt werden (Lidow et al., 1989b).

##### **4.5.1. Primärareale**

Einigen Rezeptorsystemen ist ein „hierarchisches Prinzip“ zu eigen. So ist die Rezeptorarchitektur sensorischer Primärareale sehr ähnlich (Zilles und Palomero-Gallagher, 2001; Zilles et al., 2002; Zilles et al., 2003), obwohl die Primärareale für sich allein gesehen unterschiedliche Information verarbeiten und räumlich deutlich von einander getrennt sind. Als Primärareale, bzw. Primordial-Areale, wurden ursprünglich diejenigen Kortexabschnitte definiert, die während der kortikalen Entwicklung und Reifung als erste eine Myelinisierung (ausgehend vom Thalamus) aufwiesen (Flechsig, 1920). Nach dem heutigen Konzept repräsentieren Primärareale diejenigen Bereiche der Großhirnrinde, die als erste Regionen sensorische Informationen aus

überwiegend peripheren Rezeptoren (Haut, Muskel, Retina, Corti-Organ) via Hirnstamm und sensorischem Thalamus auf kortikaler Ebene verarbeiten. Die drei untersuchten Primärareale 3b (somatosensorisch, parietaler Kortex), 41 (akustisch, temporaler Kortex) und 17 (visuell, okzipitaler Kortex) zeichneten sich im Vergleich zu ihren Nachbararealen durch hohe Dichten an cholinergen M2-Rezeptoren, adrenergen alpha-2-Rezeptoren und GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren aus (Abb. 20). Auch bei nicht-humanen Primaten finden sich relativ hohe M2-Konzentrationen in sensorischen Primärarealen (Mash et al., 1988; Zilles und Clarke, 1997). Zusätzlich findet sich in allen drei Primärarealen ein charakteristischer Streifen an cholinergen Nikotin-Rezeptoren in Lamina IV (Abb. 17). Dieser Streifen fehlt in den anderen sensorischen Arealen. Die Lamina IV ist der wichtigste Eingang für thalamische Projektionen und in sensorischen Primärarealen besonders gut ausgebildet (Koniokortex, Zilles, 1990).

#### **4.5.2. Areale höherer Hierarchie und Area 2**

Die Dichten von M2, alpha-2 und GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren fielen systematisch auf niedrigere Werte, je höher ein Areal in der kortikalen Hierarchie angesiedelt war. So fielen im visuellen System von Area 17 über Area 18 nach Area 19 die Konzentrationen von M2 und alpha-2 Rezeptoren auf deutlich niedrigere Werte. Der gleichen Trend zeigte sich auch im auditorischen System bezüglich Areae 41 und 42. Übertragen auf das somatosensorische System bedeutet dies, dass Area 2 mit der niedrigsten Dichte an M2 und alpha-2 Rezeptoren das Areal höchster hierarchischer Position im somatosensorischen Kortex darstellt. Andere Rezeptoren unterstützen diese Hypothese. So stiegen zum Beispiel im visuellen System von Area 17 über Area 18 nach Area 19 die Dichten von serotoninerger 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren und von adrenergen alpha-1-Rezeptoren systematisch auf höhere Werte. Das Gleiche galt für den akustischen Kortex. Im somatosensorischen Kortex ließ sich ebenfalls ein deutlicher Anstieg von 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren von Area 3b über Areae 3a und 1 nach Area 2 verzeichnen.

#### **4.6. Rezeptor – Neurotransmitter Interaktionen**

Die Gründe für die Rezeptorausstattung eines Areals im zerebralen Kortex sind vielfältig und vieles hierzu ist unverstanden. Einige Hinweise

ergeben sich aus der embryonalen Entwicklung des zerebralen Kortex. Die Rezeptorausstattung des Kortex verändert sich in den verschiedenen Entwicklungsstadien des Gehirns, zeigt jedoch einen synchronen Verlauf für verschiedene Laminae als auch für verschiedene kortikale Regionen (Lidow et al., 1991; Lidow und Rakic, 1994). Diese Koordination der biochemischen und strukturellen Reifung während der Synaptogenese spricht für die Hypothese, dass der zerebrale Kortex als ein integriertes Netzwerk verschiedener Systeme heranreift.

Weiterhin scheint die Rezeptorarchitektur eines Areals mit seiner Konnektivität zusammenzuhängen (Rakic et al., 1988). So stimmt die Verteilung von alpha-2-Rezeptoren in Area 17 und Area 18 gut mit den Axonterminalen aus den parvozellulären Schichten des Corpus geniculatum laterale überein (Rakic et al., 1988). Im somatosensorischen Kortex des Makakengehirns ist die Dichte Serotonin-immunoreaktiver Fasern am höchsten in Lamina I, gefolgt von Lamina II und IIIa, V und VI, wogegen für Laminae IIIc und IV nur sehr geringe Dichten gemessen werden (DeFelipe und Jones, 1988). Eine ähnliche Verteilung findet sich auch für 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren (siehe Abb. 19). Es ist jedoch mit der Rezeptorautoradiographie allein methodologisch nicht möglich, die gemessenen Rezeptordichten einer bestimmten Neuronenklasse im Kortex zu zuordnen, da sich die Dendriten der meisten Neurone über mehrere kortikale Schichten erstrecken (Rakic et al., 1988). Außerdem entspricht eine hohe Rezeptordichte nicht immer einer hohen Innervationsdichte mit dem entsprechenden Neurotransmitter („receptor – transmitter mismatch“, Kuhar et al., 1986). So zeigt sich zum Beispiel bei Makaken, dass alpha-2-Rezeptoren in der Schicht IVC der Area 17 relativ hohe Dichten besitzen, obwohl in dieser Schicht die Innervation durch noradrenerge Axonendigungen extrem niedrig ausfällt (Morrison und Foote, 1986, Rakic et al., 1988). Serotoninerge Axone sind im Motorkortex eher in tieferen kortikalen Schichten konzentriert, obwohl dort nur sehr geringe Dichten an 5-HT-Rezeptoren gemessen werden (Berger et al., 1986). Wie in der vorliegenden Studie gezeigt besitzen M2-Rezeptoren vor allem in den sensorischen Primärarealen hohe Dichten, obwohl die Innervation der unimodalen Kortizes mit Acetylcholin aus dem basalen Vorderhirn, der wichtigsten kortikalen Quelle für Acetylcholin, sehr gering ist (Mesulam, 2004a).



Die Gründe für die Rezeptor-Transmitter-Inkongruenzen sind bis heute nicht klar. Einige Erklärungsansätze führen die Diskrepanzen auf das Verhältnis von aktiven und inaktiven Rezeptoren, auf die Existenz non-funktionaler und nicht-neuronaler Rezeptoren und auf eine Fernwirkung von Transmittersubstanzen zurück (Herkenham und McLean, 1986). So könnte gerade die hohe Dichte an Rezeptoren ein Kompensationsmechanismus für die geringe Transmitterdichte darstellen, um eine Aktivierung der entsprechenden Neuronen zu gewährleisten (Foote und Morrison, 1987; Rakic et al., 1988). Bezüglich des M2-Rezeptors im Makaken-Kortex stellten Mash et al. (1988) die Hypothese auf, dass die M2-Spitzenkonzentrationen in den Primärarealen einem generellen „Arousal“ Mechanismus (ausgehend von der cholinergen Innervation aus der *Formatio reticularis* im Hirnstamm) unterliegen, wodurch neuronale Aktivitäten moduliert bzw. faziilitiert werden können (Mash et al., 1988).

Bei aller Komplexität der Rezeptor-Transmitter-Interaktionen zeigt sich jedoch, dass die Rezeptorausstattung eines Areals eng mit der strukturellen und funktionellen Organisation des Kortex verbunden ist. So ist zum Beispiel bei Makaken die Größe des rezeptiven Feldes eines schnell-adaptierenden Neurons im somatosensorischen Kortex (Area 3b) abhängig von GABAergen Inhibitionsmechanismen. Die Antagonisierung der GABA-Wirkung durch Bicucullin führte zu einer Vergrößerung der rezeptiven Felder um den Faktor drei bis vier (Alloway und Burton, 1991). Über die genaue Bedeutung *eines* Rezeptor-System für die *spezifische* Funktion eines Areals kann – wenn überhaupt - nur gemutmaßt werden, zumal neuere Untersuchungen (siehe oben) gezeigt haben, dass nicht nur Rezeptoren mit ihren Transmittern (z.B. NMDA-Rezeptoren mit Glutamat) interagieren, sondern sogar mit anderen Rezeptoren in Wechselwirkung stehen können (z.B. NMDA und D1-Rezeptoren; Scott et al., 2002). Die Rezeptor-Fingerprints unterstützen die Hypothese, dass weniger ein einzelner Rezeptor, sondern vielmehr das Zusammenspiel der verschiedenen Rezeptoren untereinander in einem engen Zusammenhang mit der Funktion eines Areals steht.

In diesem Zusammenhang zeigten die Rezeptor-Fingerprints, dass Area 2 die Rezeptorausstattung eines „Areals höherer Ordnung“ aufwies und große Ähnlichkeit vor allem zu Area 40, einem Areal des parietalen

Assoziationskortex, besaß. Dieser Befund ist insofern bemerkenswert, da Area 2 aufgrund ihrer anatomischen Lage und elektrophysiologischen Eigenschaften in vielen Lehrbüchern dem „primären somatosensorischen Kortex“ zugeordnet wird (z.B. in „Fundamental Neuroscience“ von Zigmond et al., 1999 oder in „Brain Mapping: The Systems“ von Toga und Mazziotta, 2000). Diese funktionell-anatomische Zuordnung fußt vor allem auf tierexperimentellen Arbeiten.

#### **4.7. Funktionelle Eigenschaften von Area 2 bei Makaken**

Viele Hypothesen zur Funktion von Area 2 und der anderen somatosensorischen Areale stammen aus elektrophysiologischen Untersuchungen an nicht-humanen Primaten. Bei Makaken-Affen erreicht der prozentual größte Anteil thalamischer Efferenzen des ventroposterioren Kerngebiets die Area 3b und versorgt diese überwiegend mit Information von schnell und langsam adaptierenden Hautrezeptoren. In Area 2 verarbeiten die Neurone dagegen Informationen aus peripheren Gelenkrezeptoren, des Weiteren auch noch somatosensorische Efferenzen aus den Arealen 1 und 3b (Pons und Kaas, 1986; Kaas, 1993; Kaas, 1997). Die somatotope Gliederung von Area 2 verhält sich spiegelbildlich zu der von Area 1, ist nicht so scharf begrenzt und kann teilweise multiple Repräsentationen desselben Hautabschnitts aufweisen (Pons et al., 1985). Area 2 projiziert im Rhesus-Gehirn vor allen zu Area 5, aber auch in den SII Kortex (Pons und Kaas, 1986). Einige Studien konnten Verbindungen von Area 2 in diverse Areale des motorischen Kortex darstellen (Vogt und Pandya, 1978; Jones et al., 1978). Der integrative Charakter von Area 2-Neuronen zeigt sich auch in der Größe der jeweiligen rezeptiven Felder, die sich sowohl kontralateral wie ipsilateral zur stimulierten Hand über mehrere Finger erstrecken (Taoka et al., 2000). Dies bedeutet, dass Area 2 weniger in die Verarbeitung lokaler taktiler Details (z.B. wie rau, spitz oder glatt ein Gegenstand ist, d.h. Textur und Zweipunkt-Diskrimination), sondern mehr in globalere Aspekte der Objektanalyse involviert ist, wie z.B. die Positionierung der Finger beim Umfassen eines Objektes oder die zeitliche Integration taktiler Information während des Abtastens eines Objektes. Alle diese Prozesse liefern wichtige Informationen über die dreidimensionale Struktur des Manipulandums. In der Tat zeigen

elektrophysiologische Studien bei Rhesus-Affen, dass Area 2-Neurone eine besondere Rolle bei der Diskriminierung dreidimensionaler Objekte besitzen (Iwamura und Tanaka, 1978). Verglichen mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie finden sich somit klare Gemeinsamkeiten zwischen Area 2 bei Makaken und Area 2 des Menschen.

Die Neurone des *Gyrus postcentralis* reagieren zwar überwiegend auf taktile Stimuli, jedoch nicht ausschließlich. So konnten Zhou und Fuster (2000) an Makakengehirnen zeigen, dass einige Neurone im *Gyrus postcentralis* bereits bei visueller Präsentation eines Objektes feuern und dass die meisten dieser Neurone ebenfalls bei anschließend taktilem Kontakt zu diesem Objekt signifikante Änderungen ihrer Entladungsrate aufweisen. Die Autoren vermuten, dass der somatosensorische Kortex in ein breites Netzwerk kortikaler Areale eingebunden ist, welches prozedurale Gedächtnisinhalte auf multimodaler Ebene kodiert (Zhou und Fuster, 2000). Die Modulationsfähigkeit der neuronalen Aktivität somatosensorischer Neurone durch visuelle Stimuli kann eine Erklärung für die in der vorliegenden Arbeit gezeigte unterschiedliche Rekrutierung von postzentralen Arealen bei Einprägen- und Wiedererkennen darstellen. Leider lässt sich auf Grund des geblockten Studiendesigns nicht prüfen, ob bereits während der visuellen Objektpräsentation eine erhöhte neurale Aktivität in Area 2 vorlag.

#### **4.8. Taktile Objekterkennung**

Die strukturellen Details eines Gegenstandes können in der Regel nicht durch eine einzelne Greifbewegung erfasst werden (Katz, 1925). Taktile Information über die Form eines Objekts wird - im Gegensatz zu visueller Objektinformation – vor allem sequentiell akquiriert, indem die Finger mit wechselnden Gelenkstellungen und Palpationsgeschwindigkeiten über die Oberfläche eines Objektes gleiten (Roland und Mortensen, 1987; Seitz et al., 1991). Die taktile Manipulation der Objekte der vorliegenden Studie aktivierte ein umfassendes Netzwerk kortikaler Areale in verschiedenen Bereichen des Gehirns (Abb. 22 ff.). Bildgebungsstudien mit gesunden Probanden, elektrophysiologische Untersuchungen an Makakengehirnen und Läsionsstudien bei Patienten haben vielen Hirnregionen bereits relativ spezifische Aufgaben für die taktile Objekterkennung zuordnen können.

Somatosensorische Information wird von den Arealen in SI, SII und PPC sowohl seriell als auch parallel verarbeitet. Außer dem *Gyrus postcentralis* und dem parietalen Operculum (SII-Komplex) sind vor allem der posteriore parietale Kortex und der ventrale prämotorische Kortex wichtige kortikale Areale für die taktile Objekterkennung (Binkofski et al., 1999). All diese Hirnregionen wurden in der vorliegenden fMRT-Studie aktiviert (TT vs. VV, siehe Abb. 22).

#### **4.8.1. Läsionen und taktile Objekterkennung**

Wichtige Erkenntnisse zu taktiler Informationsverarbeitung konnten auch aus den beobachteten Defiziten bei Patienten mit hirnorganischen Läsionen gewonnen werden. Beim Menschen können Läsionen des parietalen Kortex zu ausgeprägten somatosensorischen Defiziten führen. Schädigungen des *anterioren* parietalen Kortex bewirken eine massive Störung basaler somatosensorischer Wahrnehmung. Infarktbedingte Schädigungen oder neurochirurgische Exzision des *Gyrus postcentralis* führen im akuten Stadium meist zu einer kompletten epikritischen und thermalen Anästhesie und Analgesie der kontralateralen Seite, ähneln also peripheren Nerven- oder Wurzelschädigungen (Freund, 2003). Auch das motorische System ist betroffen in Form von Areflexie, Hypotonie, Ataxie und Dysmetrie. Auf Grund der mangelhaften taktilen Informationsgewinnung sind auch „höhere“ Leistungen des somatosensorischen Systems wie taktile Diskriminierung, Stereognosie oder Kontrolle von Präzisionsbewegungen sekundär gestört. Selektive Ablationen bestimmter Anteile des *Gyrus postcentralis* beim Makaken konnten jedoch zeigen, dass eine solch globale Störung somatosensorischer Diskriminationsfähigkeit und Objektverarbeitung hauptsächlich nach Entfernung der Vorderwand des *Gyrus postcentralis* (Area 3b) auftrat. Dahingegen führte die selektive Abtragung der Kuppe des *Gyrus postcentralis* (Area 1) lediglich zu deutlich erschwerter Textur-Erkennung. Die Entfernung des hinteren Anteils des *Gyrus postcentralis* (Area 2) ergab schwere Defizite bei taktiler Form-Diskrimination (Randolph und Semmes, 1974). In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass bei taktiler Formerkennung vor allem Area 2 aktiviert wurde.

### **4.8.2. Taktile Agnosie**

Schädigungen des *posterioren* parietalen Kortex betreffen höhere Funktionen der Sensomotorik. Taktile Agnosie (bzw. taktile Astereognosie) beschreibt die Unfähigkeit, Objekte durch Betasten zu erkennen, obwohl Oberflächen- und Tiefensensibilität erhalten sind. Ein taktil nicht identifiziertes Objekt kann aber bei visueller Präsentation direkt erkannt und benannt werden. Taktile Agnosie tritt nach parietalen Läsionen auf und betrifft stets die kontralaterale Hand, wobei die Fingerbewegungen dieser Hand während der Exploration eines Objektes nicht pathologisch verändert sind. Die klinische Diagnose dieses Syndroms erfordert eine intensive Testung des Patienten, um andere funktionelle Ursachen einer gestörten Objekterkennung auszuschließen. Basales Tastempfinden (Berührung, Schmerz, Temperatur, Propriozeption, Vibration, etc.) sollten weitgehend normal sein, ebenso dürfen keine Störungen von globaler Objekterkennung, von genereller Verarbeitung räumlicher Information, von Sprache (Aphasie), von motorischen Fähigkeiten (Hemiparese, Apraxie, Ataxie) oder intellektuellen Leistungen (Aufmerksamkeit, Gedächtnis) vorliegen (Reed et al., 1996). Taktile Agnosie tritt nach Läsionen des superior parietalen Kortex oder Teilen des *Gyrus postcentralis* auf, aber auch nach Schädigungen des *Lobulus parietalis inferior* (*Operculum parietale*, *Gyrus supramarginalis*). In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass während rein taktiler Formdiskriminierung (TT vs. VV) das globale Maximum im Kortex des *Gyrus supramarginalis* lag (Abb. 24).

### **4.8.3. Taktile Apraxie**

Der Unfähigkeit, ein Objekt taktil zu erkennen, kann aber auch ein Unvermögen zur Durchführung gezielter feinmotorischer Abtastbewegungen zugrunde liegen. Taktile Apraxie (Klein, 1931) bedeutet eine isolierte Störung von Handbewegungen im Zusammenhang mit Objekt-bezogenen Handlungen (z.B. Greifbewegungen, Abtasten), dagegen zeigen intransitive Bewegungsmuster (also nicht Objekt-gerichtete Bewegungen, z.B. Ausdrucksbewegungen/Gesten) keine pathologischen Auffälligkeiten (Binkofski et al., 2001). Ähnlich wie bei taktiler Agnosie liegen auch bei der taktilen Apraxie keine basalen somatosensorischen, motorischen oder kognitiven Defizite vor. Die Patienten können mit der betroffenen Hand jedoch nur

unzureichend explorative Fingerbewegungen durchführen, welche aber – wie weiter oben bereits ausgeführt – essentiell für taktile Objekterkennung sind. Die motorischen Interaktionen mit einem Objekt sind rudimentär und wirken unbeholfen. Der Gebrauch von Objekten ist oft so stark beeinträchtigt, dass die Patienten ihre apraktische Hand als quasi nutzlos betrachten (Freund, 2003). Die Läsionen liegen häufig im PPC und betreffen oft den anterioren *Sulcus intraparietalis* (Binkofski et al., 1998). Aber auch die Injektion des GABA-Agonisten Muscimol in die Hinterwand des Gyrus postcentralis (Area 2) führt bei Makaken zu einer gestörten Koordination explorativer Greifbewegungen der Hand (Hikosaka et al., 1985) und mangelhafter taktiler Objekterkennung. In der vorliegenden Studie aktivierte taktiler Einprägung und Wiedererkennen von Objekten nicht nur unterschiedliche Areale im somatosensorischen Kortex, sondern auch im motorischen Kortex. Dabei wurde Area 4a bevorzugt bei taktiler Einprägung und Area 4p bevorzugt bei taktiler Wiedererkennung aktiviert (Abb. 26 und 27).

#### **4.9. Taktile Objektverarbeitung und funktionelle Bildgebung**

Die Ergebnisse der vorliegenden fMRT-Studie befinden sich im Einklang mit anderen funktionellen Bildgebungsstudien. Viele Studien haben bereits gezeigt, dass unimanuelle taktile Objektverarbeitung ein ausgedehntes kortikales und subkortikales Netzwerk aktiviert, welches den SI und SII Kortex, posterior-parietale Areale, inferior frontalen Kortex, Inselrinde, präfrontale Gebiete, Zerebellum und Basalganglien umfasst (Seitz et al., 1991; O'Sullivan et al., 1994; Roland et al., 1998; Deibert et al., 1999; Binkofski et al., 1999; Lepage et al., 2001; Stoekel et al., 2003; Reed et al., 2004). Dabei scheinen (i) die Areale des *Gyrus postcentralis* und des *Lobulus parietalis inferior* in die taktile Objektanalyse, (ii) die Areale des *Gyrus praecentralis*, des prämotorischen Kortex, des supplementär motorischen Kortex, der Basalganglien und des Zerebellums in die Generierung explorativer Fingerbewegungen und (iii) die Areale des superioren präfrontalen Kortex, des rechten mittfrontalen Kortex, der Broca-Region und des Hippokampus in Gedächtnisprozesse, Aufmerksamkeitssteuerung und Entscheidungsfindungsprozesse involviert zu sein (Seitz et al., 1991; Lepage et al., 2001, Bodegard et al., 2001). Stöckel et al. (2003) führten eine fMRT-Studie zu taktiler Einprägung

und Wiedererkennen von abstrakten Objekten durch. Taktiler Einprägung eines Objektes aktivierte ein ähnliches Netzwerk an Arealen im dorsalen und ventralen prämotorischen Kortex, *Gyrus supramarginalis*, *Gyrus temporalis medius* und parietalen Arealen wie in der vorliegenden Arbeit, obwohl Stöckl et al. eine andere Kontrollbedingung benutzen, nämlich einfache Palpation eines Objektes ohne die Aufgabe, es enkodieren zu müssen. Dagegen wurde in der vorliegenden Studie visuelle Objekterkennung (VV) als Kontrolle verwendet. Da Stöckel et al. ein Ereignis-korreliertes (event-related) Design benutzt hatten, konnten sie in einem differenziellen Kontrast diejenigen Areale, die besonders bei taktiler Wiedererkennung aktiv waren, von den Enkodierung-spezifischen Hirngebieten trennen. Spezifische Aktivierungen fanden sich in präfrontalen Arealen (rechter präfrontaler Kortex, anteriores Cingulum, präfrontales Operculum), im *Gyrus temporalis superior*, *Lobulus parietalis inferior* und im *Gyrus praecentralis*. All diese Regionen wiesen auch in der fMRT-Studie der vorliegenden Arbeit stärkere T-Werte für taktiler Wiedererkennung im Vergleich zu taktiler Enkodierung auf (vgl. Abb. 26 und 27).

#### **4.10. Taktile Informationsverarbeitung und Zytoarchitektonik**

Im Unterschied zu den oben zitierten Arbeiten zu taktiler Objekterkennung konnte die fMRT-Studie der vorliegenden Arbeit auf zytoarchitektonische Wahrscheinlichkeitskarten zurückgreifen und somit eine differenzierte Analyse der bei Einprägung und Wiedererkennen beteiligten Areale ermöglichen. Ein Großteil der Wahrscheinlichkeitskarten (inklusive der in dieser Arbeit vorgestellten Karte von Area 2) wurde bereits im Rahmen einer Kooperation mit der Arbeitsgruppe um Professor Per Roland in Stockholm (Department of Neuroscience, Karolinska Institut) für die strukturelle Analyse funktioneller Daten verwendet (Bodegard et al., 2000; Bodegard et al., 2001; Bodegard et al., 2003; Young et al., 2004; Naito et al., 2004). Dabei konnten erstmals spezifische Erkenntnisse bezüglich der Aufgaben einzelner somatosensorischer Areale (einschließlich Area 2) im menschlichen Gehirn gewonnen werden. So führten Bodegard et al. (2001) mehrere PET-Studien zur Verarbeitung unterschiedlicher taktiler Stimuli durch, um ein Modell für den kortikalen Informationsfluss bei taktiler Formerkennung zu erstellen. Es bestand die Hypothese, dass Areale auf niedriger Verarbeitungsstufe durch ein weites



Spektrum taktiler Stimuli aktiviert werden, wohingegen Areale von höherer kortikaler Hierarchie auf *spezifische* Objekteigenschaften spezialisiert sind. Unter Verwendung der in dieser Arbeit vorgestellten Wahrscheinlichkeitskarten sensomotorischer Areale zeigte sich, dass Areale 3b und 1 von allen untersuchten Stimulusqualitäten (aktive und passive Objekterkennung, Geschwindigkeit rotierender Bürsten, Objektkrümmungen, Diskriminierung von Kantenlängen, Rauigkeit/Textur) aktiviert wurden. Im Gegensatz dazu war Area 2 signifikant stärker aktiv bei der Diskriminierung von Objektformen und –krümmungen als bei allen anderen Stimulusqualitäten. Neben Area 2 wurde bei der Erkennung von Objektformen auch der anteriore Teil des *Sulcus intraparietalis* und der rostrale Abschnitt des *Gyrus supramarginalis* aktiviert. Damit in Einklang zeigte die fMRT-Studie der vorliegenden Arbeit die stärksten Aktivierungen im *Gyrus supramarginalis* und in Area 2 bei der taktilen Diskrimination von dreidimensionalen Objekten (siehe Abb. 22 ff., TT vs. VV). Interessanterweise spiegelt sich die funktionelle Assoziation von Area 2 und *Gyrus supramarginalis* auch in den Rezeptordaten beider Areale wider: In der Clusteranalyse wurden Area 2 und Area 40 des *Gyrus supramarginalis* in denselben Cluster eingeordnet und deutlich von Area 1 und Area 3b getrennt (siehe Abb. 21). Dass Bodegard et al. keine Unterschiede zwischen Area 3b und Area 1 gefunden haben, kann an dem relativ geringen Auflösungsvermögen der Positronen-Emissionstomographie liegen. Dagegen fanden sich in der vorliegenden Arbeit bei der Verwendung der besser auflösenden Magnetresonanztomographie Unterschiede im Aktivierungsmuster von Area 1 und Area 3b (Abb. 26-27). Trotzdem zeigte sich in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Bodegard et al., dass (aktive) taktile Objektverarbeitung (sowohl Einprägung als auch Wiedererkennung eines Gegenstandes) bevorzugt Area 2 aktiviert.

#### **4.11. Aktivitätsmodulation in Area 2**

Eine Reihe von Studien konnten Aufmerksamkeitseinflüsse auf Aktivierungen im sensomotorischen Kortex feststellen. So fanden Burton et al. (1999) verstärkte Aktivierungen in SI und SII, wenn sich Probanden auf die Textur eines Objektes konzentrieren sollten anstatt auf die Berührungsdauer. In einer fMRT-Studie von Johansen-Berg et al. (2000) wurden Probanden

gleichzeitig visuell und taktil stimuliert. Die Verschiebung der Aufmerksamkeit auf den taktilen Reiz führte zu verstärkten BOLD-Signalen im *Gyrus postcentralis* und im parietalen Operculum. Binkofski et al. (2002) berichten, dass die verstärkte Hinwendung zu einer motorischen Aufgabe die Aktivität in Area 4p verstärkt. Dahingegen zeigt während der Vorbereitung oder Neuorientierung einer Bewegung vor allem der linke inferiore parietale Kortex erhöhte Aktivität (Rushworth et al., 2003).

Die Ergebnisse der fMRT-Studie dieser Arbeit legen nahe, dass Area 2 nicht nur stimulusabhängig, sondern auch abhängig von der kognitiven Aufgabe aktiviert wird. Bei taktilen Einprägen eines unbekanntes Objektes ließen sich die Aktivierungsmaxima in allen drei somatosensorischen Arealen (i.e. 3b, 1, 2) lokalisieren, wohingegen bei taktilen Wiedererkennen eines zuvor visuell eingepprägten Objektes die meisten Aktivierungsmaxima in Area 2 zu finden waren. Da es sich bei beiden Bedingungen (TV, VT) um die gleichen taktilen und visuellen Stimuli handelte, ist es sehr wahrscheinlich, dass der Unterschied der Aktivierungsmuster auf die unterschiedlichen kognitiven Anforderungen der beiden Aufgaben zurückzuführen ist.

#### **4.11.1. Taktilen Einprägen und Area 2: TV vs. VV**

In der ersten Aufgabe („taktilen Einprägen“) muss das Objekt in seiner Gesamtheit taktil erfasst werden, damit die Probanden in ihrer Vorstellung eine abstrakte Repräsentation generieren konnten. Da die Probanden keine Vorab-Information über das Objekt besaßen, mussten sie aus den ertasteten mikro- und makrogeometrischen Eigenschaften ein ungefähres mentales Abbild erschaffen (Klatzky et al., 1985). Dies scheint eine breite Reihe an somatosensorischen Arealen gleich stark zu involvieren. Die eigentliche Objektwiedererkennungsleistung wird während der *visuellen* Wiedererkennungsphase verlangt. Dabei ist ein erfolgreicher crossmodaler Transfer von Objektinformationen notwendig.

#### **4.11.2. Taktilen Wiedererkennen und Area 2: VT vs. VV**

Dahingegen müssen bei der zweiten Aufgabe („taktilen Wiedererkennen“) die zuvor visuell eingepprägten Objektcharakteristika (besonders die dreidimensionale Form) *taktil* identifiziert werden. Auch hier war ein crossmodaler Transfer notwendig, diesmal von visuell zu taktil. Somit

bestand eine mentale visuelle Repräsentation des ersten Objektes, welche mit den taktil explorierten geometrischen Eigenschaften des zweiten Objektes abgeglichen werden musste. Lederman und Klatzky (1990) haben zeigen können, dass die Art der explorativen Fingerbewegungen bei taktiler Wiedererkennung eines Objektes vor allem von der mentalen Repräsentation des Objektes und seiner charakteristischen Merkmale abhängt (Lederman et al., 1990). Außerdem konnten Lederman und Klatzky herausarbeiten, dass für die erfolgreiche taktile Identifizierung eines Objektes spezifische Fingerbewegungen durchgeführt werden, welche auf die jeweiligen Erkennungsmerkmale eines Objektes abgestimmt sind („exploratory procedure“) (Lederman und Klatzky, 1987; Lederman et al., 1993).

#### **4.11.3. Unterschiede zwischen TV und VT**

Obwohl keine signifikanten Unterschiede in der Fehlerrate zwischen TV und VT auftraten, benötigten die Probanden mehr Zeit, wenn sie das Objekt taktil wiedererkennen mussten. Somit war taktile Wiedererkennung zeitlich gesehen schwieriger als visuelle Wiedererkennung. Dies zeigt sich auch an den Reaktionszeiten für TT und steht im Einklang mit anderen neuropsychologischen und funktionellen Studien, die zeigen, dass visuell-taktile Objekterkennung schwieriger zu bewältigen ist als taktil-visuelle (Molander und Garvill, 1981; Juurmma und Lehtinen-Railo, 1988; Kawashima et al., 2002; Stoeckel et al., 2003; Reed et al., 2004). Das somit erhöhte Maß an sensomotorischer Aufmerksamkeit bei VT führte vor allem in Arealen wie Area 4p und Area 2 zu verstärkter Aktivität. Dass die Aktivität in Area 4p durch Aufmerksamkeitsprozesse moduliert werden kann, haben Binkofski et al. (2002) zeigen können (siehe oben). Des Weiteren berichten Braun et al. (2002), dass auch die Lokalisation des sensorischen Handareals nicht statisch fixiert ist, sondern durch Aufmerksamkeitsprozesse („Top-Down Mechanismen“) moduliert werden kann, um sich den Aufgabenbedingungen anzupassen. Die Ausprägung dieser Modulationsfähigkeit korrelierte zudem positiv mit taktiler Lernfähigkeit und dem Erfolg, die entsprechenden taktilen Aufgaben zu bewältigen (Braun et al., 2002). Bezogen auf die Ergebnisse der fMRT-Studie der vorliegenden Arbeit lässt sich schlussfolgern, dass die verstärkte Aufmerksamkeitsanforderung bei der taktiler Erkennung dreidimensionaler Formen im somatosensorischen Kortex vor allem die neuronale Aktivität in Area

2 erhöhte, welche eine besondere Bedeutung für taktile Formerkennung besitzt (Iwamura und Tanaka, 1978; Bodegard et al., 2001). Crossmodale Einflüsse auf die Rekrutierung des motorischen oder somatosensorischen Kortex konnten bisher noch keine Studien nachweisen (Kawashima et al., 2002; Hadjikhani und Roland, 1998; Lepage et al., 2001). Auch die spezielle Analyse auf crossmodale Effekte, die für die vorliegende Studie zwar durchgeführt worden war, aber aus thematischen Gründen nicht in dieser Arbeit behandelt wird, zeigte keine Aktivierungen im motorischen Kortex oder im *Gyrus postcentralis*, sondern lediglich im linken anterioren intraparietalen Sulcus, was sehr wahrscheinlich dem Areal hAIP entspricht (Grefkes et al., 2002).

#### **4.11.4. Aufmerksamkeit**

Young et al. (2004) haben bereits die Modulierbarkeit der Aktivität von Area 2 durch Aufmerksamkeitseffekte in einer fMRT-Studie zur Somatotopie im *Gyrus postcentralis* aufdecken können. Dabei verwendeten die Autoren unter anderem die Wahrscheinlichkeitskarte von Area 2 aus der vorliegenden Arbeit. In der fMRT-Studie von Young et al. wurde in den ersten beiden Bedingungen die rechte Hand bzw. der rechte Fuß des jeweiligen Probanden mit zwei rechteckigen Quadern gleicher Größenabmessungen passiv stimuliert. In den anderen beiden Bedingungen wurde die Hand bzw. der Fuß mit einem Würfel und einem Quader variabler Größenabmessungen stimuliert. Dabei sollten die Probanden entscheiden, welches der beiden Objekte – das Erste oder das Zweite – der Würfel gewesen war. Areale, die signifikant stärker bei der diskriminativen Aufgabe im Vergleich zu passiver Stimulation aktiviert wurden, waren neben motorischen Arealen (Area 4a, 4p, 6) und frontalen Arealen (Areae 44 und 45) auch Area 2 und Areale des intraparietalen Sulcus (IP1 und IP2). Die Areale 3a, 3b und 1 wiesen keine Modulation in ihrer Aktivität auf. Untersuchungen im visuellen Kortex haben gezeigt, dass Areale, die auf einer hierarchisch hohen Verarbeitungsstufe stehen, durch Aufmerksamkeit stärker in ihrer Aktivität moduliert werden können als Areale niedriger Hierarchie (Maunsell und Cook, 2002). Bezogen auf die Ergebnisse von Young et al. (und auch auf die der vorliegenden Studie) sprechen die Aufmerksamkeitseffekte in Area 2 für die Hypothese, dass dieses Areal ein „Areal höherer Ordnung“ darstellt. Auch der Grad der Überlappung von Hand und Fußrepräsentation im fMRT-Experiment von Young et al, welcher von Area 3b über Area 1 nach Area

2 ansteigt, sprechen für einen „integrativen Charakter“ von Area 2. Die Fußrepräsentation ist in Area 2 jedoch nur gering ausgebildet: Young et al. (2004) konnten bei 90% der untersuchten Probanden mittels fMRT eine Fußrepräsentation in Area 3b und 1 auf der mesialen Kortexseite nachweisen, jedoch nur bei 40% in Area 2. Interessanterweise lagen die Fußaktivierungen in Area 2 auf der dorsolateralen Oberfläche. Die Handrepräsentation fand sich in allen drei Arealen an vergleichbarer Position.

#### **4.12. Area 2 – ein somatosensorisches Areal höherer Ordnung**

Die Ergebnisse der unterschiedlichen Experimente der vorliegenden Arbeit zur Area 2 des Menschen führen zu ähnlichen Schlussfolgerungen. Zytoarchitektonisch lässt sich ein Areal in der Hinterwand des Gyrus postcentralis abgrenzen, dessen Grenze nach rostral (zu Area 1) deutlicher ausfällt als nach kaudal (posterior parietaler Kortex, z. B. Area 40). Seiner topographischen Form und Lage nach entspricht dieses Areal dem Feld 2 nach Brodmann (1909), obwohl deutliche Unterschiede bezüglich der Ausdehnung nach mesial und intraparietal bestehen. Die Rezeptorausstattung dieser Area 2 ähnelt jedoch mehr der des *Gyrus supramarginalis* (Area 40) als der von Area 1 und den anderen somatosensorischen Arealen. Im funktionellen Bildgebungsexperiment der vorliegenden Arbeit zeigen sich ähnlich starke Aktivierungen von Area 2 und dem anterioren Kortex des *Gyrus supramarginalis* im Hauptkontrast für taktile Formerkennung (TT vs. VV). Area 2 wird durch sensomotorische Aufmerksamkeit stärker moduliert als alle anderen somatosensorischen Areale (siehe oben). Daraus und aus den Kooperationsstudien mit Bodegard (2000, 2001) und Young (2004) zeigt sich, dass Area 2 funktionell gesehen nicht zum primär somatosensorischen Kortex gehört, sondern ein spezialisiertes Areal für taktile Formverarbeitung darstellt, welches auf einem höheren kortikalen Niveau funktioniert.

#### **4.13. Area 2 – ein identisches Areal zwischen Mensch und Makake?**

Obwohl sich viele Gemeinsamkeiten zur Area 2 von Makaken finden lassen, gibt es auch deutliche Unterschiede, vor allem in der unterschiedlichen

zytoarchitektonischen Ausdehnung (siehe Abb. 13) und, damit assoziiert, in der Somatotopie. Im Makaken-Gehirn ist die Fußrepräsentation auf dem mesialen Kortex zu finden (Pons et al., 1985), beim Menschen findet sie sich – wenn sie vorhanden ist – jedoch auf der dorsolateralen Kortexoberfläche (Young et al., 2004). Somit scheint die humane Area 2 im Vergleich mit Makaken eine „geschrumpfte“ Somatotopie zu besitzen. Folgende Aspekte müssen jedoch bei der Interpretation berücksichtigt werden. Die funktionelle Magnetresonanztomographie ist (wie PET) nur begrenzt geeignet, Aktivierungen auf dem Niveau von einzelnen Probandengehirnen aufzudecken. Selbst das motorische Handareal ist in fMRT-Experimenten nicht immer auf dem *Gyrus praecentralis* nachweisbar (Yousry et al., 1997), so dass fehlende Aktivierbarkeit nicht einem Fehlen des Areals gleichkommt. Des Weiteren sind die Area 2-Erkenntnisse bezüglich des Makakengehirns nicht mit fMRT, sondern über elektrophysiologische Ableitungen gewonnen worden, welche eine um mehrere Größenordnungen bessere räumliche und zeitliche Auflösung gewährleistet, allerdings um den Preis, dass nur sehr selektiv einzelne Neurone untersucht werden können.

Trotzdem bleibt fraglich, inwieweit Area 2 bei Mensch und Makaken identische Areale darstellen. Dass beide Areale entwicklungsgeschichtlich homologe Gebiete sind, ist aufgrund der ähnlichen topographischen Form und Lage sehr wahrscheinlich. Obwohl funktionelle Gemeinsamkeiten in der Verarbeitung taktiler Informationen (z.B. Objektform) vorliegen, hat bisher noch kein Experiment einen direkten Nachweis erbringen können. Strukturelle und funktionelle Homologien lassen sich nur durch identische Nachweismethoden belegen. So könnte zum Beispiel bei Makaken die rezeptorarchitektonische Untersuchung der Zentralregion, des *Gyrus supramarginalis*-Äquivalents und anderer kortikaler Gebiete Aufschluss darüber geben, wie sich die Rezeptor-Fingerprints zwischen den Makaken-Arealen unterscheiden und ob Gemeinsamkeiten mit den Fingerprints der menschlichen Areale (wie in dieser Arbeit vorgestellt) bestehen. Zum anderen könnten funktionelle Bildgebungsexperimente, die identisch bei Affen wie bei Menschen durchgeführt werden müssten, funktionelle Homologien aufdecken. So konnten zum Beispiel Koyama et al. (2004) durch die Verwendung identischer Methoden (fMRT) und Stimuli Homologien zum lateralen intraparietalen Areal (LIP)

aufdecken. Überraschenderweise liegt demzufolge das humane Äquivalent zum Makaken-Areal LIP aber nicht auf der lateralen, sondern auf der medialen Wand des *Sulcus intraparietalis* (Koyama et al., 2004). Diese Befunde müssen allerdings repliziert werden.

#### **4.14. Offene Fragen und Blick in die Zukunft**

Neben der Frage zur Interspezies-Homologie von Area 2 bestehen noch eine Reihe weiterer offener Fragen. So hat Brodmann auf seiner Karte Area 2 im *Sulcus intraparietalis* und auf der mesialen Kortexseite lokalisiert (1909). Die vorliegende Arbeit zeigt eindeutig, dass Brodmanns Ansichten diesbezüglich revidiert werden müssen. Welche Areale befinden sich stattdessen im *Sulcus intraparietalis*? Wie ist das topographische Verhältnis zu Area 5? Die Studie von Young et al. (2004) hat gezeigt, dass die Fußrepräsentation in Area 2 nur spärlich ausgeprägt ist. Insgesamt hat es den Anschein, dass die humane Area 2 überwiegend ein „Hand-Areal“ darstellt. Behavioral ist es durchaus nachvollziehbar, dass taktile Formerkennung vor allem durch die Benutzung der Hand gewährleistet wird. Jedoch stellt sich die Frage, wie der restliche Körper in Area 2 abgebildet ist. Weitere Somatotopie-Studien sind zur Beantwortung dieser Frage notwendig.

Die vorliegende Arbeit konnte zeigen, wie sich durch die Integration verschiedener neurowissenschaftlicher Methoden Fragen zur Struktur und Funktion im Gehirn des Menschen beantworten lassen. Dabei erfahren „alte“ Konzepte wie die der zytoarchitektonischen Organisation des zerebralen Kortex durch die Verwendung moderner Analysemethoden eine Renaissance. Aber erst die digitalen Wahrscheinlichkeitskarten der zytoarchitektonischen Areale eröffnen neue Wege für die Analyse funktioneller Daten. Erste Schritte in Richtung „in vivo“ Kartierung kortikaler Areale sind zwar bereits unternommen worden (Walters et al., 2003), aber ob dies in naher Zukunft mit breiter Basis auf das menschliche Gehirn anwendbar sein wird, ist bis dato noch nicht abzusehen. Diffusion-Tensor Imaging (DTI) erlaubt die nicht-invasive Darstellung zerebraler Faserbahnen. Obwohl dieses Verfahren aus technischen und methodologischen Gründen noch nicht völlig unproblematische Ergebnisse liefert (z.B. begrenzte Auflösung der Bildakquisition, hohe Anfälligkeit für Messartefakte, inakkurate Vektorfelder bei kreuzenden Fasern), erscheinen die



---

potentiellen Möglichkeiten zu Fragen anatomischer Konnektivität und Vernetzung kortikaler Areale sehr viel versprechend (Behrens et al., 2003). Vor allem die Kombination des DTI mit den zytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarten, später vielleicht auch mit rezeptorarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarten, würde für viele Fragestellungen einen großen Erkenntnisgewinn bedeuten. Auch die Verbindung von fMRT und Zytoarchitektur mit anderen funktionellen Methoden wie der zeitlich hochauflösenden Magnetenzephalographie (MEG), der Elektroenzephalographie (EEG) und der Positronen-Emissionstomographie (PET), mit der *in vivo* Rezeptorbindungsstellen dargestellt werden können, erscheint sehr viel versprechend. Die Zukunft der Kartierung des menschlichen Gehirns liegt somit in der Verknüpfung ihrer einzelnen Disziplinen im Sinne eines multimodalen Ansatzes.

## 5. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wird die Beziehung von Struktur und Funktion im somatosensorischen Kortex des menschlichen Gehirns untersucht. Hierbei steht insbesondere das Brodmann Areal 2 im Vordergrund, da beim Menschen weder seine genaue Lokalisation noch seine spezifische Funktion für die Verarbeitung taktiler Stimuli bekannt ist.

Im ersten Teil werden die zytoarchitektonischen Grenzen von Area 2 in der Hinterwand des *Gyrus postcentralis* mit einem Untersucher-unabhängigen Verfahren in zehn post-mortem Gehirnen identifiziert. Die Ergebnisse zeigen, dass die Grenzen von Area 2 sehr variabel verlaufen und nur grob anhand makroanatomischer Landmarken auszumachen sind, sich aber nicht auf den Kortex im *Sulcus intraparietalis* oder mesial im Interhemisphärenspalt ausdehnen. Die aus den Gehirnen der Stichprobe berechnete digitale Wahrscheinlichkeitskarte von Area 2 beinhaltet Informationen über Topographie und biologische Variabilität dieses Areals und kann für die Interpretation von funktionellen Bildgebungsexperimenten verwendet werden.

In der zweiten Studie werden in fünf unfixierten post-mortem Gehirnen mit Hilfe der Rezeptor-Autoradiographie die Verteilung von 12 verschiedenen Transmitter-Rezeptoren in Area 2 und 11 weiterer Areale im somatosensorischen, motorischen, visuellen und akustischen Kortex gemessen. Dabei werden Tritium-markierte Liganden für glutamaterge (AMPA, Kainat, NMDA), GABAerge (GABA<sub>A</sub> und GABA<sub>B</sub>), cholinerge (muskarinische M2 und nikotinische Rezeptoren), adrenerge (alpha-1 und alpha-2), serotoninerge (5-HT<sub>1A</sub> und 5-HT<sub>2</sub>) und dopaminerge (D1) Rezeptoren verwendet. Es zeigt sich, dass die Rezeptorarchitektur der Area 2 mit hohen Dichten bei GABA<sub>B</sub>, alpha-1, 5-HT<sub>1A</sub> und glutamatergen Rezeptorbindungsstellen und mit niedrigen Dichten bei alpha-2 und M2-Bindungsstellen nicht dem eines primär somatosensorischen Areals entspricht, sondern dem eines parietalen Assoziationsareals ähnelt. Auch bestehen rezeptorarchitektonische Ähnlichkeiten zum sekundär akustischen Kortex (Area 42).

Die dritte Studie wird durchgeführt, um funktionelle Aspekte von Area 2 zu beleuchten. Dabei wird die Hypothese getestet, ob Area 2 – wie für Makaken-Affen beschrieben – bevorzugt komplexe taktile Stimuli verarbeitet. Mittels fMRT und der Area 2-Wahrscheinlichkeitskarte kann gezeigt werden, dass die Area 2 vor allem bei der taktilen Prozessierung dreidimensionaler Formen aktiv wird. Dabei wird Area 2 verstärkt beim taktilen Wiedererkennen eines zuvor visuell eingprägten Objekts rekrutiert. Das Aktivierungsmuster legt nahe, dass die Aktivität von Area 2 durch Aufmerksamkeitsprozesse moduliert werden kann und daher Eigenschaften eines funktionell höherstehenden Areals aufweist.

Somit zeigt die vorliegende Arbeit durch die Verknüpfung verschiedener experimenteller Methoden, dass Area 2 des Menschen ein somatosensorisches Areal höherer Ordnung darstellt und nicht zum primär somatosensorischen Kortex gezählt werden sollte.

## 6. LITERATURVERZEICHNIS

- Alloway, K. D., und Burton, H. 1991. Differential effects of GABA and bicuculline on rapidly- and slowly-adapting neurons in primary somatosensory cortex of primates. *Exp. Brain Res.* 85: 598-610.
- Amunts, K., Malikovic, A., Mohlberg, H., Schormann, T., und Zilles, K. 2000. Brodmann's areas 17 and 18 brought into stereotaxic space - Where and how variable? *Neuroimage* 11: 66-84.
- Amunts, K., Schleicher, A., Bürgel, U., Mohlberg, H., Uylings, H. B. M., und Zilles, K. 1999. Broca's region revisited: Cytoarchitecture and intersubject variability. *J. Comp. Neurol.* 412: 319-341.
- Andersen, R. A. 1995. Encoding of intention und spatial location in the posterior parietal cortex. *Cereb. Cortex* 5: 457-469.
- Aston-Jones, G. 1985. The locus coeruleus: behavioral functions of locus coeruleus derived from cellular attributes. *Physiol. Psych.* 13: 118-126.
- Bailey, P., und von Bonin, G. 1951. *The Isocortex of Man*. University of Illinois Press, Urbana, Illinois.
- Barnes, N. M., und Sharp, T. 1999. A review of central 5-HT receptors and their function. *Neuropharmacology* 38: 1083-1152.
- Behrens, T. E., Johansen-Berg, H., Woolrich, M. W., Smith, S. M., Wheeler-Kingshott, C. A., Boulby, P. A., Barker, G. J., Sillery, E. L., Sheehan, K., Ciccarelli, O., Thompson, A. J., Brady, J. M., and Matthews, P. M. 2003. Non-invasive mapping of connections between human thalamus and cortex using diffusion imaging. *Nat. Neurosci.* 6: 750-757.
- Berger, B., Trottier, S., Gaspar, P., Verney, C., und Alvarez, C. 1986. Major dopamine innervation of the cortical motor areas in the cynomolgus monkey. A radioautographic study with comparative assessment of serotonergic afferents. *Neurosci. Lett.* 72: 121-127.
- Bergson, C., Levenson, R., Goldman-Rakic, P. S., und Lidow, M. S. 2003. Dopamine receptor-interacting proteins: the Ca(2+) connection in dopamine signaling. *Trends Pharmacol Sci* 24: 486-492.
- Berkeley, J. L., und Levey, A. I. 2000. Muscarinic activation of mitogen-activated protein kinase in PC12 cells. *J. Neurochem.* 75: 487-493.
- Binkofski, F., Buccino, G., Stephan, K. M., Rizzolatti, G., Seitz, R. J., und Freund, H. J. 1999. A parieto-premotor network for object manipulation: Evidence from neuroimaging. *Exp. Brain Res.* 128: 210-213.
- Binkofski, F., Dohle, C., Posse, S., Stephan, K. M., Hefter, H., Seitz, R. J., und Freund, H. J. 1998. Human anterior intraparietal area subserves prehension:

- A combined lesion and functional MRI activation study. *Neurology* 50: 1253-1259.
- Binkofski, F., Fink, G. R., Geyer, S., Buccino, G., Gruber, O., Shah, N. J., Taylor, J. G., Seitz, R. J., Zilles, K., und Freund, H. J. 2002. Neural activity in human primary motor cortex areas 4a and 4p is modulated differentially by attention to action. *J. Neurophysiol.* 88: 514-519.
- Binkofski, F., Kunesch, E., Classen, J., Seitz, R. J., und Freund, H. J. 2001. Tactile apraxia: unimodal apractic disorder of tactile object exploration associated with parietal lobe lesions. *Brain* 124: 132-144.
- Bodegard, A., Geyer, S., Grefkes, C., Zilles, K., und Roland, P. E. 2001. Hierarchical processing of tactile shape in the human brain. *Neuron* 31: 317-328.
- Bodegard, A., Geyer, S., Herath, P., Grefkes, C., Zilles, K., und Roland, P. E. 2003. Somatosensory areas engaged during discrimination of steady pressure, spring strength, and kinesthesia. *Hum. Brain Mapp.* 20: 103-115.
- Bodegard, A., Ledberg, A., Geyer, S., Naito, E., Zilles, K., und Roland, P. E. 2000. Object shape differences reflected by somatosensory cortical activation in human. *J. Neurosci.* 20 RC 51: 1-5.
- Boess, F. G., und Martin, I. L. 1994. Molecular biology of 5-HT receptors. *Neuropharmacology* 33: 275-317.
- Bormann, J. 2000. The 'ABC' of GABA receptors. *Trends Pharmacol Sci* 21: 16-19.
- Bortolozzi, A., und Artigas, F. 2003. Control of 5-hydroxytryptamine release in the dorsal raphe nucleus by the noradrenergic system in rat brain. Role of alpha-adrenoceptors. *Neuropsychopharmacology* 28: 421-434.
- Braun, C., Haug, M., Wiech, K., Birbaumer, N., Elbert, T., und Roberts, L. E. 2002. Functional organization of primary somatosensory cortex depends on the focus of attention. *Neuroimage* 17: 1451-1458.
- Brede, M., Philipp, M., Knaus, A., Muthig, V., und Hein, L. 2004. alpha2-adrenergic receptor subtypes - novel functions uncovered in gene-targeted mouse models. *Biol. Cell* 96: 343-348.
- Bredt, D. S., und Nicoll, R. A. 2003. AMPA receptor trafficking at excitatory synapses. *Neuron* 40: 361-379.
- Bremmer, F., Schlack, A., Shah, N. J. Z. O., Kubischik, M., Hoffmann, K. P., Zilles, K., und Fink, G. R. 2001. Polymodal motion processing in posterior parietal and premotor cortex: A human fMRI study strongly implies equivalencies between humans and monkeys. *Neuron* 29: 287-296.
- Brodman, K. 1903. Beiträge zur histologischen Lokalisation der Großhirnrinde. Erste Mitteilung: Die Regio Rolandica. *J. Psychol. Neurol.* 2: 79-107.

- Brodmann, K. 1908. Beiträge zur histologischen Lokalisation der Großhirnrinde. Sechste Mitteilung: Die Cortexgliederung des Menschen. *J. Psychol. Neurol.* 10: 231-246.
- Brodmann, K. 1909. *Vergleichende Lokalisationslehre der Großhirnrinde*. Barth, Leipzig.
- Burton, H., Abend, N. S., MacLeod, A. M. K., Sinclair, R. J., Snyder, A. Z., und Raichle, M. E. 1999. Tactile attention tasks enhance activation in somatosensory regions of parietal cortex: A positron emission tomography study. *Cereb. Cortex* 9: 662-674.
- Burton, H., und Fabri, M. 1995. Ipsilateral intracortical connections of physiologically defined cutaneous representations in areas 3b and 1 of macaque monkeys: Projections in the vicinity of the central sulcus. *J. Comp. Neurol.* 355: 508-538.
- Burton, H., und Jones, E. G. 1976. The posterior thalamic region and its cortical projection in new and old world monkeys. *J. Comp. Neurol.* 168: 249-299.
- Callier, S., Snapyan, M., Le Crom, S., Prou, D., Vincent, J. D., und Vernier, P. 2003. Evolution and cell biology of dopamine receptors in vertebrates. *Biol. Cell* 95: 489-502.
- Campbell, A. W. 1905. *Histological Studies on the Localization of Cerebral Function*. University Press, Cambridge.
- Carlsson, A., Waters, N., Holm-Waters, S., Tedroff, J., Nilsson, M., und Carlsson, M. L. 2001. Interactions between monoamines, glutamate, and GABA in schizophrenia: new evidence. *Annu. Rev. Pharmacol Toxicol.* 41:237-60.: 237-260.
- Choi, H. J., Amunts, K., Mohlberg, H., Fink, G. R., Schleicher, A., und Zilles, K. 2002. Cytoarchitectonic mapping of the anterior ventral bank of the intraparietal sulcus in humans. *Neuroimage* E.40401.01 (Abstract)
- Civantos, C. B., und Aleixandre, d. A. 2001. Alpha-adrenoceptor subtypes. *Pharmacol Res.* 44: 195-208.
- Cohen, Y. E., und Andersen, R. A. 2002. A common reference frame for movement plans in the posterior parietal cortex. *Nat. Rev. Neurosci.* 3: 553-562.
- Colby, C. L., Duhamel, J. R., und Goldberg, M. E. 1993. Ventral intraparietal area of the macaque: Anatomic location and visual response properties. *J. Neurophysiol.* 69: 902-914.
- Colby, C. L., Gattass, R., Olson, C. R., und Gross, C. G. 1988. Topographical organization of cortical afferents to extrastriate visual area PO in the macaque: A dual tracer study. *J. Comp. Neurol.* 269: 392-413.

- Dean, B. 2003. [3H]RX 821002 in human dorsolateral prefrontal cortex: no changes in postmortem tissue from subjects with schizophrenia. *Psychiatry Res.* 119: 25-31.
- DeFelipe, J., und Jones, E. G. 1988. A light and electron microscopic study of serotonin-immunoreactive fibers and terminals in the monkey sensory-motor cortex. *Exp. Brain Res.* 71: 171-182.
- Deibert, E., Kraut, M., Kremen, S., und Hart, J. 1999. Neural pathways in tactile object recognition. *Neurology* 52: 1413-1417.
- Eickhoff, S., Geyer, S., Amunts, K., Mohlberg, H., und Zilles, K. 2002. Cytoarchitectonic analysis and stereotaxic map of the human secondary somatosensory cortex region. *Neuroimage* E.40401 (HBM 2002):
- Eickhoff, S., Mohlberg, H., Stephan, K. E., Fink, G. R., Zilles, K., und Amunts, K. 2004. A new SPM toolbox for the combined analysis of fMRI data and probabilistic cytoarchitectonic maps. *Neuroimage* Volume 22: WE167. (Abstract)
- Exner, S. 1894. *Entwurf zu einer physiologischen Erklärung der psychischen Erscheinungen.* Verlag Harry Deutsch, Frankfurt a.M.
- Flechsig, P. E. 1920. *Anatomie des menschlichen Gehirns und Rückenmarks auf myelogenetischer Grundlage.* Thieme Verlag, Leipzig.
- Foot, S. L., und Morrison, J. H. 1987. Development of the noradrenergic, serotonergic, und dopaminergic innervation of neocortex. *Curr. Top. Dev. Biol.* 21: 391-423.
- Freund, H. J. 2003. Somatosensory and motor disturbances in patients with parietal lobe lesions. *Adv. Neurol* 93: 179-193.
- Friedman, J. I., Stewart, D. G., und Gorman, J. M. 2004. Potential noradrenergic targets for cognitive enhancement in schizophrenia. *CNS Spectr.* 9: 350-355.
- Friston, K., Frith, C. D., Turner, R., und Frackowiak, R. S. J. 1995. Characterizing evoked hemodynamics with fMRI. *Neuroimage* 2: 157-165.
- Geyer, S. 2004. The microstructural border between the motor and the cognitive domain in the human cerebral cortex. *Adv. Anat. Embryol. Cell Biol.* 174: I-VIII, 1-89.
- Geyer, S., Bürgel, U., Schleicher, A., Zilles, K., und Roland, P. E. 1998. Microstructure and function of primary somatosensory areas 3a, 3b, and 1: Observer-independent cytoarchitectonic mapping and PET. *Neuroimage* 7: S404.
- Geyer, S., Ledberg, A., Schleicher, A., Kinomura, S., Schormann, T., Bürgel, U., Klingberg, T., Larsson, J., Zilles, K., und Roland, P. E. 1996. Two different areas within the primary motor cortex of man. *Nature* 382: 805-807.

- Geyer, S., Schleicher, A., und Zilles, K. 1997. The somatosensory cortex of human: Cytoarchitecture and regional distributions of receptor-binding sites. *Neuroimage* 6: 27-45.
- Geyer, S., Schleicher, A., und Zilles, K. 1999. Areas 3a, 3b, and 1 of human primary somatosensory cortex: 1. Microstructural organization and interindividual variability. *Neuroimage* 10: 63-83.
- Geyer, S., Zilles, K., Simon, U., Schormann, T., Dabringhaus, A., Schleicher, A., und Roland, P. E. 1995. Architectonic and receptor autoradiographic mapping of the human primary motor cortex. *Hum. Brain Mapp. Suppl.* 1: 290.
- Gibbs, M. E., und Summers, R. J. 2002. Role of adrenoceptor subtypes in memory consolidation. *Prog. Neurobiol.* 67: 345-391.
- Gines, S., Hillion, J., Torvinen, M., Le Crom, S., Casado, V., Canela, E. I., Rondin, S., Lew, J. Y., Watson, S., Zoli, M., Agnati, L. F., Verniera, P., Lluís, C., Ferre, S., Fuxe, K., und Franco, R. 2000. Dopamine D1 and adenosine A1 receptors form functionally interacting heteromeric complexes. *Proc. Natl. Acad. Sci U. S. A* 97: 8606-8611.
- Goldman-Rakic, P. S., Muly, E. C., III, und Williams, G. V. 2000. D(1) receptors in prefrontal cells and circuits. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 31: 295-301.
- Greenamyre, J. T. 1986. The role of glutamate in neurotransmission and in neurologic disease. *Arch. Neurol* 43: 1058-1063.
- Grefkes, C., Geyer, S., Schormann, T., Roland, P. E., und Zilles, K. 2001. Human Somatosensory Area 2: Observer-Independent Cytoarchitectonic Mapping, Interindividual Variability, and Population Map. *Neuroimage* 14: 617-631.
- Grefkes, C., Ritzl, A., Zilles, K., und Fink, G. R. 2004. Human medial intraparietal cortex subserves visuomotor coordinate transformation. *Neuroimage* 23: 1494-1506.
- Grefkes, C., Weiss, P. H., Zilles, K., und Fink, G. R. 2002. Crossmodal processing of object features in human anterior intraparietal cortex: an fMRI study implies equivalencies between humans and monkeys. *Neuron* 35: 173-184.
- Hadjikhani, N., und Roland, P. E. 1998. Cross-modal transfer of information between the tactile and the visual representations in the human brain: A positron emission tomographic study. *J. Neurosci.* 18: 1072-1084.
- Hajos-Korcsok, E., und Sharp, T. 1999. Effect of 5-HT(1A) receptor ligands on Fos-like immunoreactivity in rat brain: evidence for activation of noradrenergic transmission. *Synapse* 34: 145-153.
- Hensler, J. G. 2003. Regulation of 5-HT1A receptor function in brain following agonist or antidepressant administration. *Life Sci* 72: 1665-1682.

- Herkenham, M., und McLean, S. 1986. Mismatches between receptor and transmitter localizations in the brain. In *Quantitative Receptor Autoradiography* (C. A. Boast, E. W. Snowhill, and C. A. Altar, Eds.), pp. 137-171. Alan R. Liss, New York.
- Hevers, W., und Luddens, H. 1998. The diversity of GABAA receptors. Pharmacological and electrophysiological properties of GABAA channel subtypes. *Mol. Neurobiol.* 18: 35-86.
- Hikosaka, O., Tanaka, M., Sakamoto, M., und Iwamura, Y. 1985. Deficits in manipulative behaviors induced by local injections of muscimol in the first somatosensory cortex of the conscious monkey. *Brain Res.* 325: 375-380.
- Hollmann, M., O'Shea-Greenfield, A., Rogers, S. W., und Heinemann, S. 1989. Cloning by functional expression of a member of the glutamate receptor family. *Nature* 342: 643-648.
- Huettner, J. E. 2003. Kainate receptors and synaptic transmission. *Prog. Neurobiol.* 70: 387-407.
- Iwamura, Y., und Tanaka, M. 1978. Postcentral neurons in hand region of area 2: their possible role in the form discrimination of tactile objects. *Brain Res.* 150: 662-666.
- Iwamura, Y., Tanaka, M., Iriki, A., Taoka, M., und Toda, T. 2002. Processing of tactile and kinesthetic signals from bilateral sides of the body in the postcentral gyrus of awake monkeys. *Behav. Brain Res.* 20: 185-190.
- Jansen, K. L. R., Faull, R. L. M., Dragunow, M., und Leslie, R. A. 1991. Distribution of excitatory and inhibitory amino acid, sigma, monoamine, catecholamine, acetylcholine, opioid, neurotensin, substance P, adenosine and neuropeptide Y receptors in human motor and somatosensory cortex. *Brain Res.* 566: 225-238.
- Janumpalli, S., Butler, L. S., MacMillan, L. B., Limbird, L. E., und McNamara, J. O. 1998. A point mutation (D79N) of the alpha2A adrenergic receptor abolishes the antiepileptogenic action of endogenous norepinephrine. *J. Neurosci.* 18: 2004-2008.
- Johansen-Berg, H., Christensen, V., Woolrich, M., und Matthews, P. M. 2000. Attention to touch modulates activity in both primary and secondary somatosensory areas. *Neuroreport* 11: 1237-1241.
- Jones, E. G., Coulter, J. D., und Hendry, S. H. C. 1978. Intracortical connectivity of architectonic fields in the somatic sensory, motor and parietal cortex of monkeys. *J. Comp. Neurol.* 181: 291-347.
- Jones, E. G., und Porter, R. 1980. What is area 3a? *Brain Res. Rev.* 2: 1-43.
- Juurmma, J., und Lehtinen-Railo, S. 1988. Cross-modal transfer of forms between vision and touch. *Scand. J. Psychol.* 29: 499-506.



- Kaas, J. H. 1993. The functional organization of somatosensory cortex in primates. *Ann. Anatomy* 175: 509-518.
- Kaas, J. H. 1997. Somatosensory cortex. In *Encyclopedia of Neuroscience (CD-ROM Edition)* (G. Adelman und B. H. Smith, Eds.), Elsevier, Amsterdam.
- Kanai, Y., und Hediger, M. A. 2003. The glutamate and neutral amino acid transporter family: physiological and pharmacological implications. *Eur. J. Pharmacol* 479: 237-247.
- Katz, D. 1925. *Der Aufbau der Tastwelt*. Barth Verlag, Leipzig.
- Kawashima, R., Watanabe, J., Kato, T., Nakamura, A., Hatano, K., Schormann, T., Sato, K., Fukuda, H., Ito, K., und Zilles, K. 2002. Direction of cross-modal information transfer affects human brain activation: a PET study. *Eur. J. Neurosci.* 16: 137-144.
- Kia, H. K., Brisorgueil, M. J., Daval, G., Langlois, X., Hamon, M., und Verge, D. 1996. Serotonin1A receptors are expressed by a subpopulation of cholinergic neurons in the rat medial septum and diagonal band of Broca--a double immunocytochemical study. *Neuroscience* 74: 143-154.
- Klatzky, R. L., Lederman, S. J., und Metzger, V. A. 1985. Identifying objects by touch: an "expert system". *Percept. Psychophys.* 37: 299-302.
- Klein, R. 1931. Zur Symptomatologie des Parietallappens. *Zeitschrift für Gesamte Neurologie und Psychiatrie* 135: 589-608.
- Koyama, M., Hasegawa, I., Osada, T., Adachi, Y., Nakahara, K., und Miyashita, Y. 2004. Functional magnetic resonance imaging of macaque monkeys performing visually guided saccade tasks: comparison of cortical eye fields with humans. *Neuron* 41: 795-807.
- Krnjevic, K. 2004. Synaptic mechanisms modulated by acetylcholine in cerebral cortex. *Prog. Brain Res.* 145:81-93.: 81-93.
- Kuhar, M. J., De Souza, E. B., und Unnerstall, J. R. 1986. Neurotransmitter receptor mapping by autoradiography and other methods. *Annu. Rev. Neurosci.* 9:27-59.: 27-59.
- Kullmann, D. M. 2001. Presynaptic kainate receptors in the hippocampus: slowly emerging from obscurity. *Neuron* 20: 561-564.
- Lauri, S. E., Bortolotto, Z. A., Bleakman, D., Ornstein, P. L., Lodge, D., Isaac, J. T., und Collingridge, G. L. 2001. A critical role of a facilitatory presynaptic kainate receptor in mossy fiber LTP. *Neuron* 20: 697-709.
- Lederman, S. J., und Klatzky, R. L. 1987. Hand movements: a window into haptic object recognition. *Cognit. Psychol.* 19: 342-368.
- Lederman, S. J., Klatzky, R. L., Chataway, C., und Summers, C. D. 1990. Visual mediation and the haptic recognition of two-dimensional pictures of common objects. *Percept. Psychophys.* 47: 54-64.

- Lederman, S. J., Klatzky, R. L., und Reed, C. L. 1993. Constraints on haptic integration of spatially shared object dimensions. *Perception* 22: 723-743.
- Lee, F. J., Xue, S., Pei, L., Vukusic, B., Chery, N., Wang, Y., Wang, Y. T., Niznik, H. B., Yu, X. M., und Liu, F. 2002. Dual regulation of NMDA receptor functions by direct protein-protein interactions with the dopamine D1 receptor. *Cell* 111: 219-230.
- Leopoldo, M. 2004. Serotonin(7) receptors (5-HT(7)Rs) and their ligands. *Curr. Med. Chem.* 11: 629-661.
- Lepage, M., McIntosh, A. R., und Tulving, E. 2001. Transperceptual encoding and retrieval processes in memory: A PET study of visual and haptic objects. *Neuroimage* 14: 572-584.
- Lewis, J. W., Burton, H., und Van Essen, D. C. 1999. Anatomical evidence for the posterior boundary of area 2 in the macaque monkey. *Somatosens. Motor Res.* 16: 382-390.
- Lewis, J. W., und Van Essen, D. C. 2000b. Corticocortical connections of visual, sensorimotor, and multimodal processing areas in the parietal lobe of the macaque monkey. *J. Comp. Neurol.* 428: 112-137.
- Lewis, J. W., und Van Essen, D. C. 2000a. Mapping of architectonic subdivisions in the macaque monkey, with emphasis on parieto-occipital cortex. *J. Comp Neurol.* 428: 79-111.
- Leysen, J. E., Janssen, P. M., Schotte, A., Luyten, W. H., und Megens, A. A. 1993. Interaction of antipsychotic drugs with neurotransmitter receptor sites in vitro and in vivo in relation to pharmacological and clinical effects: role of 5HT2 receptors. *Psychopharmacology (Berl)* 112: S40-S54.
- Lidow, M. S., Goldman-Rakic, P. S., Gallager, D. W., Geschwind, D. H., und Rakic, P. 1989a. Distribution of major neurotransmitter receptors in the motor and somatosensory cortex of the rhesus monkey. *Neuroscience* 32: 609-627.
- Lidow, M. S., Goldman-Rakic, P. S., Gallager, D. W., und Rakic, P. 1989b. Quantitative autoradiographic mapping of serotonin 5-HT(1) and 5-HT(2) receptors and uptake sites in the neocortex of the rhesus monkey. *J. Comp. Neurol.* 280: 27-42.
- Lidow, M. S., Goldman-Rakic, P. S., und Rakic, P. 1991. Synchronized overproduction of neurotransmitter receptors in diverse regions of the primate cerebral cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci U. S. A* 88: 10218-10221.
- Lidow, M. S., und Rakic, P. 1994. Unique profiles of the alpha 1-, alpha 2-, and beta-adrenergic receptors in the developing cortical plate and transient embryonic zones of the rhesus monkey. *J. Neurosci.* 14: 4064-4078.
- Limbird, L. E. 1988. Receptors linked to inhibition of adenylate cyclase: additional signaling mechanisms. *FASEB J.* 2: 2686-2695.

- Linden, A. M., Bergeron, M., Baez, M., und Schoepp, D. D. 2003. Systemic administration of the potent mGlu8 receptor agonist (S)-3,4-DCPG induces c-Fos in stress-related brain regions in wild-type, but not mGlu8 receptor knockout mice. *Neuropharmacology* 45: 473-483.
- Liu, F., Wan, Q., Pristupa, Z. B., Yu, X. M., Wang, Y. T., und Niznik, H. B. 2000. Direct protein-protein coupling enables cross-talk between dopamine D5 and gamma-aminobutyric acid A receptors. *Nature* 20: 274-280.
- Loup, F., Wieser, H. G., Yonekawa, Y., Aguzzi, A., und Fritschy, J. M. 2000. Selective alterations in GABAA receptor subtypes in human temporal lobe epilepsy. *J. Neurosci.* 20: 5401-5419.
- Mahalanobis, P. C., Majumda, D. N., und Rao, C. R. 1949. Anthropometric survey of the united provinces. A statistical study. *Sankhya* 9: 89-324.
- Marino, M. J., Rouse, S. T., Levey, A. I., Potter, L. T., und Conn, P. J. 1998. Activation of the genetically defined m1 muscarinic receptor potentiates N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor currents in hippocampal pyramidal cells. *Proc. Natl. Acad. Sci U. S. A* 95: 11465-11470.
- Mash, D. C., White, W. F., und Mesulam, M. M. 1988. Distribution of muscarinic receptor subtypes within architectonic subregions of the primate cerebral cortex. *J. Comp Neurol.* 278: 265-274.
- Matsuda, K., Fletcher, M., Kamiya, Y., und Yuzaki, M. 2003. Specific assembly with the NMDA receptor 3B subunit controls surface expression and calcium permeability of NMDA receptors. *J. Neurosci.* 23: 10064-10073.
- Maunsell, J. H., und Cook, E. P. 2002. The role of attention in visual processing. *Philos. Trans. R. Soc. Lond B Biol. Sci* 357: 1063-1072.
- Merker, B. 1983. Silver staining of cell bodies by means of physical development. *J. Neurosci. Meth.* 9: 235-241.
- Mesulam, M. 2004b. The cholinergic lesion of Alzheimer's disease: pivotal factor or side show? *Learn. Mem.* 11: 43-49.
- Mesulam, M. M. 2004a. The cholinergic innervation of the human cerebral cortex. *Prog. Brain Res.* 145: 67-78.
- Minneman, K. P., Lee, D., Zhong, H., Berts, A., Abbott, K. L., und Murphy, T. J. 2000. Transcriptional responses to growth factor and G protein-coupled receptors in PC12 cells: comparison of alpha(1)-adrenergic receptor subtypes. *J. Neurochem.* 74: 2392-2400.
- Missale, C., Nash, S. R., Robinson, S. W., Jaber, M., und Caron, M. G. 1998. Dopamine receptors: from structure to function. *Physiol Rev.* 78: 189-225.
- Mohlberg, H., Lerch, J., Amunts, K., Evans, A. C., und Zilles, K. 2003. Probabilistic cytoarchitectonic maps transformed into MNI space. *Neuroimage* 20 (Abstract)

- Molander, B., und Garvill, J. 1981. The invariance of asymmetric cross-modal transfer effects. *Scand. J. Psychol.* 20: 171-177.
- Morosan, P., Rademacher, J., Schleicher, A., Amunts, K., Schormann, T., und Zilles, K. 2001. Human primary auditory cortex: cytoarchitectonic subdivisions and mapping into a spatial reference system. *Neuroimage* 13: 684-701.
- Muller-Vahl, K. R., Berding, G., Brucke, T., Kolbe, H., Meyer, G. J., Hundeshagen, H., Dengler, R., Knapp, W. H., und Emrich, H. M. 2000. Dopamine transporter binding in Gilles de la Tourette syndrome. *J. Neurol* 247: 514-520.
- Naito, E., Roland, P. E., Grefkes, C., Choi, H. J., Eickhoff, S., Geyer, S., Zilles, K., und Ehrsson, H. H. 2004. Dominance of the right hemisphere and role of area 2 in human kinesthesia. *J. Neurophysiol.* [Epub ahead of print]
- O'Sullivan, B. T., Roland, P. E., und Kawashima, R. 1994. A PET study of somatosensory discrimination in man. Microgeometry versus macrogeometry. *Eur. J. Neurosci.* 6: 137-148.
- Oldfield, R. C. 1971. The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9: 97-113.
- Ono, M., Kubik, S., und Abernathey, C. D. 1990. *Atlas of the Cerebral Sulci*. Thieme, Stuttgart.
- Pearson, R. C. A., und Powell, T. P. S. 1985. The projection of the primary somatic sensory cortex upon area 5 in the monkey. *Brain Res. Rev.* 9: 89-107.
- Peele, T. L. 1942. Cytoarchitecture of individual parietal areas in the monkey (*Macaca mulatta*) and the distribution of the efferent fibers. *J. Comp. Neurol.* 77: 693-738.
- Pinto, M., Lima, D., Castro-Lopes, J., und Tavares, I. 2003. Noxious-evoked c-fos expression in brainstem neurons immunoreactive for GABAB, mu-opioid and NK-1 receptors. *Eur. J. Neurosci.* 17: 1393-1402.
- Pons, T. P., Garraghty, P. E., Cusick, C. G., und Kaas, J. H. 1985. The somatotopic organization of area 2 in macaque monkeys. *J. Comp. Neurol.* 241: 445-466.
- Pons, T. P., und Kaas, J. H. 1986. Corticocortical connections of area 2 of somatosensory cortex in macaque monkeys: A correlative anatomical and electrophysiological study. *J. Comp. Neurol.* 248: 313-335.
- Powell, T. P. S., und Mountcastle, V. B. 1959b. Some aspects of the functional organization of the cortex of the postcentral gyrus of the monkey: A correlation of findings obtained in a single unit analysis with cytoarchitecture. *Bull. Johns Hopk. Hosp.* 105: 133-162.

- Powell, T. P. S., und Mountcastle, V. B. 1959a. The cytoarchitecture of the postcentral gyrus of the monkey *macaca mulatta*. *Bull. Johns Hopk. Hosp.* 105: 108-131.
- Pubo, A. S., und Minneman, K. P. 2001. Adrenergic pharmacology: focus on the central nervous system. *CNS Spectrums* 6: 656-662.
- Rademacher, J., Morosan, P., Schormann, T., Schleicher, A., Werner, C., Freund, H. J., und Zilles, K. 2001. Probabilistic mapping and volume measurement of human primary auditory cortex. *Neuroimage* 13: 669-683.
- Rakic, P., Goldman-Rakic, P. S., und Gallager, D. 1988. Quantitative autoradiography of major neurotransmitter receptors in the monkey striate and extrastriate cortex. *J. Neurosci.* 8: 3670-3690.
- Randolph, M., und Semmes, J. 1974. Behavioral consequences of selective subtotal ablations in the postcentral gyrus of *macaca mulatta*. *Brain Res.* 70: 55-70.
- Reed, C. L., Caselli, R. J., und Farah, M. J. 1996. Tactile agnosia. Underlying impairment and implications for normal tactile object recognition. *Brain* 119: 875-888.
- Reed, C. L., Shoham, S., und Halgren, E. 2004. Neural substrates of tactile object recognition: an fMRI study. *Hum. Brain Mapp.* 21: 236-246.
- Roland, P. E., Graufelds, C. J., Wåhlin, J., Ingelman, L., Andersson, M., Ledberg, A., Pedersen, J., Åkerman, S., Dabringhaus, A., und Zilles, K. 1994. Human brain atlas: For high-resolution functional and anatomical mapping. *Hum. Brain Mapp.* 1: 173-184.
- Roland, P. E., und Mortensen, E. 1987. Somatosensory detection of microgeometry, macrogeometry and kinesthesia in man. *Brain Res. Rev.* 12: 1-42.
- Roland, P. E., O'Sullivan, B., und Kawashima, R. 1998. Shape and roughness activate different somatosensory areas in the human brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95: 3295-3300.
- Rushworth, M. F., Johansen-Berg, H., Gobel, S. M., und Devlin, J. T. 2003. The left parietal and premotor cortices: motor attention and selection. *Neuroimage* 20 Suppl 1:S89-100.: S89-100.
- Sakata, H., und Taira, M. 1994. Parietal control of hand action. *Curr. Opin. Neurobiol.* 4: 847-856.
- Sakata, H., Taira, M., Murata, A., und Mine, S. 1995. Neural mechanisms of visual guidance of hand action in the parietal cortex of the monkey. *Cereb. Cortex* 5: 429-438.
- Sarkissov, S. A., Filimonoff, I. N., Kononowa, E. P., Preobraschenskaja, I. S., und Kukuev, L. A. 1955. *Atlas of the Cytoarchitectonics of the Human Cerebral Cortex*. Medgiz, Moscow.

- Schleicher, A., und Zilles, K. 1988. The use of automated image analysis for quantitative receptor autoradiography. In *Molecular Neuroanatomy* (F. W. van Leeuwen, R. M. Buijs, C. W. Pool, und O. Pach, Eds.), pp. 147-157. Elsevier, Amsterdam.
- Schormann, T. 1998. Method for computing and displaying 2D- and 3D-spatial differences of structures. *International Patent PCT/EP99/04442*:
- Schormann, T., Dabringhaus, A., und Zilles, K. 1995. Statistics of deformations in histology and application to improved alignment with MRI. *IEEE Trans. Med. Imaging* 14: 25-35.
- Schormann, T., Dabringhaus, A., und Zilles, K. 1997b. Extension of the principal-axes theory for the determination of affine transformations. In *Mustererkennung 1997 (19. DAGM-Symposium, Braunschweig, 15.-17. September 1997)* (E. Paulus und F. M. Wahl, Eds.), pp. 384-391. Springer, Berlin.
- Schormann, T., Henn, S., Bürgel, U., Engler, K., und Zilles, K. 1997a. A new technique for 3-D nonlinear deformation: Application to studies of the variability of brain structures. *Neuroimage* 5: S418.
- Schormann, T., Henn, S., und Zilles, K. 1996. A new approach to fast elastic alignment with application to human brains. *Lect. Notes Comput. Sci.* 1131: 437-442.
- Schormann, T., von Matthey, M., Dabringhaus, A., und Zilles, K. 1993. Alignment of 3-D brain data sets originating from MR and histology. *Bioimaging* 1: 119-128.
- Schormann, T., und Zilles, K. 1997. Limitations of the principal-axes theory. *IEEE Trans. Med. Imaging* 16: 942-947.
- Schormann, T., und Zilles, K. 1998. Three-dimensional linear and nonlinear transformations: An integration of light microscopical and MRI data. *Hum. Brain Mapp.* 6: 339-347.
- Schramm, N. L., und Limbird, L. E. 1999. Stimulation of mitogen-activated protein kinase by G protein-coupled alpha(2)-adrenergic receptors does not require agonist-elicited endocytosis. *J. Biol. Chem.* 274: 24935-24940.
- Scott, L., Kruse, M. S., Forssberg, H., Brismar, H., Greengard, P., und Aperia, A. 2002. Selective up-regulation of dopamine D1 receptors in dendritic spines by NMDA receptor activation. *Proc. Natl. Acad. Sci U. S. A* 99: 1661-1664.
- Seitz, R. J., und Binkofski, F. 2003. Modular organization of parietal lobe functions as revealed by functional activation studies. *Adv. Neurol* 93: 281-292.
- Seitz, R. J., Roland, P. E., Bohm, C., Greitz, T., und Stone-Elander, S. 1991. Somatosensory discrimination of shape-tactile exploration and cerebral activation. *Eur. J. Neurosci.* 3: 481-492.

- Shanks, M. F., Pearson, R. C. A., und Powell, T. P. S. 1985. The ipsilateral cortico-cortical connexions between the cytoarchiteconic subdivisions of the primary somatic sensory cortex in the monkey. *Brain Res. Rev.* 9: 67-88.
- Shikata, E., Hamzei, F., Glauche, V., Knab, R., Dettmers, C., Weiller, C., und Büchel, C. 2001. Surface orientation discrimination activates caudal and anterior intraparietal sulcus in humans: An event-related fMRI study. *J. Neurophysiol.* 85: 1309-1314.
- Simon, U., Geyer, S., Zilles, K., Schormann, T., Dabringhaus, A., Schleicher, A., und Roland, P. E. 1995. Architectonic and receptor autoradiographic mapping of the human primary somatosensory cortex. *Hum. Brain Mapp. Suppl.* 1: 259.
- Simon, J., Wakimoto, H., Fujita, N., Lalande, M., Barnard, E. A. 2004. Analysis of the set of GABAA and glycine receptor genes in the human genome. *J Biol Chem.* 2004 Jul 16 [Epub ahead of print]
- Smiley, J. F., Levey, A. I., Ciliax, B. J., und Goldman-Rakic, P. S. 1994. D1 dopamine receptor immunoreactivity in human and monkey cerebral cortex: predominant and extrasynaptic localization in dendritic spines. *Proc. Natl. Acad. Sci U. S. A* 91: 5720-5724.
- Smiley, J. F., Levey, A. I., und Mesulam, M. M. 1998. Infracortical interstitial cells concurrently expressing M2-muscarinic receptors, acetylcholinesterase and nicotinamide adenine dinucleotide phosphate-diaphorase in the human and monkey cerebral cortex. *Neuroscience* 84: 755-769.
- Snyder, L. H., Batista, A. P., und Andersen, R. A. 2000. Intention-related activity in the posterior parietal cortex: a review. *Vision Res.* 40: 1433-1441.
- Steiger, J. L., und Russek, S. J. 2004. GABAA receptors: building the bridge between subunit mRNAs, their promoters, and cognate transcription factors. *Pharmacol Ther.* 101: 259-281.
- Stoeckel, M. C., Weder, B., Binkofski, F., Buccino, G., Shah, N. J., und Seitz, R. J. 2003. A fronto-parietal circuit for tactile object discrimination: an event-related fMRI study. *Neuroimage* 19: 1103-1114.
- Stone, E. A., Grunewald, G. L., Lin, Y., Ahsan, R., Rosengarten, H., Kramer, H. K., und Quartermain, D. 2003. Role of epinephrine stimulation of CNS alpha1-adrenoceptors in motor activity in mice. *Synapse* 49: 67-76.
- Stone, E. A., Lin, Y., Itteera, A., und Quartermain, D. 2001. Pharmacological evidence for the role of central alpha 1B-adrenoceptors in the motor activity and spontaneous movement of mice. *Neuropharmacology* 40: 254-261.
- Swerdlow, N. R., und Koob, G. F. 1987. Lesions of the dorsomedial nucleus of the thalamus, medial prefrontal cortex and pedunculo-pontine nucleus: effects on locomotor activity mediated by nucleus accumbens-ventral pallidal circuitry. *Brain Res.* 412: 233-243.

- Talairach, J., und Tournoux, P. 1988. *Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain. 3-Dimensional Proportional System: An Approach to Cerebral Imaging*. Thieme, Stuttgart.
- Taoka, M., Toda, T., Iriki, A., Tanaka, M., und Iwamura, Y. 2000. Bilateral receptive field neurons in the hindlimb region of the postcentral somatosensory cortex in awake macaque monkeys. *Exp. Brain Res.* 134: 139-146.
- Toga, A. W., und Mazziotta, J. C. 2000. *Brain mapping: the systems*. Academic Press, San Diego.
- Vogt, B. A., und Pandya, D. N. 1978. Cortico-cortical connections of somatic sensory cortex (areas 3, 1 and 2) in the rhesus monkey. *J. Comp. Neurol.* 177: 179-191.
- Vogt, C., und Vogt, O. 1919. Allgemeinere Ergebnisse unserer Hirnforschung. *J. Psychol. Neurol.* 25 : 279-461.
- Volpicelli, L. A., und Levey, A. I. 2004. Muscarinic acetylcholine receptor subtypes in cerebral cortex and hippocampus. *Prog. Brain Res.* 145:59-66.: 59-66.
- von Economo, K., und Koskinas, G. 1925. *Die Cytoarchitektonik der Hirnrinde des erwachsenen Menschen*. Springer, Wien.
- Waldvogel, H. J., Billinton, A., White, J. H., Emson, P. C., und Faull, R. L. 2004. Comparative cellular distribution of GABAA and GABAB receptors in the human basal ganglia: immunohistochemical colocalization of the alpha 1 subunit of the GABAA receptor, and the GABABR1 and GABABR2 receptor subunits. *J. Comp Neurol* 470: 339-356.
- Walters, N. B., Egan, G. F., Kril, J. J., Kean, M., Waley, P., Jenkinson, M., und Watson, J. D. 2003. In vivo identification of human cortical areas using high-resolution MRI: an approach to cerebral structure-function correlation. *Proc. Natl. Acad. Sci U. S. A* 100: 2981-2986.
- Watkins, J. C., und Evans, R. H. 1981. Excitatory amino acid transmitters. *Annu. Rev. Pharmacol Toxicol.* 21:165-204.: 165-204.
- Watson, S., und Girdlestone, D. 1995. *Trends in Pharmacological Sciences Receptor and Ion Channel Nomenclature Supplement 1995*. Elsevier, Amsterdam.
- Worsley, K. J., Marrett, S., Neelin, P., Vandal, A. C., Friston, K. J., und Evans, A. C. 1996. A unified statistical approach for determining significant signals in images of cerebral activation. *Hum. Brain Mapp.* 4: 58-73.
- Yamamura, H. I., Kuhar, M. J., Greenberg, D., und Snyder, S. H. 1974. Muscarinic cholinergic receptor binding: Regional distribution in monkey brain. *Brain Res.* 66: 541-546.



- Young, J. P., Herath, P., Eickhoff, S., Choi, J., Grefkes, C., Zilles, K., und Roland, P. E. 2004. Somatotopy and attentional modulation of the human parietal and opercular regions. *J. Neurosci.* 24: 5391-5399.
- Yousry, T. A., Schmid, U. D., Alkadhi, H., Schmidt, D., Peraud, A., Buettner, A., und Winkler, P. 1997. Localization of the motor hand area to a knob on the precentral gyrus. A new landmark. *Brain* 120: 141-157.
- Zhou, Y. D., und Fuster, J. M. 2000. Visuo-tactile cross-modal associations in cortical somatosensory cells. *Proc. Natl. Acad. Sci U. S. A* 97: 9777-9782.
- Zigmond, M. J., Bloom, F. E., Landis, S. C., Roberts, J. L., und Squire, L. R. 1999. *Fundamental neuroscience*. Academic Press, San Diego.
- Zilles, K. 1990. Cortex. In *The Human Nervous System* (G. Paxinos, Ed.), pp. 757-802. Academic Press, San Diego.
- Zilles, K. 1991. Codistribution of receptors in the human cerebral cortex. In *Receptors in the Human Nervous System* (F. A. O. Mendelsohn und G. Paxinos, Eds.), pp. 165-206. Academic Press, Orlando.
- Zilles, K., und Clarke, S. 1997. Architecture, connectivity, and transmitter receptors of human extrastriate visual cortex. Comparison with nonhuman primates. In *Cerebral Cortex, Vol. 12* (K. S. Rockland, J. H. Kaas und A. Peters, Eds.), pp. 673-742. Plenum Press, New York.
- Zilles, K., Eickhoff, S., und Palomero-Gallagher, N. 2003. The human parietal cortex: a novel approach to its architectonic mapping. *Adv. Neurol* 93:1-21.: 1-21.
- Zilles, K., und Palomero-Gallagher, N. 2001. Cyto-, Myelo-, and Receptor Architectonics of the Human Parietal Cortex. *Neuroimage* 14: S8-S20.
- Zilles, K., Palomero-Gallagher, N., Grefkes, C., Scheperjans, F., Boy, C., Amunts, K., und Schleicher, A. 2002. Architectonics of the human cerebral cortex and transmitter receptor fingerprints: reconciling functional neuroanatomy and neurochemistry. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 12: 587-599.
- Zilles, K., Qü, M., Schleicher, A., Schroeter, M., Kraemer, M., und Witte, O. W. 1995b. Plasticity and neurotransmitter receptor changes in Alzheimer's disease and experimental cortical infarcts. *Arzneim.-Forsch. - Drug Res.* 45-1: 361-366.
- Zilles, K., Schlaug, G., Matelli, M., Luppino, G., Schleicher, A., Qü, M., Dabringhaus, A., Seitz, R. J., und Roland, P. E. 1995a. Mapping of human and macaque sensorimotor areas by integrating architectonic, transmitter receptor, MRI and PET data. *J. Anat.* 187: 515-537.
- Zilles, K., und Schleicher, A. 1995. Correlative imaging of transmitter receptor distributions in human cortex. In *Autoradiography and Correlative Imaging* (W. Stumpf und H. Solomon, Eds.), pp. 277-307. Academic Press, San Diego.

## 7. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abb.	Abbildung
AIP	anteriores intraparietales Areal
CAL	Sulcus calcarinus
CS	Sulcus centralis
d.h.	dass heißt
EPI	echo planar imaging
e.g.	exempli gratia ( <i>lat.</i> zum Beispiel)
et al.	et alii ( <i>lat.</i> und andere)
GTS	Gyrus temporalis superior
HE	Heschl Gyrus (Gyrus temporalis transversus)
i.e.	id est ( <i>lat.</i> das heißt)
INS	Inselrinde
IPS	Sulcus intraparietalis
LIP	laterales intraparietales Areal
MIP	mediales intraparietales Areal
MRT	Magnetresonanztomographie
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
OP	Operculum parietale
PET	Positronen-Emissionstomographie
PIP	posteriores intraparietales Areal
PPC	posteriorer parietaler Kortex
POCS	Sulcus postcentralis
ROI	region of interest ( <i>engl.</i> Region von Interesse)
TV	Bedingung: Taktiles Einprägen, visuelles Wiedererkennen
TT	Bedingung: Taktiles Einprägen, taktiles Wiedererkennen
s.o.	siehe oben
s.u.	siehe unten
SVC	small volume correction
usw.	und so weiter
VT	Bedingung: Visuelles Einprägen, taktiles Wiedererkennen
VV	Bedingung: Visuelles Einprägen, visuelles Wiedererkennen

## 8. ANHANG

### I. fMRI-Studie: Verhaltensdaten

Proband	Parameter	TT	TV	VT	VV
3889	Korrekte Antworten	92%	83%	78%	94%
	Mittlere Reaktionszeit (in ms)	2786,25	2000,5	2830,5	1933,5
3890	Korrekte Antworten	72%	81%	78%	92%
	Mittlere Reaktionszeit (in ms)	2365,75	1568,75	2381,75	1276,25
3898	Korrekte Antworten	78%	81%	86%	75%
	Mittlere Reaktionszeit (in ms)	2786,25	2000,5	2830,5	1933,5
3902	Korrekte Antworten	92%	81%	81%	89%
	Mittlere Reaktionszeit (in ms)	2485	1200	2360,5	1230,25
3903	Korrekte Antworten	78%	70%	86%	78%
	Mittlere Reaktionszeit (in ms)	3057,75	1690,5	2568,25	1340,25
3905	Korrekte Antworten	89%	89%	97%	90%
	Mittlere Reaktionszeit (in ms)	1829,25	1204,5	1968,25	900,25
3912	Korrekte Antworten	81%	89%	92%	97%
	Mittlere Reaktionszeit (in ms)	2965,5	1409	2650,25	1470,25
3913	Korrekte Antworten	81%	83%	89%	92%
	Mittlere Reaktionszeit (in ms)	2405,75	2107	2764	1805,5
3914	Korrekte Antworten	78%	75%	78%	83%
	Mittlere Reaktionszeit (in ms)	2360,25	1635,25	2585	1397,5
3916	Korrekte Antworten	88%	83%	81%	89%
	Mittlere Reaktionszeit (in ms)	2768	1688,5	2747	1887,75
3917	Korrekte Antworten	86%	83%	83%	86%
	Mittlere Reaktionszeit (in ms)	3236,25	1952,25	2666	1722

### II. Rezeptordichten der Individualgehirne (absolut und Z-standardisiert)

- Gehirn HG 01/00: absolut (in fmol/mg Protein)

Areal	AMPA	KAINAT	NMDA	GABA <sub>A</sub>	GABA <sub>B</sub>	M2	Nic	$\alpha_1$	$\alpha_2$	5-HT <sub>1A</sub>	5-HT <sub>2</sub>	D1
Area 4a	328,80	479,17	1134,77	1091,17	2089,69	84,68	53,09	294,77	158,70	235,51	279,99	71,61
Area 4p	397,45	747,77	1314,14	1596,17	2667,55	94,66	56,55	332,38	250,61	363,23	339,39	87,90
Area 3a	326,46	768,15	1464,29	1805,12	2630,51	181,13	58,17	387,78	300,52	436,07	442,94	102,69
Area 3b	298,93	773,40	1440,09	1802,20	2819,24	257,95	56,67	350,25	371,51	361,42	491,69	110,07
Area 1	355,54	824,47	1369,26	1865,79	2954,51	186,83	36,12	417,22	250,22	426,38	431,36	100,55
Area 2	401,09	922,54	1680,11	1984,86	3443,79	115,94	38,17	466,91	271,78	625,50	468,85	110,68
Area 40sm	438,01	781,47	1693,82	1384,30	3518,93	159,95	20,12	496,48	258,03	661,73	481,39	121,70
Area 41	412,63	855,27	1605,12	2029,04	2863,07	214,84	55,83	293,53	329,41	578,84	486,34	102,87
Area 42	395,15	855,77	1613,96	1719,70	2962,47	111,72	33,58	359,19	282,21	663,05	472,46	92,54
Area 17	566,45	626,89	1882,15	3869,09	n/a	461,37	41,41	325,48	n/a	391,91	673,08	145,65
Area 18	651,54	613,01	1729,14	3467,45	n/a	276,09	36,90	397,25	n/a	600,32	576,64	129,02
Area 19m	696,88	780,01	1627,50	3153,02	n/a	236,17	35,67	430,29	n/a	620,93	496,63	121,18

- Gehirn HG 01/00: Z-Standardisiert

Areal	AMPA	KAINAT	NMDA	GABA <sub>A</sub>	GABA <sub>B</sub>	M2	Nic	$\alpha_1$	$\alpha_2$	5-HT <sub>1A</sub>	5-HT <sub>2</sub>	D1
Area 4a	-0,85	-2,21	-1,98	-1,22	-1,85	-1,09	0,78	-1,30	-1,96	-1,82	-1,90	-1,84
Area 4p	-0,32	-0,04	-1,12	-0,64	-0,50	-0,99	1,07	-0,72	-0,41	-0,93	-1,31	-1,02
Area 3a	-0,87	0,13	-0,39	-0,39	-0,59	-0,17	1,20	0,13	0,44	-0,42	-0,27	-0,27
Area 3b	-1,08	0,17	-0,51	-0,40	-0,15	0,57	1,08	-0,45	1,63	-0,94	0,22	0,10
Area 1	-0,64	0,58	-0,85	-0,32	0,17	-0,11	-0,61	0,58	-0,42	-0,49	-0,39	-0,38
Area 2	-0,29	1,38	0,65	-0,19	1,31	-0,79	-0,44	1,34	-0,05	0,89	-0,01	0,13
Area 40sm	-0,01	0,24	0,71	-0,88	1,48	-0,37	-1,92	1,80	-0,28	1,14	0,11	0,69
Area 41	-0,20	0,83	0,28	-0,14	-0,05	0,16	1,01	-1,32	0,92	0,57	0,16	-0,26
Area 42	-0,34	0,84	0,33	-0,49	0,18	-0,83	-0,81	-0,31	0,13	1,15	0,02	-0,78
Area 17	0,98	-1,02	1,62	1,99	n/a	2,51	-0,17	-0,83	n/a	-0,73	2,03	1,90
Area 18	1,64	-1,13	0,88	1,52	n/a	0,74	-0,54	0,28	n/a	0,72	1,07	1,06
Area 19m	1,99	0,22	0,39	1,16	n/a	0,36	-0,64	0,78	n/a	0,86	0,27	0,66

- Gehirn **HG 04/00**: absolut (in fmol/mg Protein)

Areal	AMPA	KAINAT	NMDA	GABA <sub>A</sub>	GABA <sub>B</sub>	M2	Nic	$\alpha_1$	$\alpha_2$	5-HT <sub>1A</sub>	5-HT <sub>2</sub>	D1
Area 4a	447,00	368,00	711,00	1371,00	1249,00	129,00	9,00	118,00	89,00	225,00	211,00	35,00
Area 4p	494,00	441,00	828,00	1568,00	1508,00	152,00	11,00	150,00	110,00	249,00	249,00	43,00
Area 3a	520,75	422,40	916,51	1651,54	1671,01	177,05	12,02	155,52	130,35	312,36	244,82	52,21
Area 3b	526,29	431,31	1041,17	2149,46	1806,48	264,53	14,32	154,70	165,47	245,91	298,65	59,21
Area 1	588,17	430,64	967,24	1844,92	1766,10	174,05	7,09	156,44	111,62	281,52	260,87	47,98
Area 2	568,85	437,37	1061,72	1757,33	1814,48	154,31	7,09	186,54	104,41	447,60	298,98	58,70
Area 40sm	594,09	515,22	1201,71	1809,96	2158,54	194,25	1,17	185,08	87,94	379,94	318,41	56,40
Area 41	399,04	456,83	1143,75	1956,38	1869,21	290,83	13,60	130,28	129,34	374,71	193,53	59,23
Area 42	467,07	573,57	1148,62	1838,28	2017,63	182,08	4,87	159,31	94,53	376,46	232,68	62,85
Area 17	n/a	369,47	1050,08	1219,61	1780,65	334,33	13,46	200,83	212,76	109,46	298,90	51,83
Area 18	n/a	461,06	917,76	950,29	2104,17	234,46	12,53	254,48	112,49	166,60	317,94	51,61
Area 19m	n/a	339,33	853,19	893,98	1927,57	215,70	17,72	199,38	94,54	259,98	325,13	47,01

- Gehirn **HG 04/00**: Z-Standardisiert

Areal	AMPA	KAINAT	NMDA	GABA <sub>A</sub>	GABA <sub>B</sub>	M2	Nic	$\alpha_1$	$\alpha_2$	5-HT <sub>1A</sub>	5-HT <sub>2</sub>	D1
Area 4a	-0,97	-1,08	-1,87	-0,54	-2,21	-1,29	-0,29	-1,44	-0,86	-0,62	-1,34	-2,15
Area 4p	-0,27	0,06	-1,08	-0,04	-1,18	-0,92	0,15	-0,57	-0,28	-0,38	-0,49	-1,14
Area 3a	0,14	-0,23	-0,48	0,17	-0,54	-0,51	0,37	-0,42	0,28	0,27	-0,58	0,02
Area 3b	0,22	-0,09	0,37	1,42	0,00	0,91	0,86	-0,44	1,24	-0,41	0,62	0,89
Area 1	1,15	-0,10	-0,13	0,66	-0,16	-0,56	-0,70	-0,39	-0,24	-0,04	-0,22	-0,52
Area 2	0,86	0,00	0,51	0,44	0,03	-0,88	-0,70	0,43	-0,43	1,66	0,63	0,83
Area 40sm	1,24	1,22	1,46	0,57	1,40	-0,23	-1,98	0,39	-0,89	0,97	1,06	0,54
Area 41	-1,69	0,31	1,07	0,94	0,25	1,33	0,71	-1,10	0,25	0,91	-1,73	0,90
Area 42	-0,67	2,13	1,10	0,64	0,84	-0,43	-1,18	-0,31	-0,70	0,93	-0,85	1,35
Area 17	n/a	-1,06	0,43	-0,92	-0,10	2,04	0,68	0,81	2,54	-1,81	0,63	-0,03
Area 18	n/a	0,37	-0,47	-1,60	1,18	0,42	0,48	2,27	-0,21	-1,22	1,05	-0,06
Area 19m	n/a	-1,53	-0,91	-1,74	0,48	0,12	1,60	0,78	-0,70	-0,26	1,21	-0,64

- Gehirn **HG 05/00**: absolut (in fmol/mg Protein)

Areal	AMPA	KAINAT	NMDA	GABA <sub>A</sub>	GABA <sub>B</sub>	M2	Nic	$\alpha_1$	$\alpha_2$	5-HT <sub>1A</sub>	5-HT <sub>2</sub>	D1
Area 4a	511,11	162,85	700,57	509,43	1350,16	167,66	33,20	157,75	63,09	168,38	270,05	22,61
Area 4p	518,64	202,15	833,14	645,49	1741,40	181,15	35,05	177,03	89,93	312,00	304,86	32,35
Area 3a	618,08	208,81	950,89	1087,52	1747,65	238,60	42,33	221,51	123,55	539,21	423,83	43,06
Area 3b	456,19	234,76	933,12	1027,70	1711,52	287,82	38,34	198,50	137,09	349,72	407,62	47,18
Area 1	580,58	222,88	860,71	824,91	1618,01	210,96	24,97	194,66	85,53	296,04	341,85	39,15
Area 2	544,96	241,32	919,53	945,65	1878,53	194,33	29,68	233,93	101,41	530,78	392,50	50,36
Area 40sm	765,54	215,05	1057,79	1246,80	1961,04	236,11	31,25	281,83	89,13	616,85	444,43	56,63
Area 41	620,70	329,41	1288,18	865,12	1712,59	313,57	48,89	146,44	204,35	322,66	304,86	63,24
Area 42	659,50	329,54	1363,47	914,39	1955,75	212,48	39,31	213,21	164,20	460,68	287,59	68,45
Area 17	545,94	345,75	1167,68	1754,37	2237,36	500,18	36,24	181,67	266,97	150,48	315,55	97,12
Area 18	519,39	352,60	1032,59	1374,33	2166,03	338,70	36,10	250,88	165,90	268,84	264,53	89,29
Area 19m	552,97	435,23	1172,57	1476,22	2489,43	292,38	54,19	301,80	139,60	357,03	299,10	97,27

- Gehirn **HG 05/00**: Z-Standardisiert

Areal	AMPA	KAINAT	NMDA	GABA <sub>A</sub>	GABA <sub>B</sub>	M2	Nic	$\alpha_1$	$\alpha_2$	5-HT <sub>1A</sub>	5-HT <sub>2</sub>	D1
Area 4a	-0,77	-1,35	-1,65	-1,54	-1,73	-1,05	-0,53	-1,17	-1,25	-1,34	-1,08	-1,45
Area 4p	-0,68	-0,87	-0,97	-1,15	-0,45	-0,91	-0,30	-0,76	-0,79	-0,36	-0,53	-1,06
Area 3a	0,53	-0,79	-0,37	0,09	-0,43	-0,28	0,60	0,17	-0,21	1,20	1,37	-0,63
Area 3b	-1,44	-0,47	-0,46	-0,08	-0,55	0,25	0,11	-0,31	0,02	-0,10	1,11	-0,47
Area 1	0,07	-0,62	-0,83	-0,65	-0,86	-0,58	-1,54	-0,39	-0,87	-0,47	0,06	-0,79
Area 2	-0,36	-0,39	-0,53	-0,31	-0,01	-0,76	-0,96	0,43	-0,59	1,14	0,87	-0,34
Area 40sm	2,33	-0,71	0,18	0,54	0,26	-0,31	-0,77	1,44	-0,81	1,73	1,70	-0,09
Area 41	0,56	0,68	1,35	-0,54	-0,55	0,53	1,41	-1,41	1,18	-0,29	-0,53	0,17
Area 42	1,04	0,69	1,74	-0,40	0,24	-0,57	0,23	0,00	0,49	0,66	-0,80	0,38
Area 17	-0,35	0,88	0,74	1,96	1,16	2,56	-0,15	-0,66	2,26	-1,47	-0,36	1,53
Area 18	-0,67	0,97	0,05	0,89	0,93	0,81	-0,17	0,79	0,52	-0,66	-1,17	1,22
Area 19m	-0,26	1,97	0,76	1,18	1,98	0,30	2,07	1,86	0,06	-0,05	-0,62	1,54



## 9. LEBENSLAUF

### Persönliche Daten

Name: Christian Béla Grefkes  
Anschrift: Bergstr. 69, 41749 Viersen  
e-Mail: christiangrefkes@hotmail.com  
Geburtsdatum/-ort: 27.01.1977 in Krefeld  
Nationalität: deutsch  
Eltern: Dipl.-Kfm. Dirk Grefkes, Unternehmer  
Dr. med. Susanne Grefkes, geb. Fazekas, Augenärztin  
Geschwister: Richard Grefkes, BBA  
Familienstand: ledig

### Schulbildung

Grundschule: Gemeinschaftsgrundschule Süchteln, 1983-1987  
Gymnasium: Bischöfl. Albertus-Magnus-Gymnasium Viersen, 1987-1996  
Abitur: 06.06.1996, Durchschnittsnote: 1,0

### Hochschulstudium

Universität Heidelberg: Diplom-Chemie, 1 Semester (WS 97/98)  
Universität Düsseldorf: Medizin, SS 98 – SS04  
Physikum: 31.03.2000, Durchschnittsnote: 1,0  
Ärztliche Prüfung: 29.11.2004, Durchschnittsnote: 1,8  
Ärztliche Approbation: 07.12.2004

Auslandsaufenthalte: University of Sydney, Australien (2003/04)  
University College London, England (2004)

### Stipendien

Studienstiftung des Deutschen Volkes (2000-2004)  
Neurograduierertenkolleg der Universität Düsseldorf (2000-2002)  
Travel Award der Organization for Human Brain Mapping (OHBM) 2000 und 2002

## Publikationen:

Grefkes C, Ritzl A, Zilles K, Fink GR

Human medial intraparietal cortex subserves visuomotor coordinate transformation. *Neuroimage* (2004) 23: 1494-1506

Naito E, Roland PE, Grefkes C, Choi HJ, Eickhoff S, Geyer S, Zilles K, Ehrsson HH  
Dominance of the right hemisphere and role of area 2 in human kinesthesia. *J. Neurophysiol.* in press

Young JP, Herath P, Eickhoff S, Grefkes C, Choi HJ, Zilles K, Roland PE  
Somatotopy and attentional modulation of the human parietal and opercular regions. *J Neurosci.* (2004) 24: 5391-5399.

Young JP, Geyer S, Grefkes C, Amunts K, Morosan P, Zilles K, Roland PE  
Regional cerebral blood flow correlations of somatosensory areas 3a, 3b, 1, and 2 in humans during rest: a PET and cytoarchitectural study. *Hum Brain Mapp.* (2003) 19: 183-96.

Bodegard A, Geyer S, Herath P, Grefkes C, Zilles K, Roland PE  
Somatosensory areas engaged during discrimination of steady pressure, spring strength, and kinesthesia. *Hum Brain Mapp.* (2003) 20: 103-15.

Fink GR, Marshall JC, Weiss PH, Stephan T, Grefkes C, Shah NJ, Zilles K, Dieterich M  
Performing allocentric visuospatial judgments with induced distortion of the egocentric reference frame: an fMRI study with clinical implications *Neuroimage.* (2003) 20: 1505-17.

Grefkes C, Weiss PH, Zilles K, Fink GR

Crossmodal processing of object features in human anterior intraparietal cortex: an fMRI study strongly implies equivalencies between humans and monkeys. *Neuron* (2002) 35: 173-184.

Zilles K, Palomero-Gallagher N, Grefkes C, Scheperjans F, Boy C, Amunts K, Schleicher A  
Architectonics of the human cerebral cortex and transmitter receptor fingerprints: reconciling functional neuroanatomy and neurochemistry. *Eur Neuropsychopharmacol.* (2002) 12:587-99.

Bodegard A, Geyer S, Grefkes C, Zilles K, Roland PE  
Hierarchical processing of tactile shape in the human brain. *Neuron* (2001) 31: 317-28.

Grefkes C, Geyer S, Schormann T, Roland P, Zilles K.

Human somatosensory area 2: observer-independent cytoarchitectonic mapping, interindividual variability, and population map. *Neuroimage* (2001) 14: 617-31.

## Abstracts:

Grefkes C, Ritzl A, Zilles K, Fink G (2004)

Visuomotor Coordinate Transformation in Human Medial Intraparietal Cortex. HBM 2004, Budapest. *Neuroimage* 22, Supplement 1

Grefkes C, Fink G, Scheperjans F, Schleicher A, Palomero-Gallagher N, Zilles K (2003)

Transmitter Receptor Densities Reflect the Hierarchical Organization of the Human Cerebral Cortex. HBM 2003, New York. *Neuroimage* 19(2), Supplement 1

Scheperjans F, Palomero-Gallagher N, Grefkes C, Schleicher A, Zilles K (2003)

Tracing functional Relationships on the structural Level: Transmitter Receptors reflect Interactions of somatosensory and visual Information Processing within the human Superior Parietal Cortex. HBM 2003, New York. *Neuroimage* 19(2), Supplement 1

Grefkes C, Weiss PH, Zilles K, Fink GR (2002)

Vision meets Touch: Crossmodal processing of 3-D object features in anterior intraparietal cortex. HBM 2002, Sendai. *Neuroimage* E.40401.03

Grefkes C, Scheperjans F, Palomero-Gallagher N, Zilles K (2002)

Which areas represent the human primary somatosensory cortex? New insights from receptor architectonics. HBM 2002, Sendai. *Neuroimage* E.40401.08

Scheperjans F, Grefkes C, Palomero-Gallagher N, Zilles K (2002)

Human Area 5 in the Hierarchy of Sensorimotor Processing - Conclusions from Quantitative Receptor Autoradiography. HBM 2002, Sendai. *Neuroimage* E.40401.08

Fink GR, Marshall JC, Weiss PH, Stephan T, Shah NJ, Grefkes C, Zilles K, Dieterich M (2002)

Increased demands on spatial reference frames activate right inferior parietal and premotor cortex. HBM 2002, Sendai. *Neuroimage* E.40401.03/

Bodegard A, Geyer S, Grefkes C, Zilles K, Roland PE (2001)

Differential processing of tactile shape and other mechanoreceptive stimuli in somatosensory cortex. HBM 2001, Brighton. *Neuroimage* 13(6): S1130

Geyer S, Grefkes C, Schormann T, Mohlberg H, Zilles K (2001)

The Microstructural Border between the Agranular Frontal (Brodmann's Area 6) and the Granular Prefrontal Cortex - A Population Map in Standard Anatomical Format. HBM 2001, Brighton. *NeuroImage* 13(6): S1171

Grefkes C, Geyer S, Schormann T, Zilles K (2001)

Primär Somatosensorische Area 2 des Menschen: Cytoarchitektonik und Interindividuelle Variabilität. Anatomische Gesellschaft 2001, Münster. *Verh. Anat. Gesell.* Bd. 183: 94

Bodegard A, Bengtsson S, Geyer S, Grefkes C, Zilles K (2000)

Tactile stimulation produces no ipsilateral activations in the primary somatosensory cortex. HBM 2000, San Antonio. *Neuroimage* 11(5): S841

Grefkes C, Geyer S, Schormann T, Mohlberg H, Schleicher A, Zilles K (2000)

Where in Humans is Primary Somatosensory Area 2? HBM 2000, San Antonio. *Neuroimage* 11(5): S824

## Vorträge:

“Visuomotorische Koordinaten-Transformation im medialen intraparietalen Kortex“

Konferenz: 77. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie  
Düsseldorf, 9. Oktober 2004

„Crossmodal Processing in Human Intraparietal Cortex: Functional and Structural Mapping of Area AIP“

Konferenz: Abschlusskolloquium des SFB 194  
Düsseldorf, 15. Februar 2003

“Polymodal Areas AIP and VIP in Human Intraparietal Cortex“

Konferenz: The Cognitive Neuroscience of Individual Differences – New Perspectives  
Hanse Wissenschaftskolleg, Delmenhorst, 9. November 2002

“Crossmodale Formverarbeitung im anterioren intraparietalen Kortex“

Konferenz: 75. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie  
Mannheim, 25. September 2002