

Aus dem C. & O. Vogt Institut für Hirnforschung
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktorin: Univ.- Prof. Dr. med. Katrin Amunts

Zytoarchitektonisches Mapping der temporo- insulären Übergangsregion beim Menschen und seine Einordnung in das Hörsystem

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Britta Rüttgers

2017

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

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachterin: Univ.-Prof. Dr. med. Katrin Amunts

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Rüdiger J. Seitz

*Diese Arbeit widme ich
meiner lieben Oma Käthe
und meinem treuen Freund Dusty*

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|----|
| 1. Einleitung | 1 |
| 1.1. Sprachzentren – Ein Überblick | 2 |
| 1.2. Funktionelle Studien zur temporo-insulären Übergangsregion des Menschen | 3 |
| 1.3. Funktionelle Studien zur temporo-insulären Übergangsregion des Affen | 5 |
| 1.4. Neuroanatomische Grundlagen | 7 |
| 1.4.1. Makroskopische Anatomie der temporo-insulären Übergangsregion | 8 |
| 1.4.2. Mikroskopischer Bau der temporo-insulären Übergangsregion | 10 |
| 1.4.2.1. Kartierung im menschlichen Gehirn | 10 |
| 1.4.2.2. Kartierung homologer Strukturen im Affengehirn | 19 |
| 1.4.3. Kritik an den bisherigen Hirnkarten | 21 |
| 1.5. Ziele der Arbeit | 24 |
| 2. Material und Methoden | 25 |
| 2.1. <i>Post mortem</i> Gehirne | 25 |
| 2.2. Histologische Verarbeitung und Kernspintomographie | 26 |
| 2.3. Zytoarchitektonische Analysen | 27 |
| 2.3.1. Bestimmung von Arealgrenzen anhand statistischer Verfahren | 27 |
| 2.3.2. Hierarchische Clusteranalyse | 31 |
| 2.3.3. Dreidimensionale Rekonstruktion | 31 |
| 2.3.4. Berechnung von zytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarten und MPM | 32 |
| 2.3.5. Volumina der Areale | 32 |
| 3. Ergebnisse | 34 |
| 3.1. Zytoarchitektonik der Areale <i>TI1</i> und <i>TI2</i> | 34 |
| 3.2. Analyse der zytoarchitektonischen Unterschiede zwischen den Arealen | 40 |

| | | |
|------|---|----|
| 3.3. | Zytoarchitektonische Wahrscheinlichkeitskarte und Lage im stereotaktischen Raum | 41 |
| 3.4. | Topographie und Makroskopische Landmarken anhand der MPM | 46 |
| 3.5. | Volumendaten | 47 |
| 4. | Diskussion | 49 |
| 4.1. | Einordnung der Befunde in den Kontext vorangegangener Hirnkarten | 50 |
| 4.2. | Räumliche Lokalisation der temporo-insulären Übergangsregion | 55 |
| 4.3. | Funktionelle Einordnung der <i>TI</i> -Areale | 57 |
| 5. | Zusammenfassung | 62 |
| 6. | Abkürzungsverzeichnis | |
| 7. | Literatur | |

1. Einleitung

Was macht aus dem Menschen einen Menschen? Was unterscheidet den Menschen von unserem nächsten Verwandten, dem Affen? Viele würden diese Frage mit „die menschliche Sprache“ beantworten. Doch wo hat die Sprache und vor allem das Sprachverständnis ihr neuroanatomisches Korrelat? Wie lässt sich das Sprachverständnis von anderen kognitiven Funktionen abgrenzen und sind dafür eigene Gehirnregionen vorgesehen? Sind diese Gehirnregionen auch in die Verarbeitung verschiedener Modalitäten der Sprache, so zum Beispiel für das Singen, und das Verarbeiten von Musik eingebunden?

Die temporo-insuläre Übergangsregion wurde als eine für das Sprachverständnis wichtige Region identifiziert. Sowohl funktionell bildgebende, als auch vergleichend anatomische Untersuchungen haben dazu beigetragen (v. Economo und Koskinas, 1925; Friederici et al., 2000a; Meyer et al., 2000; Scott et al., 2000; Morosan et al., 2001, 2012; Brown et al., 2004; Hasson et al., 2007). Daneben ergaben sich Hinweise auf ihre Beteiligung bei der Verarbeitung von Musik und Melodien (Koelsch et al., 2002, 2005; Patterson et al., 2002; Barrett et al., 2006, Callan et al., 2006). Die temporo-insuläre Übergangsregion befindet sich in der Tiefe der Sylvischen Fissur und liegt dort in direkter Nachbarschaft zur Inselrinde und zum primär auditorischen Kortex. Sie liegt anterior des Heschl-Gyrus und unterscheidet sich von anderen Sprachregionen, da sie nicht nur anatomisch, sondern auch funktionell ein Bindeglied zwischen auditorischem Kortex und Inselrinde darstellt. Doch sie zeigt nicht nur Aktivierungen beim Wahrnehmen und Produzieren von Sprache, sondern auch bei akustischen Halluzinationen (Diederer et al., 2012). Zudem erfolgt in ihr die Verarbeitung der Prosodie der Sprache, auf die sie sogar spezialisiert zu sein scheint (Friederici et al., 2000a).

Die genannten funktionell bildgebenden Studien unterstreichen die Bedeutung der temporo-insulären Übergangsregion für die menschliche Kommunikation. Bisher mangelt es jedoch an einer exakten anatomischen Abgrenzung zu den umliegenden Arealen sowie an einer dreidimensionalen Lokalisation. Anatomische Untersuchungen sind jedoch für die Interpretation funktionell bildgebender Studien eine unabdingbare Voraussetzung, um Aktivierungen sicher der temporo-insulären Übergangsregion zuschreiben und dieser so eine bestimmte Funktion zuordnen zu können. Die bisher vorliegenden Arbeiten, in denen unter anderem die temporo-insuläre Übergangsregion kartiert wurde, basieren auf rein subjektiven Kriterien. Ziel dieser Arbeit ist, durch ein in Düsseldorf entwickeltes, untersucher-

unabhängiges Verfahren (Schleicher et al., 1999, 2005) zur Detektion von Arealgrenzen eine objektivierbare neuroanatomische Grundlage zur Interpretation von Struktur/Funktionsbeziehungen der temporo-insulären Übergangsregion zu liefern. Im Ausblick könnte dies einen Beitrag zu einem tieferen Verständnis der menschlichen Sprache leisten.

1.1. Sprachzentren – Ein Überblick

Dem Wernicke-Lichtheim Modell der Sprache (Wernicke, 1874; Lichtheim, 1885; Geschwind et al., 1974) zufolge sind im Wesentlichen zwei Areale, die als Broca bzw. Wernicke Region bezeichnet werden, für die menschliche Sprache verantwortlich. Die Broca Region wird in diesem Modell als das Zentrum für die motorische Sprache, die Wernicke Region als das Zentrum der Begriffe definiert.

Die Broca Region liegt im hinteren Gyrus frontalis inferior in direkter Nachbarschaft zum Gyrus praecentralis, an dessen Ende sich das Gebiet für die motorische Gesichtsregion finden lässt. Die genaue Lokalisation lässt sich mit Hilfe der wohl bekanntesten Hirnkarte nach Korbinian Brodmann näher eingrenzen: Dieser nahm 1909 erstmals eine detaillierte Gliederung des menschlichen Kortex anhand zytoarchitektonischer Kriterien vor und teilte den Kortex in sogenannte Areale ein, die später Brodmann-Areale genannt wurden. Die Broca Region korreliert mit den Brodmann-Arealen 44 und 45 (Uylings 1999; Bookheimer, 2002), wobei die Area 44 den operculär gelegenen Teil und die Area 45 den triangulär gelegenen Teil der Broca Region abbildet (Amunts et al., 1999). Einer rezeptoarchitektonischen Studie zufolge (Amunts et al., 2010) muss diese Unterteilung jedoch einer differenzierteren Gliederung in ein dorsales und ein ventrales Areal der BA44 (44d und 44v) sowie in ein anteriores und ein posteriores Areal der BA 45 (45a und 45p) weichen; darüber hinaus gibt es in den angrenzenden Bereichen des Sulcus frontalis inferior und des frontalen Operculums eine Reihe von Arealen, die nicht in Brodmann's Karte zu finden waren (Amunts et al., 2010).

Die Broca Region ist in zahlreiche sprachproduzierende und sprachverarbeitende Prozesse (Bookheimer, 2002; Nishitani et al., 2005; Grodzinsky und Friederici 2006; Fadiga et al., 2009) sowie in das Satzverständnis (Newman et al., 2010) und die Verarbeitung der Syntax (Caplan et al., 2000; Vigneau et al., 2006; Rogalsky et al., 2008) involviert. Es zeigte sich

eine strukturelle Lateralisierung der Broca Region nach links (Amunts et al., 1999; Uylings et al., 2006), die auch funktionell bei sprachproduzierenden und sprachverarbeitenden Prozessen nachgewiesen werden konnte (Poldrack et al., 1999; Ben-Shachar et al., 2001; Friederici et al., 2004).

Das zweite klassische Sprachareal wird als Wernicke Region bezeichnet und wird häufig mit den Brodmann Arealen 42 und 22 gleichgesetzt. Die Region befindet sich dorsal des Heschl-Gyrus (HG) und umfasst wahrscheinlich das Planum temporale und Teile des Gyrus angularis. Die Wernicke Region steht über den Fasciculus arcuatus mit der Broca Region in Verbindung (Catani et al., 2005; Parker et al., 2005; Catani und Mesulam, 2008). Verschiedene Autoren zählten sowohl Teile des Gyrus angularis als auch des Gyrus supramarginalis zur Wernicke Region hinzu (Charcot und Hurd, 1888; Dejerine, 1914; Marie und Foix, 1917;).

1.2. Funktionelle Studien zur temporo-insulären Übergangsregion des Menschen

Neben diesen gut bekannten und gut erforschten Sprachzentren gibt es jedoch weitere Regionen, die bei der Verarbeitung von Sprache beteiligt sind. Funktionell bildgebende Studien sind in der Lage, verarbeitende Prozesse im Gehirn sichtbar zu machen. Beispielsweise wird die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) in verschiedenen Studien eingesetzt, um Gehirnregionen zu identifizieren, die an der Produktion und Verarbeitung von Sprache beteiligt sind. In solchen funktionellen Studien wurde auch die antero-medial des Heschl-Gyrus gelegene temporo-insuläre Übergangsregion als eine Region identifiziert, die bei Sprachaufgaben aktiviert ist (Friederici et al., 2000a; Meyer et al., 2000; Scott et al., 2000; Hasson et al., 2007). Bei den sprachverarbeitenden Prozessen in der temporo-insulären Übergangsregion handelt es sich um Sprachwahrnehmung jenseits von auditorischen oder visuellen Reizen (Hasson et al., 2007), um Verarbeitung von verständlicher im Vergleich zu nicht verständlicher Sprache (Scott et al., 2000) sowie um Satz- und Grammatikverarbeitung (Friederici et al., 2000; Meyer et al., 2000). Die Verarbeitungsprozesse im Rahmen der genannten Studien sollen im Folgenden kurz erläutert werden:

Die Identifikation der Hirnregionen, in denen eine abstrakte Wahrnehmung von Sprache jenseits von auditorischen oder visuellen Reizen stattfindet, gelang Hasson et al. (2007): Dazu wurde Probanden ein sprachlicher Zielreiz, der sich aus visuellen und akustischen Informationen zusammensetzte, dargeboten. Anschließend wurden weitere sprachliche Stimuli präsentiert, die entweder akustische (Stimulus 1), visuelle (Stimulus 2) oder gar keine (Stimulus 3) Eigenschaften mit dem Zielreiz gemeinsam hatten. Trotz fehlender visueller und akustischer Gemeinsamkeiten wurde der Stimulus 3 aber wie der Zielreiz wahrgenommen. Grundlage der Untersuchung war, dass die Erregung einer Region abnimmt, wenn sie wiederholt hintereinander stimuliert wird. Demnach erwartete man von einer Region, die Sprache jenseits von auditorischen oder visuellen Reizen wahrnimmt, dass sie nach wiederholter Stimulation eine abnehmende Aktivierung auf der Zielreiz zeigt, wenn diesem der weder akustisch, noch visuell übereinstimmende, aber gleich wahrgenommene Reiz vorausgehend präsentiert wurde. Dies konnte für die linksseitige temporo-insuläre Übergangsregion gezeigt werden.

Scott et al. untersuchten in einer Positronen-Emissions-Tomographie (PET)-Studie die Verarbeitungsprozesse hinter der sprachlichen Verständlichkeit von gesprochenen Sätzen (Scott et al., 2000). Es wurden zwei unterschiedliche Stimuli dargeboten: Aufgenommene Sätze, deren sprachlicher Sinn ohne weiteres erfasst werden konnte und aufgenommene Sätze, deren Sinn durch eine akustische Filterung nicht ohne vorheriges Training verstanden werden konnte. Dabei reagierte ein Gebiet auf dem Sulcus temporalis superior anterior des Heschl-Gyrus nur auf solche Sätze, die auf Anhieb sprachlich verständlich waren. Dieses Gebiet könnte sich mit der temporo-insulären Übergangsregion decken.

Bezüglich des Sprachverständnisses konnte speziell die Verarbeitung der Syntax (Friederici et al., 2000) und der Grammatik (Meyer et al., 2000) in der temporo-insulären Übergangsregion lokalisiert werden. Ebenso wird hier die Prosodie der Sprache verarbeitet (Scott et al., 2000). Hinsichtlich der Sprachproduktion scheint die temporo-insuläre Übergangsregion vor allem beim Singen aktiv zu sein (Jeffries et al., 2003). Sie hebt sich durch eine Spezialisierung auf die Musik- und Melodieverarbeitung von den anderen Sprachzentren ab (Griffith et al., 1998; Koelsch et al., 2002; Jeffries et al., 2003; Brown et al., 2004; Barrett et al., 2006; Callan et al., 2006; Lai et al., 2012; Angulo-Perkins et al., 2014;). Dabei war eine Lateralisierung der Melodieverarbeitung nach rechts zu verzeichnen (Scott et al., 2000; Patterson et al., 2002).

Die temporo-insuläre Übergangsregion stellt ein Bindeglied zwischen Inselrinde und

auditorischem Kortex dar. Im Folgenden soll deshalb kurz auf die Inselrinde eingegangen werden: Allgemein finden sich Aktivierungen in der Inselrinde bei verschiedensten Wahrnehmungsprozessen sowohl aus der Umwelt als auch aus dem eigenen Körper (Craig et al., 2009). Dadurch erfolgt die Integration intero- und exterozeptiver, vestibulärer und homöostatischer Informationen (Craig et al., 2010). Zudem wird eine afferente Faserverknüpfung der Inselrinde mit der Amygdala, welche als automatisch und emotional verarbeitende Instanz multimodaler Informationen aus der Umwelt bekannt ist und dem limbischen System zugeordnet wird, postuliert (Adolphs et al., 2002). Als Integrationszentrum exterozeptiver Reize verarbeitet die Inselrinde also auch akustische Informationen. Einer Studie von Diederer et al. zufolge riefen nicht nur tatsächliche, sondern auch imaginäre akustische Reize im Sinne von akustischen Halluzinationen Aktivierungen in der Inselrinde, aber auch auf dem Planum supratemporale (STP) hervor (Diederer et al., 2012). Klinische Studien bei Patienten mit Sprech-Apraxie nach insulären Infarkten deuten darauf hin, dass auch insuläre Areale in die Sprachproduktion eingebunden sind (Dronkers et al., 1996). Andere Fallberichte, wie z.B. jener aus dem Jahre 1965 (Spreeen et al., 1965) über einen Patienten nach rechtshemisphärischer Ischämie unter Einbeziehung der Inselrinde widersprechen der vorherigen Aussage: Bei diesem Patienten imponierte eine Agnosie für Umweltreize, das Sprachverständnis und die Sprachproduktion waren jedoch erhalten geblieben. Dieser Widerspruch resultiert unter anderem daraus, dass Läsionen in Fallberichten bzw. Aktivierungen in fMRT Studien bisher nicht genau entweder der Inselrinde oder dem auditorischen Kortex zugeordnet werden können. Eine genaue Zuordnung wird zusätzlich durch die Notwendigkeit einer hohen räumlichen Auflösung aufgrund der geringen Größe der auditorischen Areale und der Inselareale erschwert. Hieraus ergibt sich die Notwendigkeit einer genauen Kartierung der temporo-insulären Übergangsregion, da man erst dadurch bei beispielsweise punktförmigen Läsionen vom Läsionsort auf zu erwartende Funktionsausfälle bzw. Rehabilitationspotential schließen könnte.

1.3. Funktionelle Studien zur temporo-insulären Übergangsregion des Affen

Da die Sprache typisch für den Menschen ist, stellt sich die Frage, ob sich die in die Sprachverarbeitung involvierten Areale auch beim Affen als unserem nächsten Verwandten funktionell nachweisen lassen. Wenn dies der Fall wäre, dann könnten für die Untersuchung

von Struktur/Funktionsbeziehungen oder auch von Konnektivität vergleichend anatomische Untersuchungen hinzugezogen werden.

Rauschecker konnte in einer Untersuchung an Rhesus-Affen nachweisen, dass die Spezialisierung für deren Lautäußerung in anteriorer Richtung vom primär auditorischen Kortex aus zunimmt (Rauschecker et al., 2000). Dies wurde durch die höchste Spezialisierung für Affen-Laute in einem anterolateral auf dem Gyrus supratemporalis gelegenen Hirnareal abgebildet. Interpretiert man nun solche Affen-Laute als Analogon der menschlichen Sprache, könnte man diese Region also auch beim Affen als „sprachspezifisch“ betiteln.

Eine bedeutende funktionell bildgebende Studie zum auditorischen Kortex des Makaken gelang Petkov et al. Es wurden insgesamt drei primär auditorische und acht diese umgebende, nicht primär auditorische Areale (Abb. 1) identifiziert (Petkov et al., 2006). Dies stützt die aus zytoarchitektonischen Studien bekannte Gliederung des auditorischen Kortex des Makaken-Gehirns in die primär auditorischen Areale (sogenannte „core“ Areale) und die umliegenden, sekundär auditorischen Areale (sogenannte „belt“ Areale) (Pandya und Sanides, 1973). Auf die zytoarchitektonischen Grundlagen von „core“ und „belt“ Arealen wird im Kapitel 1.4.2. „Neuroanatomische Grundlagen - Mikroskopischer Bau der temporo-insulären Übergangsregion“ noch näher eingegangen werden. Zu den „core“ Arealen werden die Regionen *RT*, *R* und *AI* zugeordnet, zu den „belt“ Arealen gehören die Area *RTM*, *RTL*, *RM*, *AL*, *ML*, *CL*, *CM*, *MM* und *RM* (Abb. 1). Der Nomenklatur von Petkov folgend entspräche die temporo-insuläre Übergangsregion hier am ehesten dem Areal *RM* oder dem durch die Autoren erstbeschriebenen Areal *MM*. Das Areal *MM* erreichte jedoch in der Reliabilitätstestung mittels Überlagerung zweier Datensets mit unterschiedlichen dargebotenen Frequenzen nur eine nicht signifikante Überlappung von 53%, was möglicherweise auf seine geringe Größe zurückgeführt werden kann. Damit ist die Frage, ob das Areal *MM* tatsächlich existiert, nicht beantwortet.

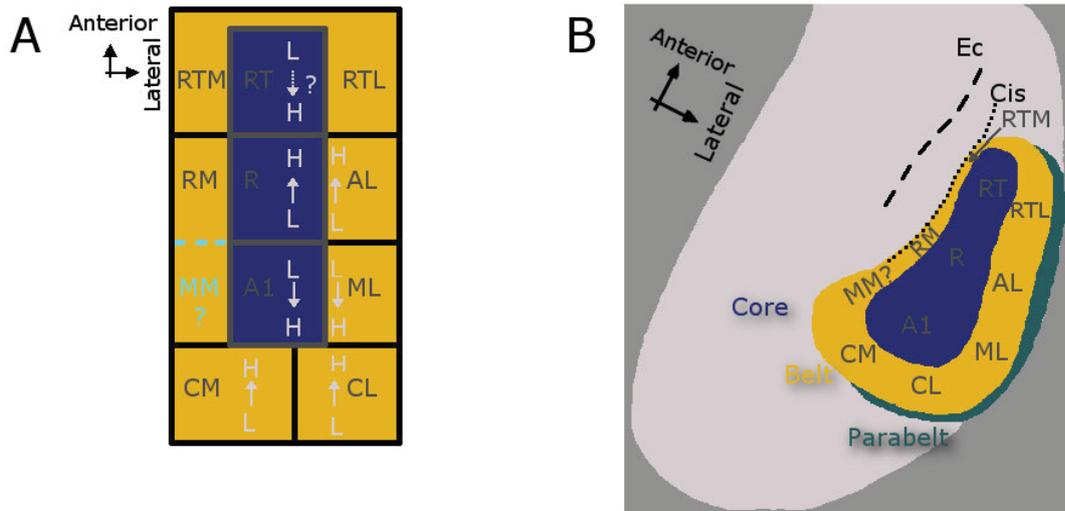


Abbildung 1: A) Schematische Darstellung der Einteilung des auditorischen Kortex beim Makaken nach Petkov (Petkov et al., 2006). Die innen liegenden Areale (*RT*, *R* und *A1*) stellen den inneren Kern aus primär auditorischen Arealen dar ("core"). Diese sind umgeben von den sekundär auditorischen Arealen (*RTL*, *AL*, *ML*, *CL*, *CM*, *MM*, *RM*, *RTM*), den sogenannten "belt" Arealen. Die funktionell identifizierten Areale sind jeweils spezifisch für bestimmte Frequenzen, die Frequenzspezifität weist dabei Gradienten innerhalb der einzelnen Regionen auf. Diese sind mit L -> H in Richtung von tiefen (L=low) zu hohen Frequenzen (H=high) gekennzeichnet. Bezüglich des Areals *MM* ließ sich in der Überlagerung verschiedener Datensets mit unterschiedlichen Frequenzen kein signifikanter Gradient nachweisen. Das Fragezeichen in der Region *RT* steht ebenfalls für einen bisher im Makakengehirn nicht ausreichend nachgewiesenen Frequenzgradienten. B) Schematische Darstellung der Lagebeziehungen der einzelnen Areale im auditorischen Kortex. Dargestellt sind hier zusätzlich die die "belt" Areale umgebenden "parabelt" Areale. Abbildung nach Petkov et al., 2006. Ec=Capsula externa, Cis=Sulcus circularis insulae.

In einer weiteren PET Studie wurden die neuronalen Grundlagen der Verarbeitung von Lauten im dorsalen temporalen Pol bei Rhesus-Affen untersucht (Poremba et al., 2004). Hierbei zeigte sich für die Verarbeitung von sechs unterschiedlichen dargebotenen Affen-Laut-Stimuli vor allem im Gyrus temporalis superior eine Lateralisierung nach links; dieser Effekt konnte für Umweltgeräusche nicht detektiert werden. Die Linkslateralisierung für spezies-spezifische Lautäußerungen unterstreicht die grundsätzliche Ähnlichkeit im Aufbau des auditorischen Kortex beim Affen und beim Menschen in Bezug auf Sprache bzw. das Sprachäquivalent des Affen im Sinne von Affen-Lauten.

1.4. Neuroanatomische Grundlagen

Dieses Kapitel dient dazu, den bisherigen Kenntnisstand über die makroskopischen und mikroskopischen Aspekte der temporo-insulären Übergangsregion darzustellen. Es soll eine

Grundlage für die abschließende Diskussion der Ergebnisse dieser Arbeit vor dem Hintergrund des bisherigen Forschungsstandes bilden.

1.4.1. Makroskopische Anatomie der temporo-insulären Übergangsregion

Die temporo-insuläre Übergangsregion (*TI*) befindet sich in der Tiefe der Sylvischen Fissur auf dem Gyrus temporalis superior (STG). Sie liegt anterior des Heschl-Gyrus (HG), auf dem die primäre Hörrinde (Brodmann Areal 41) lokalisiert ist. Der HG stellt eine makroanatomische „Landmarke“ für dieses primäre Areal dar. Die Anzahl der Heschl-Gyri variiert allerdings sowohl interhemisphärisch als auch interindividuell. So kommen sowohl eine einzige als auch zwei Querwindungen je HG einer Hemisphäre vor. In der rechten Hemisphäre ist bei der Duplizierung der Querwindungen ein gemeinsamer Stamm häufiger als in der linken Hemisphäre (Leonard et al., 1998). Die temporo-insuläre Übergangsregion liegt zwischen dem ersten Heschl-Gyrus und dem Gyrus insularis und stellt die medio-anteriore Grenze zu HG dar. Diese wird durch den Sulcus temporalis transversus primus (STP) gebildet (Morosan et al., 2001). Die makroanatomische Grenze zur Inselrinde bildet der Sulcus circularis insulae (Abb. 2a und b).

Die laterale Grenze der temporo-insulären Übergangsregion wird von verschiedenen Unterarealen der primären Hörrinde gebildet. Diese stellen auch die dorsale Grenze der temporo-insulären Übergangsregion dar. Die temporo-insuläre Übergangsregion beginnt an ihrem dorsalen Ende genau dort, wo sich der Sulcus circularis insulae in die Tiefe furcht. Das Dach des Sulcus circularis insulae wird durch das parietale Operculum gebildet.

Die mediale Grenze der temporo-insulären Übergangsregion stellen Areale der Inselrinde dar, die sich auf dem Gyrus insularis befinden (Kurth et al., 2010). Dieser bildet die mediale Wand des Sulcus circularis insulae, während der Gyrus temporalis superior mit der auf ihm lokalisierten temporo-insulären Übergangsregion die laterale Wand des Sulcus circularis insulae darstellt. Somit rahmt die temporo-insuläre Übergangsregion den Sulcus circularis insulae ein und liegt dabei dem Gyrus insularis gegenüber. Weiter anterior löst das frontale Operculum das parietale Operculum als Dach des Sulcus circularis insulae ab, bevor sich der Temporallappen in der frontalen Schnittserie vom restlichen Gehirn abspaltet.

Seine anteriore Begrenzung findet die temporo-insuläre Übergangsregion kurz bevor das Ende des Temporallappens auf den frontalen Schnittbildern verschwindet. Zu klären bleibt, in wie weit sich die makroskopischen Abgrenzungen vor allem durch den Sulcus temporalis

transversus primus und den Sulcus circularis insulae mit den zytoarchitektonischen Abgrenzungen zur Deckung bringen lassen.

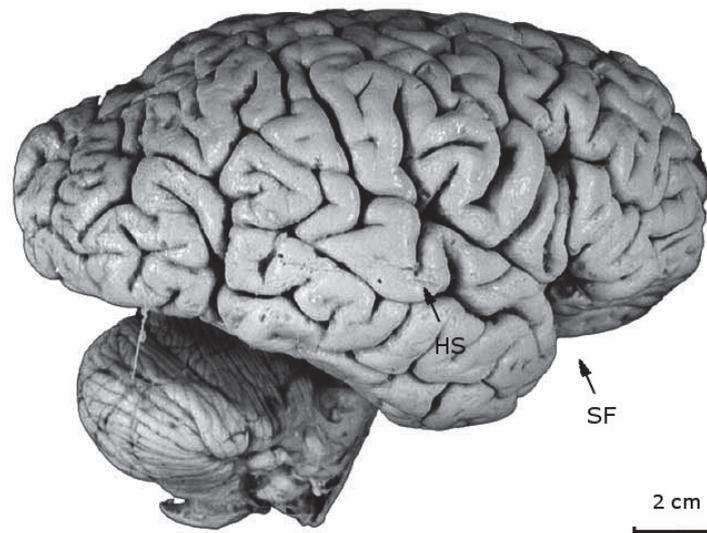


Abbildung 2a: Seitenansicht von rechts eines nicht in dieser Arbeit verwendeten Gehirns aus der Sammlung des C.&O. Vogt Institutes für Hirnforschung in Düsseldorf (Braincode Nr. 2).
Abkürzungen: HS = Heschl Sulcus, SF = Sylvische Fissur

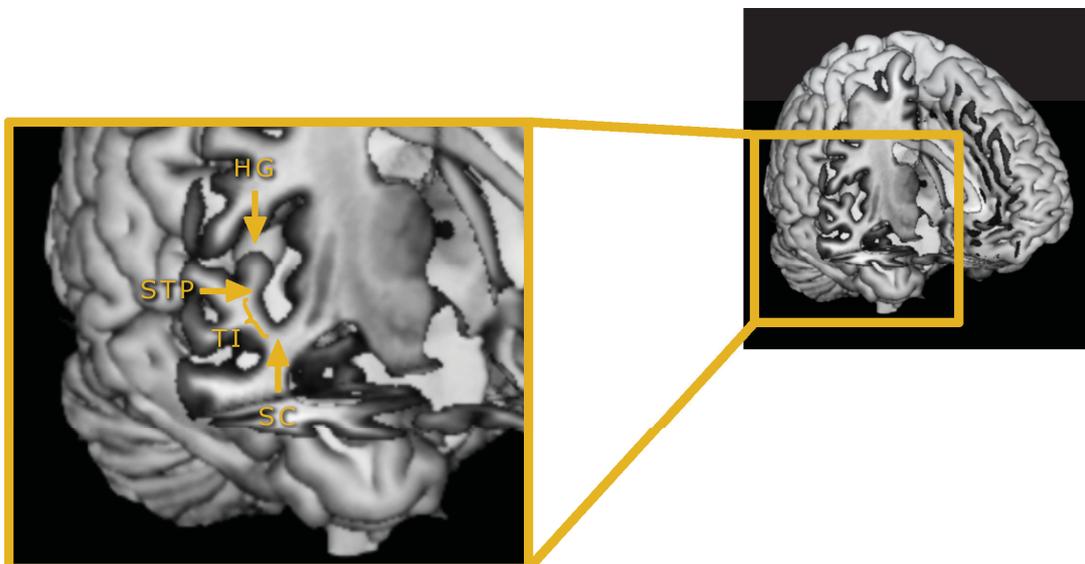


Abbildung 2b: Ansicht mit Blick auf die von außen verdeckte Lage der Sulci. SC = Sulcus circularis insulae, STP = Sulcus transversus temporalis primus, HG = Heschl-Gyrus, TI = temporo-insuläre Übergangsregion

1.4.2. Mikroskopischer Bau der temporo-insulären Übergangsregion

Der Temporallappen ist wiederholt aufgrund seiner Zyto- und Myeloarchitektur sowohl beim Affen, als auch beim Menschen in kortikale Areale gegliedert worden. Die Darstellung der für die temporo-insuläre Übergangsregion bedeutendsten kartographischen Arbeiten erfolgt in chronologischer Reihenfolge.

1.4.2.1. Kartierung im menschlichen Gehirn

Als eine der ersten Hirnkarten gilt die Brodmann'sche Hirnkarte (Brodmann, 1909). Die temporo-insuläre Übergangsregion wird darin von der Area parainsularis, BA 52, eingenommen (Abb. 3a und 3b). BA 52 „bildet eine schmale bandförmige Zone auf der oberen Lippe des Gyrus temporalis superior längs dem Margo posterior insulae und stellt demnach das Übergangsgebiet der Temporalrinde in die eigentliche Inselrinde dar.“ (Brodmann, 1909, S. 145). Die Ausdehnung nach anterior erstreckt sich nach Brodmann bis zum Limen insulae, der anterioren Kontaktstelle zwischen Insula und Temporallappen. Nach dorsal endet die Region am hinteren Ende des Margo posterior. Lateral grenzt Area 41, die annähernd dem vorderen Heschl-Gyrus entspricht, an BA 52 an. Nach medial grenzt BA 52 an das hintere granuläre Gebiet der Regio insularis.

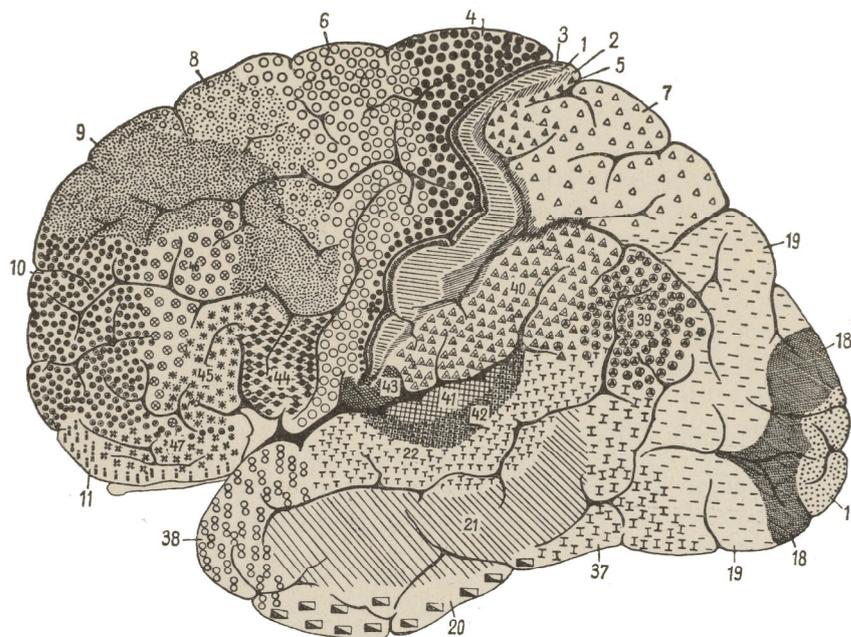


Abbildung 3a: Zytoarchitektonische Kartierung des menschlichen Neokortex nach Brodmann 1909.

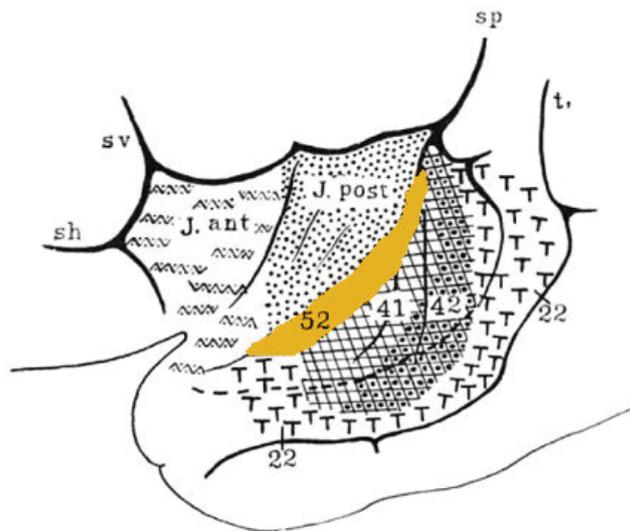


Abbildung 3b: Vergrößerung des aufgeklappten Temporallappens mit Sicht auf die mit der temporo-insulären Übergangsregion korrelierende BA 52 (gelb markiert) nach Brodmann 1909.

Eine weitere zytoarchitektonische Hirnkarte entstand im Jahre 1925 durch Constantin Freiherr v. Economo und Georg N. Koskinas (v. Economo und Koskinas, 1925). Ihrer Arbeit nach ordnet sich die temporo-insuläre Übergangsregion als Teil der Area temporopolaris (*TG*) (Abb. 4) in die sogenannte Regio polaris des Lobus temporalis ein, die im Folgenden näher beschrieben wird:

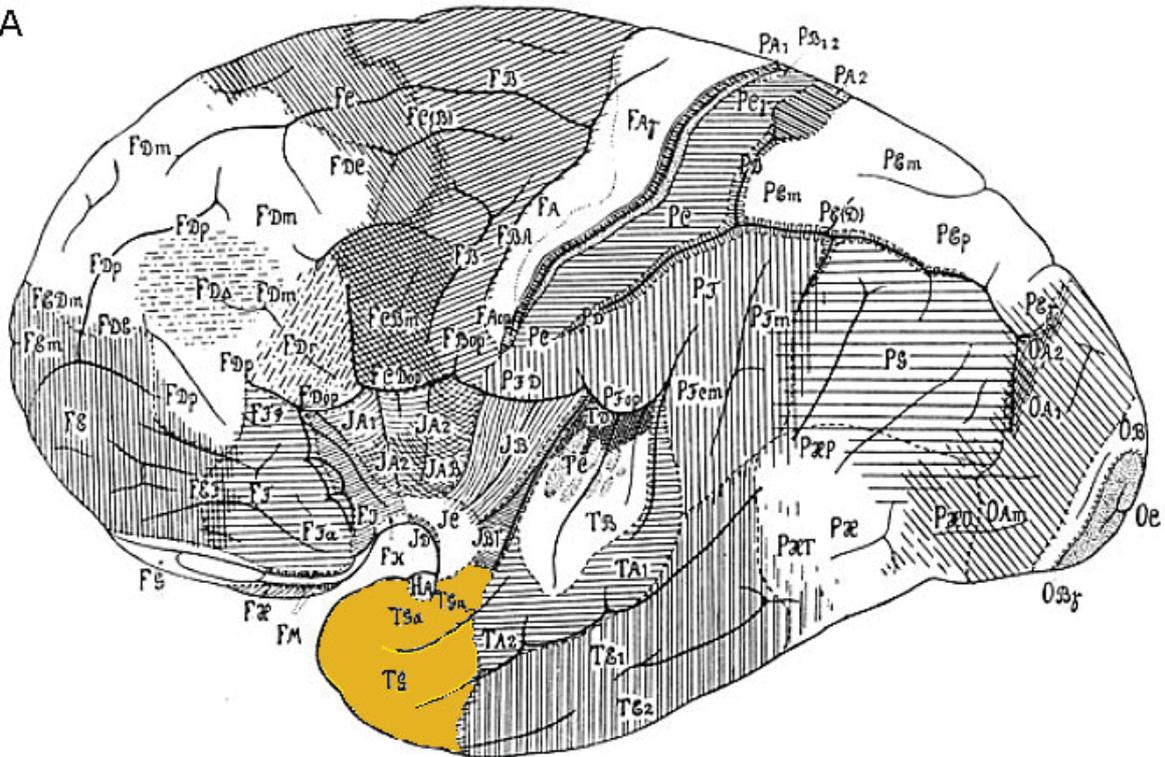
Die Regio polaris umfasst makroanatomisch den gesamten vorderen Pol des Temporallappens. Die Autoren zählen den anliegenden vorderen Gyrus olfactorius lateralis und die Substantia perforata auch zur Regio polaris hinzu. Letztgenannte grenzt medial an die Inselrinde und bildet den vorderen Rand des Bodens der Sylvischen Fissur. Die Regio polaris wird fast vollständig von der Area *TG* eingenommen, die von einem „agranulären Saum“ (v. Economo und Koskinas, 1925: S. 730) *TG_a* umgeben wird. Da die temporo-insuläre Übergangsregion teilweise mit *TG* zur Deckung kommt, wird im Folgenden näher auf die zytoarchitektonischen Charakteristika von *TG* eingegangen:

Die Anzahl der Körnerzellen in den Laminae II und IV ist auffallend gering, was als „Verpyramidisierung“ (v. Economo und Koskinas, 1925: S.735) bezeichnet wird. Zudem sind diese Schichten sehr schmal. Im Gegensatz dazu sind die Schichten V und VI deutlich ausgeprägter und von großer Zelldichte bei zunehmender Zellgröße. Auch Lamina III stellt sich sehr ausgeprägt dar und nimmt 35 % der gesamten Rindendicke ein, was das Durchschnittsmaß für Lamina III deutlich übersteigt. Dabei zeigt sie sich zellarm. Eine Längsstreifung im Sinne einer Anordnung der Zellen in Säulen existiert nicht, lässt sich aber

am Übergang zur Temporalformation (aus heutiger Sicht primär auditorischer Kortex) zunehmend finden. Diese Organisation in Kolumnen wird als Regenschauerformation bezeichnet. Charakteristisch ist die hohe Chromaffinität der Zellen der Lamina V und VI. Sowohl dadurch, als auch durch ihre hohe Zelldichte und Zellgröße, zeigt sie sich schon makroskopisch deutlich dunkler als die restlichen Rindenschichten.

Die Area *TG* dehnt sich nahezu über die gesamte Regio polaris aus. Es wird eine scharfe Abgrenzung gegenüber der Inselrinde, weiter anterior gegen dem Gyrus olfactorius beschrieben. Der Übergang zu den primär auditorischen Arealen wird hingegen als ein „allmählicher“ (v. Economo und Koskinas, 1925: S.730) bezeichnet. *TG* findet seine dorsale Begrenzung, die ungefähr durch die Fissura rhinalis markiert wird, in Arealen des Uncus (*HA*, *B*, *C*). Nach lateral hin reicht *TG* sehr weit auf den ersten temporalen Gyrus hinaus und ist sogar bei geschlossener Sylvischer Fissur noch unterhalb des Operculums Rolando zu erkennen. Die Grenze nach medial bilden Areale der Insel: nach medial dorsal hin das Gebiet *JBT* und *JAB*, weiter anterior gelegen die Area orbitoinsularis. Aus der Beschreibung der dorsalen, medialen und vor allem der lateralen Grenzen wird klar, dass das durch v. Economo und Koskinas abgegrenzte Areal *TG* nicht vollkommen mit der in dieser Arbeit behandelten Region *TI* übereinstimmen kann, sondern sich nur in Teilen mit dieser deckt. Fraglich bleibt, ob die Inselregion *JBT* nicht ebenfalls Überschneidungen mit der Region *TI* aufweist.

A



B

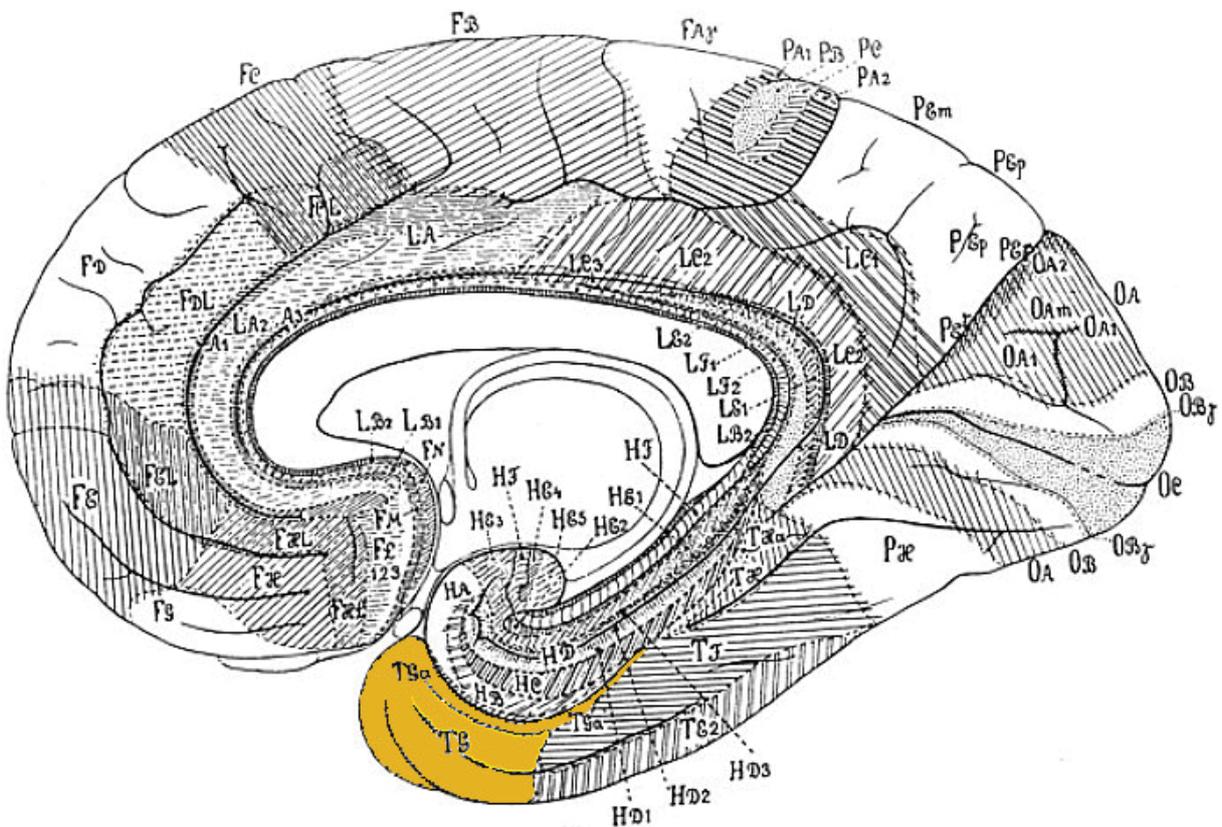


Abbildung 4: Zytoarchitektonische Gliederung des menschlichen Kortex nach v. Economo und Koskinas, 1925. Gelb markiert ist die Regio polaris des Temporallappens. A) Ansicht auf die linke Konvexität, B) Ansicht auf die rechte Hemisphäre von medial.

Von Economo und Horn nahmen fünf Jahre später eine nochmals detailliertere Untersuchung der Supratemporalfläche vor (v. Economo, Horn, 1930). Die Region *TG* befindet sich laut dieser Arbeit im „parinsulären Raum“ (v. Economo und Horn, 1930: S.683). Ihre Lokalisation wird als frontal der Area *TA* auf der oberen Temporalfläche angegeben. Die mediale Begrenzung der Area *TG* bildet der Margo insularis posterior, der das Gebiet von dem Inselareal *JBT* abgrenzt (Abb. 5). Zusätzlich existiert ein dorsaler Fortsatz, der sich zwischen Inselrinde und der erste Heschl'schen Windung positioniert. Dieser Fortsatz erstreckt sich über die gesamte Länge des Gyrus parinsularis nach dorsal. Noch weiter dorsal, nachdem der Fortsatz von *TG* sein Ende gefunden hat, geht die Region *JBT* schließlich die direkte Nachbarschaft mit dem Heschl-Gyrus ein.

Zytoarchitektonisch wird die Rinde des Areals *TG* als insgesamt eher zellarm beschrieben, bei undeutlichen Körnerschichten und einer zellarmen Lamina II, in der die Zellkörper in kleinen Zellnestern zusammen liegen. Lamina V hingegen zeichnet sich durch eine relativ dichtere Besiedelung mit größeren Pyramidenzellen aus. Lamina IV ist von besonderer Breite, wodurch die infragranulären Schichten in *TG* betont werden. Die zytoarchitektonischen Charakteristika ändern sich allerdings leicht innerhalb von *TG*, je weiter man nach dorsal fortschreitet, weswegen der dorsale Teil als *TG2* gegen den weiter frontal gelegenen Teil *TG1* abgegrenzt wird. *TG2* hat eine insgesamt schmalere Rinde als *TG1*, Lamina II und IV werden wieder dichter, wobei sich Lamina V ein klein wenig aufhellt und die ehemals besonders breite Lamina IV wieder an Breite verliert. Die Autoren teilen Area *TG2* in einem medialen Teil (*TG2β*) und einen lateralen Teil (*TG2α*), wobei *TG2β* eher der Inselregion und *TG2α* eher der primären Hörrinde ähnelt. Dies zeigt sich zytoarchitektonisch in einer weniger dichten Lamina III und einer wieder zunehmend dichteren oberen Lamina V für die mediale *TG2β* und in einer deutlicheren radiären Streifung sowie in einer Dichteverminderung für Lamina V für die laterale *TG2α*. Zu allgemeinen interhemisphärischen Unterschieden wird in Bezug auf die hier interessierende Region lediglich erwähnt, dass das Planum parinsulare rechts im Vergleich zu links oft erweitert wirkt, da der HG auf der rechten Seite etwas kürzer ist als auf der linken Seite und sich dadurch quer nach frontal orientiert. Durch diese Querstellung entsteht der Eindruck des erweiterten Planum parinsulare (v. Economo und Horn, 1930: S.700)

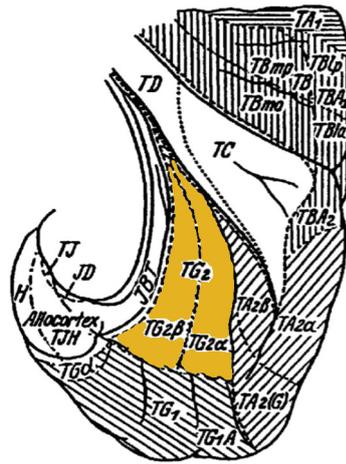


Abbildung 5: Aufsicht auf den aufgeklappten Temporallappen mit den nach v. Economo und Horn eingezeichneten Arealen TG2, TG2α und TG2β (gelb markiert) (v. Economo und Horn, 1930).

Der menschliche Temporallappen wurde ebenfalls myeloarchitektonisch kartiert (Hopf et al., 1954). Hopf untersuchte dazu frontale Schnittserien, die nach Weigert-Wolters gefärbt wurden. Seiner Beschreibung der einzelnen Areale liegt aber nur ein einziges Gehirn aus der Kleist'schen Sammlung zugrunde. In seiner Nomenklatur könnte *TI* der Regio temporalis parainsularis (*tpari*) entsprechen, da sie ebenfalls neben der Inselrinde zu liegen kommt. Die Region *tpari* wird in 3 Areale unterteilt: *tpari.l*, *tpari.im* und *tpari.m*. Die gesamte Region wird als schwach bistriär bei weiterhin von lateral nach medial abnehmendem Fasergehalt beschrieben. Area *tpari.m* grenzt unmittelbar an die Inselrinde an und entspricht damit der temporo-insulären Übergangsregion (Abb. 6).

Die lateral an *tpari* angrenzende Regio temporalis separans medialis (*tsep.m*) kommt jedoch auch als mögliches Korrelat der temporo-insulären Übergangsregion in Frage. Dabei ist *tsep.m* die mediale Subregion der sog. Regio temporalis separans. In *tsep.m* werden von lateral nach medial die Subregionen *tsep.m.e* und *tsep.m.i* unterschieden. Dabei grenzt *tsep.m.i* an *tpari.l*. Myeloarchitektonisch nimmt auch hier (wie in *tpari*) der Fasergehalt von den lateralen zu den medial gelegenen Arealen hin ab. Der Rückgang der Markfasern betrifft vor allem die Schicht 3 und 5b. Der Kaes-Bechterew-Streifen ist schwach ausgeprägt. Zusammenfassend wird *tsep.m.* als "bistriär und aequodensus" (Hopf et al., 1954: S. 230) beschrieben. Die allzu sehr ins Detail gehende Unterteilung in kleinste Subregionen wird von Hopf selber als nicht vordergründig bezeichnet, da sie auf geringfügigen Unterschieden in der Bauweise des Kortex beruhe und zudem großen individuellen Schwankungen unterliege (Hopf et al., 1954: S. 211). Er fasste dabei Areale ähnlichen Aufbaus als Subregionen und diese nochmals zu Regionen zusammen, wobei man die Regionen schon makroskopisch

Zytoarchitektonisch beschrieben die Autoren für *ProA* eine dicht besetzte Lamina III sowie eine grobkörnige und zellreiche Lamina V und VI. *ProA* enthält als Übergangsregion zu der ontogenetisch älteren allokortikalen Inselregion große, dicht gepackte Pyramidenzellen in Lamina V und VI und weist eine deutlich geringere Dichte an Körnerzellen auf. Die Granulierung nimmt nach lateral in Richtung des Koniokortex wieder zu.

Es wurde außerdem ein Vergleich mit den bis zum damaligen Zeitpunkt bekannten Studien über das Makakengehirn vorgenommen (siehe zur ausführlichen Darstellung des Kenntnisstandes über das Makakengehirn Kapitel 1.4.2.2. sowie Abb. 7). Ein Ergebnis war dabei, dass sich beim Menschen die auditorischen Areale bis auf den Parietallappen ausdehnen, was in allen untersuchten menschlichen Gehirnen der Fall war. Ob dies beim Affen auch zutrifft, konnte bisher nicht abschließend beurteilt werden, es gibt jedoch Hinweise diesbezüglich (Merzenich und Brugge, 1973; Burton und Jones, 1976). Eine Gemeinsamkeit zwischen Affe und Mensch ist die Unterteilung der „core“ Region in ein mediales (*KAm*) und ein laterales (*KAlt*) Areal. Die Lokalisation von *ProA*, korrespondierend zu der temporo-insulären Übergangsregion, wird sowohl für den Affen als auch für den Menschen zwischen der Inselrinde und dem Heschl-Gyrus angegeben und stellt auch zytoarchitektonisch eine Übergangszone dar. Dem menschlichen und dem Primatengehirn ist dabei ein allmählicher Übergang Richtung primär auditorischem Kortex gemeinsam, bei dem die Zelldichte der infragranulären Schichten und die allgemeine Zellgröße abnimmt. Die Verkörnelung, vor allem der Lamina IV, nimmt hingegen zu.

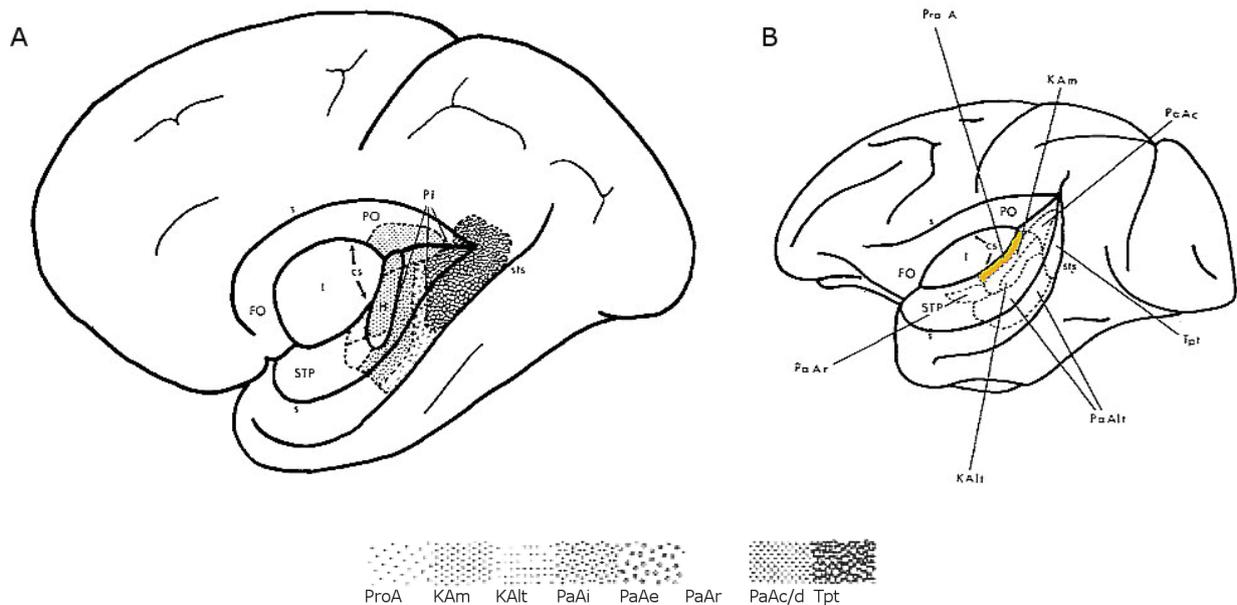


Abbildung 7: Die aufgeklappte Temporalfäche beim Menschen (A) und beim Affen (B). Die beim Affen gelb markierte Region *ProA* stellt die temporo-insuläre Übergangsregion dar. Die beim Menschen dargestellte Region *PI* geht weit über die temporo-insuläre Übergangsregion hinaus. CS = Sulcus circularis insulae, FO = frontales Operculum, H = Heschl-Gyrus, I = Inselrinde, PO = parietales Operculum, PT/pt = planum temporale, S = Sylvische Fissur, sts = Sulcus temporalis superior, STP = Planum temporale superior, TL = Temporallappen.
Abbildung nach Galaburda und Sanides, 1980.

Eine sehr detaillierte Kartierung des menschlichen Temporallappens gelang Morosan et al. 2001 (Abb. 8). Neben dem primär auditorischen Areal *Te1* und den sekundär auditorischen Arealen *Te2* und *Te3* wurde hier auch die temporo-insuläre Übergangsregion beschrieben und als *TI* eingeführt: *TI* bildet die medio-anteriore Begrenzung des primär auditorischen Kortex. Dabei grenzt *TI* in seinem am weitesten posterior gelegenen Teil an *Te1.1*, weiter anterior dann nacheinander an *Te1.0*, *Te1.2* und schließlich in seinem am weitesten anterior gelegenen Teil an *Te3* (Morosan et al., 2001, 2012). Die Grenze von *TI* nach medial wird von einem Areal des Gyrus insularis gebildet.

Zytoarchitektonisch hebt sich *Te1* durch seine starke Verkörnelung im gesamten Kortex, eine ausgeprägte Lamina IV, eine mit kleinen Pyramidenzellen besetzte Lamina III und durch eine licht besetzte Lamina V von *Te2* und *Te3* aber insbesondere auch von *TI* ab. Charakteristisch für *TI* und ein starkes Abgrenzungsmerkmal zu *Te1* sind die zwar schmalen, aber dafür umso dichteren Laminae V und VI in *TI*.

Die Grenze zwischen *TI* einerseits und den primär auditorischen Arealen andererseits zeichnet sich durch eine Änderung der laminären Zelldichte an den Arealgrenzen aus. Es zeigte sich, dass die Heterogenität zwischen *TI* und den primär auditorischen Arealen größer ist, als die Heterogenität der primär auditorischen Areale untereinander. Des Weiteren ist die

Heterogenität von *TI* zu den primär auditorischen Arealen höher als die Heterogenität dieser Areale zwischen zehn individuellen Gehirnen der Stichprobe. Dies deutet darauf hin, dass *TI* als eigenständiges Areal von den primär auditorischen Regionen abgegrenzt werden muss.

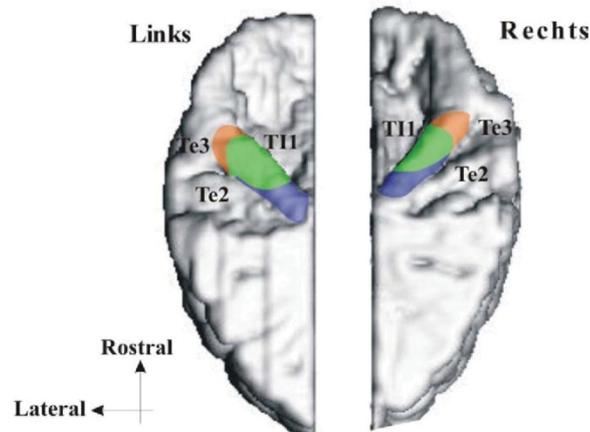


Abbildung 8: Übersicht über die Kartierung des auditorischen Kortex nach Morosan et al., 2001 im 3D-rekonstruierten MR-Datensatz eines *post mortem* Gehirns. Gezeigt sind die an *TI1* angrenzenden auditorischen Areale *Te1* (orange = *Te1.2*, grün = *Te1.0*, blau = *Te1.1*) und *Te3* in einer kaudalen Ansicht auf den Kortex. Der dorsale Bereich des Gehirns wurde entfernt, um den HG mit seinen Arealen sichtbar zu machen.

1.4.2.2. Kartierung homologer Strukturen im Affengehirn

Pandya und Sanides führten 1973 eine Studie an Rhesus-Affen durch. Die Nomenklatur der Autoren bezeichnet den Heschl-Gyrus als inneren Kern („core“), der sich aus den Regionen *Kam* und *Kalt* zusammensetzt und zu den diese umgebenden „belt“ Arealen projiziert. Die „core“ Region wird, wie schon bei Galaburda und Sanides (1980), als koniokortikal bezeichnet, was ihre Organisation mit einer dicht besetzten granulären Lamina IV und angrenzenden Lamina III beschreibt. Die temporo-insuläre Übergangsregion, als eine dem primär auditorischen Kortex angrenzende Region, kann den „belt“ Arealen zugeordnet werden.

Die temporo-insuläre Übergangsregion entspricht wie schon bei Galaburda und Sanides (1980) wahrscheinlich der parainsulär gelegenen Region *ProA*. Diese Region wird in ihren zyto- und myeloarchitektonischen Kriterien als Übergangsform zwischen der Inselregion und den koniokortikalen „core“ Regionen *KAM* und *KALT*, welche der Primären Hörrinde entsprechen, charakterisiert. Direkt an die Insula angrenzend befindet sich jedoch noch ein weiteres Areal: *Pal*. Durch die direkte Nachbarschaft zur Inselrinde liegt nahe, dass die Region *Pal* beim Affen ein Korrelat zu der temporo-insulären Übergangsregion beim Menschen darstellen könnte.

Kaas und Hackett (1998) erweiterten in ihrer Studie zur Konnektivität im auditorischen

Kortex des Makaken die von Pandya und Sanides eingeführte Nomenklatur um die sogenannten „parabelt“ Regionen. Diese umgeben die „belt“ Areale und entsprechen ungefähr Area 22 nach Brodmann beim Menschen. Diese „parabelt“ Regionen erhalten vor allem aus den „belt“ Regionen Afferenzen, welche wiederum aus den tonotopisch organisierten „core“ Regionen Afferenzen erhalten. Darüber hinaus bilden die „parabelt“ Regionen aufgrund ihrer Verbindungen z.B. zum Präfrontalen Kortex und zu visuellen und somatosensorischen Arealen ein tertiäres Integrationszentrum. Für das Verständnis des Informationsflusses im auditorischen Kortex stellt die Gliederung in „core“, „belt“ und „parabelt“ Areale also eine wichtige Landmarke dar. Die temporo-insuläre Übergangsregion lässt sich den insgesamt sieben verschiedenen „belt“ Arealen zuordnen und entspricht am ehesten der anteromedial zum primär auditorischen Kortex (PAC) gelegenen Region *RM* und eventuell der medial anterotemporal gelegenen Area *RTM*. Es bleibt offen, inwieweit sich die temporo-insuläre Übergangsregion mit den Regionen *RM* und *RTM* zur Deckung bringen lässt.

Fullerton und Pandya (2007) untersuchten neben einem Rhesus-Affenhirn drei menschliche Gehirne. Sie waren daran interessiert, die Gemeinsamkeiten und Unterschiede im Hirnbau zwischen den beiden Spezies zu klären, da diese möglicherweise von funktioneller Relevanz sind. Sie übernahmen dabei die zytoarchitektonischen Kriterien von Pandya und Sanides (1973) und deren Nomenklatur, jedoch mit einigen wichtigen Unterschieden: Area *ProA* existiert in der Arbeit von 2007 nicht mehr, stattdessen deckt sich die temporo-insuläre Übergangsregion hier mit der Region *PaI*. *PaI* ist auf der lateralen Wand des circulären Sulcus lokalisiert und grenzt medial an das insuläre Areal *ProI*. Seine Ausdehnung wird in gesamter antero-dorsaler Richtung des Sulcus circularis insulae beschrieben. Area *PaI* wird beim Menschen in eine laterale Region *Pall* und eine mediale Region *PalM* unterteilt. Als Kriterium der Unterscheidung wird vor allem die Lamina III heran gezogen: In dieser zeigen sich die Pyramidenzellen in *PalM* weit verstreut, also auch in den oberen Abschnitten, während sie in *Pall* eher in den unteren Abschnitten, also in IIIc zu liegen kommen. Anders als in zuvor genannten Arbeiten wird *PaI* hier nicht mehr den „belt“ Arealen, sondern einer neuen Kategorie, nämlich den „root“ Arealen zugeordnet. Es wird aber die Anmerkung gemacht, dass diese „root“ Areale mit den medialen „belt“ Arealen von Kaas und Hackett 1998 übereinstimmen könnten. Die laterale Grenze zu *Pall* bildet Area *ProK*. Hier zeigt sich eine deutlich ausgeprägte Lamina IV, die den Übergang zu den primär auditorischen Arealen anzeigt. Ein Unterschied zwischen Mensch- und Affengehirn ist dieser Studie zufolge, dass einige Regionen des Affen beim Menschen noch einmal in weitere Areale unterteilt werden

können (so z.B. *PaI* in *Pall* und *PalM*). Ein weiterer Unterschied ist, dass „core“ „belt“ und „root“ beim Menschen parallel nebeneinander liegen und sich antero-dorsal ausbreiten, während sie beim Affen eher hintereinander liegen und sich dafür nicht in die volle Länge ziehen. Außerdem zeigt sich ein Volumenunterschied zwischen Affe und Mensch: Während beim Affen die „belt“ Areale im Vergleich zu den „core“ Regionen dominieren ist dies beim Menschen genau umgekehrt.

Gallay et al. untersuchten mit immunhistochemischen (PV, SMI-32, AChE) und zytoarchitektonischen Methoden die Inselregion von Makaken (Gallay et al., 2012). Beschrieben wird eine gute Abgrenzbarkeit der medialen „belt“ Areale zum Operculum und zu den „core“ Regionen hin. Die Grenze zwischen den medialen „belt“ und den insulären Arealen wird jedoch vor allem im anterioren Bereich als schwer abgrenzbar geschildert. Das der temporo-insulären Übergangsregion entsprechende Areal wird ihrer Nomenklatur nach als *Pi* (parainsulär) bezeichnet.

1.4.3. Kritik an den bisherigen Hirnkarten

Häufig liegt funktionell bildgebenden Studien (z.B. Koelsch et al., 2002; Brown et al., 2004), die sich mit Sprachverarbeitung und Produktion beschäftigen, zur Interpretation von Struktur/Funktionsbeziehungen die Unterteilung des Kortex nach Korbinian Brodmann (1909) zugrunde. Diese Hirnkarte basiert auf einer mikroskopischen Untersuchung anhand subjektiver, histologischer Kriterien. Dabei wurden für verschiedene nicht-menschliche Primaten und das menschliche Gehirn teilweise unterschiedliche Areale identifiziert. Brodmann untersuchte zudem nur eine Hemisphäre, wodurch keine Aussagen über mögliche interhemisphärische, individuelle oder geschlechtsspezifische Unterschiede getroffen werden konnten. Durch die zweidimensionale Darstellung konnten mögliche Volumenunterschiede sowie der dreidimensionale Verlauf der Arealgrenzen nicht untersucht werden.

In funktionellen Studien wird die Lokalisation der untersuchten Hirnregionen häufig in MNI-Koordinaten angegeben. Dieser Atlas basiert auf MR-tomographischen Aufnahmen von lebenden Probanden mit einer Auflösung von 1 mm (Evans et al., 1992). Zur Interpretation von Struktur/Funktionsbeziehungen vor dem Hintergrund der Brodmannkarte wird auch der Atlas nach Talairach und Tournoux (Talairach und Tournoux, 1988) genutzt. Zur Erstellung dieses Atlas wurden die Brodmannareale auf die freie Oberfläche eines Standardreferenzgehirns übertragen. Eine eigene zytoarchitektonische Analyse wurde zur Erstellung des Talairach und Tournoux Atlas nicht durchgeführt. Durch die Projektion auf die freie Oberfläche entsteht oftmals der Eindruck, dass zytoarchitektonische Grenzen mit

makroanatomischen Landmarken zusammenfallen, dies ist jedoch keineswegs immer der Fall (Amunts et al., 2010). Ebenfalls der Projektion auf die freie Oberfläche verschuldet, bleiben zudem die Regionen in der Tiefe der Sulci unberücksichtigt, wodurch sich insbesondere die temporo-insuläre Übergangsregion in der Tiefe der Sylvischen Fissur schwer abgrenzen lässt. Darüber hinaus konnte die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines bestimmten Areals an einem bestimmten Punkt des Gehirns nicht angegeben werden (Amunts et al., 2010). Diese Wahrscheinlichkeit darf jedoch bei arealabhängig teils erheblicher interindividueller Variabilität nicht unberücksichtigt bleiben.

Insbesondere der auditorische Kortex wurde in Brodmann's Karte zudem nicht näher hinsichtlich seiner Aufspaltung in verschiedene Areale untersucht. Hier fällt auch auf, dass der primär auditorische Kortex auf Brodmanns Kartenmaterial zwar auf der freien Außenfläche der ersten Temporalwindung liegt, seinen Beschreibungen zufolge befindet dieser sich aber in der Tiefe und ist von außen nicht sichtbar. Zudem wurde die Subjektivität bei der Lokalisation der Brodmannareale schon vielfach kritisch thematisiert (Zilles und Amunts, 2010): So konnten die Ergebnisse bei rein subjektivem zytoarchitektonischem Mapping nicht von zwei unterschiedlichen Personen reproduziert werden (Bailey und von Bonin, 1951). Ähnliche Kritik brachten auch Lashley und Clark (1946) an, da rein subjektives zytoarchitektonisches Mapping trotz Formulierung bestimmter Unterscheidungskriterien der Areale nicht von zwei unabhängigen Personen in gleicher Weise reproduziert werden konnte. Zudem kritisierten Lashley und Clark die mitunter wagen Formulierungen und Umschreibungen der zytoarchitektonischen Kriterien ohne eine sichere Quantifizierung sowie die fehlende Berücksichtigung interindividueller Unterschiede, da Grenzen oftmals in einem Gehirn sehr deutlich, im nächsten Individuum selbiger Spezies aber schon kaum mehr nachvollziehbar waren.

Aus der Darstellung des bisher vorhandenen Kartenmaterials geht darüber hinaus eine Uneinigkeit bezüglich der Nomenklatur der temporo-insulären Übergangsregion hervor. So wird sie zum Beispiel als *Planum polare (PP)*, Brodmann Area 52, *ProA*, *Pi* u.v.a.m. betitelt. Nicht nur die Nomenklatur, sondern auch die genaue Ausdehnung ist von Autor zu Autor verschieden. Dies betrifft vor allem die Ausdehnung nach anterior. So dehnt sich die Region *TG* nach Economo und Koskinas (1925) über den gesamten vorderen Pol des Temporallappens aus, Brodmann Area 52 oder *ProA* nach Galaburda und Sanides (1980) enden jedoch bereits vor dem anterioren Ende des Temporalpols. Es ist zudem noch ungeklärt, ob die temporo-insuläre Übergangsregion in verschiedene Unterareale unterteilt

werden kann, bisherige Arbeiten deuten jedenfalls darauf hin (v. Economo und Horn, 1930; Hopf, 1954; Kaas und Hackett, 1998; Fullerton und Pandya, 2007).

Insgesamt wurden jedoch in den bisher bekannten Hirnkarten zu kleine Stichproben untersucht, um valide Aussagen über interindividuelle und interhemisphärische oder gar geschlechtsspezifische Unterschiede machen zu können. Außerdem waren die Methoden zur zytoarchitektonischen Kartierung wie schon bei Brodmann von Subjektivität geprägt. Ebenfalls ist der genaue 3-D Verlauf der Arealgrenzen bisher nicht untersucht worden.

Erforscht man nun z.B. in fMRI-Studien die Funktion einzelner Hirnareale und möchte die Hirnfunktionen als einem bestimmten Hirnareal zugehörig interpretieren, ist der Koordinatenatlas nach Talairach und Tournoux zur Interpretation von Struktur/Funktionsbeziehungen aufgrund der zu Anfang dieses Abschnittes angebrachten Kritik unzureichend. Es ist eine klare strukturelle Grundlage im Sinne einer zytoarchitektonischen Kartierung einer hinreichend großen Stichprobe auf objektiver Basis erforderlich.

1.5. Ziele der Arbeit

Zusammenfassend ergeben sich in den funktionellen Studien zahlreiche Hinweise auf die Involvierung der temporo-insulären Übergangsregion in das sprachverarbeitende System des Menschen. Aus der Darstellung der bisherigen Hirnkarten geht die Uneinigkeit über die genaue Lage und Nomenklatur der temporo-insulären Übergangsregion hervor. Die Kritik an bisher zur Interpretation der Struktur/Funktionsbeziehungen herangezogenen Hirnkarten macht die Notwendigkeit einer objektiveren Maßnahme zur zytoarchitektonischen Kartierung der temporo-insulären Übergangsregion deutlich. Ohne objektive Kartierung ist es nicht möglich, die Struktur- und Funktionsbeziehungen richtig und untereinander vergleichbar interpretieren zu können. Ziel dieser Arbeit ist daher die Kartierung der temporo-insulären Übergangsregion, um die Sprachverarbeitung des Menschen besser verstehen zu können.

Hierzu wurde ein in Düsseldorf und Jülich entwickeltes, untersucher-unabhängiges Verfahren zur Detektion von Arealgrenzen im Rahmen des zytoarchitektonischen Mappings auf die temporo-insuläre Übergangsregion angewendet, um zu einer reproduzierbaren, auf objektiven Kriterien beruhenden Karte zu gelangen (Schleicher et al., 1999, 2005, 2009). Dieses untersucher-unabhängige Verfahren wurde bereits zur Kartierung des primär motorischen und visuellen Kortex, ebenso wie der Broca Region und des primär auditorischen Kortex eingesetzt (Geyer et al. 1996; Amunts et al., 1999, 2005, Morosan et al, 2001, Rademacher et al., 2001, Kurth et al., 2010, Bludau et al., 2014).

In der vorliegenden Arbeit wurde die temporo-insulären Übergangsregion (*TI*) in zehn *post mortem* Gehirnen untersucht. Die dabei verfolgten Ziele sind die exakte zytoarchitektonische Kartierung mit nachfolgender Erstellung einer Wahrscheinlichkeitskarte, um die genaue Ausdehnung, die Variabilität sowie eventuell vorhandene interindividuelle, interhemisphärische oder geschlechtsspezifische Unterschiede zu quantifizieren. Zudem soll die Frage nach Unterarealen und deren Ähnlichkeit sowohl zueinander als auch zu den angrenzenden Gebieten beantwortet werden, um eine Einordnung in das Hörsystem vorzunehmen. Die temporo-insuläre Übergangsregion soll zur Erstellung einer Wahrscheinlichkeitskarte in einen stereotaktischen Atlas, das MNI-Template (Evans et al. 1992), übertragen werden und anschließend die MNI-Koordinaten des Areals ermittelt werden, um das Kartenmaterial in funktionellen Studien nutzbar zu machen. Es soll damit zum besseren Verständnis unseres sprachverarbeitenden Systems beitragen. Mit Blick auf Ausfallerscheinungen, die z.B. nur die Sprache, nicht jedoch das Singen betreffen, ist zudem von einer hohen klinischen Relevanz auszugehen.

2. Material und Methoden

2.1. *Post mortem* Gehirne

Zur zytoarchitektonischen Untersuchung der temporo-insulären Übergangsregion *TI* standen zehn *post mortem* Gehirne aus der Sammlung des Zentrums für Anatomie und Hirnforschung der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf zur Verfügung, die entsprechend den rechtlichen und ethischen Bestimmungen entnommen wurden (Tab. 1). Davon waren fünf männlich und fünf weiblich. Die Händigkeit ist nicht bekannt. Bei keinem der Körperspender waren neurologische und/ oder psychiatrische Funktionsstörungen bekannt. Die Gehirne sind identisch mit der von Morosan verwendeten Sammlung zur Kartierung des auditorischen Kortex (Morosan et al., 2001). Alle Spender erklärten sich schriftlich mit der Organentnahme einverstanden.

| Braincode | Alter (Jahre) | Geschlecht | Todesursache | Post mortem Zeit (Stunden) | Gehirngewicht vor Fixation (g) |
|-----------|---------------|------------|-----------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| 6 | 54 | männlich | Herzinfarkt | 8 | 1757 |
| 7 | 37 | männlich | Akutes Rechtsherzversagen | 24 | 1437 |
| 4 | 75 | männlich | Toxische Glomerulonephritis | 24 | 1349 |
| 3 | 68 | männlich | Dünndarmileus | 16 | 1360 |
| 5 | 59 | weiblich | Herzversagen | 24 | 1142 |
| 13 | 39 | männlich | Tod durch Ertrinken | 10 | 1247 |
| 8 | 72 | weiblich | Nierenversagen | 12 | 1216 |
| 1 | 79 | weiblich | Blasenkarzinom | 24 | 1350 |
| 10 | 85 | weiblich | Mesenterialinfarkt | 14 | 1046 |
| 9 | 79 | weiblich | Herzversagen | 16 | 1110 |

Tabelle 1: Daten der Spender der in dieser Arbeit verwendeten Gehirne aus der Sammlung des C.&O. Vogt Institutes für Hirnforschung, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.

2.2. Histologische Verarbeitung und Kernspintomographie

Die Gehirne wurden 8 - 24 Stunden nach Todeseintritt entnommen. Die histologische Verarbeitung erfolgte entsprechend den Angaben früherer Publikationen (z.B. Amunts et al., 1999) und wird hier deshalb in Kürze wiedergegeben. Die Gehirne wurden für mindestens 6 Monate in 4%iger Formalin- oder Bodian Lösung fixiert (Bodian Lösung ist ein Gemisch aus Formalin, Essigsäure und Äthanol). Um Deformationen des Gewebes zu vermeiden, wurden die Gehirne während der Fixierung in einem Kunststoffbehälter an der Arteria basilaris oder Arteria vertebralis aufgehängt. Zur Dokumentation der Gehirngröße und Form wurden die Gehirne nach Präparation der Hirnhäute fotografiert. Außerdem wurde eine T1 gewichtete 3D- FLASH MRT-Sequenz (FLASH: fast low angle shot) mit einem Flip Winkel von 40°, einer Repetitionszeit von 40 ms, einer Echozeit von 5 ms pro Bild, mit 128 Schnitten in der Sagittalebene und einer räumlichen Auflösung von 1 x 1 x 1.17 mm angefertigt. Hierzu wurde ein Siemens 1.5 Tesla Scanner (Erlangen, Deutschland) verwendet. Die MRT Sequenzen bilden die Grundlage für die spätere dreidimensionale Rekonstruktion der Gehirne, da sie vor der histologischen Verarbeitung mit dadurch unweigerlich entstehenden Artefakten aufgenommen wurden.

Anschließend wurden die histologischen Schnitte angefertigt. Dazu wurden die Gehirne zunächst mithilfe einer aufsteigenden Alkoholreihe dehydriert, danach in Paraffin eingebettet und schließlich von dorsal nach anterior geschnitten, wobei die Schnittdicke 20 µm betrug. So entstanden pro Gehirn etwa 6000 bis 8000 Schnitte. Der angeschnittene Paraffinblock wurde dabei nach jedem 60. koronaren Schnitt mithilfe einer CCD-Kamera (XC-75, Sony, Japan, Bildmatrix: 256 x 256 Pixel, Farbtiefe: 256 Graustufen), die fest an dem Mikrotom installiert war, fotografiert. Dieser Datensatz, genannt „blockface images“, diente im Verlauf in Kombination mit dem kernspintomographischen Datensatz der dreidimensionalen Rekonstruktion der Gehirne. Jeder fünfzehnte Schnitt wurde auf einem mit Gelatine beschichteten Objektträger fixiert und mit einer Silberfärbung für Zellkörper gefärbt (Merker, 1983). Das Neuropil (Dendriten, Axone, Glia Zellen, Blutgefäße etc.) bleibt dabei hell, während die Zellkörper sich kontrastreich vom Neuropil abgrenzen.

Es wurde zur weiteren Analyse jeder fünfzehnte histologische Schnitt über einen Flachbettscanner digitalisiert, sodass zusätzlich zu dem oben genannten kernspintomographischen Datensatz und den „blockface images“ ein histologischer Datensatz vorliegt.

2.3. Zytoarchitektonische Analysen

2.3.1. Bestimmung von Arealgrenzen anhand statistischer Verfahren

Zur objektiven Lokalisation von Arealgrenzen wurde ein in Düsseldorf und Jülich entwickeltes quantitatives, untersucher-unabhängiges Verfahren angewendet (Schleicher et al. 1999, 2005, 2009).

Der erste Schritt besteht in der interaktiven Definition einer rechtwinkligen Region auf den histologischen Schnitten, die *TI* und angrenzende Areale enthält (sog. ROI, Region of Interest, siehe Abb. 9 A-C). Die ROIs enthielten die den Sulcus circularis insulae begrenzenden Regionen und die obere, teils freiliegende Bank des primär auditorischen Kortex bzw. den Gyrus temporalis transversus primus. Die Fläche der ROIs variierte dabei je nach Ausdehnung der zu untersuchenden anatomischen Struktur, so z.B. je nach Größe des Sulcus circularis insulae. Diese ROIs konnten mit Hilfe eines mit dem Computer verbundenen Mikroskops digitalisiert werden (Abb. 9 D). Das Mikroskop war mit einem über einen Joystick steuerbaren Objektträger, einem Autofokus, einer Scannerplattform und einer CCD Kamera (Sony, Tokyo, Japan, XC-75[®], Auflösung 1.01 x 1.01 $\mu\text{m}^2/\text{pixel}$) ausgestattet. Zur Digitalisierung wurden die ROIs mäanderförmig gescannt (Planapo, 6,3 x 1,25, Zeiss, Oberkochen, Deutschland) und anschließend mit einer Bildbearbeitungssoftware der weiteren Analyse zugeführt. Die Einzelbilder hatten dabei eine Auflösung von 150 x 150 dpi (dots per inch).

In einem zweiten Schritt, der adaptiven Schwellenwertbestimmung, wurden die Einzelbilder der ROIs in Binärbilder transformiert, bei denen sich Zellkörper weiß vor schwarzem Hintergrund darstellen. Mit Hilfe dieser Binärbilder ist es möglich, den Anteil der Zellkörper an der Gesamtfläche in einem bestimmten Messfeld zu ermitteln und dies als GLI (grey level index) -Wert anzugeben (Schleicher et al., 2009). Ein fertiges GLI Bild einer ROI setzt sich dann aus den GLI Werten jedes Einzelbildes der ROI zusammen. Das Prinzip der GLI Bilder stützt sich darauf, dass für jedes Messfeld (17 x 17 μm^2) des digitalisierten ROIs ein Grauwert errechnet wird, der ein Maß für die Zellpackungsdichte in genau diesem Pixel darstellt. Beträgt der GLI Wert z.B. 40 % besagt dies, dass 60 % der Fläche in diesem Pixel von ungefärbtem Neuropil eingenommen wird, während die anderen 40 % aus Zellkernen bestehen. Diese Transformation von gescannten ROIs in GLI Bilder gleicht Unterschiede in der Färbung einzelner Schnitte aus und ermöglicht damit eine einheitliche Analyse aller

Schnitte unabhängig von Färbeartefakten.

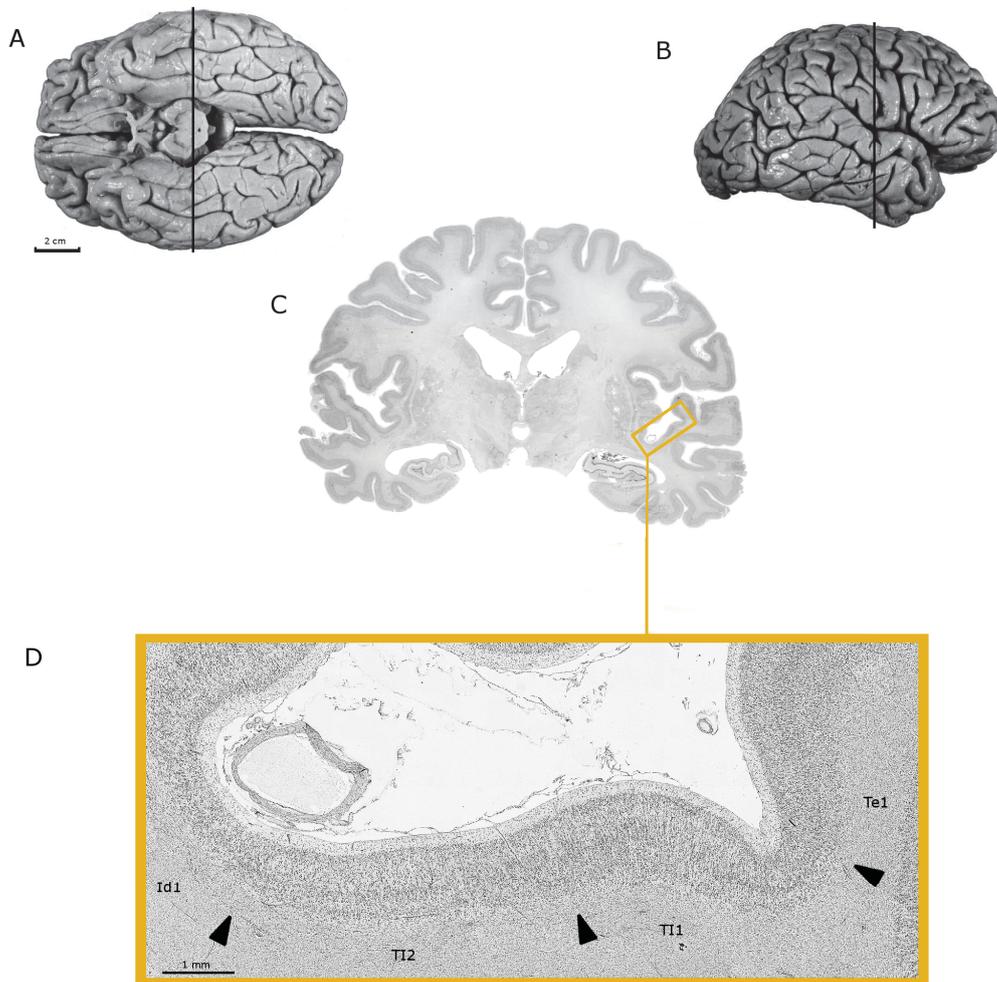


Abbildung 9: Grenzfindung am Beispiel des Gehirns Nr. 4. Die Schnittführung für Schnitt Nr. 4231 ist einmal in Ansicht von ventral auf das Gehirn (A) und einmal in Rechtsseitenansicht (B) dargestellt. Zur Grenzfindung im histologischen Präparat wurde die ROI (Region of Interest) in der rechten Hemisphäre markiert (C). D) zeigt eine Vergrößerung der ROI. Die ermittelten Grenzen, die sich an maximalen Abständen der Profilkurven voneinander befinden, sind durch schwarze Pfeilspitzen markiert.

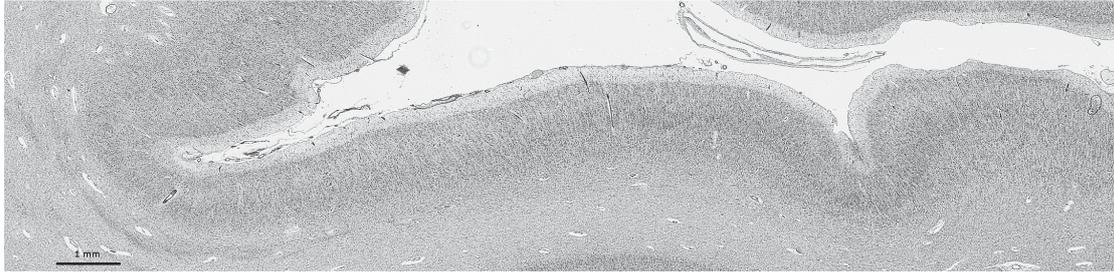
Der dritte Schritt dient dazu, Zelldichteprofile aus den GLI Bildern zu ermitteln. Dazu wurden zunächst interaktiv Konturlinien eingezeichnet, um bestimmte Regionen der Hirnrinde zu definieren. Die äußere Konturlinie verläuft dabei an der Grenze zwischen Lamina I und II, während die innere Konturlinie Lamina VI und die weiße Substanz voneinander abgrenzt. Zwischen dieser äußeren und inneren Konturlinie werden automatische Verbindungslinien (Traversen) im Abstand von 128 μm erstellt (Schleicher et al., 1999), die rechtwinklig zu den beiden Konturlinien verlaufen und damit die Ausrichtung der Kortexsäulen teilen (Abb. 10 A und B). Entlang dieser Traversen können nun sogenannten Zelldichteprofile generiert werden:

Zelldichteprofile stellen die Grauwerte der Messfelder innerhalb des Kortex als Funktion aufgetragen dar, wobei die Messfelder unterhalb der Traverse liegen. Dadurch wird die Verteilung der Zellpackungsdichten über die gesamte Kortxdicke graphisch sichtbar gemacht. Um die variierenden Kortxdicken auszugleichen, wurden die Profildicken auf eine bestimmte Länge mit einer Kortexdicke von 100 % standardisiert. Ein Profil (x-Achse = kortikale Tiefe, y-Achse = GLI [%]) steht also für den Verlauf der Zellpackungsdichte von der äußeren bis zur inneren Konturlinie und quantifiziert das laminäre Zellmuster des untersuchten Kortexgebiets. Um die Profile quantitativ zu erfassen wurden zehn Parameter benutzt: Die mittlere GLI-Amplitude und die ersten vier zentralen Momente der Originalkurve sowie die analogen Parameter der ersten Ableitung.

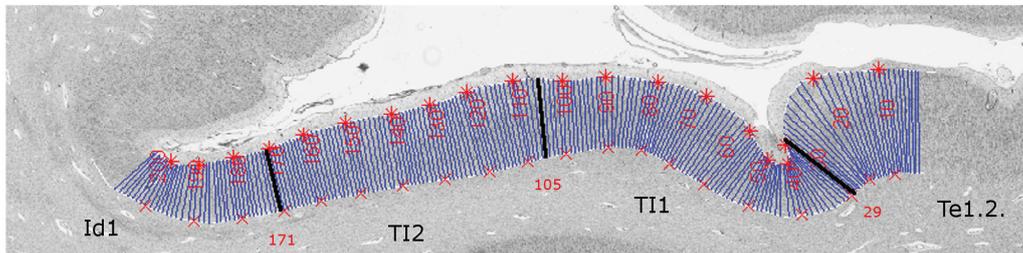
Der vierte Schritt dient der objektiven, automatischen Grenzfindung. Wenn sich GLI Profile in ihrem Kurvenverlauf unterscheiden, bildet dies auch die Unterscheidung der Profile in der Zytoarchitektur ab, was zur Grenzfindung herangezogen wurde. Dazu wurden multivariante Abstände (Mahalanobisabstände) zwischen den Parametern benachbarter Profile errechnet (Schleicher et al. 2005). Dort, wo die Mahalanobisabstände ihr Maximum erreichten, waren die Unterschiede in den aufgeführten Parametern zwischen benachbarten Profilen maximal (Abb. 10 C). Zum Vergleichen von benachbarten Profilen wurden dabei unterschiedliche Profil-Blockweiten benutzt, da nicht nur zwei benachbarte Profile miteinander verglichen, sondern immer ganze benachbarte Profilblöcke in einem *Sliding Window* Verfahren abgetastet wurden. Die Profilvergleiche wurden mit Blockweiten von 8 bis 24 Profilen pro Block durchgeführt (Abb. 10 D). Für einen Profilblock wurden zu dessen Charakterisierung Mittelwertsvektoren x_1 und x_2 gebildet, z.B. wurden bei einer Blockweite von 10 Profilen pro Block für die Profile Nr. 1 bis 10 der Mittelwertsvektor x_1 und für die Profile Nr. 11 bis 20 der Mittelwertsvektor x_2 gebildet. Der Mahalanobisabstand dient als Maß für die Ähnlichkeit bzw. die Unähnlichkeit zwischen den Mittelwertsvektoren x_1 und x_2 .

Die bei der Analyse gefundenen Maxima in der Mahalanobisabstandsfunktion deuten demnach auf große Unterschiedlichkeit des zytoarchitektonischen Aufbaus der einzelnen Laminae zwischen benachbarten Blöcken hin und lassen sich daher an Arealgrenzen finden. Sie wurden anschließend mit für multiple Vergleiche Bonferroni korrigiertem Hotellings T^2 Test auf Signifikanz getestet. Kortikale Arealgrenzen galten als bestätigt, wenn sie mit verschiedenen Blockgrößen konstant an der selber Position vorkamen und wenn sie an vergleichbarer Position in drei aufeinander folgenden Schnitten je Hemisphäre an allen zehn untersuchten Gehirnen zu finden waren.

A



B



C

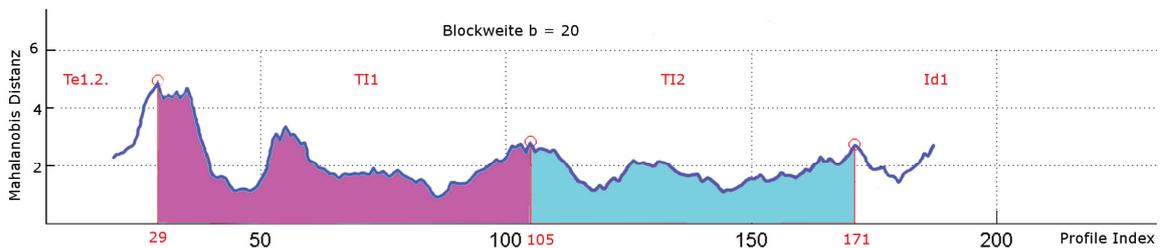
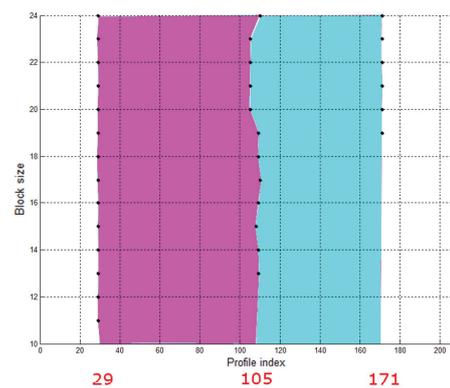


Abbildung 10:

- A) Übersicht über Schnitt Nr. 4396, Gehirn Nr. 1, rechte Hemisphäre.
- B) Mikroskopischer Ausschnitt mit eingezeichneten äußeren und inneren Konturlinien. Die schwarz verstärkten Linien bilden die in der Mahalanobis Distanzfunktion ermittelten Arealgrenzen ab, die blauen Linien (Traversen) trennen die Profilblöcke voneinander.
- C) Mahalanobis-Distanzfunktion für die Blockweite $b = 20$. Zu beachten ist die verglichen mit B) entgegengesetzt verlaufende Richtung der Profilnummerierung.
- D) Darstellung der ermittelten signifikanten Maxima der Mahalanobis-Distanzfunktion für alle zur Grenzfindung verwendeten Blockweiten. Dabei wird erkennbar, dass die Arealgrenzen für mindestens 6 Blockweiten an einander entsprechenden Lokalisationen ermittelt wurden, nämlich bei Profil Nr. 29, 105 und 171.

D



2.3.2. Hierarchische Clusteranalyse

Zur weiteren Charakterisierung der Areale und zur Visualisierung der Ähnlichkeiten verschiedener Areale zueinander wurde eine hierarchische Clusteranalyse durchgeführt. Dazu wurden zunächst Profile der einzelnen ROIs der zu untersuchenden Areale extrahiert. Das Prinzip der Profilgenerierung entspricht dem oben genannten Prinzip bei der Generierung der Zelldichteprofile zur Detektion von Arealgrenzen. Zur Analyse wurden von sieben Gehirnen jeweils drei Profile pro Seite und pro Areal aus verschiedenen Schnitthöhen verwendet. Dabei wurden Regionen innerhalb der zu vergleichenden Areale ausgewählt, die frei von Artefakten und gerade angeschnitten waren. Es wurden aus letzterem Grund ebenso wie für die Grenzfindung nur die coronaren Schnittserien verwendet. Die so generierten GLI Profile entsprachen den zur Grenzfindung herangezogenen Profilen und wurden basierend auf ihren 10-dimensionalen Merkmalsvektoren der einzelnen Areale generiert.

Zur besseren Vergleichbarkeit trotz individuell variierenden Kortexdicken wurden die Profile den entsprechenden Kortex-Laminae angepasst. Dazu wurden die Profile über den zytoarchitektonischen Schnitt, dem sie entsprangen, überlagert und die Profilkurve so in den Laminae entsprechende Segmente unterteilt (Eickhoff et al., 2007). Anschließend wurden die Laminae-Dicken über alle Gehirne gemittelt und die Profilkurven durch lineare Stauchung oder Streckung auf eine einheitliche und damit vergleichbare Schablone angepasst.

Im nächsten Schritt wurden Merkmale extrahiert, um die Profile mittels einer Euklidabstansfunktion miteinander zu vergleichen. Dabei spricht eine möglichst geringe Distanz für eine maximale Ähnlichkeit der Areale, wodurch es ermöglicht wird, einzelne Areale zusammen zu gruppieren. Zur Clusteranalyse wurden die Euklidabstände der einzelnen Profilkurven errechnet. Hierzu wurde sich eines eigens dafür entwickelten Matlab-Tools bedient. Im Ergebnis entsteht eine an einen Stammbaum erinnernde Visualisierung, in der benachbarte Areale aufgrund ihrer Ähnlichkeit zueinander in Gruppen angeordnet dargestellt werden.

2.3.3. Dreidimensionale Rekonstruktion

Um die einzelnen Areale dreidimensional zu rekonstruieren wurden die in Kapitel 2.1.2. erwähnten drei Datensets benutzt: Der kernspintomographische, der „blockface“ Datensatz und der histologische Datensatz. Die ersten beiden Datensätze dienten dazu, die durch das Schneiden und Einbetten unumgänglich entstandenen Artefakte und Verzerrungen auszugleichen. Sie bildeten die Grundlage zur dreidimensionalen Rekonstruktion der einzelnen Gehirne (Mohlberg et al., 2003).

Die 3D-Rekonstruktion erfolgte mithilfe linearer und nicht-linearer Transformationen, die Deformationen und Verzerrungen im histologischen Datensatz beseitigte (Amunts et al, 2005; Hömke et al., 2006). Die identifizierten Areale wurden für beide Hemisphären jeweils auf die hochaufgelösten, digitalisierten histologischen Schnitte übertragen und 3D-rekonstruiert.

2.3.4. Berechnung von zytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarten und MPM

Für die Berechnung der zytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarten ebenso wie zur Übertragung der Daten in ein stereotaktisches Koordinatensystem mussten zunächst die dreidimensional rekonstruierten Gehirne räumlich normalisiert und auf das T1 gewichtete MNI (Montreal Neurological Institute) - Referenzgehirn transformiert werden (Evans et al., 1992; Collins et al., 1994; Holmes et al., 1998). Dazu wurde sich der linearen und nicht-linearen elastischen Transformation bedient (Hömke et al., 2006). Die Areale wurden durch Überlagerung auf die Oberfläche des MNI-Referenzgehirns dargestellt. Im nächsten Schritt lässt sich eine Wahrscheinlichkeitskarte erstellen, auf der für jeden einzelnen Voxel die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines bestimmten Areals an einer bestimmten Position im Raum angegeben werden kann. Diese Karten erfassen somit interindividuelle Unterschiede in der Lage und Ausdehnung der Areale.

Auf Grundlage dieser Wahrscheinlichkeitskarten wurde eine nicht überlappende „Maximum Probability Map“ (MPM) berechnet (Eickhoff et al., 2005, 2006). Bei dieser wurde jedem Volumenelement des Referenzraumes das Areal mit der größten Wahrscheinlichkeit an dieser Stelle zugeordnet. Zeigen sich Überlagerungen verschiedener Areale, wurde sich für das Areal mit der höheren Wahrscheinlichkeit entschieden. War die Wahrscheinlichkeit für zwei verschiedene Areale an einem Voxel gleich groß, wurde sich für das Areal entschieden, dass in allen angrenzenden Voxeln die höhere Wahrscheinlichkeit hatte. Das Ergebnis ist schließlich eine nicht überlappende MPM für die bisher kartierten Hirnregionen (Eickhoff et al., 2005, 2006). Anschließend konnten die Koordinaten für *T11* und *T12* im anatomischen MNI-Raum angegeben werden.

2.3.5. Volumina der Areale

Zur Berechnung der Arealvolumina wurde zunächst das Frisch-Volumen anhand des Frisch-Gewichts und der mittleren Dichte von $1.033 \text{ g} / \text{mm}^3$ (Kretschmann und Wingert, 1971) ermittelt. Anschließend wurde für jedes Gehirn der Schrumpfungsfaktor, ein individueller Korrekturfaktor als Ausgleich für den Volumenverlust durch die histologische Verarbeitung

der Schnitte, definiert (Amunts et al., 2005). Dabei ist der Schrumpfungsfaktor definiert als das Verhältnis von Volumen des frischen Gehirns zu Volumen des Gehirns nach histologischer Verarbeitung (Amunts et al., 2005). Die auf den histologischen Datensätzen eingezeichneten Flächen von *TI* wurden anschließend nach dem Cavalieri Prinzip genutzt, um die absoluten Volumina für *TI* zu berechnen. Die Arealvolumina wurden nachfolgend als Anteil des Gesamthirnvolumens ausgedrückt, um eine interindividuelle Vergleichbarkeit zu gewährleisten (relatives Volumen).

Anschließend wurden die Volumenunterschiede zwischen den individuellen Gehirnen hinsichtlich ihrer interhemisphärischen und geschlechtsspezifischen Unterschiede untersucht und auf Signifikanz getestet, wobei jeder Wert einer Gruppe (linke vs. rechte Hemisphäre bzw. männliches vs. weibliches Geschlecht) zugeordnet wurde. Die Auswertung geschah mittels eines gepaarten Permutationstest mit Bonferroni Korrektur für multiple Vergleiche mit einem hauseigenen Matlab-Tool (Eickhoff et al., 2007). Dabei werden nach durchgeführtem Vergleich der ursprünglich zugeordneten Gruppen die erhobenen Volumenwerte in ihrer Zuordnung zur jeweiligen Hemisphären/Geschlechtergruppe permutiert, d.h. willkürlich neu zugeordnet. Dies geschieht unter der Annahme, dass es bei fehlenden Seiten-/geschlechtsspezifischen Unterschieden egal sein müsste, zu welcher Gruppe welcher Wert gehört (Nullhypothese). Mit immer wieder neu randomisierten Gruppen wurden die Vergleiche der Volumina 1.000.000-mal wiederholt. Ergeben sich bei Vergleich der neu und willkürlich zugeordneten Gruppen (Permutationen) in weniger als 5 % der Permutationen größere Unterschiede als bei Vergleich der ursprünglichen Gruppen, muss die Nullhypothese verworfen werden. Die in den ursprünglichen Gruppen detektierten Unterschiede dürfen dann als signifikant gelten (Signifikanzniveau 0,05).

3. Ergebnisse

Es wurde ein untersucher-unabhängiges Verfahren zur Detektion von Arealgrenzen zu Grunde gelegt, um die temporo-insuläre Übergangsregion *TI* von den Nachbararealen abzugrenzen. Dabei wurden zwei neue Areale, *TI1* und *TI2* gefunden, die sich aufgrund ihrer Zytoarchitektur von den benachbarten insulären und primär auditorischen Arealen abheben. Im Folgenden soll auf die zytoarchitektonischen Besonderheiten von *TI1* und *TI2* eingegangen werden. Ferner soll die makroskopische Ausdehnung sowie die Lage der beiden Areale im dreidimensionalen Raum dargestellt werden.

3.1. Zytoarchitektur der Areale *TI1* und *TI2*

Die temporo-insuläre Übergangsregion ließ sich den Untersuchungen dieser Arbeit nach in zwei Areale, in die lateral gelegene Region *TI1* und die medial gelegene Region *TI2*, unterteilen (Abb. 11a). Beide Areale sind zytoarchitektonisch durch eine mit kleinen bis mittelgroßen Zellkernen dicht gepackte Lamina V und VI charakterisiert. Des Weiteren finden sich auch in der breiten Lamina III viele mittelgroße Zellkerne. Lamina II wirkt aufgrund einer hohen Dichte von kleinen Zellkernen dunkler im Vergleich zu den angrenzenden Arealen der primär auditorischen Regionen sowie der Inselrinde (Abb. 11b). Im Folgenden sollen die zytoarchitektonischen Veränderungen an den Grenzübergängen näher erläutert und die zytoarchitektonischen Unterschiede zwischen den beiden Arealen und den sie umgebenden Nachbararealen heraus gearbeitet werden. Die beschriebenen zytoarchitektonischen Unterschiede ließen sich mit der computergestützten automatischen Grenzfindung objektivieren. Hierzu wurde durch die Erzeugung von GLI-Bildern ein Vergleich der Zelldichteprofile benachbarter Regionen ermöglicht. Subjektive Beschreibungen wie ein vermehrtes Vorkommen an Zellkörpern oder Größenunterschiede von Zellkörpern wurden somit verifiziert.

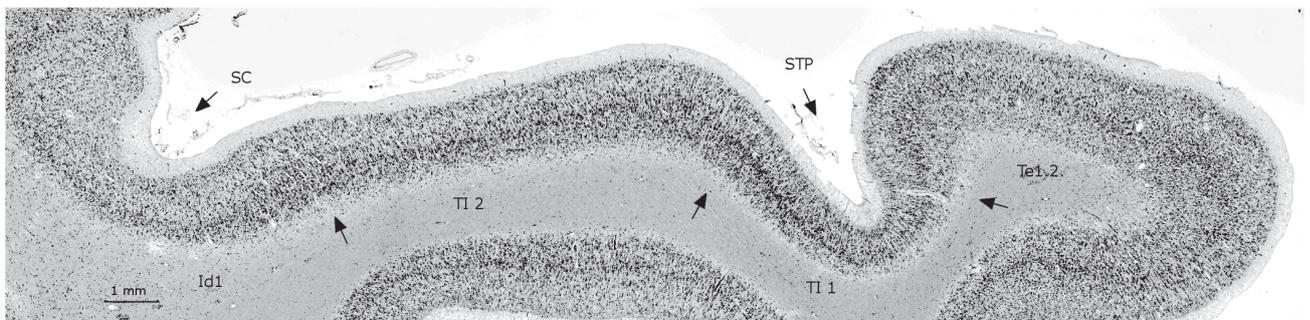


Abbildung 11a: Dargestellt ist eine Übersicht über die ROI aus Schnitt Nr. 4306 von Gehirn Nr. 5 der rechten Hemisphäre. SC = Sulcus circularis insulae, STP = Sulcus transversus temporalis primus.

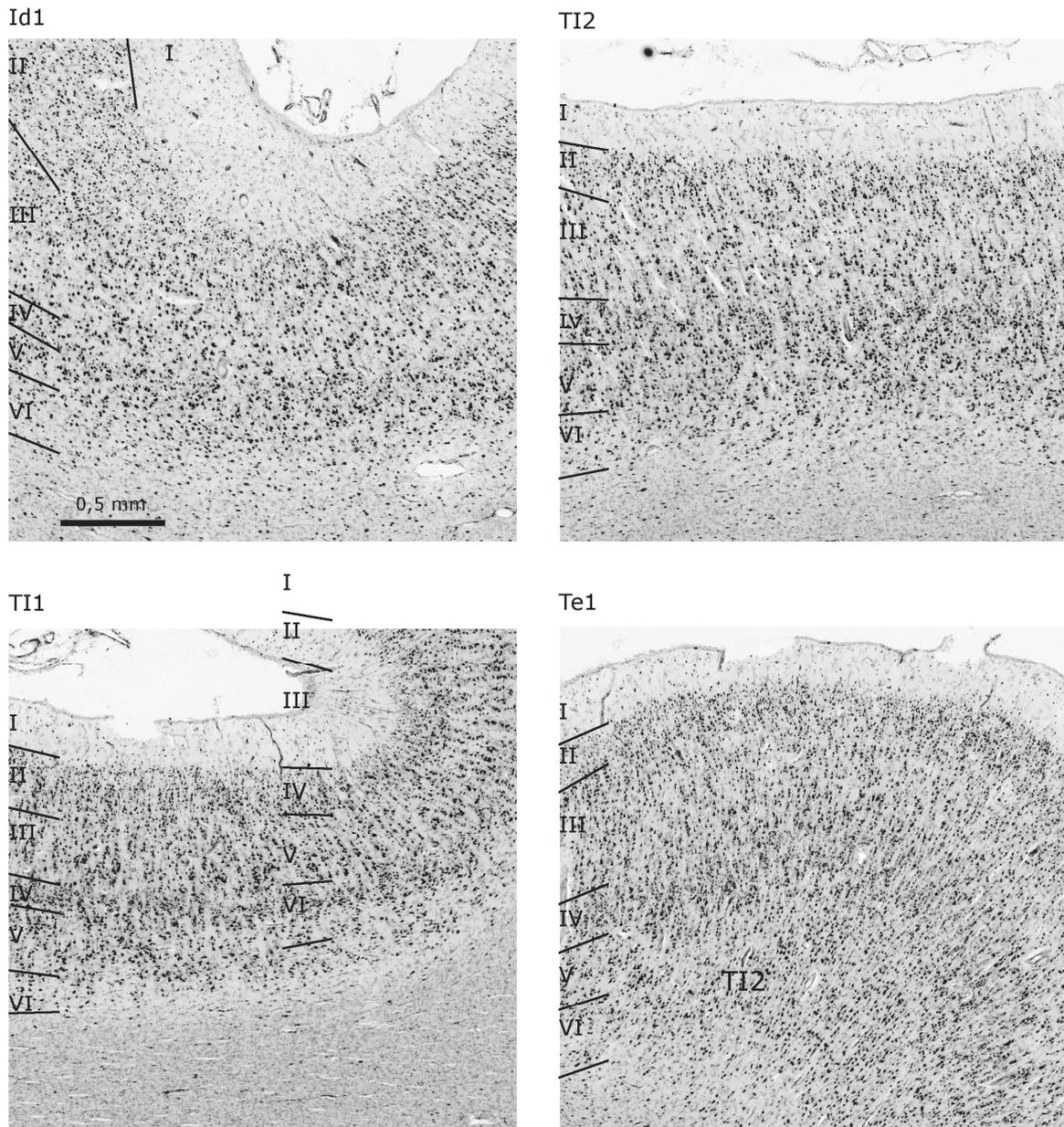


Abbildung 11b: Vergrößerte Darstellung der einzelnen Areale aus Schnitt Nr. 4306 von Gehirn Nr. 5. Die Laminae des Kortex sind jeweils mit römischen Ziffern markiert. Der Maßstab entspricht in jeder Abbildung dem in Id1 exemplarisch dargestellten. Zur Zytoarchitektonik von *Id*, *TI2*, *TI1* und *Te1* siehe Text.

Zytoarchitektonische Unterschiede zwischen *TI1* und *TI2*:

Die beiden Unterareale *TI1* und *TI2* unterscheiden sich deutlich voneinander: Lamina II bietet in *TI1* ein etwas dichteres Bild als in *TI2*, außerdem erscheint sie in *TI1* breiter um sich nach *TI2* hin zu verjüngen (Abb. 12a). Obgleich Lamina III in beiden Unterarealen dicht gepackt zu sein scheint, bietet sie in *TI1* ein geordneteres Bild als in *TI2*. Liegen die mittelgroßen

Zellkerne in *TI2* relativ breit und gleichmäßig zerstreut in der ganzen Lamina III, konzentrieren sich die ebenfalls mittelgroßen Zellkerne in *TI1* eher auf die untere Schicht der Lamina IIIc. In *TI2* scheint ein Trend zu geringerer Zelldichte in Lamina IIIb zu liegen, weshalb es schon makroskopisch oft den Anschein hat, als würden sich die dichteren Streifen der Lamina IIIb von *TI2* und IIIc von *TI1* an der Grenze ineinander schieben wollen (Abb. 12a). Im Gesamten macht Lamina III in *TI1* einen geordneten und organisierten Eindruck, wohingegen diese Schicht in *TI2* durch die willkürlich verstreuten Pyramidenzellen eher diffus und unaufgeräumt wirkt. Auch ist Lamina III in *TI2* insgesamt weniger dicht als in *TI1*. Lamina III scheint in *TI1* in Kolumnen organisiert zu stehen, was den aufgeräumten und strukturierten Eindruck unterstreicht. In Lamina IV sind die Unterschiede von *TI1* zu *TI2* weniger augenscheinlich: *TI1* präsentiert hier lediglich eine geringfügig dichter wirkende Körnerzellschicht als *TI2*, in der sich kaum granuläre Zellen finden lassen. Auch in Lamina V und VI sind die Unterschiede zwischen den beiden Unterarealen weniger stark ausgeprägt. In *TI2* scheinen die Zellkerne etwas größer zu sein als in *TI1*, die Zellpackungsdichte der Lamina V ist in *TI2* ebenfalls etwas höher als in *TI1*.

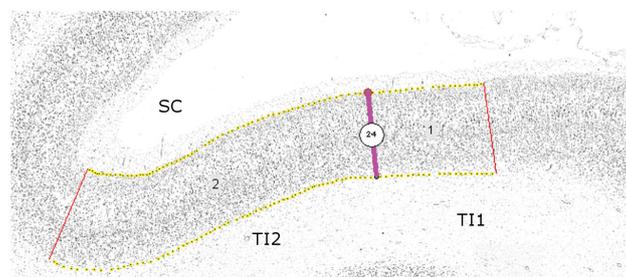
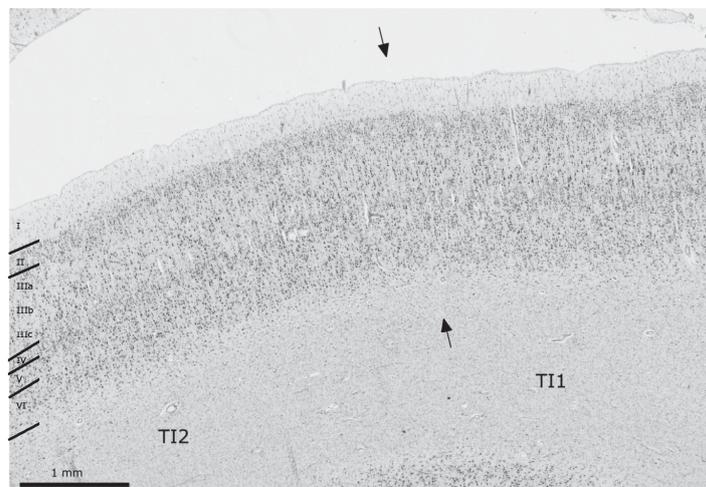


Abbildung 12a: Dargestellt ist die Grenze zwischen *TI1* und *TI2* der rechten Hemisphäre in Gehirn Nr. 7, Schnitt 4111, im mikroskopischen Bild sowie nach Anwendung der automatischen Grenzfindung. Die Zunahme der Breite und Dichte der Lamina II in *TI1* verglichen mit *TI2* ist besonders auffallend. Ebenso die Größenzunahme der Zellkerne vor allem in Lamina IIIc von *TI1*. SC = Sulcus circularis insulae

Abgrenzung zum primär auditorischen Cortex *Te1*:

Das primär auditorische Areal *Te1* (mit seinen Arealen *Te1.1*, *Te1.0*, *Te1.2*.) sowie die nicht-primär auditorische Area *Te3* lassen sich bereits bei geringer Mikroskop Vergrößerung von der temporo-insulären Übergangsregion abgrenzen. Die Areale liegen dorso-lateral und lateral von *III*. In von dorsal nach anterior gehender Richtung grenzt *III* erst an die Unterareale von *Te1* und weiter anterior an *Te3*.

III zeichnet sich im Vergleich zu *Te1* durch eine wesentlich höhere Zelldichte der Lamina V und VI aus (Abb. 12b). Dies deckt sich mit früher beschriebenen zytoarchitektonischen Kriterien zur Abgrenzung der primär auditorischen Areale gegen *III* (Morosan et al., 2001). Ebenfalls ein deutlicher Unterschied ist beim Übergang von *Te1* nach *III* in Lamina III zu erkennen, die in *Te1* größere Pyramidenzellkerne aufweist. Zudem wirkt die Anordnung der Zellkerne in Kolumnen in *Te1* häufig ausgeprägter als in *III* (Abb. 12b). Dies muss jedoch vorsichtig interpretiert werden, da der Schnittwinkel zur Kortexfläche hierbei eine große Rolle spielt und eine kolumnale Organisation bei schräg getroffener Kortex verschleiert werden kann. Lamina IV weist in *Te1* eine deutlich höhere Verkörnelung auf als in *III*. Aufgrund der augenscheinlichen Unterschiede in Lamina IV, V und VI ist die Grenze zwischen *III* und *Te1* häufig schon bei geringer Vergrößerung im histologischen Datensatz erkennbar. Eine Hilfe bietet hier auch das zumindest dorsal vorliegende Zusammenfallen der Grenze *Te1/III* mit dem Sulcus temporalis transversus primus (STP). Weiter in anteriorer Richtung verschiebt sich die Grenze jedoch bis über den STP hinaus zu Gunsten von *III*.

Die Abgrenzung von *III* zum sekundär auditorischen Areal *Te3* weiter anterior ist weniger offensichtlich als die Abgrenzung von *III* zu *Te1*, da auch *Te3* durch eine schwächere Verkörnelung und durch eine zellreichere Lamina V und VI gekennzeichnet ist. Diese ist in *Te3* sogar nochmal dichter als in *III*, wenn auch insgesamt schmaler als in *III*. Hier bietet Lamina II ein sicheres Abgrenzungskriterium, sie ist in *Te3* zellreicher und erscheint somit dunkler als in *III*. Die Pyramidenzellen der Lamina III sind in *Te3* größer als in *III*.

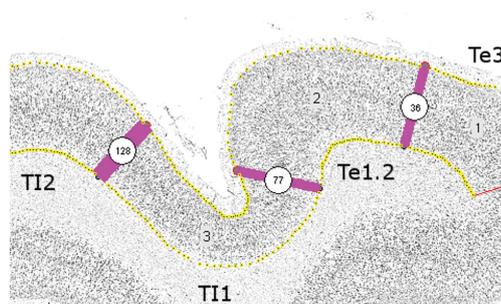
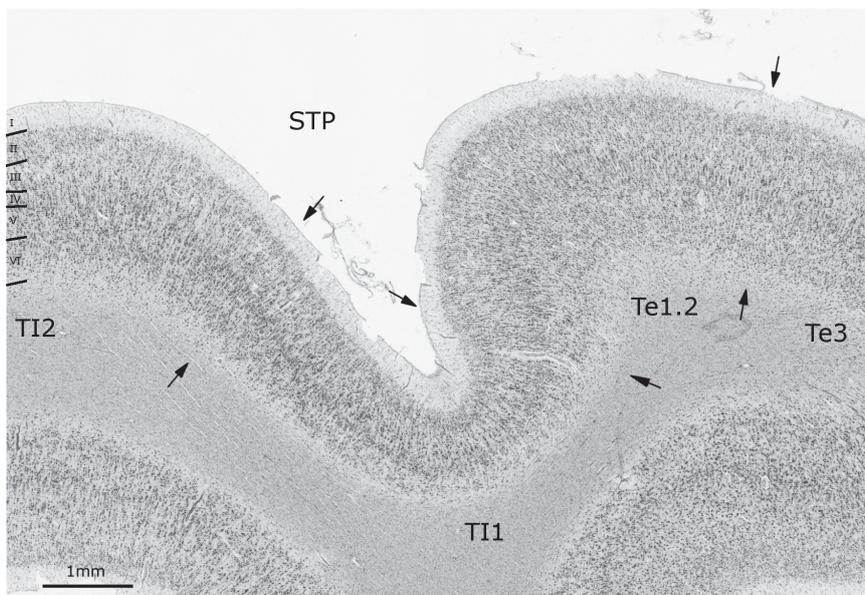


Abbildung 12b: Dargestellt ist die Grenze zwischen *TI1* und dem primär auditorischen Areal *Te1.2* der rechten Hemisphäre in Gehirn Nr. 5, Schnitt 4306. Zusätzlich finden sich im unteren Bild nach Anwendung der automatischen Grenzfindung ebenfalls die Abgrenzungen zwischen *TI1* und *TI2* sowie die Grenze zwischen *Te1.2* und *Te3*. Am Übergang von *TI1* zu *Te1.2* findet sich eine deutliche Zunahme der Verkörnelung in Lamina IV von *Te1.2*. Die Größe der Pyramidenzellkerne in Lamina III nimmt in *Te1.2* zu. STP = Sulcus transversus primus

Die Grenze zwischen *TI2* und *Id1*:

Das dysgranuläre Inselareal *Id1* (Kurth et al., 2010) liegt medial von *TI2*. Es lässt sich durch folgende zytoarchitektonische Merkmale von *TI2* abgrenzen: Lamina II bietet in *Id1* trotz relativ großer Breite ein weniger dichtes Bild als in *TI2* und geht nahezu fließend in Lamina III über (Abb. 12c). In Lamina III zeigen sich in *Id1* etwas kleinere Pyramidenzellen als in *TI2*. Diese liegen in *Id1* locker und homogen verteilt in der gesamten Lamina III. Dabei hat es teilweise den Anschein, als würden die Pyramidenzellen sich in kleinen Nestern organisieren. Beim Übergang zu *TI2* hebt sich diese Organisation auf, die Zellkerne verteilen sich diffus und scheinbar ungeordnet über die gesamte Lamina III mit einer Tendenz zur höchsten

Zelldichte in Lamina IIIb. Insgesamt nimmt die Zelldichte in Lamina III beim Übergang von *Id1* zu *TI2* zu. Auch Lamina IV bietet ein gutes Abgrenzungskriterium: Weißt diese Schicht in *TI2* noch einige dicht stehende Körnerzellen auf, lichtet sich das Bild im Übergang zu *Id1*.

In Lamina V von *Id1* finden sich eckig wirkende, mittelgroße, kräftig gefärbte Pyramidenzellen, die, je nach Schnittführung, fast in Zweierreihen untereinander zu liegen scheinen. Dieser Eindruck verliert sich mit Übergang zu *TI2* abrupt. In *TI2* ist die Lamina V bestückt mit kleineren, weniger intensiv gefärbten Pyramidenzellen, die ihre zweireihig wirkende Ordnung aus *Id1* nicht übernommen haben. Die V wirkt in *TI2* mindestens ebenso dicht wie in *Id1*, was dadurch bedingt ist, dass sich neben den größeren Pyramidenzellen auch viele kleinere Pyramidenzellkerne finden lassen, die einen dichteren Eindruck der Zellpackung vermitteln (Abb. 12c). Insgesamt werden Lamina V und VI nach *TI2* hin etwas breiter.

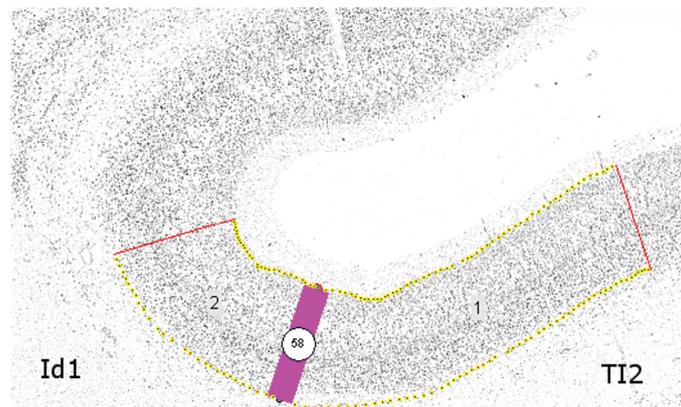
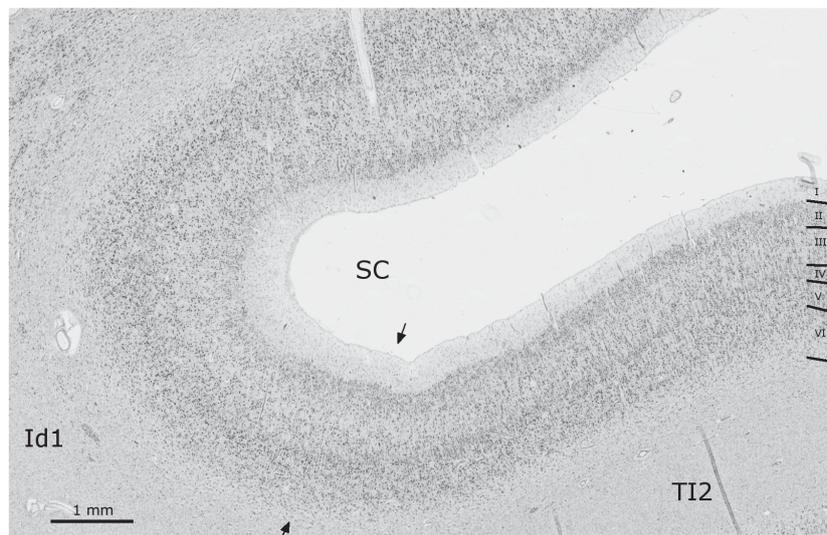


Abbildung 12c: Dargestellt ist die Grenze zwischen *Id1* und *TI2* der rechten Hemisphäre in Gehirn Nr. 7, Schnitt 4201. Gut zu erkennen ist die Zunahme der Zelldichte der Lamina III in *TI2* sowie die Verbreiterung von Lamina V und VI in *TI2* verglichen mit *Id1*. SC = Sulcus circularis insulae.

3.2. Analyse der zytoarchitektonischen Unterschiede zwischen den Arealen

Die Analyse zytoarchitektonischer Unterschiede erfolgte über GLI-Profile. Die Profile beschreiben den Verlauf der Zellpackungsdichten von Lamina II zu Lamina VI und bilden somit die Verteilung der Zellkörper innerhalb der Hirnrinde ab. Diese Profile lassen sich in einem nächsten Schritt miteinander vergleichen. Dadurch wird es möglich, die Ähnlichkeit der einzelnen Areale zueinander zu vergleichen und zu quantifizieren.

Angewandt auf *TI1* und *TI2* ergibt sich hieraus zunächst, dass *TI1* und *TI2* dem jeweils auf der anderen Hemisphäre liegenden Areal am ähnlichsten sind. Dies spricht für geringe interhemisphärische Unterschiede der beiden Areale. Im Vergleich der Profile zu den Nachbararealen zeigte sich, dass *TI1* eher den sekundär auditorischen Arealen und *TI2* eher den insulären Arealen ähnlich ist (Abb. 13). Die jeweiligen Ähnlichkeiten zu den Nachbararealen sind größer als innerhalb der Region *TI*.

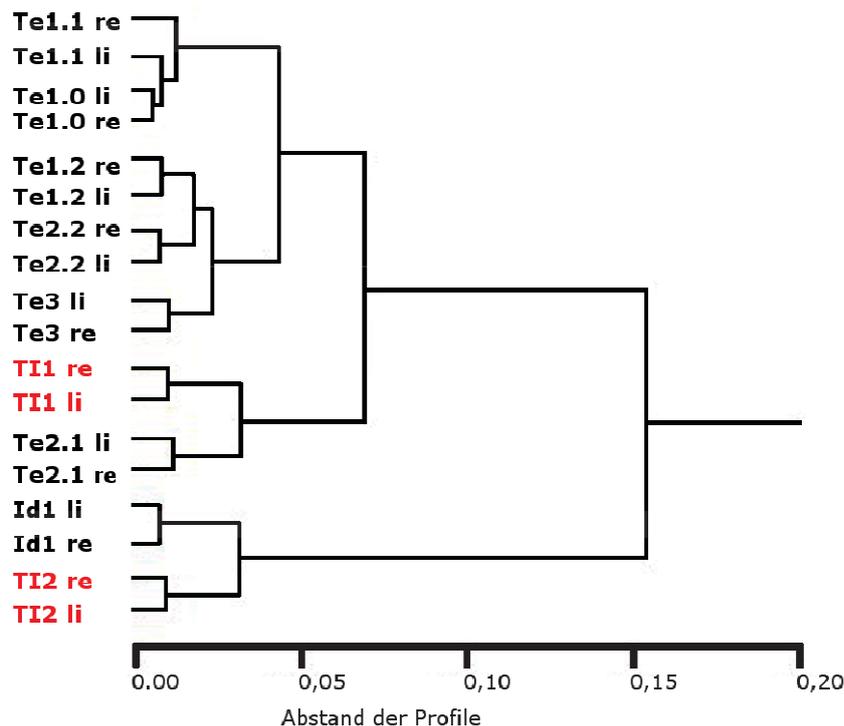


Abbildung 13: Darstellung des Ähnlichkeitsgrades (Abstand der Profile) der charakteristischen Profile eines jeden Areals des auditorischen Kortex sowie des insulären Areals *Id 1*. Sowohl *TI1* als auch *TI2* sind ihrem auf der anderen Hemisphäre liegenden Korrelat am ähnlichsten. Darüber hinaus fällt auf, dass *Id1* und *TI2* eine Gruppe bilden, die sich von den übrigen Arealen deutlich unterscheidet.

3.3. Zytoarchitektonische Wahrscheinlichkeitskarte und Lage im stereotaktischen Raum

Hintergrund der Erstellung einer zytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarte ist die räumliche Darstellung von *T11* und *T12* unter Berücksichtigung der interindividuellen Variabilität. Dabei wird basierend auf den 10 untersuchten Gehirnen für jedes Voxel des Standardreferenzgehirns die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens von *T11* und *T12* bestimmt. Der Grad der Überlappung wurde anschließend farbkodiert (Abb. 14 – 16b). Dabei steht die Farbe Rot für einen Überlappungsgrad von 100% und zeigt somit eine Position im Gehirn an, an der bei allen untersuchten Gehirnen das Areal in diesem Voxel lokalisiert werden konnte. In der Farbe Blau sind die Stellen der geringsten Überlappung (10%) dargestellt.

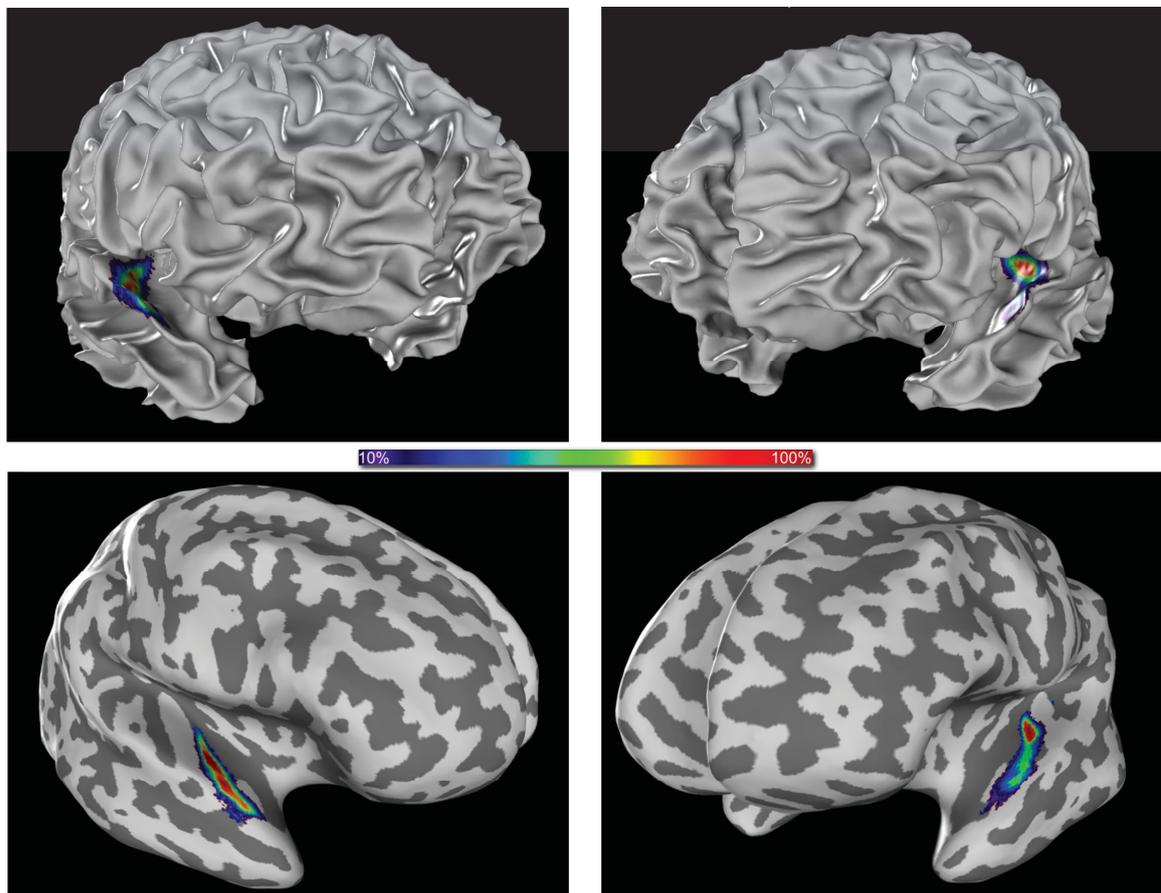


Abbildung 14: Wahrscheinlichkeitskarten im Raum des MNI-Colin27 Template für *T11*. Die oberen beiden Bilder zeigen die Ausdehnung von *T11* dicht unter der Kortexoberfläche, die unteren beiden Abbildungen zeigen die Ausdehnung von *T11* in der Tiefe.

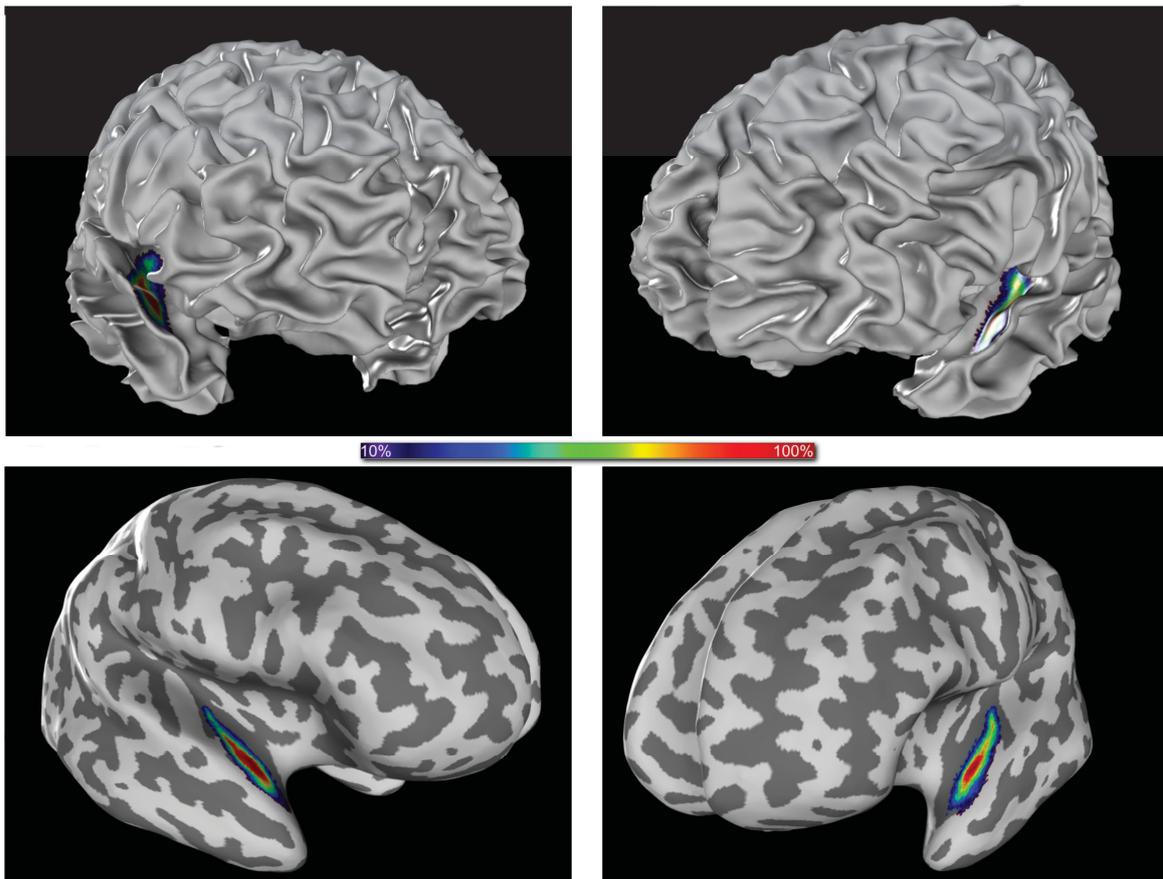


Abbildung 15: Wahrscheinlichkeitskarte im Raum des MNI-Colin27 Template für *T12*. Die oberen beiden Bilder zeigen die Ausdehnung von *T12* dicht unter der Kortexoberfläche, die unteren beiden Abbildungen zeigen die Ausdehnung von *T12* in der Tiefe.

Die Wahrscheinlichkeitskarten zeigen, dass die temporo-insuläre Übergangsregion von der Hirnoberfläche nicht sichtbar ist. Sie liegt in der Tiefe der Sylvischen Fissur in direkter Nachbarschaft zur Inselrinde (*Id1*) und dem auditorischen Kortex mit seinen Unterarealen (*Te1.1*, *Te1.0*, *Te1.2* und *Te3*). Man erkennt, dass sich die temporo-insuläre Übergangsregion nicht vollständig bis zur Spitze des Temporallappens ausdehnt (Abb. 14, Abb. 15). Dabei reicht *T12* etwas weiter nach anterior als *T11*. Die Breite von *T11* und *T12* ist in deren Mitte am höchsten und verjüngt sich nach anterior und dorsal. Weiter erkennt man, dass *T12* im Vergleich zu *T11* etwas weiter medial liegt.

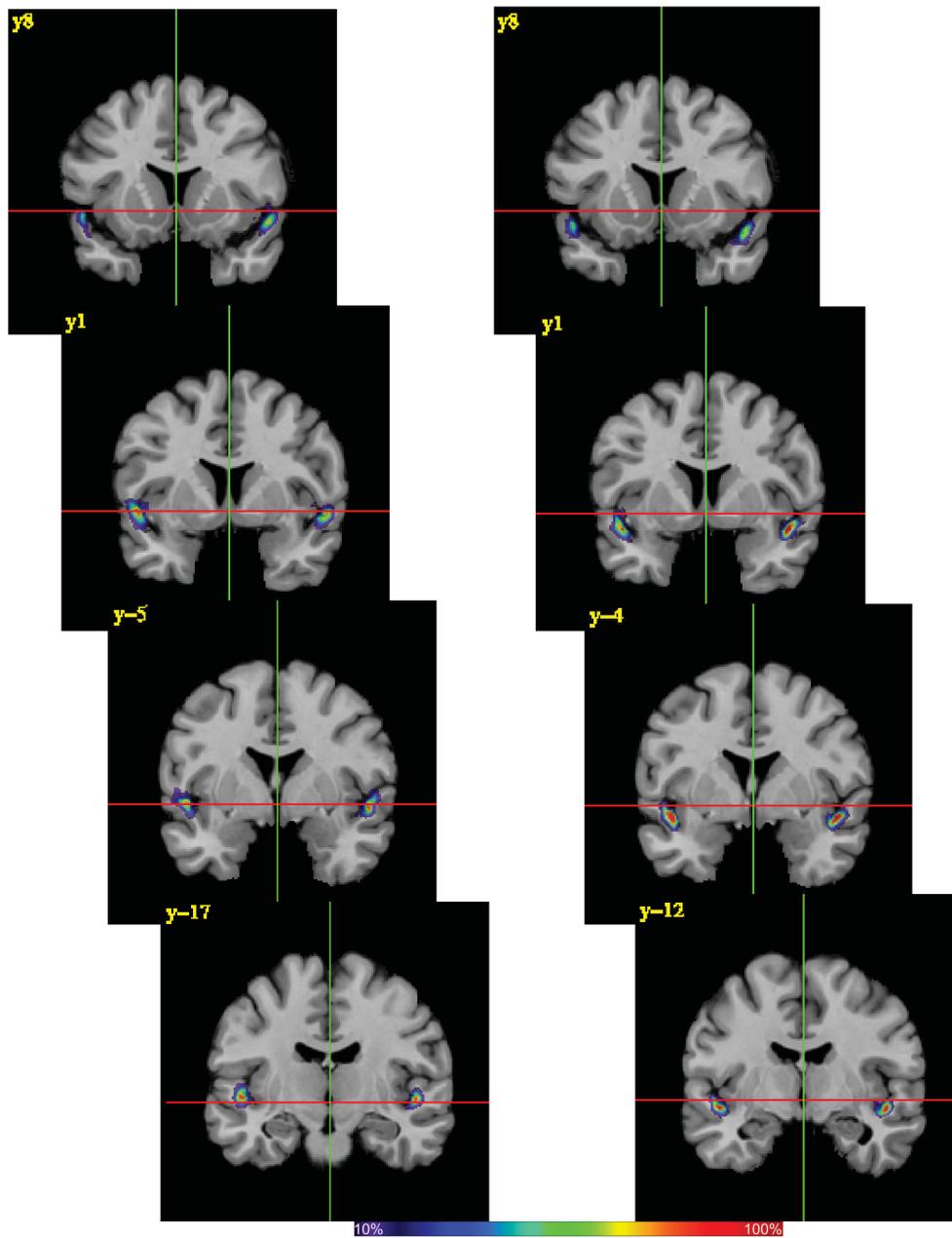


Abbildung 16a: Darstellung der Wahrscheinlichkeitskarte für *T11* (links) und *T12* (rechts) in einer frontalen Schnittserie des Standardreferenzgehirns. Linke Bildseite = linke Hemisphäre.

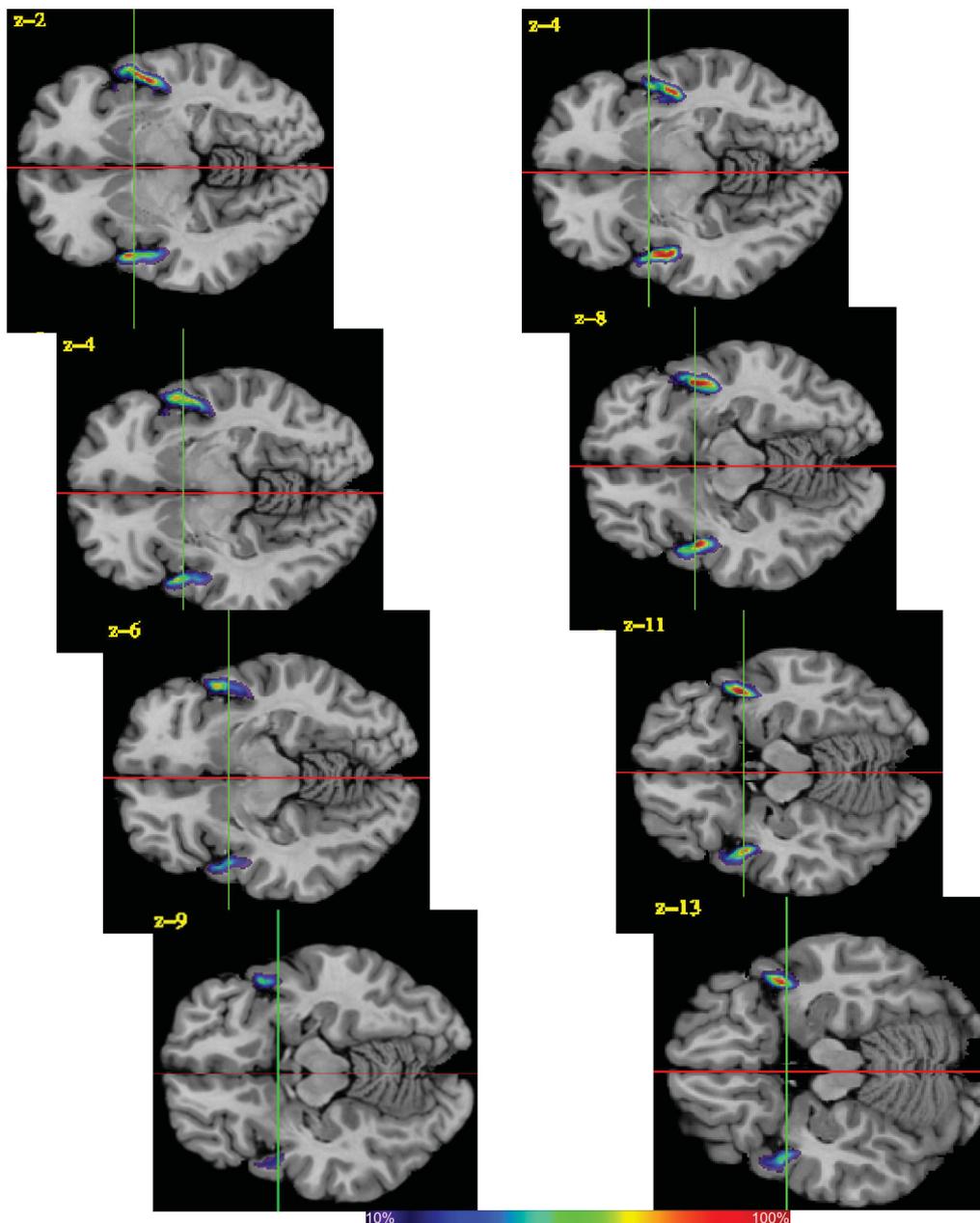


Abb. 16b: Darstellung der Wahrscheinlichkeitskarte für *T11* (links) und *T12* (rechts) in einer horizontalen Schnittserie des Standardreferenzgehirns. Obere Bildseite = rechte Hemisphäre.

Die Wahrscheinlichkeitskarte bildet im nächsten Schritt die Grundlage für die Erstellung einer nicht überlappenden Populationskarte des Gehirns (Maximum Probability Map, MPM; Eickhoff et al., 2005). Dazu werden alle bisher veröffentlichten Wahrscheinlichkeitskarten in die Berechnung einbezogen, um jedem Voxel des Gehirns ein bestimmtes Areal zuzuordnen. Jedes einzelne Voxel wird dabei dem hier mit maximaler Wahrscheinlichkeit vorliegenden Areal zugeordnet, wodurch es zu keiner Überlappung verschiedener Areale mehr kommt. So entsteht die nicht überlappende MPM (Abb. 17 und 18).

Im Anschluss an die Erstellung der nicht überlappenden MPM können für die darin gezeigten Areale MNI-Koordinaten angegeben werden, mit Hilfe derer sich die exakte Lokalisation von *T11* und *T12* angeben lässt (Tab. 2).

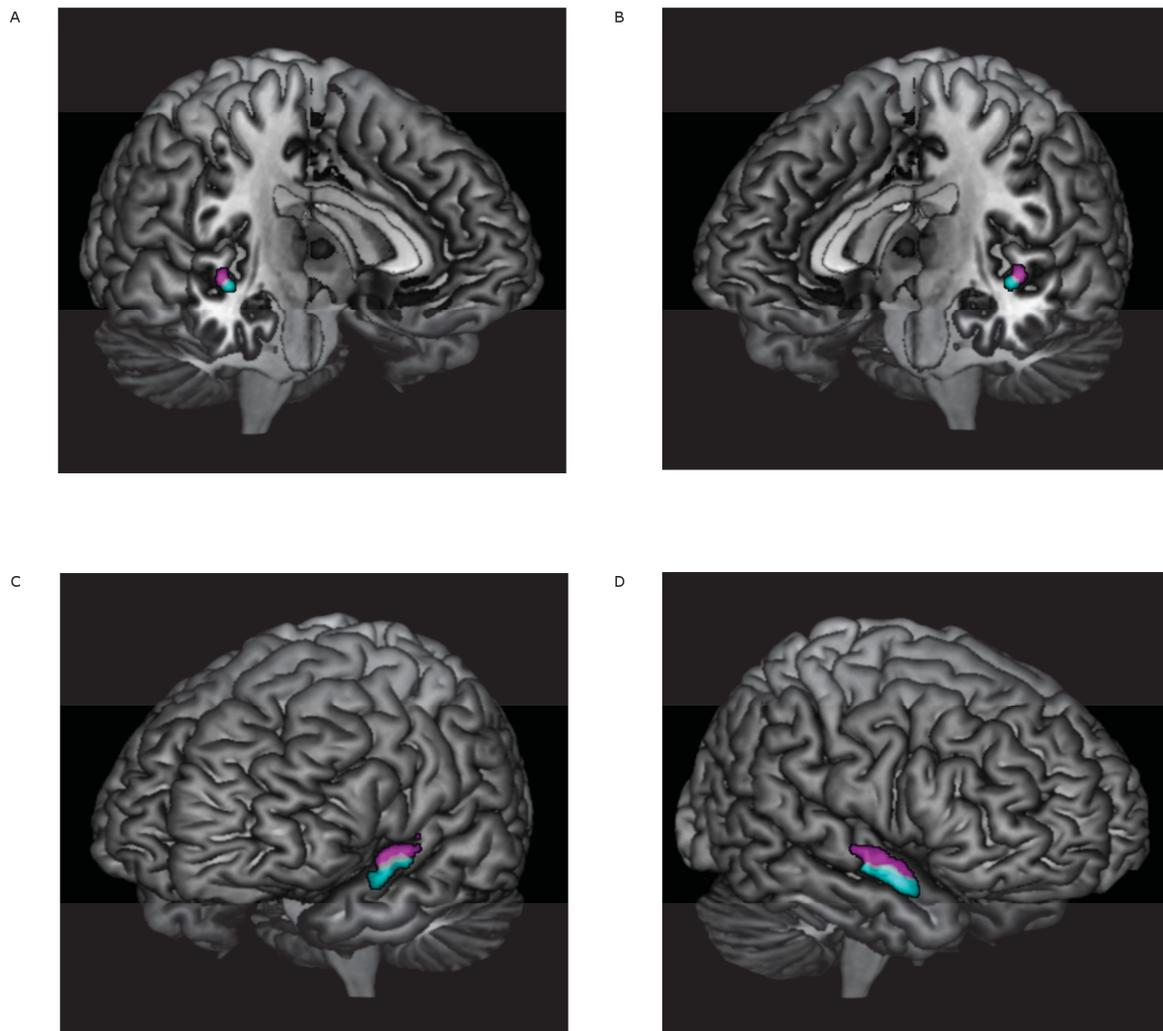


Abbildung 17: Darstellung der MPM (Maximum Probability Map, Eickhoff et al., 2005) für Areale *T11* (violett) und *T12* (cyan) in einer dreidimensionalen Ansicht übertragen auf das MNI-Standardreferenzgehirn.

A) Aufsicht auf die Schnittfläche der rechten Hemisphäre.

B) Aufsicht auf die Schnittfläche der linken Hemisphäre.

C) Linksseitenansicht auf die Oberfläche. Da *T1* von der Hirnoberfläche aus nicht sichtbar ist, wird hier eine Projektion der Ausdehnung des Areals bis 16 mm unter die Kortexoberfläche dargestellt.

D) Rechtsseitenansicht auf die Oberfläche, Projektion von *T1* bis 16 mm unter die Kortexoberfläche.

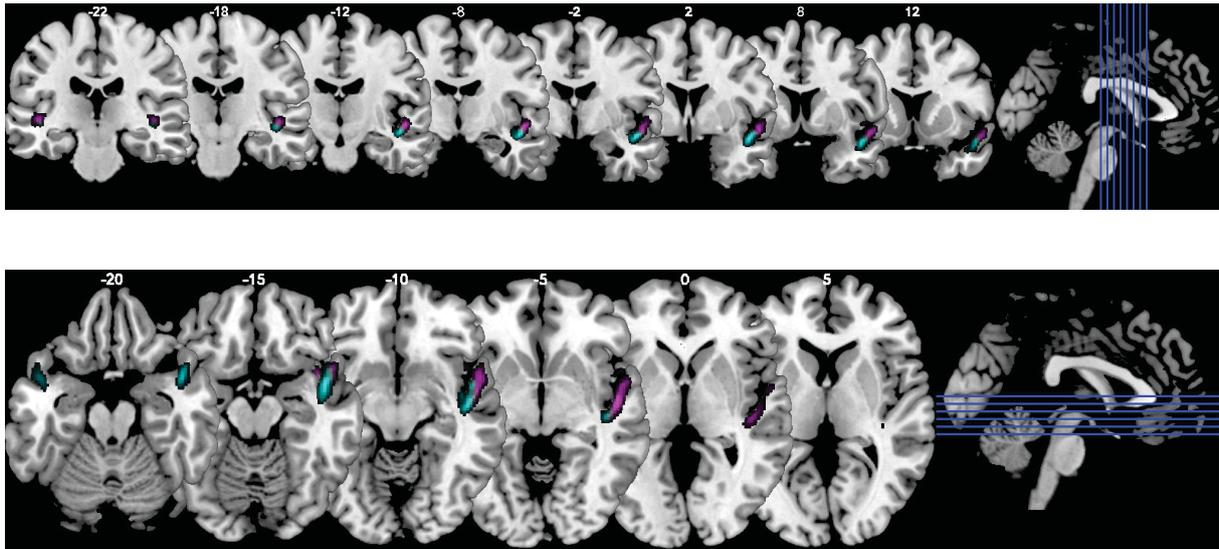


Abbildung 18: MPM für *T11* und *T12* im Verlauf mittels einer axialen und einer horizontalen Schnittserie dargestellt. *T11* = violett, *T12* = cyan

| a-MNI Koordinaten <i>T11</i> | | | | a-MNI Koordinaten <i>T12</i> | | | |
|------------------------------|-------------|------------|-----------|------------------------------|-------------|------------|------------|
| | X | Y | Z | | X | Y | Z |
| links | -58 bis -38 | -22 bis 19 | -24 bis 1 | links | -53 bis -40 | -19 bis 21 | -27 bis -4 |
| rechts | 38 bis 60 | -20 bis 21 | -23 bis 1 | rechts | 40 bis 55 | -17 bis 21 | -29 bis -5 |

Tabelle 2: Koordinaten für *T11* und *T12* im anatomischen MNI - Raum (Amunts et al., 2005).

3.4. Topographie und Makroskopische Landmarken anhand der MPM

Die temporo-insuläre Übergangsregion liegt in der Tiefe der Sylvischen Fissur und bildet die mediale Grenze zum primär auditorischen Cortex mit den Arealen *Tel.1*, *Tel.0*, *Tel.2* in von dorsal nach anterior gehender Richtung (Morosan et al., 2001). *TI* bildet zudem die laterale Grenze zu der Region *Id1* der Inselrinde (Kurth et al., 2010). Die temporo-insuläre Übergangsregion dehnt sich niemals weit genug nach lateral aus, um von außen sichtbar zu sein und ist nur bei aufgeklappter Sylvischer Fissur zu erkennen. Das Dach der Sylvischen Fissur wird durch das parietale und frontale Operculum gebildet. *TI* wird gegen das Operculum immer durch drei insuläre Areale abgegrenzt, von denen sie ausschließlich an das

dysgranuläre Areal *Id1* grenzt. *Id1* legt sich um den posterioren Teil des inferioren circulären Sulcus herum und bedeckt die posteriore temporale Inselrinde.

Makroanatomische Landmarken stellen der inferiore Sulcus circularis insulae in medialer sowie der Sulcus temporalis transversus primus (STP) in lateraler Begrenzung dar. Zytoarchitektonisch zeigte sich jedoch durchgängig ein Überschreiten von *Id1* des Sulcus circularis insulae zu Ungunsten von *TI2* sowie ein laterales Überschreiten des Sulcus temporalis transversus primus (STP) zu Gunsten von *TI1*, sodass die makroanatomischen Grenzen zwar eine gute Landmarke darstellen, sich jedoch nicht zu 100% mit den zytoarchitektonischen Begrenzungen decken. Ebenso stellt das die Inselrinde in der weißen Substanz begleitende Claustrum eine gute Landmarke zur Abgrenzung von *Id1* zu *TI2* dar. Bei teilweise jedoch Überschreiten des Claustrums über die laterale Grenze von *Id1* hinaus bildet jedoch auch diese Landmarke kein sicheres Kriterium zur Abgrenzung von *Id1* zu *TI2*. Nach anterior hin verliert sich die temporo-insuläre Übergangsregion kurz bevor der Temporallappen sein verjüngendes Ende findet. Eine makroanatomische Landmarke zur Abgrenzung konnte an dieser Stelle nicht identifiziert werden. Nach dorsal hin fällt der Beginn der temporo-insulären Übergangsregion nahezu mit dem Beginn der sylvischen Fissur zusammen. So beginnt *TI1* kurz nachdem die Sylvische Fissur die Tiefe des Gehirns erreicht hat.

3.5. Volumendaten

Die Volumenberechnung von *TI1* und *TI2* erfolgte anhand der histologischen Datensätze, indem für jeden mikroskopischen Schnitt, an dem die Fläche von *TI1* und *TI2* eingezeichnet wurde, mithilfe des Cavalieri Prinzips ein umschließendes Volumen berechnet wurde (Amunts et al., 2005). Die Volumina für *TI1* und *TI2* jedes untersuchten Gehirns zeigen Tabelle 3 und das Diagramm 1, die relativen und absoluten Volumina für *TI1* und *TI2* sind in Tabelle 4 und 5 dargestellt.

Es ergaben sich keine interhemisphärischen Unterschiede für *TI1* ($p = 0.27$). Ebenso fanden sich für *TI1* keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede ($p = 0.36$). Für *TI2* ergaben sich ebenfalls weder signifikante interhemisphärische ($p = 0.61$) noch signifikante geschlechtsspezifische Unterschiede ($p = 0.44$)

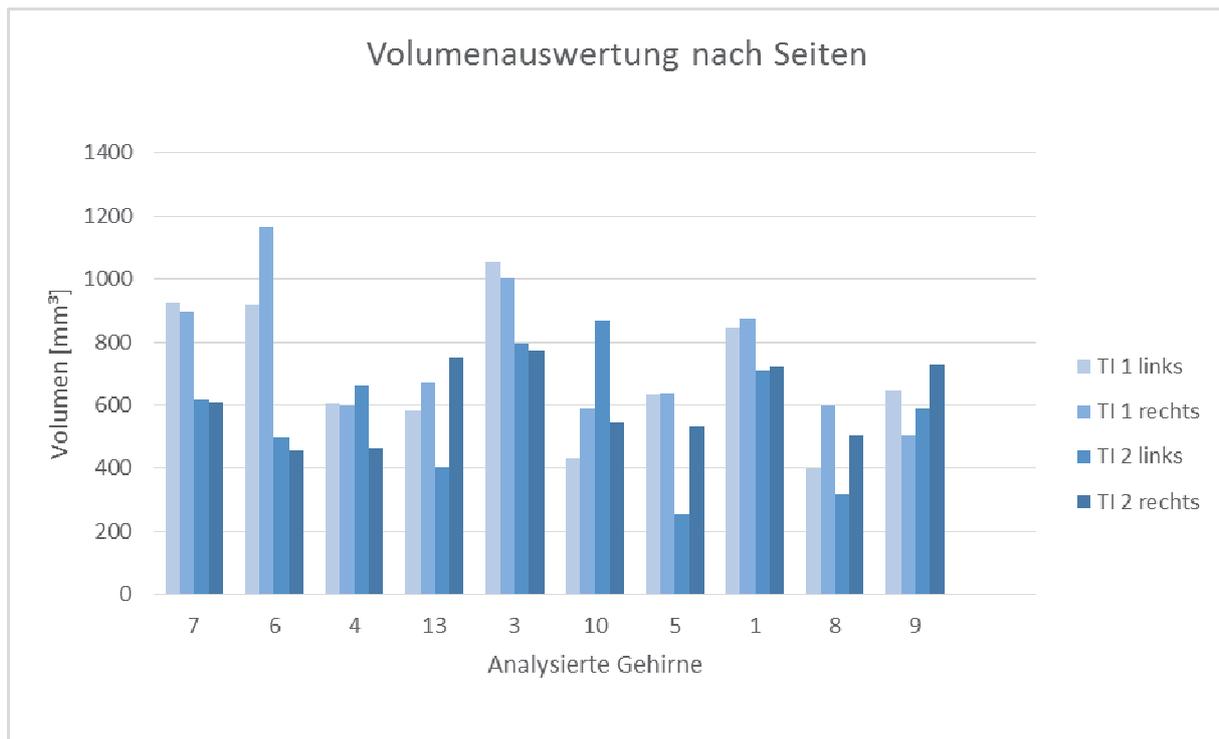


Diagramm 1: Seitengetrennte Volumina für *TI1* und *TI2* basierend auf den in Tabelle 3 dargestellten Volumina.

| Analysierte Gehirne | <i>TI1</i> links [mm³] | <i>TI1</i> rechts [mm³] |
|---------------------|------------------------|-------------------------|
| 7 | 927,71 | 895,63 |
| 6 | 918,41 | 1166,48 |
| 4 | 606,24 | 598,57 |
| 13 | 580,91 | 672,38 |
| 3 | 1055,97 | 1000,83 |
| 10 | 430,41 | 590,06 |
| 5 | 634,48 | 637,52 |
| 1 | 843,63 | 874,52 |
| 8 | 399,98 | 599,04 |
| 9 | 647,18 | 502,98 |
| | <i>TI2</i> links [mm³] | <i>TI2</i> rechts [mm³] |
| 7 | 616,27 | 611,18 |
| 6 | 494,97 | 456,19 |
| 4 | 661,42 | 463,08 |
| 13 | 403,92 | 751,11 |
| 3 | 798,34 | 772,63 |
| 10 | 870,79 | 546,48 |
| 5 | 255,14 | 534,31 |
| 1 | 710,51 | 722,85 |
| 8 | 319,98 | 503,95 |
| 9 | 591,76 | 726,49 |

Tabelle 3: Dargestellt sind die zum Diagramm „Volumenauswertung nach Seiten“ gehörigen Volumenwerte auf zwei Nachkommastellen gerundet.

| Absolutes Volumen je Hemisphäre [mm ³] <i>T11</i> | | | |
|---|----------|----------|--------|
| | Vol. | SD | p |
| männlich | 842,7344 | 212,6248 | 0,0146 |
| weiblich | 615,9798 | 154,6578 | |
| links | 704,4908 | 220,9688 | 0,6151 |
| rechts | 754,2234 | 217,9275 | |

| Relatives Volumen je Hemisphäre [%] <i>T11</i> | | |
|--|--------|--------|
| | Vol. | p |
| männlich | 0,0643 | 0,2042 |
| weiblich | 0,0559 | |
| links | 0,0583 | 0,58 |
| rechts | 0,062 | |

Tabelle. 4: Absolutes und relatives Volumen für *T11*

| Absolutes Volumen je Hemisphäre [mm ³] <i>T12</i> | | | |
|---|----------|----------|--------|
| | Vol. | SD | p |
| männlich | 602,8761 | 143,2277 | 0,749 |
| weiblich | 578,5749 | 190,1666 | |
| links | 571,7436 | 202,473 | 0,6163 |
| rechts | 609,7074 | 123,3271 | |

| Relatives Volumen je Hemisphäre [%] <i>T12</i> | | |
|--|--------|--------|
| | Vol. | p |
| männlich | 0,0476 | 0,4838 |
| weiblich | 0,0531 | |
| links | 0,0488 | 0,7023 |
| rechts | 0,0518 | |

Tabelle 5: Absolutes und relatives Volumen für *T12*

4. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden durch zytoarchitektonische Kartierung mit *T11* und *T12* zwei neue Areale in der temporo-insulären Übergangsregion identifiziert und ihre Lage im dreidimensionalen Standardreferenzraum des MNI dargestellt. Die Identifizierung der beiden Areale erfolgte mit Hilfe eines untersucher-unabhängigen Verfahrens zur Detektion zytoarchitektonischer Arealgrenzen. Es konnte durch eine dreidimensionale Rekonstruktion die genaue Ausdehnung der temporo-insulären Übergangsregion gezeigt sowie Koordinaten im anatomischen MNI-Raum angegeben werden. Darüber hinaus wurde eine Analyse der Arealvolumina durchgeführt. Im Rahmen der zytoarchitektonischen Analyse zeigte sich, dass *T11* und *T12* sich zwar grundsätzlich sowohl von den insulären, als auch von den primär und sekundär auditorischen Nachbararealen unterscheiden, dabei aber *T12* mehr den insulären Arealen und *T11* mehr den sekundär auditorischen Arealen ähnelt.

In der nun folgenden Diskussion sollen die Ergebnisse dieser Arbeit vor dem Hintergrund des bisherigen Wissensstandes erläutert und in diesen eingeordnet werden. Zum Schluss soll ein Ausblick über die klinische und wissenschaftliche Relevanz der vorliegenden Arbeit gegeben werden.

4.1. Einordnung der Befunde in den Kontext vorangegangener Hirnkarten

Brodmann beschrieb in seiner Kartierungsarbeit von 1909 die Area *BA 52*, durch welche die Übergangszone zwischen Inselrinde und Temporalrinde ausgefüllt wird. Den schriftlichen und graphischen Darstellungen zufolge deckt sich seine Area *BA 52* teilweise mit der hier beschriebenen temporo-insulären Übergangsregion. *BA 52* erstreckt sich jedoch deutlich weniger weit nach anterior als dies für *TII* und *TI2* in der vorliegenden Arbeit der Fall war, die Grenze nach dorsal scheint makroskopisch in etwa der hier gefundenen dorsalen Begrenzung von *TI* zu entsprechen. Darüber hinaus wird in Brodmanns Darstellung die mediale und laterale Abgrenzung nicht gezeigt; es wird lediglich beschrieben, dass *BA 52* lateral an *BA 41* und medial an ein granuläres Inselgebiet heran reicht. Dies steht im Widerspruch zu unseren Ergebnissen, in denen *TI* zwar auch an ein Inselgebiet angrenzt, dieses ist jedoch dysgranulär (Kurth et al., 2010). Da *BA 52* laut Brodmann an ein granuläres Inselgebiet heran reicht, könnte diese nach medial hin zusätzlich zu *TI2* auch *Id1* beinhalten, sich also über die Grenzen von *TI* hinaus auf ein insuläres Areal ausdehnen. Es wäre jedoch auch denkbar, dass Brodmann das gleiche Gebiet als granulär bezeichnet hat, das wir heute als dysgranulär bezeichnen – solche Unschärfe ist möglich, da die Übergänge zwischen granulär und dysgranuläre durchaus fließend sind.

Weiter nahm Brodmann keine Unterteilung in mögliche Unterareale der *BA 52* vor, sodass im Bezug darauf keine direkte Vergleichbarkeit mit der temporo-insulären Übergangsregion vorgenommen werden kann. Zusammenfassend kann trotz der beschriebenen Unterschiede aufgrund der sich entsprechenden dorsalen Grenze und der lateralen Angrenzung an *BA 41* bzw. *Te1* von einer partiellen Überschneidung von *BA 52* und *TII/II2* ausgegangen werden. *TII* und *TI2* gehen jedoch vor allem nach anterior hin über *BA 52* hinaus.

Die durch v. Economo und Koskinas im Jahre 1925 beschriebene Area *TG* zeigt in Bezug auf die beschriebene Lokalisation ebenfalls Übereinstimmungen mit *TII* und *TI2*. Auch

zytoarchitektonisch sind diese unverkennbar: So wird sowohl für *TG* als auch für die hier beschriebene temporo-insuläre Übergangsregion eine besonders zellreiche Lamina VI und V beschrieben, in der sich die großen Pyramidenzellen kräftig angefärbt darstellen. Zudem ist beiden Arealen eine gut ausgebildete Lamina III gemeinsam, die sich jedoch im Vergleich zu den infragranulären Schichten relativ zellarm darstellt. Zuletzt zeigt sich als zytoarchitektonische Gemeinsamkeit der temporo-insulären Übergangsregion und *TG* die als „Regenschauerformation“ bezeichnete Organisation in Kolumnen am Übergang zu den primär auditorischen Arealen. Makroskopisch ist den detaillierten Zeichnungen zu entnehmen, dass die laterale Begrenzung von *TG* weiter nach lateral reicht als dies für *TI* bestätigt werden konnte: So dehnt sich *TG* weit genug auf den ersten temporalen Gyrus aus, um bereits bei geschlossener Sylvischer Fissur sichtbar zu werden. Die temporo-insuläre Übergangsregion bleibt unseren Untersuchungen zufolge jedoch bei geschlossener Sylvischer Fissur stets unsichtbar. Weiter scheint sich *TG* nach frontal hin sogar eher auszudehnen, für *TI* zeigten wir genau das Umgekehrte, nämlich eine Verjüngung nach frontal hin. Die dorsale Begrenzung der Area *TG* wird durch die Fissura rhinalis gebildet, *TI* geht jedoch weit über diese Grenze hinaus und reicht damit in das durch v. Economo und Koskinas beschriebene Areal *JBT* hinein. Diese Region wird jedoch im Bezug zu *TG* als deren mediale Begrenzung gesehen. Zusammenfassend deckt sich der am weitesten dorsal und medial gelegene Teil der Area *TG* mit dem am weitesten frontal lateral gelegenen Teil der temporo-insulären Übergangsregion.

In der Untersuchung des Temporallappens durch v. Economo und Horn (1930) wurde ein dorsaler Ausläufer von *TG* beschrieben, der sich zwischen Inselrinde und der ersten Heschl'schen Querwindung befindet und als *TG2* bezeichnet wurde. Nach dessen Auslaufen grenzt das Inselareal *JBT* direkt an das primär auditorische Areal. Verglichen mit der vorliegenden Arbeit entspricht dieser dorsale Ausläufer der temporo-insulären Übergangsregion. Darüber hinaus nahmen v. Economo und Horn eine weitere Unterteilung von *TG2* in ein eher medial gelegenes, zytoarchitektonisch der Inselrinde ähnliches Areal *TG2 β* und ein eher lateral gelegenes, eher der primären Hörrinde ähnliches Areal *TG2 α* vor. Diese decken sich nicht nur bezüglich der Lage, sondern auch bezogen auf die Zytoarchitektur absolut mit den hier beschriebenen Regionen *TI1* entsprechend *TG2 α* und *TI2* entsprechend *TG2 β* .

Die temporo-insuläre Übergangsregion wurde erstmals durch Morosan et al. (2001) als *TI* eingeführt. Die dort aufgeführten zytoarchitektonischen Kriterien zur Abgrenzung der primär

auditorischen Areale stimmen mit den in der vorliegenden Arbeit verwendeten Kriterien überein. *TI1* und *TI2* zeichnen sich vor allem durch die dicht besetzten infragranulären Laminae V und VI aus. Es wurden jedoch die genauen Nachbarschaftsbeziehungen zu *TI* und vor allem die exakte Ausdehnung nach dorsal und frontal von *TI* nicht näher untersucht – das war Ziel der vorliegenden Arbeit. Die Lage der Unterareale der primären Hörrinde, die die Nachbarschaft zu *TI1* bilden, variieren je nach Schnitthöhe: So war in der vorliegenden Arbeit konstant eine Nachbarschaft zu *Te 1.2.*, *Te 1.0* und *Te 1.1* in von anterior nach dorsal gehender Richtung festgestellt worden. Dabei dehnte sich *TI1* in 6 der 10 untersuchten Gehirne (davon jeweils drei weibliche und drei männliche Gehirne) weit genug nach anterior aus, um zusätzlich noch an *Te 3* zu grenzen. Dies könnte für eine erhöhte interindividuelle Variabilität der anterioren Ausdehnung von *TI1* sprechen. Ein Zusammenhang mit dem Geschlecht konnte bei gleicher Geschlechterverteilung der sechs Gehirne nicht festgestellt werden, jedoch ist eine genauere Aussage bei kleiner Stichprobe nicht zu treffen.

Nach medial grenzte *TI2* immer an das insuläre Areal *Id1*, das durch Kurth et al. (2010) kartiert wurde. *Id1* bildet dabei ein dysgranuläres Inselareal und liegt dem posterioren Teil des Sulcus circularis insulae an. *Id1* bedeckt somit die posteriore temporale Inselrinde. Es unterscheidet sich zytoarchitektonisch von *TI2* vor allem durch eine in *TI2* dichter gepackte und mit größeren Pyramidenzellen ausgestattete Lamina III. Zusätzlich nehmen die infragranulären Schichten in *TI2* im Vergleich zu *Id1* abermals zu. Die durch Kurth et al. gefundene konstante Ausdehnung von *Id1* über den circulären Sulcus hinaus stimmt mit den hier gefundenen Ergebnissen überein. Dass *Id1* niemals an die Areale der primären Hörrinde heran reicht, ist der stets zu verzeichnenden Nachbarschaft zu der temporo-insulären Übergangsregion geschuldet und konnte ebenfalls in der hier vorliegenden Arbeit bestätigt werden.

In der myeloarchitektonischen Gliederung des Temporallappens hat Hopf (1954) eine parainsulär gelegene Region *tpari* beschrieben. In der Einleitung war eine mögliche Korrelation mit der temporo-insulären Übergangsregion vermutet worden. Dies kann anhand der Abbildungen von Hopf et al. nicht uneingeschränkt bestätigt werden, da sich zumindest die Subregion *tpari.m* bis direkt an den Sulcus circularis insulae ausdehnt, was für *TI* abgesehen von seinem kleinen, am weitesten dorsal gelegen Anteil niemals zutrifft. *TI* wird nahezu immer durch das insuläre Areal *Id1* nach Kurth et al. (2010) vom Sulcus circularis insulae abgegrenzt, womit *tpari.m* einem insulären Areal entsprechen würde. Die Subregionen

tpari.im und *tpari.l* korrelieren den Abbildungen zufolge jedoch gut mit *TI2*. Lateral an *tpari* angrenzend wurde eine Regio temporalis separans medialis (*tsep.m*) beschrieben, die sich nochmal in eine medial gelegene (*tsep.m.i*) und eine lateral gelegene (*tsep.m.e*) Subregion aufteilt. Ein Zusammenfallen dieser beiden Subregionen mit *TI1* ist den Abbildungen zufolge wahrscheinlich. Auffallend ist hier jedoch auch, dass die lateral gelegene Subregion von *tsep.m*, nämlich *tsep.m.e*, den Sulcus temporalis transversus primus nicht überschreitet. *TI1* hingegen überschreitet diesen jedoch zunehmend in von dorsal nach frontal gehender Richtung und geht somit über *tsep.m.e* hinaus. Zusammenfassend finden sich nach Hopf vier mit *TI* korrelierende Areale, von denen *tsep.m.e* und *tsep.m.i* dem Areal *TI1* und *tpari.l* und *tpari.im* dem Areal *TI2* entsprechen. Die Grenze zwischen *TI1* und *TI2* korreliert gut mit der Grenze zwischen *tsep.m.i* und *tpari.l*. Eine Unterteilung von *TI1* und *TI2* in jeweils zwei weitere Subregionen wie bei Hopf konnte in dieser Arbeit zytoarchitektonisch nicht bestätigt werden.

Die temporo-insuläre Übergangsregion stimmt mit dem auditorischen Areal *ProA* nach Galaburda und Sanides 1980 überein. Als zytoarchitektonische Kriterien zur Abgrenzung gegenüber den Nachbararealen wurde für *ProA*, ebenso wie für die temporo-insuläre Übergangsregion, eine zunehmende Dichte der infragranulären Schichten sowie eine abnehmende Zellpackungsdichte der Lamina III postuliert. Vergleicht man die Abbildungen, korreliert die medial teilweise bis an den Sulcus circularis insulae reichende Area *ProA* gut mit *TI2*. In den abgebildeten frontalen Schnittserien fällt weiter auf, dass die lateral an *ProA* angrenzende Region *PaAr* dabei teilweise *TI1* entsprechen könnte. Hier wird jedoch durch Galaburda und Sanides eine nochmalige Unterteilung in die weiter dorsal gelegene Region *PaAc/d* und die weiter anterior liegende Region *PaAr*, beide an *ProA* angrenzend, vorgenommen. Eine solche weitere Unterteilung konnte für *TI1* in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden. Zudem reichen *PaAr* und *PaAc/d* deutlich weiter nach lateral als dies für *TI1* gezeigt werden konnte, womit diese beiden eher einem der primär auditorischen Areale entsprechen. Zytoarchitektonisch wird für *PaAr* eine weniger dichte Lamina V als für *ProA* beschrieben, was die Annahme der Zugehörigkeit eher zu den primär auditorischen Arealen unterstützt. *ProA* geht den Bild- und Textbeschreibungen zufolge nach anterior hin in das dem Sulcus circularis insulae anliegende, parainsuläre Areal *PaI* über, das sich durch eine deutlichere Lamina IV und eine Zelldichtezunahme in Lamina III auszeichnet. Anhand unserer Untersuchungen ist anzunehmen, dass *PaI* zumindest teilweise dem Areal *TI2* entspricht.

Die oben beschriebene Area *ProA* wurde nicht nur durch Galaburda und Sanides beim Menschen, sondern auch beim Makaken (*Macaca*) gefunden und den auditorischen Arealen zugeordnet. *ProA* wird auch beim Affen nach anterior hin von der Area *Pal* abgelöst. Zusammenfassend kann für *ProA* auch beim Affen von einer Korrelation mit der hier beschriebenen temporo-insulären Übergangsregion ausgegangen werden, die temporo-insuläre Übergangsregion dehnt sich jedoch weiter als *ProA* nach anterior aus und überschneidet sich so mit *Pal*. Das Areal *Pal* wird beim Menschen nach Fullerton und Pandya (2007) nochmals in eine mediale Region *Pal_m* und eine lateral Region *Pal_l* unterteilt. Auch im Hinblick auf die zugrunde gelegten zytoarchitektonischen Kriterien fällt eine große Übereinstimmung zu *TI* mit seiner Unterteilung in *TI₁* und *TI₂* auf, wobei *TI₁* *Pal_l* und *TI₂* *Pal_m* entspricht: Es wird für *Pal_m* eine inhomogene Verteilung der Pyramidenzellen in der Lamina III beschrieben, während sich die Pyramidenzellen der Lamina III in *Pal_l* eher auf die Lamina IIIc konzentrieren. Dies entspricht absolut den Ergebnissen unserer Untersuchung für den Grenzübergang zwischen *TI₁* und *TI₂*. Eine weitere deutliche Übereinstimmung ist, dass *Pal* nicht direkt dem Sulcus circularis insulae anliegt, sondern durch das Areal *ProI* von diesem getrennt wird. Leider konnte beim Affen keine Unterteilung der Area *Pal* und der Area *ProA* (die ja dem dorsalen Teil von *TI* beim Menschen entsprechen würde) in einen möglicherweise lateralen und medialen Teil gefunden werden. Sicher ist, dass *TI* nach anterior über *ProA* und nach dorsal über *Pal* hinausgeht. Sicher ist weiter, dass *Pal* insbesondere durch die Unterteilung in einen medialen und einen lateralen Teil mit in hohem Maße übereinstimmenden zytoarchitektonischen Abgrenzungskriterien sehr gut mit *TI* in der vorliegenden Arbeit korreliert. Da *Pal* auch beim Affen identifiziert wurde, ist von einer zu *TI* homologen Struktur im Affengehirn auszugehen. Somit könnten für die Untersuchung von Struktur/Funktionsbeziehungen und Konnektivität auch vergleichend anatomische Untersuchungen heran gezogen werden.

In Bezug auf die Konnektivitätsstudie von Kaas und Hackett 1998 an Makaken entspricht die temporo-insuläre Übergangsregion den medialen „belt“ Arealen, wird also den sekundär auditorischen Arealen zugeordnet. Bei den drei hintereinander an den Sulcus circularis insulae angrenzenden Arealen *RM*, *RTM* und *CM* könnte sich die temporo-insuläre Übergangsregion mit *RM* und *RTM* decken, wobei die Area *CM* verglichen mit den Abbildungen etwas zu weit nach dorsal reicht, um mit *TI* übereinstimmen zu können. *RM* hingegen korreliert gut mit *TI*. Das Areal *RM* projiziert nach einer Tracerinjektionsstudie durch De La Mothe et al. (2006) an Weißbüschelaffen (*Callithrix jacchus*) sowohl zu den anterioren als auch zu den dorsalen

„parabelt“ Arealen und nimmt damit eine Sonderstellung in der Organisation des auditorischen Systems ein. Die lateral gelegenen „belt“ Areale folgen alle dem Prinzip einer gleichgerichteten Projektion: So projizieren die anterioren lateralen „belt“ Areale zu den anterioren „parabelt“ Arealen und verarbeiten nicht-räumliche Informationen (analog zum ventralen „what“-stream des visuellen Kortex). Die dorsalen lateralen „belt“ Areale projizieren auch zu den dorsalen „parabelt“ Arealen und verarbeiten bevorzugt räumliche Informationen (analog zum dorsalen „where“ Stream des visuellen Systems). Einzig *RM* hält sich nicht an oben beschriebenes Organisationsprinzip und projiziert sowohl in die ventralen als auch in die dorsalen „parabelt“ Regionen. Eine Übereinstimmung der temporo-insulären Übergangsregion mit *RM* wäre also insoweit interessant, als dass *RM* bezüglich seiner Projektionen aus dem allgemeinen Organisationsprinzip herauszufallen scheint und damit im auditorischen Kortex insgesamt eine Sonderstellung einnimmt.

4.2. Räumliche Lokalisation der temporo-insulären Übergangsregion

In Bezug auf die Nachbarareale der temporo-insulären Übergangsregion liegt diese lateral der Inselrinde, medial der primär auditorischen Areale, anterior des retroinsulären Kortex und verliert sich nach frontal kurz bevor der Temporallappen sein Ende findet. Makroskopische und zytoarchitektonische Grenzen fallen in der Abgrenzung von *TI* zu den Nachbararealen nie vollständig zusammen. So ist bezogen auf das Sulcuspatter augenscheinlich, dass die temporo-insuläre Übergangsregion nie exakt an den Sulcus circularis insulae heran reicht, sondern immer durch den lateralsten Teil von *Id1* von diesem abgegrenzt wird. Dies deckt sich mit den Ergebnissen der Arbeit von Kurth et al. (2010). *TI1* und *TI2* werden in ihren jeweils dorsalsten Anteilen meist knapp medial des Sulcus temporalis transversus primus voneinander abgegrenzt. Je weiter man die Grenze jedoch in anteriorer Richtung verfolgt, desto weiter verschiebt sie sich nach medial von dem Sulcus temporalis transversus primus weg. Dies geschieht demnach in Bezug auf die Ausdehnung zu Ungunsten von *TI2*, sodass *TI1* nach anterior hin in Relation zu *TI2* an Größe gewinnt. In dem am weitesten dorsal gelegenen Teil nimmt *TI2* noch verhältnismäßig mehr Platz auf dem superioren temporale Gyrus ein als *TI1*. Dies hat jedoch kaum Effekt auf die Volumina von *TI1* und *TI2*. So ist sowohl im Vergleich der absoluten Werte als auch der Volumenwerte in Relation zum Gesamthirnvolumen *TI1* größer als *TI2*, es wird jedoch keine Signifikanz erreicht. Bezüglich

interhemisphärischer Unterschiede lässt sich festhalten, dass sowohl *TI1* als auch *TI2* rechts größer zu sein scheinen als links, dieser Effekt war jedoch im Permutationstest in Relation zum gesamten Volumen der Hemisphären nicht signifikant. Darüber hinaus zeigten sich für beide Areale keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede.

Zur genauen Lokalisation und zur Verwendung der anatomischen Daten im MNI-Koordinatenraum wurde eine nicht überlappende MPM erstellt, in der für jedes Voxel die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer bestimmten Gehirnregion errechnet wurde. Die MPM baut auf den Wahrscheinlichkeitskarten auf, in denen *TI* gemittelt über alle 10 untersuchten Gehirne dargestellt wurde. Die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen von *TI* wurde dabei mit 100% (d.h. *TI* fand sich an dieser Stelle in alle 10 Gehirnen) bis 10% (d.h. *TI* fand sich an dieser Stelle bei einem der 10 Gehirne) angegeben. Dabei konnte für *TI1* und *TI2* nur ein vergleichsweise geringer Überlappingsgrad festgestellt werden, was als eine hohe individuelle Variabilität der Lage interpretiert werden kann. Bedacht werden muss hierbei jedoch, dass die temporo-insuläre Übergangsregion schon allein aufgrund ihrer geringen Größe eine geringere Überlappungswahrscheinlichkeit besitzt als dies für größere Areale der Fall wäre. Diese Daten müssen daher mit Vorsicht interpretiert werden, zumal sich sowohl *TI1* als auch *TI2* in ihrer Lagebeziehung zu den Sulci konstant an allen zehn Gehirnen nachweisen ließen. So lag die Grenze zwischen den Unterarealen von *Te* und *TI1* stets etwas lateral vom Sulcus transversus temporalis primus und dehnte sich in anteriorer Richtung in allen zehn Gehirnen zu Gunsten von *TI1* etwas nach lateral aus. Die Grenze zwischen *TI2* und *Id1* verlief stets etwas lateral des Sulcus circularis insulae um sich weiter in anteriorer Richtung zu Ungunsten von *TI2* nach lateral auszudehnen. Somit zeigte sich keine erhöhte interindividuelle Variabilität der Lage von *TI1* und *TI2* in Bezug auf das Sulcustermin.

Bezüglich des relativen Volumens von *TI1* und *TI2* in Bezug auf das Gesamthirnvolumen zeigte sich keine erhöhte interindividuelle Variabilität (Standardabweichung für *TI1*: 22%, Standardabweichung für *TI2*: 28%).

4.3. Funktionelle Einordnung der *TI*-Areale

Um die temporo-insuläre Übergangsregion in das Hörsystem einzugliedern, bedarf es zum einen eines zytoarchitektonischen Vergleiches und zum anderen eines Vergleiches mit funktionellen Studien, um von der Funktion auf die Rolle im Hörsystem des Menschen Rückschlüsse zu ziehen.

Zytoarchitektonisch zeigte sich, dass *III* mehr den sekundär auditorischen Arealen gleicht, während *II2* mehr Gemeinsamkeiten mit den insulären Arealen aufweist. Die Ähnlichkeit von *II2* zu den Inselarealen sowie die Ähnlichkeit von *III* zu den sekundär auditorischen Arealen übertrifft dabei sogar die Ähnlichkeit von *III* und *II2* untereinander. Dies legt nahe, dass *III* den sekundär auditorischen Arealen zugeordnet und *II2* den insulären Arealen zugeordnet werden könnte und es somit gar keine wirkliche Übergangsregion gebe. Diese würde sich dann an der Grenze von *III* zu *II2* finden lassen. Es handelt sich also bei *TI* um ein Areal, das sich in zwei Regionen aufteilen lässt, die mit ihren jeweiligen Nachbarn mehr Gemeinsamkeiten teilen als untereinander. Wir werteten *TI* dennoch als eigenständiges Areal, da die zytoarchitektonischen Unterschiede von *TI* zu den jeweiligen Nachbar-Arealen (*Te* und *Id1*) so augenscheinlich sind, dass es schwer fällt, diese zu ihren jeweiligen Nachbarn zu gruppieren. Dies deckt sich mit der Clusteranalyse durch Morosan et al. (2001) in der *TI* sich als eigenständiges Areal zu deutlich von den primär auditorischen Arealen abhebt und daher nicht als der primären Hörrinde zugehörig betrachtet werden kann, an die sie jedoch unmittelbar angrenzt. *TI* muss somit insgesamt als eigenständige Region gelten.

In funktionellen Studien wird die Sonderstellung der temporo-insulären Übergangsregion im Hörsystem ebenfalls abgebildet. Diese wird im Rahmen solcher Studien meist als Planum polare (PP) bezeichnet. Bisher war ein direkter Vergleich zytoarchitektonischer Daten mit funktionellen Studien über die temporo-insuläre Übergangsregion nicht möglich, da bis dato vorliegende zytoarchitektonische Karten nur zweidimensional abgebildet waren. Zudem werden Aktivierungen im Rahmen funktioneller Studien meist in Talairach-Koordinaten angegeben, die temporo-insuläre Übergangsregion wurde bisher jedoch nicht in einem Koordinatensystem definiert. Demnach blieb bislang unklar, ob die in funktionellen Studien als Planum polare bezeichnete Region mit *TI* übereinstimmt. Durch die in der vorliegenden Arbeit in den dreidimensionalen Raum und in das MNI-Koordinatensystem übertragenen Lokalisationsdaten der temporo-insulären Übergangsregion ist nun ein Vergleich mit

Aktivierungen in funktionell bildgebenden Studien möglich und wird im Folgenden dargestellt:

Eine Beteiligung der temporo-insulären Übergangsregion bei der Koordination der Mundbewegungen beim Sprechen und bei der Planung von Artikulation konnte in einer klinischen Studie mit 25 Patienten mit Sprechapraxie nicht bestätigt werden (Dronkers et al., 1996). Die Talairach-Koordinaten überschneiden sich hier nicht mit den MNI-Koordinaten von *TI*. Somit kann von einer Läsion in *TI* nicht auf das konsequente Vorliegen einer Sprechapraxie geschlossen werden. Eine Beteiligung von *TI* an der Planung des Sprechens erscheint daher ebenfalls unwahrscheinlich. Bei der gesungenen Sprache wiederum scheint *TI* eine weit größere Bedeutung zuzukommen, da sich die angegebenen Koordinaten hier überschneiden (Jeffries et al., 2003; Callan et al., 2006). Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass *TI* bei Läsionen, die nur das Sprechen und nicht das Singen betreffen, möglicherweise ausgespart blieb.

Die für *TI* angegebenen MNI-Koordinaten stimmen mit den Aktivierungen bei der Verarbeitung von sprachlich verständlichen Lauten sowie der Prosodie der Sprache in der Studie durch Scott et al. (2000) überein. Die Region, in der die Aktivierungen lokalisiert wurde, wurde jedoch nicht als Planum polare, sondern lediglich als Region anterior des Heschl-Gyrus bezeichnet. Durch unsere Arbeit ist es möglich, trotz der weiterhin uneinheitlichen Nomenklatur zu definieren, dass die Aktivierungen in der temporo-insulären Übergangsregion detektiert wurden. Jeffries et al. (2003) zeigten ein Gehirnareal auf, welches beim Singen aktiviert wurde. Die Aktivierungen dort wurden der Brodmann Area 22 zugeschrieben, verglichen mit den angegebenen Talairach-Koordinaten ($x=48, y=-6, z=0$) überschneidet es sich jedoch mit der temporo-insulären Übergangsregion. Dies ist insbesondere interessant, als dass *BA 22* allgemein der Wernicke Region zugeordnet wird, die gemäß dem Wernicke-Lichtheim-Modell der Sprache eine zentrale Rolle im Sprachverständnis einnimmt. Brown et al. (2004) postulierten eine Melodieverarbeitung höherer Ordnung im Planum polare, das nach Vergleich der MNI-Koordinaten vollständig mit *TI* zur Deckung kommt. Legt man unsere Daten der Studie nach Callan et al. (2006) über die Verarbeitung von Sprache und Gesang zu Grunde zeigt sich, dass das Planum polare wie es in der genannten Studie aktiviert wurde, nur einen kleinen Anteil, nämlich den am weitesten anterior gelegenen Teil, der temporo-insulären Übergangsregion darstellt. Es kann also angenommen werden, dass im anterioren Teil der temporo-insulären Übergangsregion die

Verarbeitung von Sprache und Gesang erfolgt. Die für die Aktivierung im Planum polare angegebenen MNI-Koordinaten ($x = -50, y = 10, z = -4$) gehen vollständig in *T1* auf (Abb. 19).

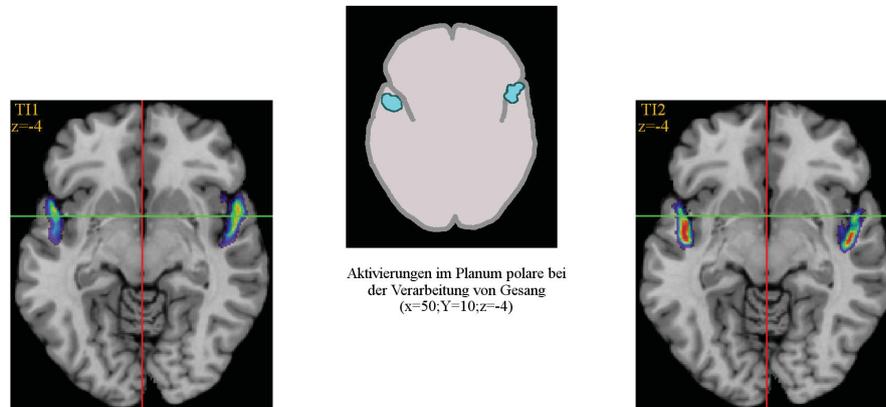


Abbildung 19: Aktivierungen des Planum polare nach Callan et al. (2006) verglichen mit den Wahrscheinlichkeitskarten für *T11* und *T12*.

In der temporo-insulären Übergangsregion wurde nach Hasson et al. (2007) eine abstrakte Wahrnehmung von Sprache jenseits akustischer und visueller Informationen vermutet. Es werden in dieser Studie jedoch keine Koordinaten zu den jeweiligen Aktivierungen angegeben, sodass offen bleibt, ob die temporo-insuläre Übergangsregion in diesen komplexen Verarbeitungsvorgang involviert ist. Die graphische Darstellung des Planum polare, in der die abstrakte Wahrnehmung von Sprache lokalisiert wurde, legt jedoch eine Korrelation des Planum polare mit *T12* nahe (Abb. 20).

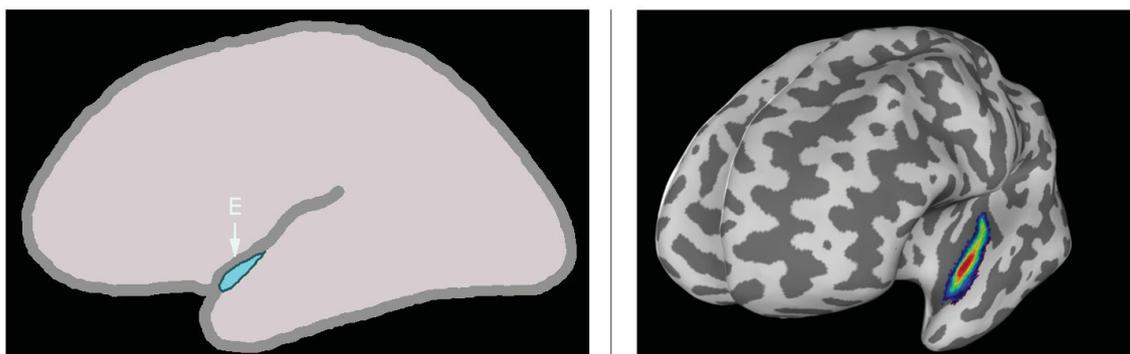


Abbildung 20: Linkes Bild: Darstellung der untersuchten Hirnregionen nach Hasson et al. (2007). Rechtes Bild: Wahrscheinlichkeitskarte für *T12*. Anhand der Abbildungen erscheint eine Überschneidung von der als Planum polare bezeichneten Region (E) mit *T12* wahrscheinlich.

In einer Studie aus dem Jahre 2011 durch Diederer wurden Aktivierungen bei akustischen Halluzinationen sichtbar gemacht. Bezüglich der Aktivierungen legte man sich nicht fest, ob diese nun dem superioren temporalen Gyrus, dem superioren temporalen Pol oder der Inselrinde zugeordnet werden müssen. Beim Vergleich der MNI-Koordinaten ($x=-52$, $y=8$, $z=4$ linkshemisphärisch und $x=56$, $y=12$ und $z=-4$ rechtshemisphärisch) decken diese sich in der rechten Hemisphäre mit *TI*. Somit kann angenommen werden, dass die rechtshemisphärische temporo-insuläre Übergangsregion eine Rolle bei der Wahrnehmung akustischer Halluzinationen spielt. Angulo-Perkins et al. fanden im Planum polare eine Region, die zwar auf sprachliche Stimuli Aktivierungen zeigte, jedoch deutlicher als andere sprachverarbeitenden Regionen durch Musik aktiviert werden konnte (Angulo-Perkins et al., 2014). Die besonders durch Musik aktivierte Region wurde mit den MNI-Koordinaten $x=50$, $y=-2$, $z=-8$ rechts- und mit $x=-48$, $y=-4$, $z=-8$ linkshemisphärisch angegeben. Die angegebenen Koordinaten decken sich vollständig mit der temporo-insulären Übergangsregion (Abb. 21). Die Autoren bezeichnen diese Region als den unter Planum polare bekannten anterioren Anteil der *BA22* und den posterioren Anteil von *BA38*. Hervorzuheben ist hier auch, dass die mit Musik verbrachten Stunden pro Woche positiv mit der Aktivierung im linken, nicht jedoch im rechten Planum polare korrelierte.

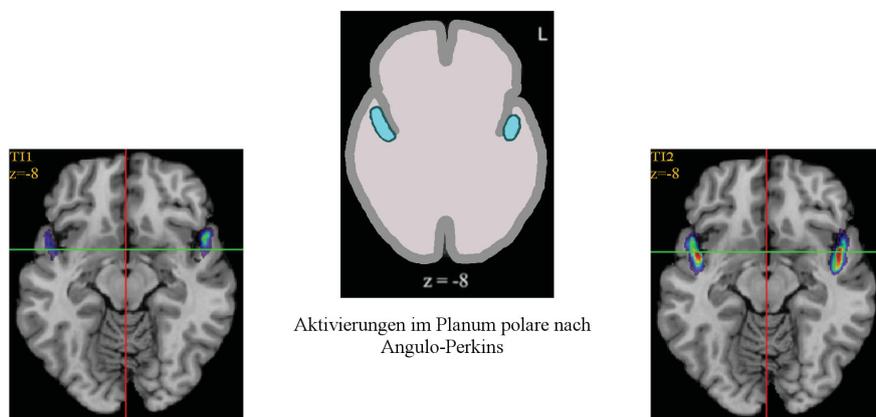


Abbildung 21: Aktivierungen beim Singen nach der Studien von Angulo-Perkins et al., 2014 (Mitte) verglichen mit den Wahrscheinlichkeitskarten von *T11* und *T12*. In der mittigen Abbildung sind die Aktivierungen bei der Musikverarbeitung nach Subtraktion der Aktivierungen bei Sprache dargestellt.

Zusammenfassend ist die temporo-insuläre Übergangsregion nach Vergleich der Koordinaten von *TI* mit Aktivierungen in funktionellen Studien stark in melodie- und sprachverarbeitende Prozesse eingebunden, sie zeigt ebenfalls Aktivierungen bei der Verarbeitung der Prosodie

und der Syntax der menschlichen Sprache, beim Singen sowie in der Verarbeitung von Musik. Gleichwohl sie auch in der Sprachverarbeitung Aktivierungen zeigt, scheint ihr Fokus auf der Verarbeitung von Melodien und Musik zu liegen, da sich hier die Koordinaten deutlicher überschneiden. Insgesamt nimmt die temporo-insuläre Übergangsregion eine zentrale Rolle in der akustischen Kommunikation des Menschen ein, sei es nun über das gesprochene oder das gesungene Wort. Der Vergleich mit Studien an verschiedenen Primaten hat dargelegt, dass mit *TI* korrelierende Regionen bei unserem nächsten Verwandten ebenfalls eine zentrale Funktion in der Kommunikation über die Verarbeitung spezies-spezifischer Laute übernehmen.

Die temporo-insuläre Übergangsregion scheint daher im weitesten Sinne nicht mensch- und sprachspezifisch sondern kommunikationsspezifisch in sozialen Gefügen sowohl beim Tier als auch beim Menschen zu sein.

5. Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit war die zytoarchitektonische Kartierung der temporo-insulären Übergangsregion sowie die Übertragung ihrer Lokalisation in den MNI-Koordinatenraum. Dies wurde durch die Anwendung eines untersucher-unabhängigen Verfahrens ermöglicht, sodass sich die Lokalisation von *TI* nun exakt definieren lässt. Mit *TI* wurde eine eigenständige neue Hirnregion identifiziert, die sich in zwei Areale unterteilen lässt: *TI1* und *TI2*. Eine Einordnung in das Hörsystem zeigt, dass zytoarchitektonisch *TI1* eher den auditorischen Arealen und *TI2* eher den insulären Arealen ähnelt. Anhand der zytoarchitektonischen Kartierung wurde eine Einordnung in bisher bekannte Hirnregionen vorgenommen, von denen der dorsale Ausläufer von *TG* nach v. Economo und Horn (1930) und die Region *PaI* nach Fullerton und Pandya (2007) der Region *TI* am besten entsprechen. Beide Regionen wurden wie *TI* in ein laterales und ein mediales Unterareal unterteilt. Beim Affen findet *TI* zytoarchitektonische Übereinstimmungen mit *PaI* und *ProA* nach Fullerton und Pandya (2007), sodass eine mit der menschlichen Region *TI* korrelierende Region beim Affen hochwahrscheinlich ist.

Durch die dreidimensionale Darstellung und Angabe der Koordinaten für *TI* wurde deren Funktion vor dem Hintergrund bisher bekannter funktionell bildgebender Studien beleuchtet. Es ließen sich eine Vielzahl der in *TI* ablaufenden Prozesse erkennen. So ist diese an sprachverarbeitenden Prozessen beteiligt, zeichnet sich darüber hinaus innerhalb des sprachverarbeitenden Systems jedoch durch eine Spezialisierung auf Melodie- und Musikverarbeitung aus. Sie nimmt somit trotz ihrer geringen Größe eine zentrale Rolle in der menschlichen Kommunikation ein. Wir hoffen, dass die vorliegende Arbeit in Zukunft weitere funktionell bildgebende Studien anregen kann, um die in ihr ablaufenden Verarbeitungsprozesse noch besser verstehen zu können. Es kann darüber hinaus von einer hohen klinischen Relevanz der vorliegenden Arbeit im Hinblick auf neurochirurgische Verfahren ausgegangen werden. Denn nur eine Gehirnregion, deren Funktion und genaue Ausdehnung man kennt, kann man z.B. bei der Tumorsektion in ihrer Erhaltungswürdigkeit einschätzen sowie die Erhaltung bei bekannter Lokalisation praktisch umsetzen.

6. Abkürzungsverzeichnis

| | |
|------|--|
| BA | Brodmann Area |
| Cis | Sulcus circularis insulae |
| Ec | Capsula interna |
| fMRT | Funktionelle Magnetresonanztomographie |
| HG | Heschl-Gyrus |
| HS | Heschl-Sulcus |
| Id1 | Laterales Inselareal |
| L | lateral |
| M | medial |
| PAC | Primär auditorischer Kortex |
| PP | Planum polare |
| ROI | Region of interest |
| SC | Sulcus circularis insulae |
| SF | Sylvische Fissur |
| STG | Gyrus temporalis superior |
| STP | Sulcus temporalis transversus primus |
| STP | Supratemporales Planum |
| Te | Nomenklatur für die primär und sekundär auditorischen Areale |
| TI | Temporo-insuläre Übergangsregion |

7. Literaturverzeichnis

- Adolphs, R. 2002. Trust in the brain. *Nature Neurosci.* 5 (3), 192-193.
- Amunts, K., Schleicher, A., Bürgel, U., Mohlberg, H., Uylings, H.B.M., Zilles, K. 1999. Broca's region revisited: cytoarchitecture and intersubject variability. *J. Comp. Neurol.* 412 (2), 319-341.
- Amunts, K., Kedo, O., Kindler, M., Pieperhoff, P., Mohlberg, H., Shah, N. J., Habel, U., Schneider, F., und Zilles, K. 2005. Cytoarchitectonic mapping of the human amygdala, hippocampal region and entorhinal cortex: intersubject variability and probability maps. *Anat. Embryol. (Berl)* 210 (5-6), 343-352.
- Amunts, K., Lenzen, M., Friederici, A.D., Schleicher, A., Morosan, P., Palomero-Gallagher, N., Zilles, K., 2010. Broca's region: novel organizational principles and multiple receptor mapping. *PLoS Biol.* 8 (9), e1000489.
- Angulo-Perkins, A., Aubé, W., Peretz, I., Barrios, F.A., Armony, J.L., Concha, L., 2014: Music listening engages specific cortical regions within the temporal lobes: differences between musicians and non-musicians. *Cortex* 59, 126–137.
- Bailey, P., Bonin, G. v., 1951: The isocortex of man. *Univ. of Illinois Press, Urbana.*
- Barrett, D.J.K., Hall, D.A., 2006: Response preferences for "what" and "where" in human non-primary auditory cortex. *NeuroImage* 32 (2), 968–977.
- Ben-Shachar, M., Hendlar, T., Kahn, I., Ben-Bashat, D., Grodzinsky, Y., 2001. Grammatical transformations activate the language regions — an fMRI study. *NeuroImage* 13 (6), 505-505.
- Bludau S., Eickhoff S.B., Mohlberg H., Caspers S., Laird A.R., Fox P.T., Schleicher A., Zilles K., Amunts K., 2014. Cytoarchitecture, probability maps and functions of the human frontal pole. *NeuroImage* 93 (2), 260–275.
- Bookheimer, S., 2002. Functional MRI of language. New approaches to understanding the cortical organization of semantic processing. *Annu. Rev. Neurosci.* 25 (1), 151–188.
- Brodmann, K., 1909. Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues. *Verlag von Johann Ambrosius Barth, Leipzig.*
- Brown, S., Martinez, M.J., Parsons L.M., 2004. Passive music listening spontaneously engages limbic and paralimbic systems. *Neuroreport* 15 (13), 2033–2037.
- Burton, H., Jones, E.G., 1976. The posterior thalamic region and its cortical projection in new world and old world monkeys. *J. Comp. Neurol.* 168 (2), 249-301.
- Callan, D.E., Tsytarev, V., Hanakawa, T.; Callan, A.M., Katsuhara, M., Fukuyama, H., Turner, R., 2006. Song and speech: brain regions involved with perception and covert production. *NeuroImage* 31 (3), 1327–1342.
- Caplan, D., Alpert, N., Waters, G., Olivieri, A., 2000. Activation of Broca's area by syntactic processing under conditions of concurrent articulation. *Human Brain Mapping* 9 (2), 65–71.
- Catani, M., Jones, D.K., Ffytche, D. H., 2005. Perisylvian language networks of the human brain. *Ann. Neurol.* 57 (1), 8–16.
- Catani, M., Mesulam, M., 2008. The arcuate fasciculus and the disconnection theme in language and aphasia: history and current state. *Cortex* 44 (8), 953–961.
- Charcot, J.M.; Hurd, E.P., 1888. Clinical lectures on certain diseases of the nervous system. *Detroit, Mich: Davis (Physicians' leisure library, series 3).*
- Collins, D.L., Neelin, P., Peters, T.M., Evans, A.C., 1994. Automatic 3D intersubject registration of MR volumetric data in standardized Talairach space. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 18 (2), 192-205.
- Craig, A.D., 2009. How do you feel — now? The anterior insula and human awareness. *Nat. Rev. Neurosci.* 10 (1), 59–70.
- Craig, A.D., 2010. Once an island, now the focus of attention. *Brain Struct. Funct.* 214 (5-6), 395–396.

- De La Mothe, L., Blumell, S., Kajikawa, Y., Hackett, T.A., 2006. Connections of auditory medial belt cortex in marmoset monkeys. *Nashville, Vanderbilt University, Diss.*
- Dejerine, J., 1914. *Semiologie des Affections du Systeme Nerveux. Masson et cie, Paris.*
- Dieren, K. M. J., Daalman, K., de Weijer, A. D., Neggers, S. F. W., van Gastel, W., Blom, J.D., Kahn, R.S., Sommer I.E.C., 2012. Auditory hallucinations elicit similar brain activation in psychotic and nonpsychotic individuals. *Schizophrenia Bulletin 38 (5), 1074–1082.*
- Dronkers, N. F., 1996: A new brain region for coordinating speech articulation. *Nature 384 (6605), 159-161.*
- Eickhoff, S.B., Stephan, K.E., Mohlberg, H., Grefkes, C., Fink, G.R., Amunts, K., Zilles, K., 2005. A new SPM toolbox for combining probabilistic cytoarchitectonic maps and functional imaging data. *NeuroImage 25 (4), 1325–1335.*
- Eickhoff, S.B., Heim, S., Zilles, K., Amunts, K., 2006. Testing anatomically specified hypotheses in functional imaging using cytoarchitectonic maps. *NeuroImage 32 (2), 570–582.*
- Eickhoff, S.B., Paus, T., Caspers, S., Grosbras, M.H., Evans, A.C., Zilles, K., Amunts, K., 2007. Assignment of functional activations to probabilistic cytoarchitectonic areas revisited. *NeuroImage 36 (3), 511–521.*
- Evans, A.C., Marrett, S., Neelin, P., Collins, L., Worsley, K., Dai, W., Milot, S., Meyer, E., Bub, D., 1992: Anatomical mapping of functional activation in stereotactic coordinate space. *NeuroImage 1 (1), 43–53.*
- Fadiga, L., Craighero, L., D'Ausilio, A., 2009. Broca's area in language, action, and music. *Annals of the New York Academy of Sciences 1169 (1), 448–458.*
- Friederici, A.D., Meyer, M., v. Cramon, D.Y., 2000. Auditory language comprehension: an event-related fMRI study on the processing of syntactic and lexical information. *Brain and Language 74 (2), 289–300.*
- Friederici, A.D., Alter, K., 2004. Lateralization of auditory language functions: a dynamic dual pathway model. *Brain and Language 89 (2), 267–276.*
- Fullerton, B.C., Pandya, D.N., 2007. Architectonic analysis of the auditory-related areas of the superior temporal region in human brain. *J. Comp. Neurol. 504 (5), 470–498.*
- Galaburda, A., Sanides, F., 1980. Cytoarchitectonic organization of the human auditory cortex. *J. Comp. Neurol., 190 (3), 597-610.*
- Gallay, D.S., Gallay, M.N., Jeanmonod, D., Rouiller, E.M., Morel, A., 2012. The insula of Reil revisited: multiarchitectonic organization in macaque monkeys. *Cerebral Cortex 22 (1), 175–190.*
- Geschwind, N., 1974. Isolation of the speech area. In: *Robert S. Cohen, Marx W. Wartofsky und Norman Geschwind (Hg.): Selected Papers on Language and the Brain, Bd. 16. Dordrecht: Springer Netherlands (Boston Studies in the Philosophy of Science), 339–363.*
- Geyer, S., Ledberg, A., Schleicher, A., Kinomura, S., Schormann, T., Bürgel, U., Klingberg, T., Larsson, J., Zilles, K., Per E.R., 1996. Two different areas within the primary motor cortex of man. *Nature 382 (6594), 805–807.*
- Griffiths, T.D., Büchel, C., Frackowiak, R.S.J., Patterson, R.D., 1998. Analysis of temporal structure in sound by the human brain. *Nat. Neurosci. 1 (5), 422–427.*
- Grodzinsky, Y., Friederici, A.D., 2006. Neuroimaging of syntax and syntactic processing. *Current Opinion in Neurobiology 16 (2), 240–246.*
- Hasson, U., Skipper, J.I., Nusbaum, H.C., Small, S.L., 2007. Abstract coding of audiovisual speech: beyond sensory representation. *Neuron 56 (6), 1116–1126.*
- Holmes, C.J., Hoge, R., Collins, L., Woods, R., Toga, A.W., Evans, A.C., 1998: Enhancement of MR images using registration for signal averaging. *Journal of computer assisted tomography 22 (2), 324–333.*
- Hömke, L., 2006: A multigrid method for anisotropic PDE's in elastic image registration. *Numerical Linear Algebra with Applications 13 (2-3), 215–229.*
- Hopf, A., 1954. Zur architektonischen Gliederung der menschlichen Hirnrinde. *J. Hirnforsch. 1, 442–496.*
- Jeffries, K.J., Fritz, J.B., Braun, A.R., 2003. Words in melody: an H215O PET study of brain activation during singing and speaking. *Brain Imaging 14 (5), 749–754.*

- Kaas, J.H., Hackett, T.A., 1998. Subdivisions of auditory cortex and levels of processing in primates. *Audiol. Neurootol.* 3 (2-3), 73–85.
- Koelsch, S., Gunter, T.C., v.Cramon, D.Y., Zysset, S., Lohmann, G., Friederici, A.D., 2002. Bach speaks: a cortical "language-network" serves the processing of music. *NeuroImage* 17 (2), 956–966.
- Koelsch, S., 2005. Neural substrates of processing syntax and semantics in music. *Current Opinion in Neurobiology* 15 (2), 207–212.
- Kretschmann H.J., Wingert F., 1971. Computeranwendung bei Wachstumsproblemen in Biologie und Medizin. *Springer Verlag, Berlin*.
- Kurth, F., Eickhoff, S.B., Schleicher, A., Hoemke, L., Zilles, K., Amunts, K., 2010. Cytoarchitecture and probabilistic maps of the human posterior insular cortex. *Cerebral Cortex* 20 (6), 1448–1461.
- Lai, G., Pantazatos, S.P., Schneider, H., Hirsch, J., 2012. Neural systems for speech and song in autism. *Brain* 135 (3), 961–975.
- Lashley, K.S., Clark, G., 1946. The cytoarchitecture of the cerebral cortex of ateles: a critical examination of architectonic studies. *J. Comp. Neurol.* 85 (2), 223–305.
- Leonard, C.M., Puranik, C., Kuldau, J.M., Lombardino, L.J., 1998. Normal variation in the frequency and location of human auditory cortex landmarks. Heschl's gyrus: where is it? *Cereb. Cortex* 8 (5), 397–406.
- Lichtheim, L., 1885. On aphasia. *Brain* 7 (4), 433–484.
- Marie, P., Foix, C., 1917. Les aphasies de guerre. *Paris, Masson*.
- Merker, B. 1983. Silver staining of cell bodies by means of physical development. *Journal of neuroscience methods* 9 (3), 235–241.
- Merzenich, M.M., Brugge, John F., 1973. Representation of the cochlear partition on the superior temporal plane of the macaque monkey. *Brain Research* 50 (2), 275–296.
- Meyer, M., Friederici, A.D., v. Cramon, D.Y., 2000. Neurocognition of auditory sentence comprehension: event related fMRI reveals sensitivity to syntactic violations and task demands. *Cognitive Brain Research* 9 (1), 19–33.
- Mohlberg H., Lerch J., Amunts K., Evans A.C., Zilles K., 2003. Probabilistic cytoarchitectonic maps transformed into MNI space. *Proceedings of the Ninths International Conference on Functional Mapping of the Human Brain, New York*. 2003, 19–22.
- Morosan, P., Rademacher, J., Schleicher, A., Amunts, K., Schormann, T., Zilles, K., 2001. Human primary auditory cortex: cytoarchitectonic subdivisions and mapping into a spatial reference system. *NeuroImage* 13 (4), 684–701.
- Morosan, P., Clarke, S., 2012. Architecture, connectivity, and transmitter receptors of human auditory cortex. In: *Poeppel, D.: The Human Auditory Cortex. Springer New York*, 11–38.
- Newman, S.D., Ikuta, T., Burns Jr., T., 2010. The effect of semantic relatedness on syntactic analysis: an fMRI study. *Brain and Language* 113 (2), 51–58.
- Nishitani, N., Schürmann, M., Amunts, K., Riitta, H., 2005. Broca's region: from action to language. *Physiology* 20 (1), 60–69.
- Pandya, D.N., Sanides, F., 1973: Architectonic parcellation of the temporal operculum in rhesus monkey and its projection pattern. *Zeitschrift für Anatomie und Entwicklungsgeschichte* 139 (2), 127–161.
- Parker, G.J.M., Luzzi, S., Alexander, D.C., Wheeler-Kingshott, C.A.M., Ciccarelli, O., Lambon, R., Matthew, A., 2005. Lateralization of ventral and dorsal auditory-language pathways in the human brain. *NeuroImage* 24 (3), 656–666.
- Patterson, R.D., Uppenkamp, S., Johnsrude, I.S., Griffiths, T.D., 2002. The processing of temporal pitch and melody information in auditory cortex. *Neuron* 36 (4), 767–776.
- Petkov, C. I., Kayser, C., Augath, M., Logothetis, N. K., 2006. Functional imaging reveals numerous fields in the monkey auditory cortex. *PLoS Biol.* 4 (7), e215.
- Poldrack, R.A., Wagner, A.D., Prull, M.W., Desmond, J.E., Glover, G.H., Gabrieli, J.D.E., 1999. Functional specialization for semantic and phonological processing in the left inferior prefrontal cortex. *NeuroImage* 10 (1), 15–35.

- Poremba, A., Malloy, M., Saunders, R.C., Carson, R.E., Herscovitch, P., Mishkin, M., 2004. Species-specific calls evoke asymmetric activity in the monkey's temporal poles. *Nature* 427 (6973), 448-451.
- Rademacher, J., Morosan, P., Schormann, T., Schleicher, A., Werner, C., Freund, H.-J., Zilles, K., 2001. Probabilistic mapping and volume measurement of human primary auditory cortex. *NeuroImage* 13 (4), 669-683.
- Rauschecker, T., Tian, B., 2000. Mechanisms and streams for processing of "what" and "where" in auditory cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences, U.S.A.*, 97 (22), 11800-11806.
- Rogalsky, C., Matchin, W., Hickok, G., 2008. Broca's area, sentence comprehension, and working memory: an fMRI study. *Front. Hum. Neurosci.* 2, 14.
- Schleicher, A., Amunts, K., Geyer, S., Morosan, P., Zilles, K., 1999. Observer-independent method for microstructural parcellation of cerebral cortex: a quantitative approach to cytoarchitectonics. *NeuroImage* 9 (1), 165-177.
- Schleicher, A., Palomero-Gallagher, N., Morosan, P., Eickhoff, S.B., Kowalski, T., de Vos, K., Amunts, K., Zilles, K., 2005. Quantitative architectural analysis: a new approach to cortical mapping. *Anat. Embryol.* 210 (5-6), 373-386.
- Schleicher, A., Morosan, P., Amunts, K., Zilles, K., 2009. Quantitative architectural analysis: a new approach to cortical mapping. *J. Autism. Dev. Disord.* 39 (11), 1568-1581.
- Scott, S.K., Blank, C.C., Rosen, S., Wise, R.J.S., 2000. Identification of a pathway for intelligible speech in the left temporal lobe. *Brain* 123 (12), 2400-2406.
- Scott, S.K., Rosen, S., Lang, H., Wise, R.J.S., 2006. Neural correlates of intelligibility in speech investigated with noise vocoded speech—a positron emission tomography study. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 120 (2), 1075-1083.
- Spreen, O., Benton, A.L., Fincham, R.W., 1965. Auditory agnosia without aphasia. *Arch. Neurol.*, 13 (1), 84-92.
- Talairach, J., Tournoux, P., 1988: Coplanar stereotaxic atlas of the human brain. *Thieme, Stuttgart*.
- Uylings H.B.M., Malofeeva, L.I., Bogolepova, I.N., Amunts, K., Zilles, K., 1999. Broca's language area from a neuroanatomical and developmental perspective. In: Hagoort P., Brown C.: *Neurocognition of language processing*, Oxford University Press, 319-336.
- Uylings, H.B.M., Jacobsen, A.M., Zilles, K., Amunts, K., 2006. Left-right asymmetry in volume and number of neurons in adult Broca's area. *Cortex* 42 (4), 652-658.
- v. Economo, C., und Koskinas, G., 1925. Die Cytoarchitektonik der Hirnrinde des erwachsenen Menschen. *Springer Verlag, Berlin*
- v. Economo, C., Horn, L., 1930. Über Windungsrelief, Maße und Rindenarchitektonik der Supratemporalfläche, ihre individuellen und ihre Seitenunterschiede. *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie* 130 (1), 678-757.
- Vigneau, M., Beaucousin, V., Hervé, P.Y., Duffau, H., Crivello, F., Houdé, O., Mazoyer, B., Tzourio-Mazoyer, N., 2006. Meta-analyzing left hemisphere language areas: phonology, semantics, and sentence processing. *NeuroImage* 30 (4), 1414-1432.
- Wernicke, C., 1874. Der Aphasische Symptomencomplex: Eine Psychologische Studie auf Anatomischer Basis. *Breslau: Max Cohn & Weigert*.
- Zilles, K., Amunts, K., 2010. Centenary of Brodmann's map — conception and fate. *Nat. Rev. Neurosci.* 11 (2), 139-145.

Danksagung

Frau Professorin Dr. K. Amunts danke ich herzlichst für die beharrliche Betreuung, die wegweisenden Ratschläge und die konstruktive Kritik, von der neben der Arbeit auch ich persönlich profitiert habe.

Weiter möchte ich Frau Dr. P. Morosan für die freundliche Betreuung in der Anfangsphase und die Einarbeitung in die zytoarchitektonische Arbeit danken. Mein ausgesprochener Dank gilt ebenfalls Herrn Dr. S. Bludau für dessen Geduld und mühevollen Einsatz unter anderem bei der Vermittlung von Computerkenntnissen.

Außerdem bedanke ich mich bei Herrn Dr. A. Schleicher, Herrn H. Mohlberg, Frau U. Blohm, Herrn U. Opfermann und den Mitarbeitern des Neuroanatomischen Instituts der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf und des C. & O. Vogt Instituts.

Mein persönlicher Dank gilt den Personen, ohne die ich weder den Willen, noch die Kraft hätte aufbringen können, diese Arbeit zu vollenden: Meinen immer aufbauenden, verständnisvollen und liebenden Eltern Anita und Egon. Mario mit seinem stets offenen Ohr und seiner Motivation. Stephan mit seinem unerschöpflichen Optimismus und Antrieb. Dusty mit seiner fröhlichen und unbekümmerten Ablenkung. Sie alle haben mit mir zusammen durchgehalten, mir Rückhalt gegeben und immer an mich geglaubt.