

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

Zytoarchitektonische und makroskopische Analyse des menschlichen Gyrus fusiformis

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

vorgelegt von
Simon Lorenz
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: PD Dr. med. Jörg Felsberg

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Lorenz, S.; Weiner, KS; Caspers, J.; Mohlberg, H.; Schleicher, A.; Bludau S.; Eickhoff SB; Grill-Spector K.; Zilles K.; Amunts K. (2015):

Two New Cytoarchitectonic Areas on the Human Mid-Fusiform Gyrus. In: *Cerebral Cortex*, Epub ahead of print (pii bhv225)

Weiner, KS.; Barnett, MA; Lorenz, S.; Caspers, J.; Stigliani, A.; Amunts, K.; Zilles, K.; Fischl, B.; Grill-Spector, K. (2016):

The cytoarchitecture of domain-specific regions in human high-level visual cortex. In: *Cerebral Cortex*, Epub ahead of print (pii bhw361)

Zusammenfassung

Die Dissertationsschrift analysiert im Detail die Mikro- und Makroanatomie des mittleren Gyrus fusiformis im ventralen visuellen Kortex und beschreibt zwei neue Areale, FG3 und FG4. Zahlreiche strukturelle und funktionelle Studien an Menschen und Primaten lassen eine wesentlich detailgetreuere zytoarchitektonische Parzellierung der bis dato geläufigen „klassischen“ Hirnkarten vermuten.

Im ersten Teil der Arbeit wurden histologische, zellkörpergefärbte Serienschnitte von zehn post-mortem Gehirnen mittels Bildanalyse und multivariater statistischer Verfahren untersucht und zwei bisher unbekannte zytoarchitektonische Areale, FG3 und FG4, identifiziert. Topografisch schließen sich diese rostral den kürzlich in unserer Arbeitsgruppe abgegrenzten Arealen FG1 und FG2 auf dem posterioren Gyrus fusiformis an. Die kartierten Areale wurden dreidimensional rekonstruiert, in einen gemeinsamen Referenzraum übertragen und Wahrscheinlichkeitskarten generiert, die zukünftige Vergleiche mit funktionellen Bildgebungsstudien in dieser Region ermöglichen. Anhand der Karten vermuten wir, dass die beiden extrastriären visuellen Areale, FG3 und FG4, eine höhergeordnete Stellung in der postero-anterior gerichteten Achse der visuellen Objekterkennung einnehmen. Hierbei nimmt FG3 eine wichtige Rolle in der Verarbeitung von Umgebungs-, Gebäude- und Landschaftsinformationen ein, wogegen FG4 an der Erkennung von Körperteilen, Gesichtern sowie Wörtern beteiligt ist.

In einem zweiten Teil wurden die makroanatomischen Lagebeziehungen der mikroanatomischen Grenzen im ventralen temporalen Kortex analysiert. Wir konnten zeigen, dass die zytoarchitektonischen Grenzen bei diesen Arealen eng mit den angrenzenden Sulci gekoppelt sind. Unter anderem wird deutlich, dass die Grenze zwischen FG3 und FG4, ebenso wie zwischen FG1 und FG2, mit hoher Wahrscheinlichkeit durch den Sulcus sagittalis gyri fusiformis (engl. *Mid-Fusiform Sulcus*, *MFS*) vorhergesagt werden kann. Diese zytoarchitektonische Zweiteilung auf dem Gyrus fusiformis ist im Einklang mit der Hypothese einer funktionellen medio-lateralen Achse entlang des MFS. Zusammengefasst konnten wir mithilfe der betrachterunabhängigen Kartierungsmethode eine neue zytoarchitektonische Parzellierung auf dem mittleren Gyrus fusiformis vornehmen. Sie zeigt die strukturelle Heterogenität dieser kortikalen Region im Einklang mit aktuellen funktionellen Befunden. Damit unterstützen unsere strukturellen Befunde die Hypothese eines doppelachsigen übergeordneten Organisationsprinzips innerhalb des objektspezifischen menschlichen ventralen okzipitotemporalen Kortex.

Summary

The doctoral thesis provides a detailed micro- and macroanatomical analysis of the human mid-fusiform gyrus within the ventral visual cortex and identifies two new cytoarchitectonic areas, FG3 and FG4. Various modern functional and structural studies in primates and humans suggest a more detailed cytoarchitectonic parcellation compared with “classical” cytoarchitectonic maps.

First, based on the histological, cell-body stained section of 10 human postmortem brains, we applied the well-established observer-independent statistically testable, quantitative approach and identified two new cytoarchitectonic areas, FG3 and FG4. Topographically, these areas are located rostral to the recently identified cytoarchitectonic areas FG1 and FG2 on the posterior fusiform gyrus. We registered the cytoarchitectonic areas to a common reference space template and generated probability maps, which facilitates comparison to functional data in future studies. These new maps suggest that both extrastriate areas, FG3 and FG4, play a pivotal role in the posterior-anterior directed axis processing high-level visual information associated with objects. In this model, FG3 contributes to the perception of scenes, buildings, and places whereas FG4 is involved in the identification of body parts, faces and words.

In the second part, we analyzed the macroanatomical relationships of the microanatomical borders in the ventral temporal cortex. The present study shows that the boundaries of cytoarchitectonic areas in this cortical region are tightly coupled with the adjoining sulci. Our data indicates that the sulcus sagittalis gyri fusiformis (engl. Mid-Fusiform Sulcus, MFS) serves as a stable macroanatomical landmark between FG3 and FG4 as well as between FG1 and FG2. The cytoarchitectonic bipartition is consistent with a widely documented lateral-medial domain-specific functional axis along the MFS.

In conclusion, we present a new cytoarchitectonic parcellation of the mid-fusiform gyrus employing the observer-independent method. The results show the structural heterogeneity of this cortical region in accordance with recent functional findings. Altogether it supports the hypothesis that the object specific human ventral occipitotemporal cortex is organized along two computational axes.

Abkürzungsverzeichnis

BA	Brodmann Area
CoS	engl. Collateral Sulcus (Sulcus collateralis)
FG	engl. Fusiform Gyrus (Gyrus fusiformis)
FG1, FG2	Areale des posterioren Gyrus fusiformis [1]
FG3, FG4	Areale des mittleren Gyrus fusiformis [2]
FFA-1/FFA-2	engl. Fusiform Face Area 1/2 (auch pFus-faces/mFus-faces)
FBA	engl. Fusiform Body Area
hOc3v, hOc4v	Areale des ventralen extrastriären visuellen Kortex (engl. human occipital cortex, ventral [3])
MFS	engl. Mid-fusiform Sulcus (Sulcus sagittalis gyri fusiformis)
MPM	engl. Maximum Probability Map (Maximal Wahrscheinlichkeitskarte)
OTS	engl. Occipitotemporal Sulcus (Sulcus occipitotemporalis lateralis)
PPA	engl. Parahippocampal Place Area (auch CoS-places)
pRF	engl. population Receptive Fields (visuelle rezeptive Felder)
V1-V(n)	Visuelle Areale V1 bis V(n)
VTC	engl. Ventral Temporal Cortex (ventraler temporaler Kortex)
VWEA	engl. Visual Word Form Area

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Überblick.....	1
1.1.1	Einführung.....	1
1.1.2	Der menschliche Cortex cerebri.....	1
1.2	Entwicklung der Hirnkartierung.....	3
1.2.1	Geschichte und Problematik klassischer Ansätze der Hirnkartierung.....	3
1.2.2	Moderne Methodik der Hirnkartierung.....	3
1.3	Der menschliche visuelle Kortex.....	5
1.3.1	Der Gyrus fusiformis als Teil des menschlichen visuellen Kortex.....	5
1.3.2	Der visuelle Informationsfluss.....	7
1.4	Zielsetzung und Aufbau der Arbeit.....	9
2	Two New Cytoarchitectonic Areas on the Human Mid-Fusiform Gyrus, Lorenz, S.; Weiner, KS.; Caspers, J.; Mohlberg, H.; Schleicher, A.; Bludau S.; Eickhoff SB; Grill-Spector K; Zilles K; Amunts K., <i>Cerebral Cortex</i> , Epub (2015).....	10
3	Diskussion.....	25
3.1	Vorbemerkungen.....	25
3.2	Vergleiche mit früheren Hirnkarten.....	26
3.2.1	Vergleich mit pigmentarchitektonischen Karten.....	27
3.2.2	Vergleich mit myeloarchitektonischen Karten.....	27
3.3	Funktionelle Einordnung.....	28
3.4	Strukturell-funktionelle Zusammenhänge.....	29
3.4.1	Zwei funktionelle Organisationsprinzipien im VTC.....	29
3.4.2	Visuelle rezeptive Felder als Schlüssel für strukturell-funktionelle Zusammenhänge?.....	30
3.5	Schlussfolgerung.....	33
3.6	Offene Fragen und Ausblick.....	33
4	Literatur- und Quellenverzeichnis.....	35

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 Grundlagen der Zyto- und Myeloarchitektur.....	2
Abb. 2 Makroanatomie des ventralen temporalen Kortex.....	6
Abb. 3 „Wo-“ und „Was“-Strom	8
Abb. 4 Mikroskopische Grenzregion von FG3 und FG4.....	11
Abb. 5 Zytoarchitektonische Profile von mFus-faces und CoS-places	18

1 Einleitung

1.1 Überblick

1.1.1 Einführung

Die menschliche Großhirnrinde (Cortex cerebri) ist die phylogenetisch jüngste Hirnregion, in der die Zellkörper von Neuronen (Substantia grisea) und ihre Fortsätze in sechs Schichten angeordnet liegen. Die Fortsätze der Neurone bilden das darunterliegende Marklager, das durch die myelinisierten Axone im Nativpräparat weißlich erscheint (Substantia alba). Zusammen bilden sie den Großhirnmantel (Pallium) als Teil des Endhirns (Telencephalon).

Das Pallium ist strukturell in mehrere Lappen (Lobi cerebri) gegliedert und lässt sich morphologisch sowie funktionell weiter in eine Vielzahl von verschiedenen Arealen unterteilen. Der visuelle Kortex befindet sich im Hinterhauptslappen (Lobus occipitalis) und geht rostral in den ventralen temporalen Kortex über (engl. *Ventral Temporal Cortex*, VTC). Funktionell bildgebende Untersuchungen zeigen, dass in dieser Region eine hierarchisch organisierte Verarbeitung visueller Reize stattfindet [4,5]. Im Rahmen dieser Arbeit werden die mikroskopischen Besonderheiten des mittleren Anteils des Gyrus fusiformis im Sinne einer zytoarchitektonischen Analyse beleuchtet.

1.1.2 Der menschliche Cortex cerebri

Der menschliche Kortex kann mikroskopisch in einen Allokokortex (Paläo- und Archikortex) sowie einen phylogenetisch jüngeren Neocortex (=Isokortex) unterteilt werden. Letzterer macht etwa 90% des Kortex aus [6].

Der Isokortex hat je nach Region eine Dicke von etwa 2-4 mm. Dadurch, dass die Zellkörper über den Cortex cerebri kein einheitliches Verteilungsmuster aufweisen, zeigen sich grob zwei zellarchitektonische Organisationsprinzipien (Zytoarchitektur): eine vertikale kolumnäre Struktur und eine horizontale Sechsschichtung (Laminae) [7]. Die Laminae unterscheiden sich in der Zellkörperverteilung, ihrer Packungsdichte sowie ihrer Breite und Ausprägung. Regionsspezifische Gemeinsamkeiten und Unterschiede in der Zellarchitektur bilden die Grundlage der zytoarchitektonischen Hirnkartierung. Folgende Schichten lassen sich unterscheiden (Abb. 1):

- I. Lamina I (Stratum moleculare): Zellarme Schicht, die neben vereinzelt Interneuronen hauptsächlich parallel zur Oberfläche verlaufende Faserbündel miteinschließt.
- II. Lamina II (Stratum granulosum externum): Diese Zellschicht besteht aus einer Großzahl an Körnerzellen.
- III. Lamina III (Stratum pyramidale externum): Hier finden sich vor allem Pyramidenzellen unterschiedlicher Größe, deren Hauptfunktion in der kortiko-kortikalen Verbindung liegt.
- IV. Lamina IV (Stratum granulosum internum): Ähnlich der Laminae II kommen hier vornehmlich Körnerzellen vor, die besonders kortiko-kortikale sowie kortiko-thalamische Informationen erhalten. Demzufolge ist diese Schicht in den

primär sensorischen Hirnarealen besonders ausgeprägt (granulärer Kortex). In den sogenannten dysgranulären kortikalen Arealen ist die Lamina IV nur sehr schwach ausgeprägt (z.B. Brodmann Area (=BA) 44), während das komplette Fehlen der IV als agranulärer Kortex bezeichnet wird (z.B. primär motorischer Kortex, BA4).

- V. Lamina V (Stratum pyramidale internum): Hier sammeln sich hauptsächlich mittelgroße bis große Pyramidenzellen, die aus der Hirnrinde herausprojizieren und Verbindungen zu subkortikalen Arealen oder dem Rückenmark herstellen.
- VI. Lamina VI (Stratum multiforme): Diese Schicht grenzt an die Substantia alba und schließt eine Vielzahl unterschiedlicher Zellen ein (z.B. Sternzellen, Pyramidenzellen und Interneurone).

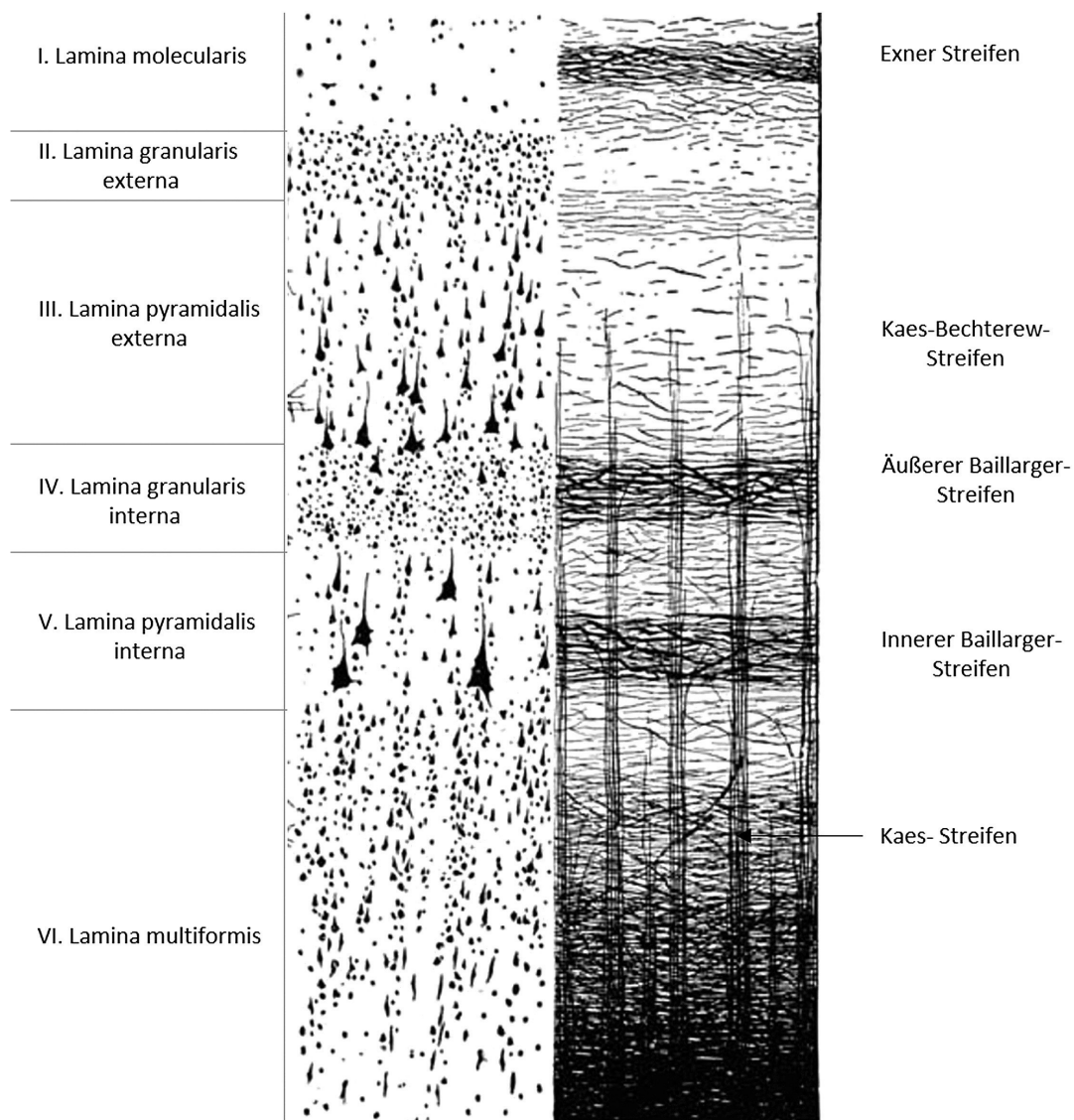


Abb. 1 Grundlagen der Zyto- und Myeloarchitektonik

Schematische Übersicht der kortikalen Sechsschichtung. Die Nissl-Färbung beruht auf der Färbung der Zellkörper der einzelnen Neurone und stellt die Grundlage der Zytoarchitektonik dar (links). Im Vergleich hierzu beruht die Betrachtung der Faserarchitektonik, die Myeloarchitektonik, auf der Färbung der Markscheiden (Abb. aus Zilles, K. und B.N. Tillmann Anatomie, 2010; mod. nach Vogt, C. und O. Vogt, 1919 [8,9]).

1.2 Entwicklung der Hirnkartierung

1.2.1 Geschichte und Problematik klassischer Ansätze der Hirnkartierung

Die oben beschriebenen regionalen Unterschiede in der Zytoarchitektonik führten bereits Ende des 19. Jahrhunderts/Anfang des 20. Jahrhunderts zu der Erkenntnis, dass die menschliche Großhirnrinde nicht homogen ist. Aus diesem Gedanken heraus entstanden die frühen mikroskopischen Parzellierungen des Kortex im Sinne der „klassischen/historischen“ Hirnkarten [7, 9, 13, 14]. Die bekannteste dieser Hirnkarten stammt von Korbinian Brodmann aus dem Jahre 1909. Brodmann fasste die regionsspezifischen Besonderheiten zu später nach ihm benannten Brodmann Arealen (BA) zusammen und stellte diese schematisch in einer lateralen bzw. medianen Hirnkarte dar [7]. Insgesamt konnte Brodmann 43 Areale identifizieren.

Durch eine Arbeit von Talairach und Tournoux aus dem Jahre 1988 erfuhr die Arbeit von Brodmann eine Art Aktualisierung. Talairach und Tournoux haben Brodmanns Karte in einen stereotaktischen Atlas übertragen und die Areale somit erstmals im dreidimensionalen Raum dargestellt [15]. Es gibt jedoch verschiedene Kritikpunkte bezüglich der verwendeten Methodik zur Erstellung dieser zugrundeliegenden Hirnkarten, sodass heute davon ausgegangen wird, dass sämtliche „klassischen“ Hirnkarten in vielerlei Hinsicht unzureichend sind [16, 17]. Zunächst handelt es sich in der Regel um zweidimensionale, schematisierte Karten basierend auf einer sehr geringen Anzahl von post-mortem Gehirnen (eine Hemisphäre im Falle von Brodmanns Karte), die auf einer rein subjektiven Untersuchung beruhen und zum Teil aufgrund fehlender Erläuterungen nicht mehr nachvollzogen werden können. Hieraus folgen u.a. deutliche Unterschiede in Ausdehnung, Anzahl und Lokalisation der Areale in den unterschiedlichen Karten. Des Weiteren sind diese Karten stark vereinfacht, berücksichtigen häufig nicht die unterschiedlichen Oberflächenstrukturen und spiegeln keine interindividuelle Variabilität wider. Letztere Unzulänglichkeit weist auf ein weiteres methodisches Problem in der „klassischen“ Kartierung hin: da Gyri und Sulci eine erhebliche interindividuelle und interhemisphärische Variabilität zeigen, lassen die „klassischen“ Hirnkarten keine genaue Korrelation zwischen Sulci und zytoarchitektonischen Arealen bzw. ihren Grenzen zu. Bedenkt man zudem, dass etwa zwei Drittel der Hirnrinde in der Tiefe der Hirnfurchen lokalisiert sind, liegt die Vermutung nahe, dass eine Großzahl der Areale in „historischen“ Karten gar nicht berücksichtigt wurde [18].

Neben funktionell-bildgebenden Daten unterstreichen auch strukturelle Forschungsergebnisse in Gehirnen von Menschen und Primaten die Zweifel an der Aktualität der ursprünglichen Karten. Mithilfe moderner Methoden der Zytoarchitektonik ist es in den vergangenen Jahren beispielsweise gelungen, eine Vielzahl an neuen spezifischen Arealen im extrastriären visuellen Kortex zu identifizieren [5, 7, 19]. Diese dehnen sich weit über den Okzipitalpol in den Parietal- und Temporallappen aus und stellen Brodmanns Hypothese – eines auf den Okzipitalpol beschränkten visuellen Systems – in Frage. Eine mikrostrukturelle Zweiteilung in einen striären und einen noch nicht gänzlich verstandenen extrastriären Kortex als Grundannahme erscheint derzeit naheliegender.

Neben der Zytoarchitektonik existieren eine Vielzahl weiterer Kartierungsverfahren. Unter Berücksichtigung der neuen Karten gehen wir im Rahmen der Diskussion kurz auf einige dieser Ansätze ein. Besonders die Lipofuszinzellkörperfärbung (Pigmentarchi-

tektonik) von Braak (1977) und die auf Markscheidenfärbung beruhende Faserarchitektonik (Myeloarchitektonik) von Vogt-Vogt (1919) stellen weitere wesentliche Ansätze dar [3, 20, 21]. Cécile und Oskar Vogt beschreiben in ihrer myeloarchitektonischen Arbeit 180 Areale, von denen alleine 80 entweder okzipital oder temporal lokalisiert sind [22]. Da beide der Überzeugung waren, dass die Zyto- und Myeloarchitektur zwei Aspekte der selben Realität sind, gingen sie davon aus, dass Brodmann eine Vielzahl an Arealen übersehen hat. Diesbezüglich hat die Arbeit von Vogt-Vogt in der unmittelbaren Vergangenheit an Aktualität gewonnen. Einer Arbeitsgruppe um Nieuwenhuys ist es nun gelungen, die ursprüngliche myeloarchitektonische Parzellierung auf ein allgemein gebräuchliches Vergleichsgehirn zu transferieren und darüber eine bessere Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit aktuellen Karten zu ermöglichen sowie die Thematik erneut aufzugreifen [17, 22, 23].

1.2.2 Moderne Methodik der Hirnkartierung

In den vergangenen Jahren wurde eine Vielzahl von unterschiedlichen Methoden entwickelt, um die oben genannten Probleme zu adressieren. Neben einigen in vivo Verfahren [24-28] stellt eine in unserem Institut entwickelte benutzerunabhängige Methodik, basierend auf Bildanalyse und statistischen Kriterien, eine wesentliche Weiterentwicklung der „klassischen“ zytoarchitektonischen Kartierung dar [29-32]. In verschiedenen Studien konnte bereits die Anwendbarkeit und Validität gezeigt werden [5, 7, 19, 33-36]. Das Verfahren zur Grenzfindung kortikaler Areale wird in zellkörpergefärbten histologischen Schnitten von mindestens zehn post-mortem Gehirnen angewendet, für die keine Hinweise auf neurologische oder psychiatrische Erkrankungen vorliegen. Nach einer ausgiebigen mikroskopischen Inspektion werden die Analysefelder (engl. *Regions of Interests, ROIs*) mittels eines computerbasierten und automatisierten Grenzfindungsalgorithmus untersucht. Dieses reproduzierbare statistische Verfahren registriert auf den digitalisierten histologischen Schnittbildern Unterschiede im Verlauf der Zellkörperdichte entlang des Kortex und setzt Grenzen zwischen signifikant unterschiedlichen kortikalen Regionen. Anschließend werden die auf diese Weise abgegrenzten Areale auf eine digitale dreidimensionale Rekonstruktion des jeweiligen Gehirns übertragen. Zur Berechnung probabilistischer Karten werden die rekonstruierten Einzelareale räumlich auf das Montreal Neurological Institute (MNI) Referenzgehirn übertragen und einander überlagert. Jeder Bildpunkt oder Pixel im dreidimensionalen Raum (Voxel) in diesen Karten gibt farbkodiert Aufschluss über die Wahrscheinlichkeit, einem bestimmten kortikalen Areal anzugehören (=Grad der Überlappung der zehn Einzelhirne). Somit zeigen die räumlichen Wahrscheinlichkeitskarten die individuelle Variabilität der Areale auf [17, 29-32]. Hieraus kann eine sogenannte maximale Wahrscheinlichkeitskarte (engl. *Maximum Probability Map, MPM*) generiert werden, die alle bislang kartierten Areale im Raum berücksichtigt. Dadurch, dass diese Karten in einem allgemein verfügbaren Referenzraum erzeugt werden, können Folgeanalysen wie z.B. funktionelle meta-analytische Untersuchungen und Voxel-Basierte Morphometrie (VBM) Analysen dieser kortikalen Regionen erleichtert werden. Außerdem besteht die Möglichkeit, die Karten zum anatomischen Abgleich mit anderen Kartierungsverfahren (z.B. Myelo-, Rezeptorarchitektur) zu nutzen oder in modernen Bildgebungsstudien (z.B. funktionelle Magnetresonanztomografie, MRT; Positronen-Emissions-Tomografie, PET) und bei neurochirurgisch-stereotaktischen Interventionen zur topografischen Orientierung heranzuziehen.

1.3 Der menschliche visuelle Kortex

Der visuelle Kortex ist einer der flächenmäßig größten und am stärksten differenzierten Teile des Gehirns. Er gehört entwicklungs geschichtlich zum granulären sechsschichtigen Isokortex [37] und lässt sich in einen striären und einen extrastriären Anteil unterteilen [38]. Namensgebend für den striären oder primären visuellen Kortex (V1) ist ein prominenter Streifen myelinisierter Axone in der Lamina IVB der Hirnrinde. Demgegenüber ist der extrastriäre Anteil durch das Fehlen des nach seinem Entdecker benannten *Gen-nari-Streifens* gekennzeichnet. Aus den „klassischen“ zytoarchitektonischen Arbeiten ging ein grundlegendes und bis heute weit verbreitetes Verständnis der Verarbeitung und Weiterleitung visueller Reize von einem striären V1/BA17/OC (Area striata) über zwei extrastriäre Gebiete BA18/OB (Area parastriata) in die BA19/OA (Area peristriata) hervor [11, 13]. Die Areale BA37, PH und TF wurden nicht dem unmittelbaren visuellen Kortex zugerechnet.

Mithilfe der untersucherunabhängigen Methode konnten die Abgrenzungen der BA 17 und 18 als robuste Areale bestätigt werden [34]. In den weiter anterior gelegenen Regionen traten bereits Diskrepanzen zwischen den neuen und den „klassischen“ Karten auf. Beispielsweise konnte im ventralen okzipitotemporalen visuellen Kortex im Bereich des BA 19 zwei bis zu jenem Zeitpunkt unbekannte zytoarchitektonische Areale, hOc3v und hOc4v, identifiziert werden [3]. Antero-lateral hiervon wurde diese Unstimmigkeit durch die Identifizierung zweier weiterer bis dato unbekannter extrastriärer visueller Areale, FG1 und FG2, im Übergangsbereich von BA 19 und BA 37 untermauert [1]. Heute wird vermutet, dass der extrastriäre visuelle Kortex 20 oder mehr funktionelle und strukturelle Areale umfasst und bis weit in den ventralen Temporallappen hineinreicht [39]. Die genaue Anzahl und Organisation mikroanatomischer und funktionell-spezialisierter Regionen im extrastriären Kortex ist unbekannt.

Als Teil dieses bislang unzureichend beschriebenen extrastriären Kortex grenzt der im Zentrum dieser Untersuchung stehende mittlere Gyrus fusiformis rostral an die erst kürzlich identifizierten zytoarchitektonischen Areale des posterioren Gyrus fusiformis, FG1 und FG2 [1]. In den Karten von Brodmann entspricht dieses Gebiet grob den BA37 und teilweise BA20. Bei von Economo und Koskinas (1925) befindet sich die betrachtete kortikale Region sowohl in der großflächigen „Area fusiformis“ (TF) sowie teilweise im kaudalen Anteil der medial angrenzenden „Area parietalis temporo-occipitalis“ (PH) [13]. In den pigmentarchitektonischen Beschreibungen von Braak (1977) findet sich eine Aufgliederung in eine „Area peristriata limitans lateralis“ auf dem medialen und „Area peristriata densopyramidalis“ auf dem lateralen Anteil [20, 21].

1.3.1 Der Gyrus fusiformis als Teil des menschlichen visuellen Kortex

Der Gyrus fusiformis (auch Gyrus occipitotemporalis lateralis) ist Teil des extrastriären visuellen Kortex, der sämtliche höhergeordnete visuelle Regionen miteinschließt. Damit nimmt er funktionell eine integrative Stellung in der Verarbeitung von Sehinformatio-nen ein. Er wurde erstmals 1854 von Emil Huschke als „Spindelwulst“ beschrieben [40]. Als größte makroanatomische Struktur im höhergeordneten visuellen Kortex stellt er ein Assoziationsgebiet dar, welches die Sehreize mit weiteren Informationen verknüpft. Makrostrukturell wird der Gyrus fusiformis dem Schläfenlappen (Lobus temporalis) zu-

geordnet, reicht kaudal jedoch bis weit in den Lobus occipitalis hinein und wird deshalb im englischsprachigen Raum auch als (*discontinuous*) *occipitotemporal gyrus* bezeichnet. Zytoarchitektonisch hat Brodmann die BA₃₇ dort beschrieben. Möglicherweise handelt es sich beim Gyrus fusiformis um eine Struktur, die sich insbesondere im menschlichen Gehirn entwickelt hat [41].

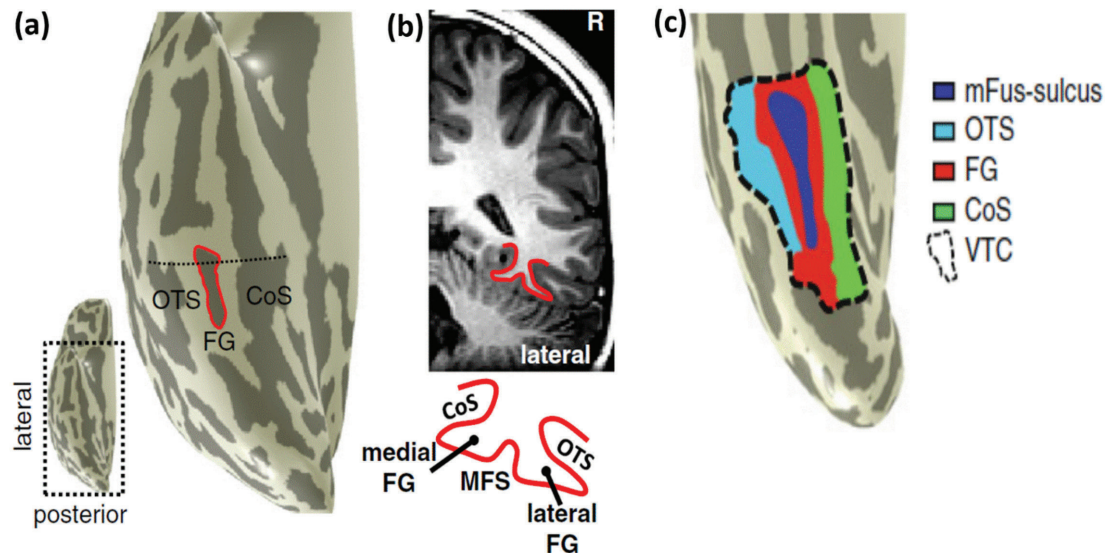


Abb. 2 Makroanatomie des ventralen temporalen Kortex

(a) Oberflächenrekonstruktion der rechten Hemisphäre des Gehirns eines zehnjährigen Jungen; die Sulci sind dunkel, die Gyri hell dargestellt. Der Mid-Fusiform Sulcus (MFS, mFus-sulcus) ist rot umrandet und trennt den Gyrus fusiformis (engl. Fusiform Gyrus, FG) in einen medialen und einen lateralen Anteil auf. Flankiert wird der Gyrus fusiformis lateral von dem Occipitotemporal Sulcus (OTS) und medial von dem Collateral Sulcus (CoS). (b) Exemplarische Darstellung des Gyrus fusiformis in einem koronaren Schnittbild auf Höhe der gepunkteten Linie aus (a) mit seiner typischen Omega-Form (rot angezeichnet). (c) Grenzen des Ventral Temporal Cortex (VTC). Abbildungen zeigen Ergebnisse unserer Kooperation mit der Arbeitsgruppe aus Stanford [11].

Er umfasst drei Furchen (Sulci) (Abb.2). Medial befindet sich der Sulcus collateralis oder die Fissura collateralis (engl. *Collaterale Sulcus, CoS*), während lateral der Sulcus occipitotemporalis lateralis (engl. *occipitotemporal sulcus, OTS*) verläuft. In der Mitte des Gyrus fusiformis findet sich ein weiterer, bisher nur selten beschriebener longitudinaler tertiärer Sulcus, der sogenannte Sulcus sagittalis gyri fusiformis. Erstmals wurde dieser Sulcus im Jahre 1896 von Gustaf Retzius beschrieben, heute ist jedoch die englische Bezeichnung *Mid-Fusiform Sulcus (MFS)* geläufiger [4, 42, 43].

Besonders die Erkenntnisse der makro- und mikroanatomischen Analysen von Wiener und Grill-Spector liefern neue wertvolle Einblicke in die Struktur-Funktions-Zusammenhänge auf dem Gyrus fusiformis und konkretisieren die Rolle des *MFS* im *VTC* als wichtige strukturelle und funktionelle Landmarke [4, 9, 41]. Daraus geht hervor, dass grundsätzlich zwei morphologische Typen des *MFS* mit zwei Subtypen beschrieben werden können: in der Mehrzahl der Fälle handelt es sich um eine vom *CoS* und *OTS* losgelöste zusammenhängende oder fraktionierte longitudinale Furche. Seltener teilt sich der *MFS* in ein „Furchenbett“ mit dem *OTS* oder dem *CoS*. Typisch für den *MFS* ist seine geringe Tiefe im Vergleich zu den angrenzenden sekundären Furchen [11]. Darüber hinaus teilt der *MFS* den Gyrus fusiformis in einen medialen und einen lateralen Teil und dient strukturell wie auch funktionell als wichtige mikro- und makroskopische

Landmarke [4, 5, 43-45]. In Anlehnung an eine vorausgegangene Arbeit von Weiner und Kollegen befasst sich eine weitere Analyse dieser Arbeit mit den topografischen Beziehungen zwischen den mikroskopisch beschriebenen Grenzen und den makroanatomischen Strukturen des Gyrus fusiformis [11].

1.3.2 Der visuelle Informationsfluss

Funktionell wird der Seheindruck zuerst über verschiedene spezialisierte Zellen (Stäbchen- und Zapfenzellen, bipolare Zellen und Ganglienzellen) in der Retina aufgenommen und über das retino-genikulokortikale System an das primäre Sehzentrum (V_1) im Okzipitalpol weitergeleitet. Die Topologie der Retinainformationen bleibt im Kortex erhalten (Retinotopie). Das bedeutet, dass die weitergeleiteten Informationen – vornehmlich aus dem thalamischen Corpus geniculatum laterale – bildgetreu in den posterioren visuellen Arealen abgebildet werden. Die Sehinformationen werden fortan in einem hierarchischen Organisationprinzip über primäre, sekundäre und schließlich die höhergeordneten extrastriären Areale auf dem Gyrus fusiformis prozessiert.

Die fMRT-basierte retinotop Kartierung des visuellen Kortex ist von grundlegender Bedeutung für das Verständnis des menschlichen Sehsystems. Retinotopie beschreibt das Erhalten von Nachbarschaftsbeziehungen aus Bildpunkten auf der Retina zu Orten in der Hirnrinde, die diese im visuellen Kortex repräsentieren und verarbeiten [46]. In der Vergangenheit hat sich diese Methode vor allem in frühen visuellen Arealen als modalitätsübergreifende robuste Grenzfindung etabliert [34, 47-50]. Auf dieser Grundlage wird seitdem versucht, weitere retinotop organisierte Areale in den höheren visuellen Regionen zu identifizieren [50-53]. Kürzlich veröffentlichte Karten lassen vermuten, dass das retinotop Organisationsprinzip bis weit in den ventralen okzipitotemporalen Kortex hineinreicht [50, 52], wozu im Unterpunkt 2.3.2 Stellung bezogen wird.

Darüber hinaus werden zwei grundlegende funktionelle Verarbeitungsmechanismen visueller Reize beschrieben. Zum einen werden die präsentierten visuellen Reize in einem Konnektivitätsmodell mit einem reizgetriebenen anterograden „*bottom-up*“ und einem hiermit korrespondierenden aufmerksamkeitsgerichteten „*top-down*“ Informationsfluss kanalisiert [54, 55]. Zum anderen werden zwei hierarchisch gegliederte Ströme beschrieben, anhand derer die unterschiedlichen visuellen Darbietungen prozessiert werden: der ventrale Strom oder „Was-System“ (Objekterkennung) und der dorsale Strom oder „Wo-System“ (Objektlokalisierung) (Abb. 3) [56].

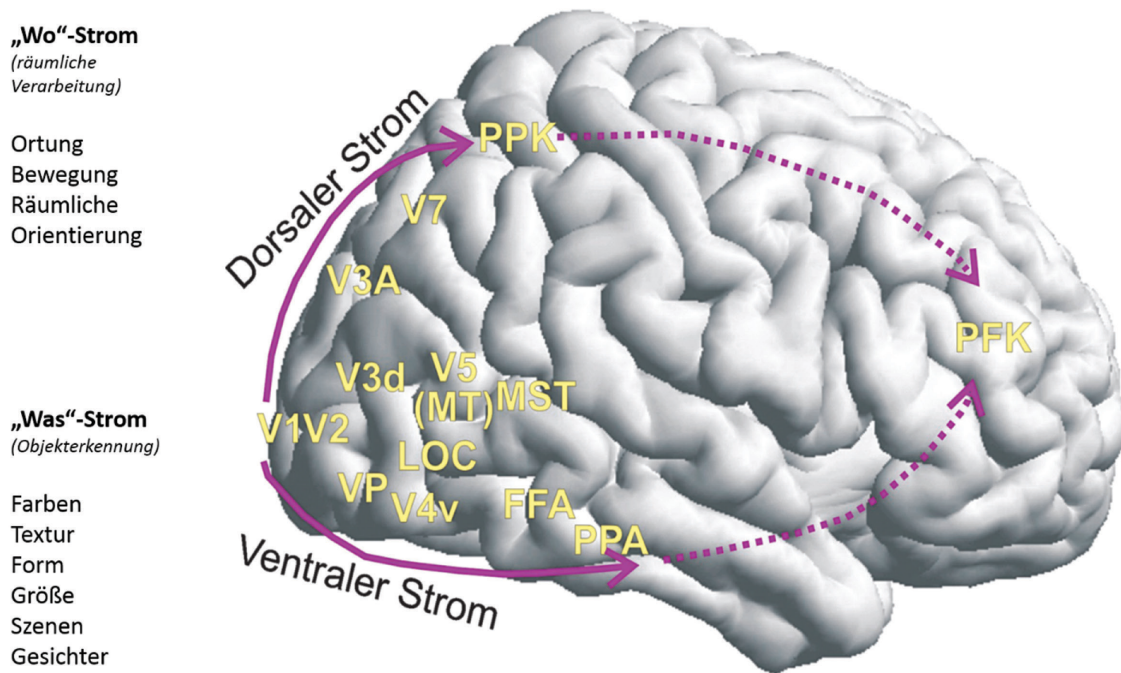


Abb. 3 „Wo“ – und „Was“ – Strom

Schematische Verlaufscharakterisierung der beiden funktionellen Ströme visueller Verarbeitung mit einer Auflistung der grundlegenden Funktionen. Es wird angenommen, dass der dorsale wie der ventrale Strom letztendlich in den präfrontalen Kortex führen. Abkürzungen: MST, „Medial Superio-Temporal Area“; V5/MT, „Middle Temporal Area“; LOC, „Lateral Occipital Cortex“; FFA, „Fusiform Face Area“; PPA, „Parahippocampal Place Area“; PPK, Posteriorer Parietaler Kortex; PFK, Präfrontaler Kortex. (Abb. aus: K.Amunts und K.Zilles, Funktionelle Neuroanatomie; Kap 2.3 [10]).

Letztgenannte zwei Ströme sind in der Organisation des magno- und parvozellulären Systems begründet. Darin verarbeiten die Areale mit Input aus den magnozellularen Neuronen die Informationen der räumlichen Orientierung im dorsalen „Wo-System“, während die Areale mit Input aus den parvozellulären Zellen im ventralen „Was-System“ die objekt- und körperbezogenen Informationen wie das Erkennen von Farben, Objekten, Gesichtern und ganzen Szenen prozessieren. Topografisch erstreckt sich der „Was-Strom“ im Verlauf des inferotemporalen Kortex über zwei Lappen (Lobus occipitalis und Lobus temporalis) und umfasst die spezifischen funktionellen Areale des Gyrus fusiformis. Die Kombination moderner Untersuchungsverfahren mit neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen ermöglicht, fortwährend neue Rückschlüsse auf übergeordnete Organisationsprinzipien zu ziehen und den visuellen Informationsfluss auf dem Gyrus fusiformis näher zu beleuchten. Einer Forschungsgruppe um Zhang (2016) ist es beispielsweise gelungen, mit Hilfe von Diffusions-Tensor-Bildgebung (engl. *Diffusion Tensor Imaging, DTI*), kombiniert mit fMRT-Techniken, anhand von Faserbahnanalysen ein symmetrisches dreigliedriges Konnektivitätsmuster entlang des Gyrus fusiformis zu identifizieren [45]. Des Weiteren ermöglicht die Anwendung des *cortex-based alignment* Verfahrens (CBA), in-vivo ermittelte funktionelle Hirnregionen zusammen mit zytoarchitektonischen ex-vivo Daten in einem gemeinsamen anatomischen Referenzraum zu registrieren, und damit strukturelle-funktionelle Zusammenhänge auf Mikronebene aufzudecken. Unter Verwendung unserer Daten wurde diese Analyse erstmals auf dem hier betrachteten ventralen temporalen Kortex (VTC) durchgeführt. Die vorläufigen Ergebnisse werden im Rahmen der Diskussion erörtert [57].

1.4 Zielsetzung und Aufbau der Arbeit

Ziel dieser Arbeit war es, Areale rostral zu den Arealen FG₁ und FG₂ auf dem mittleren Gyrus fusiformis anhand zytoarchitektonischer Kriterien zu definieren, in ihrer zellulären Architektur zu analysieren und probabilistische Hirnkarten zu erstellen. Dazu wurde die Zytoarchitektur des Gyrus fusiformis sowie die der angrenzenden Strukturen an histologischen Schnitten von zehn menschlichen post-mortem Gehirnen untersucht.

Die beschriebenen Areale wurden erstmals unter Anwendung von objektiven Kartierungsmethoden in ihrer Ausdehnung und Lage definiert und in einen stereotaktischen Referenzraum (MNI-Gehirn [58, 59]) übertragen. Dadurch wird sowohl der interindividuellen Variabilität als auch der Lage im dreidimensionalen Raum Rechnung getragen. Die Ergebnisse könnten als Grundlage für weitere funktionelle Studien dienen oder beispielsweise mit Befunden anderer struktureller Untersuchungen (z.B. Rezeptorautografischen Analysen) kombiniert und ausgewertet werden.

Darüber hinaus wollten wir die Lagebeziehungen der mikroanatomischen Grenzen zu den umliegenden sekundären und tertiären Sulci (*OTS*, *CoS*, *MFS*) ermitteln und darauf aufbauend eine erste funktionelle Einordnung der Areale vornehmen und erste Vermutungen bezüglich Struktur-Funktions-Zusammenhänge formulieren. Dieser zweite Teil der Arbeit ist in enger Kooperation mit dem neurowissenschaftlichen Forschungsteam um Prof. Kalanit Grill-Spector und Dr. Kevin S. Weiner aus Stanford entstanden.

2 Publikation

Two New Cytoarchitectonic Areas on the Human Mid-Fusiform Gyrus, Lorenz, S.; Weiner, KS.; Caspers, J.; Mohlberg, H.; Schleicher, A.; Bludau S.; Eickhoff SB; Grill-Spector K; Zilles K; Amunts K., *Cerebral Cortex*, Epub (2015)



ORIGINAL ARTICLE

Two New Cytoarchitectonic Areas on the Human Mid-Fusiform Gyrus

Simon Lorenz¹, Kevin S. Weiner², Julian Caspers^{1,4}, Hartmut Mohlberg¹, Axel Schleicher¹, Sebastian Bludau¹, Simon B. Eickhoff^{1,5}, Kalanit Grill-Spector^{2,3}, Karl Zilles^{1,6,8} and Katrin Amunts^{1,7,8}

¹Institute of Neurosciences and Medicine (INM-1), Research Centre Jülich, Jülich, Germany, ²Department of Psychology, ³Neuroscience Institute, Stanford University, Stanford, CA, USA, ⁴Department of Diagnostic and Interventional Radiology, University Düsseldorf, Medical Faculty, Düsseldorf, Germany, ⁵Institute of Clinical Neuroscience and Medical Psychology, Heinrich Heine University, Düsseldorf, Germany, ⁶Department of Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatics, RWTH Aachen University, Aachen, Germany, ⁷C. & O. Vogt Institute for Brain Research, Heinrich-Heine University Düsseldorf, Düsseldorf, Germany and ⁸JARA-BRAIN, Jülich-Aachen Research Alliance, Jülich, Germany

Address correspondence to Simon Lorenz, Institute of Neurosciences and Medicine (INM-1), Research Centre Jülich, Jülich, Germany.
Email: k.amunts@fz-juelich.de

Abstract

Areas of the fusiform gyrus (FG) within human ventral temporal cortex (VTC) process high-level visual information associated with faces, limbs, words, and places. Since classical cytoarchitectonic maps do not adequately reflect the functional and structural heterogeneity of the VTC, we studied the cytoarchitectonic segregation in a region, which is rostral to the recently identified cytoarchitectonic areas FG1 and FG2. Using an observer-independent and statistically testable parcellation method, we identify 2 new areas, FG3 and FG4, in 10 human postmortem brains on the mid-FG. The mid-fusiform sulcus reliably identifies the cytoarchitectonic transition between FG3 and FG4. We registered these cytoarchitectonic areas to the common reference space of the single-subject Montreal Neurological Institute (MNI) template and generated probability maps, which reflect the intersubject variability of both areas. Future studies can relate *in vivo* neuroimaging data with these microscopically defined cortical areas to functional parcellations. We discuss these results in the context of both large-scale functional maps and fine-scale functional clusters that have been identified within the human VTC. We propose that our observer-independent cytoarchitectonic parcellation of the FG better explains the functional heterogeneity of the FG compared with the homogeneity of classic cytoarchitectonic maps.

Key words: cytoarchitecture, fusiform gyrus, mid-fusiform sulcus (MFS), probabilistic mapping, ventral temporal cortex (VTC)

Introduction

The fusiform gyrus (FG) is located in human ventral temporal cortex (VTC) within the ventral pathway or “what” processing stream (Ungerleider and Haxby 1994; Milner and Goodale 2008; Kravitz

et al. 2013). Human VTC plays a pivotal role in higher order processing of visual information (Grill-Spector and Weiner 2014). Recent neuroimaging studies report that human VTC contains many functionally defined areas (Kanwisher, McDermott, et al. 1997; Epstein et al. 1999; Ishai et al. 1999; Cohen et al. 2000;

Haxby et al. 2001; Peelen and Downing 2005; Schwarzlose et al. 2005; Taylor and Downing 2011; Wandell et al. 2012; Grill-Spector and Weiner 2014). However, it is relatively unknown how the microstructural organization of the VTC contributes to this higher order processing. This is because the relative cytoarchitectonic uniformity of VTC reported by historical studies (Brodmann 1909; von Economo and Koskinas 1925; Sarkisov et al. 1949; Bailey and von Bonin 1951) does not match the functional complexity of VTC reported in modern neuroimaging studies (Grill-Spector and Weiner 2014; Weiner et al. 2014). For example, Brodmann's frequently cited map (Brodmann 1909) suggests a relatively uniform cytoarchitecture of human VTC with only 1 or 2 [Brodmann Area (BA) 37 and 20] distinct areas (Fig. 1). These historical cytoarchitectonic parcellations are unsatisfactory in several ways. First, these studies implemented observer-dependent methods of a small sample of brains. The methodological shortcomings of these approaches are widely known for their inability to detect fine-grained differences between areas (Rottschy et al. 2007; Zilles and Amunts 2010; Caspers, Zilles, et al. 2013). Second, the traditional cytoarchitectonic maps are summarized as schematic two-dimensional drawings. These schematics are oversimplified and do not consider intersubject variability. Third, because some early studies argued against a correlation between sulci and cytoarchitectonic areas (Brodmann 1906; Kappers 1913), the correspondence between sulci and cytoarchitectonic divisions is largely unconsidered especially relative to tertiary sulci, which vary considerably from one hemisphere to the next.

More recent anatomical studies identify additional subdivisions within the FG (Braak 1977, 1978; Caspers, Zilles, et al. 2013). For example, Caspers, Zilles, et al. (2013) used a modern observer-independent approach to determine cytoarchitectonic boundaries in the posterior FG (pFG). This approach identified 2 areas, FG1 and FG2, which differed in their columnar structure and neuronal density and distribution. The observer-independent approach was sensitive enough to detect and to quantify differences in the cytoarchitectonic profiles of FG1 and FG2 in a reproducible way, based on image analysis and statistical tests (Caspers, Zilles, et al. 2013). A further benefit in applying this approach is that it is "blind" to the geometrical pattern of the cortex. Thus, finding a correspondence between a sulcus and a cytoarchitectonic border cannot be induced by the algorithm and is particularly meaningful. Such is the case in the pFG, where the cytoarchitectonic transition between FG1 and FG2 is predicted by the shallow mid-fusiform sulcus (MFS) that bisects the FG into lateral and medial partitions (Weiner et al. 2014).

In the present study, we applied the well-established observer-independent method (Schleicher et al. 2009), which was previously used for the mapping of FG1 and FG2 as well as early and higher ventral visual areas (Amunts et al. 2000; Rottschy et al. 2007; Caspers, Zilles, et al. 2013), to investigate microstructural features of the mid-FG (mFG) and provide probabilistic anatomical maps. Furthermore, the relation of the discovered cytoarchitectonic areas of the mFG with surrounding sulci was analyzed with respect to intersubject variability in order to test the hypothesis that the MFS is a macroscopic landmark of the FG3-FG4 border.

Materials and Methods

Postmortem Brains

The cytoarchitectonic analysis was based on 10 postmortem brains acquired through the body donor program of the Anatomical Institute of the University of Düsseldorf (cf. Table 1) following

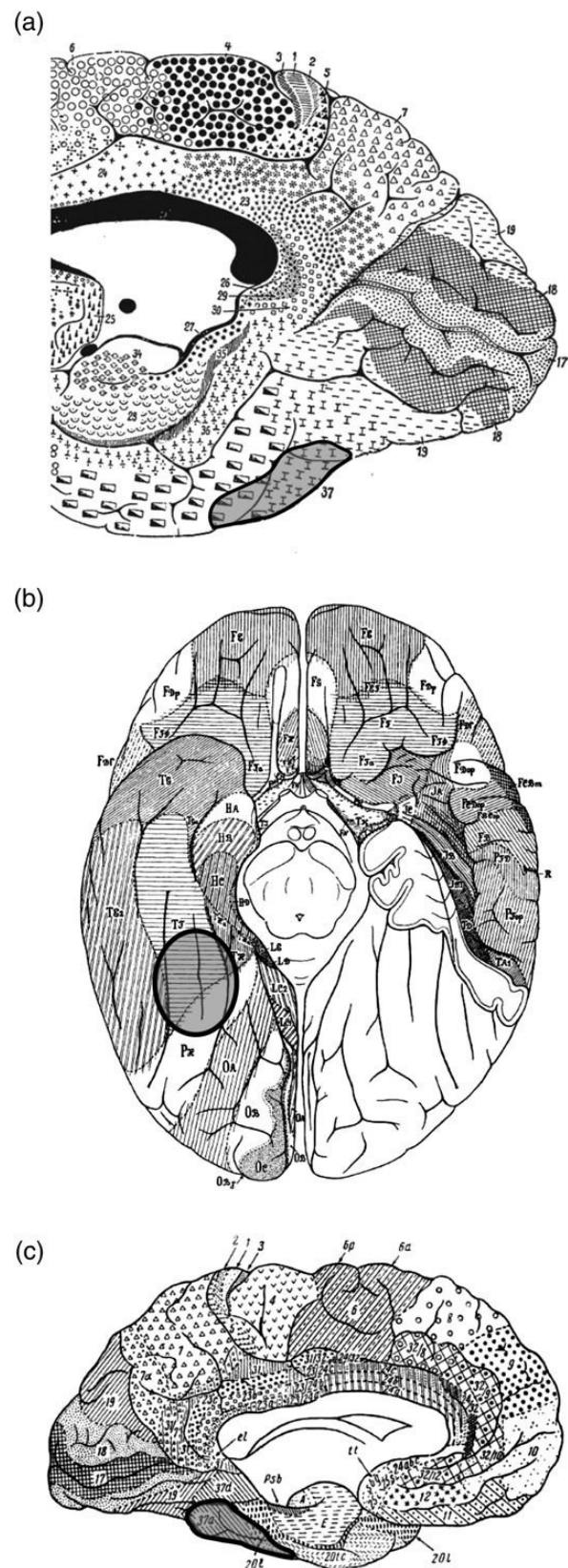


Figure 1. Classical cytoarchitectonic maps. (a) Brodmann (1909), mesial view, (b) von Economo and Koskinas (1925), basal view, and (c) Sarkisov et al. (1949), mesial view. Areas highlighted in blue indicate the ROI. Brodmann and Sarkisov (a and c) labeled the areas by arabic numerals (here: 20, 37). von Economo and Koskinas used both numerals and letters (here: T_F, P_H).

Table 1 Catalog of the analyzed postmortem brains

Brain no.	Gender	Age (years)	Cause of death	Fresh weight (g)	Shrinkage factor
Pm 1	F	79	Carcinoma of the bladder	1.350	1.720
Pm 2	M	56	Rectal carcinoma	1.270	1.979
Pm 3	M	69	Vascular disease	1.360	1.951
Pm 4	M	75	Acute glomerulonephritis	1.349	1.888
Pm 6	M	54	Cardiac infarction	1.622	2.5
Pm 7	M	37	Cardiac arrest	1.437	2.258
Pm 8	F	72	Renal arrest	1.216	1.904
Pm 9	F	79	Cardiorespiratory insufficiency	1.110	1.513
Pm 10	F	85	Mesenteric infarction	1.046	1.722
Pm 12	F	43	Cardiorespiratory insufficiency	1.198	2.194

F: female; M: male.

the requirements of the Ethics Committee of the University of Düsseldorf. None of the subjects had a history of neurological or psychiatric diseases in their clinical records except for one, who suffered from transitory motor deficits. Handedness of the subjects was unknown. For the current analysis, 9 of the 10 brains from earlier anatomical studies of the visual cortex were used (Amunts et al. 2000; Rottschy et al. 2007; Caspers, Zilles, et al. 2013; Kujovic et al. 2013). One brain had to be replaced by another case because of artifacts in the respective histological sections through the region of interest.

After a maximum postmortem delay of 24 h, the brains were removed from the skull and fixed in 4% formalin or Bodian's fixative for at least 6 months. To minimize deformations during fixation, all brains were suspended on the basilar/vertebral arteries. Then, MR scans of the fixated postmortem brains were acquired with a Siemens 1.5-T scanner (Erlangen, Germany) using a T_1 -weighted three-dimensional (3D) FLASH sequence (flip angle 40°, repetition time = 40 ms, and echo time = 5 ms for each image). Subsequently, the brains were embedded in paraffin and serially sectioned (20 μm) in the coronal plane. Every 15th section was mounted on gelatin-coated glass slides. Using a modified Gallyas silver-staining technique, the cell bodies were visualized (Merker 1983). Every fourth stained section, that is every 60th section of the series, was used for cytoarchitectonic analysis resulting in a distance of 1.2 mm between sections studied (Fig. 2).

Observer-Independent Detection of Cortical Borders Based on Gray Level Index

For cytoarchitectonic analysis and detection of cortical borders, we applied an established observer-independent and statistically testable, quantitative approach (Amunts and Zilles 2001; Zilles et al. 2002; Schleicher et al. 2005, 2009) (Fig. 2). Briefly, rectangular regions of interest (ROI) covering the mFG as well as adjacent regions were digitized in the histological sections at high resolution in a meander-like sequence using a motorized scanning microscope (AxioCam MRm, Zeiss 3200K) with a mounted CCD camera (Sony, Tokyo, Japan, resolution $1.01 \times 1.01 \mu\text{m}^2/\text{pixel}$). The digitized sections were then transformed into gray level index (GLI) images as a measure of the volume fraction of cell bodies (Wree et al. 1982; Schleicher and Zilles 1990). Each pixel decodes the GLI as the volume fraction of cell bodies in a corresponding square measuring field of $17 \times 17 \mu\text{m}^2$. Equidistant GLI profiles were extracted along curvilinear trajectories oriented orthogonal to the cortical layers and running from an interactively traced outer contour between layers I and II to an inner contour

between layer VI and the white matter. The profiles quantitatively reflect the laminar fluctuations of cell density, that is, a major hallmark of cytoarchitecture. Since the cortical thickness varied regionally and between brains, each profile was corrected to a cortical depth of 100%.

To quantitatively analyze differences between GLI profiles, the shape of each profile was expressed as a feature vector comprising the mean GLI, standard deviation, cortical depth of the center of gravity, skewness, kurtosis of the profiles, and the corresponding parameters of the profile's first derivative (Schleicher et al. 1999; Zilles et al. 2002). Differences between the feature vectors of neighboring blocks of GLI profiles at a certain profile position in the cortical ribbon were expressed as Mahalanobis distances (MDs; Mahalanobis et al. 1949; Bartels 1979) with subsequent Hotelling's T^2 test with Bonferroni correction. Adjacent blocks were moved like sliding windows along the cortical ribbon. To assure reliability, the procedure was repeated for different block sizes (8–24 profiles per block; Schleicher and Zilles 1990; Schleicher et al. 2005). Areal borders are expected at positions where the distance function shows local maxima corresponding. The significance of maxima in the MD function was tested by a Hotelling's T^2 test with Bonferroni correction. Cortical borders were accepted, if they were consistently present at the same position across several block sizes, and if the positions were found at comparable sites in adjacent sections (Fig. 3). To discriminate effects of occasionally inevitable histological artifacts on the automated measurements from consistent cortical transitions in the images, the detection of a border region was reconfirmed by visual inspection in the aftermath and exclusion of effect of eventual artifacts in the histological sections.

Three-Dimensional Reconstruction of Cortical Areas and Computation of Probabilistic Maps

The extent of the delineated areas FG3/4 in histological sections was interactively transferred to high-resolution scans of the respective histological sections. To provide a reliable 3D reconstruction of the histological volumes of the areas, the following datasets were used: (1) The 3D-MRI scan of the postmortem brain before histological processing and (2) the high-resolution flatbed scans of the stained histological sections (Amunts et al. 2000).

The delineated areas were mapped to the respective 3D-reconstructed histological volumes. The histological volumes were spatially normalized to the T_1 -weighted single-subject template of the MNI (Evans et al. 1992, 2012) using a combination of affine transformations and nonlinear elastic registration (Evans et al. 1992; Hömke 2006). To keep the anterior commissure as

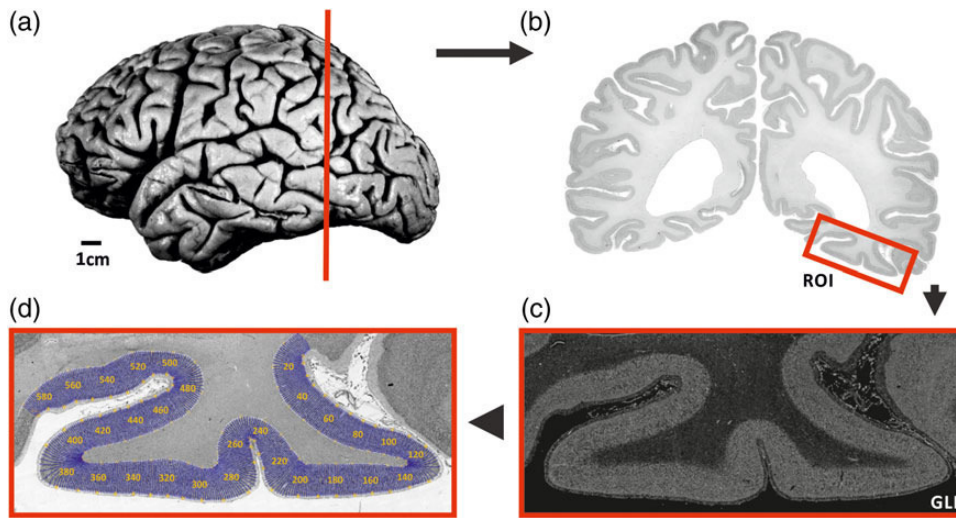


Figure 2. Histological procedure. (a) Postmortem brain pm 4 (cf. Table 1) sectioned in the coronal plane [cutting position of the histological section in (b) marked in red]. (b) Cell body-stained histological section (20 μm) indicated in (a). Red rectangle indicates the analyzed ROI. (c) The ROI was digitized and transformed into a GLI image enabling to discriminate between volume fractions of cell bodies and neuropil. (d) Curvilinear trajectories marked in blue were defined by interactively drawn inner and outer contour lines in the histological section. The equidistant GLI profiles were extracted along the trajectories for further analysis (yellow numbers indicate the position of the trajectories).

the anatomical reference, the data were shifted 4 mm caudally (y-axis) and 5 mm dorsally (z-axis) to the “anatomical MNI space” (Amunts et al. 2005).

Volumes of cytoarchitectonic areas were determined for each hemisphere in the 3D-reconstructed histological sections (Amunts et al. 2007). Normalized volumes of cytoarchitectonic areas were calculated as the ratio between the fresh brain volumes and brain volumes after histological processing to correct for differences in whole-brain volumes. The comparison of left and right areas, as well between genders, did not reach significant differences (non-parametric pair-wise permutation test, all $P > 0.05$; Bludau et al. 2014), and thus, only normalized volumes averaged across hemispheres are reported.

Probability maps of the delineated regions were calculated by superimposing the areas of all 10 brains in the MNI reference space. These maps indicate the intersubject variability of a cytoarchitectonic area at a certain position of the reference brain. The probability that a cortical area was found at a certain position in the reference brain was described by values from 0% to 100%, and color-coded.

Based on these probabilistic maps, a maximum probability map (MPM) was generated, which represents a continuous, non-overlapping parcellation of the human ventral visual cortex (Eickhoff et al. 2005, 2006). The MPM includes the areas of the present study, as well as neighboring areas on the FG (FG1/2 (Caspers, Zilles, et al. 2013) and also hOc3v, hOc4v (Rottschy et al. 2007). Here, each voxel was assigned to the cytoarchitectonic area with the highest probability in this voxel. Voxels with equal probabilities for different areas were assigned by taking the adjacent voxel probabilities of these areas into account (Eickhoff et al. 2005).

Cytoarchitectonic Similarities and Dissimilarities Between Cortical Areas as Indicated by Hierarchical Clustering of Mean Areal GLI Profiles

Hierarchical clustering analysis was conducted to detect putative groupings of the areas on the FG and surrounding regions [FG1–4, parahippocampal area1/2 (PH1/2), and inferotemporal area (IT)]

based on similarities of their mean GLI profiles. For this, representative blocks with an average of 15 profiles each were extracted from 3 separate ROIs of each area and hemisphere, resulting in 45 profiles per area, hemisphere, and brain. To reduce data variability, ROIs were collected at sites where the cortex appeared to be sectioned vertical to the surface without any disturbance of the cytoarchitecture due to tangential sectioning. Mean GLI profiles were computed from the 45 profiles. They were divided into 10 equidistant units (bins), each of which corresponded to a particular fraction of the underlying cortical layer pattern in dependence on cortical depth. Mean feature vectors were generated for each area based on the mean GLI profiles.

Differences in cytoarchitectonic patterns between the areas were disclosed by a hierarchical clustering using the Euclidean distance and the Ward linkage procedures (Ward 1963). We here used the Euclidean distance instead of the MD, because it does not require information regarding variability between feature vectors. The higher the difference between cytoarchitectonic patterns of 2 cortical areas, the larger the Euclidean distance between the 2 mean areal feature vectors.

In addition to the areas analyzed in the present study and previously delineated areas of the ventral visual cortex, areas PH1/2 and IT were included; PH1/2 and IT represent 2 areas, which have not yet been systematically analyzed. However, PH1/2 and IT (1) neighbor FG3/4, (2) display different cytoarchitectonic properties than FG3/4, and (3) will be mapped to completion in a future study.

Cortical Surface Reconstructions

A combination of automated (FreeSurfer: <http://surfer.nmh.harvard.edu>) and manual segmentation tools (ITK-SNAP; <http://white.stanford.edu/itkgray>) was used to separate gray from white matter in each brain. We then reconstructed the cortical surface for each individual (Wandell et al. 2000).

Macroanatomic Landmarks in VTC

Using previously published methods (Weiner et al. 2014), we identified 3 sulci in the VTC on the cortical surfaces of all 20

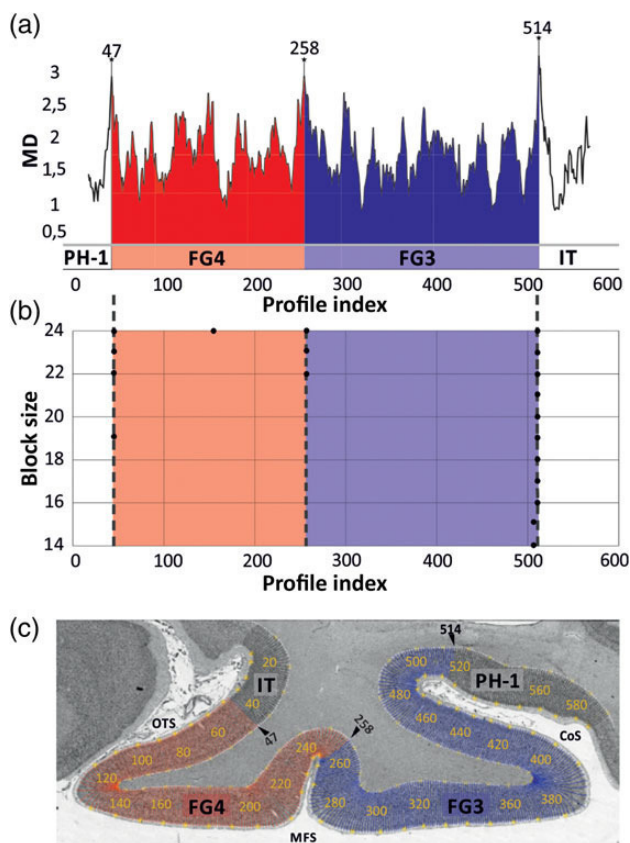


Figure 3. Observer-independent border detection. ROI analyzed as shown in Fig. 2. (a) MD functions plotted against trajectory positions (profile index). Significant maxima were found on the position 47, 258, 514. (b) MD functions ranging from block size 8–24 profiles used for border detection are displayed. Positions of significant maxima are indicated by dots at their positions (abscissa) and the blocksize (ordinate). (c) ROI with trajectory lines along the cortical ribbon (every 10th is labeled). Borders with significant maxima in the MD function across different block sizes (cf. b) are indicated with black arrowheads. CoS: collateral sulcus; OTS: occipitotemporal sulcus; MFS: mid-fusiform sulcus; FG3: fusiform gyrus area 3 (blue); FG4: fusiform gyrus area 4 (red); adjacent not yet mapped areas: IT (inferotemporal area) and PH1 (parahippocampal area 1).

hemispheres: the occipitotemporal sulcus (OTS), collateral sulcus (CoS), and MFS. We manually generated anatomical ROIs (aROIs) on the cortical surface encompassing the entire sulcus. We then measured the distance between these aROIs and each point of the FG3/FG4 boundary in a given hemisphere. It is important to stress that these measurements were calculated (1) after the FG3/FG4 boundary was determined by observer-independent methods that are ignorant of the macroanatomy and (2) that the aROIs were defined by independent observers, which did not know the location of the FG3/FG4 boundary. Thus, the cytoarchitectonic boundary was unconstrained by the macroanatomic structure. We then compared the coupling of cytoarchitectonic areas and surrounding sulci between pFG areas (FG1 and FG2) and mFG areas (FG3 and FG4) using a repeated-measures ANOVA and paired *t*-tests.

Results

On the basis of the observer-independent algorithm and subsequent statistical analysis of GLI profiles, we demonstrated the existence of significant architectonic borders in the region of the mFG, and identified 2 new distinct cytoarchitectonic areas, FG3

and FG4. To follow the terminology introduced by Caspers, Zilles, et al. (2013), these newly identified areas on the mFG anterolateral to FG1 and FG2 were named “FG3” and “FG4” (Fig. 4).

Areas FG3 and FG4 occupied mainly the middle part of the mFG. Both areas were consistently separated by the MFS. The more medial area FG3 immediately adjoined FG1, rostrally extending into the CoS. The more lateral area, FG4, bordered FG3 laterally and FG2 anteriorly. FG4 encompassed parts of the OTS and rarely extended into the inferior temporal gyrus (4/20 hemispheres). FG3 is medially flanked by 2 not yet mapped areas, which were preliminary named according to their macroanatomic location: PH1 and PH2. Laterally, FG4 is adjoined by an additionally unmapped area, which we refer as IT.

Cytoarchitecture

Both areas belong to the six-layered homotypical isocortex with an inner granular layer IV. They revealed several cytoarchitectonic features, which made them distinct from each other and from neighboring areas.

Area FG3 was characterized by a relatively compact, dense layer II (Fig. 5). Layer III was subdivided into a cell-sparse sublayer IIIa/b with small pyramidal cells, forming a sharp border to layer II, and a prominent sublayer IIIc with medium-sized pyramidal cells; the latter sublayer covered approximately one-third of layer III. Layer IV of FG3 was clearly visible with little clusters of granular cells. Layers V and VI appeared rather homogeneous and showed medium-sized pyramidal cells, particularly in layer V.

Compared with FG3, the laterally adjoining area FG4 had a less densely packed layer II, which merged with the superficial aspects of layer III (Fig. 5). Similar to FG3, layer III of FG4 also showed a relatively cell-sparse layer IIIa/b with small pyramidal cells and a prominent sublayer IIIc with medium- to large-sized pyramidal cells. However, layer IIIc in FG4 was broader than in FG3 covering approximately half of layer III. The pyramidal cells of this sublayer were slightly larger. The thin inner granular layer IV of FG4 was moderately dense and did not have sharp borders with the adjacent sublayers IIIc and Va. Layer V could be divided into layers Va and Vb. Both layers contained mainly medium-sized pyramidal cells. Layer Va was cell dense, whereas layer Vb appeared as a strip-like cell-sparse sublayer. Moreover, a particularly high cell density of layer VI provided a strong contrast to layer Vb. When compared with FG3, FG4 showed less well-defined, thin bundle-like cell strings in layers III and V. Areas FG3 and FG4 appeared homogenous within both their range and borders with no substantial gradients or subdivisions.

The posteriorly adjoining FG1 mainly differed from FG3 by a pronounced columnar arrangement of cells (Fig. 5); in addition, it showed a less compact layer II with a rather smooth transition to layer III, and the pyramidal cells in layer IIIc of FG3 were slightly larger than those in FG1. Both FG1 and FG3 had no clear border between layers V and VI, yet cells of these layers in FG1 were more heterogeneously packed with small pyramidal cells in layer V and a relatively cell-sparse layer VI.

Areas FG4 and the more posteriorly located FG2 were characterized by a conspicuous layer IIIc and a rather cell-sparse layer IIIa/b, yet the pyramidal cells of FG2 were slightly larger than in FG4 and merge partially into sublayer IIIb (Fig. 5). A prominent and cell dense layer IV was characteristic for FG2, whereas layer IV of FG4 was rather thin and only moderately cell dense. Both areas exhibited a notable contrast between a cell-sparse layer V and a densely packed layer VI. However, FG4 showed a clear subdivision of layer V in a more cell dense layer Va with mostly medium cell sizes and a cell-sparse layer Vb, which was less distinct in FG2.

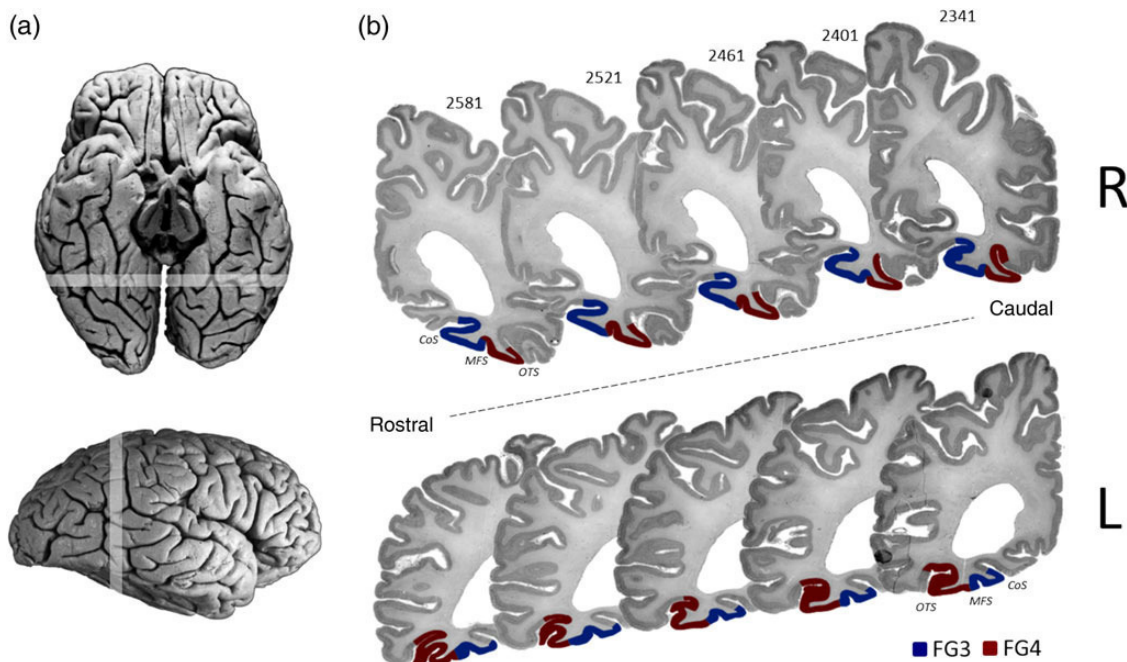


Figure 4. Sequence of 5 coronal histological sections (pm 4). (a) Dorsal and lateral views of the postmortem brain. Highlighted rostro-caudal range locates the sections presented in (b). (b) Positions of FG3 (blue) and FG4 (red) in 5 sections from caudal to rostral in both hemispheres (R: right; L: left). CoS: collateral sulcus; MFS: mid-fusiform sulcus; OTS: occipitotemporal sulcus.

FG3 was medially adjoined by 2 areas, which will be cytoarchitectonically delineated in future studies. The more posteriorly adjoining area, PH1, was located in the depth of the CoS and on the lateral banks of the parahippocampal and lingual gyri. Compared with FG3, PH1 was characterized by a less compact and more blurred layer II and a broader layer IIIc with a higher number of larger pyramid cells (Fig. 5). Most strikingly, layer VI showed a prominent cell packing density distinct from layer V, which clearly distinguished PH1 from FG3.

More anteriorly, PH2 could be identified rostral to area PH1 and medial to FG3 on the lateral portion of the CoS, which continuously expanded onto the FG laterally and the parahippocampal gyrus medially. Layers V and VI of PH2 showed a homogeneously packed and cell dense layer V and VI with medium-sized cells, which could be clearly differentiated from layers V/VI of FG3 (Fig. 5). In contrast to FG3, layer III of PH2 containing small pyramidal cells was conspicuously cell sparse and did not have clear subdivisions. Layer II of PH2 was rather diffuse compared with the compact layer II of FG3.

An additional area lateral to FG4, which we refer as IT, will be cytoarchitectonically analyzed and mapped in a future study. Area IT extended largely into the OTS and reached onto the medial aspects of the inferior temporal gyrus. Compared with FG4, IT had a more compact layer II with less marked transition between layers II and III (Fig. 5). Layer IIIc was marginally thinner in IT than in FG4 with slightly smaller and fewer pyramidal cells. Furthermore, layer IV of IT appeared considerably thinner with a higher cell density of granular cells and sharper borders to adjacent sublayers. Notably, layer VI of IT showed a subdivision into sublayers VIa and VIb.

Cytoarchitectonic Similarities as Revealed by Hierarchical Cluster Analysis

The hierarchical cluster dendrogram of FG3 and FG4 together with the adjoining areas FG1, FG2, PH1, PH2, and IT reflects

cytoarchitectonic differences between the areas, and groups them according to their similarities (Fig. 6a). The 10 areas were agglomerated in the sequence of their similarity, while the length of the horizontal branches indicates the Euclidean distance as a similarity measure between the areas. Areas FG3 and FG4 were most similar between each other (lowest Euclidean distance); these areas merge first. Next, IT merges with FG3/FG4, followed by PH1 and PH2. Areas FG1 and FG2 were most distinct from areas FG3 and FG4, indicating a clear cytoarchitectonic difference between areas within the mFG and pFG.

Continuous Probability Maps and MPMs

Continuous probability maps of areas FG3 and FG4 were calculated in the anatomical MNI space (Fig. 7). Both areas showed large regions of overlap (i.e., low intersubject variability) in both hemispheres, and relatively small regions with low overlap (and higher intersubject variability) in the periphery. The MPMs of areas FG3 and FG4 together with other visual areas are shown in Figure 8. Although these are “summary maps,” they adequately reflect the topography as found in each individual brain. Cytoarchitectonic maps are publicly available through the JuBrain atlas (<https://jubrain.fz-juelich.de>).

Topographical Relationship of FG3 and FG4 with Macroanatomic Landmarks

The MFS is a shallow, longitudinal sulcus that bisects the FG into lateral and medial partitions. In our prior work (Weiner et al. 2014), we demonstrated that the boundary between FG1 and FG2 occurs within the posterior MFS in a majority (18/20) of hemispheres. However, the FG1/FG2 boundary did not occur within the entirety of the MFS. Thus, in the present work, we tested if the FG3/FG4 boundary also occurred in the more anterior portions of the MFS.

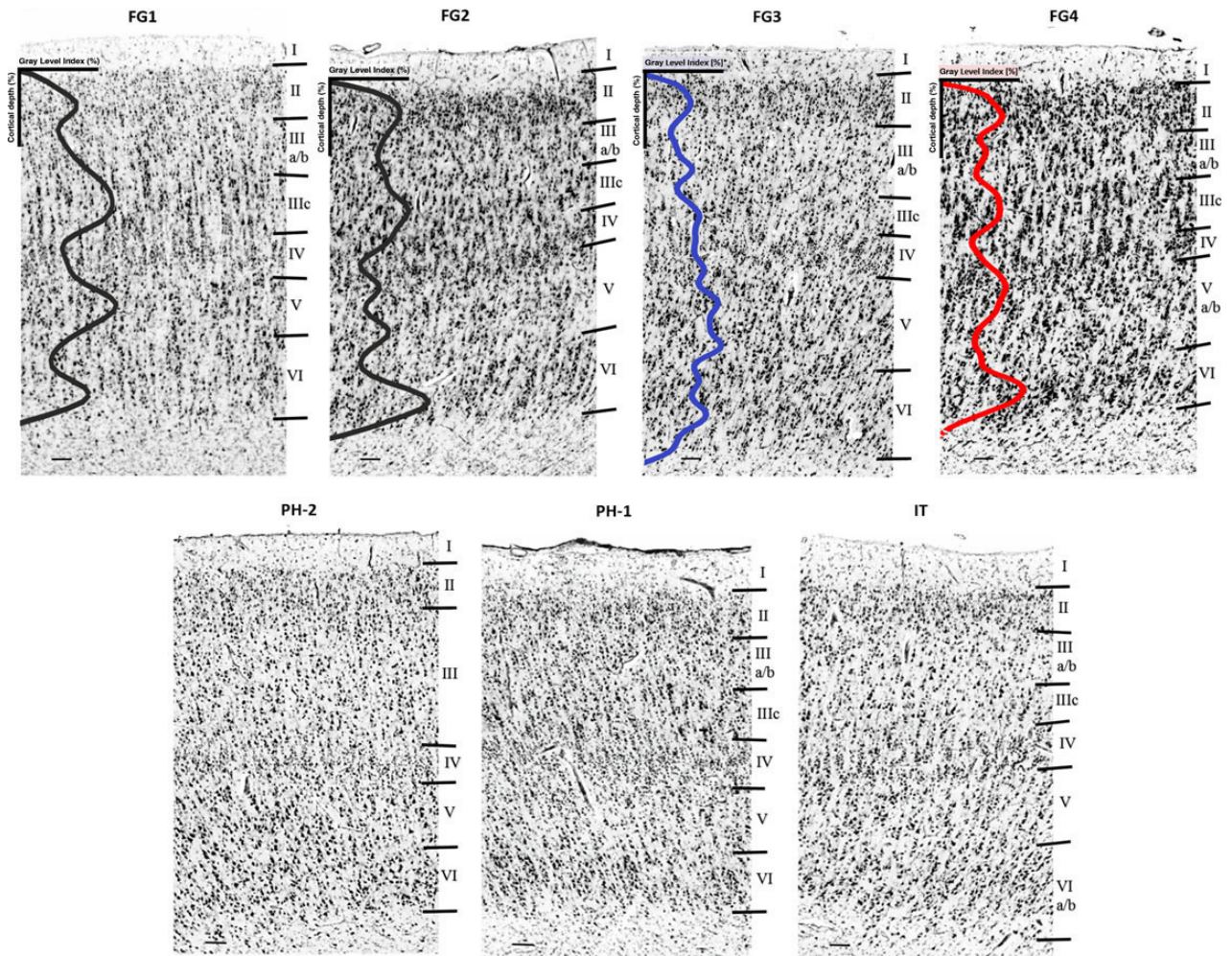


Figure 5. Cytoarchitectonic features of FG1–FG4, as well as adjacent areas (PH1/2, IT). Upper row: Lines indicate mean GLI profiles (abscissa) from 15 individual profiles. The cortical depth was normalized to 100%. FG3 (blue) is characterized by a thin layer IIIc with small- to medium-sized pyramidal cells compared with a prominent layer IIIc with medium- to large-sized cells in FG4 (red). FG4 is further characterized by a heterogeneously packed layer V/VI with a cell dense layer Va and a strip-like cell-sparse sublayer Vb, compared with a rather homogeneously distributed V/VI in FG3. The posteriorly adjoining FG1 mainly differed from FG3 by a distinct columnar arrangement of pyramidal cells in layers III and V. FG4 showed a subdivision of layer V, which could not be identified in FG2. Lower row: Cytoarchitectonic features of the neighboring areas from one representative brain (brain pm 8; cf. Table 1). Cortical layers are marked in Roman numeral. Black bar in the left lower corner: 1 mm.

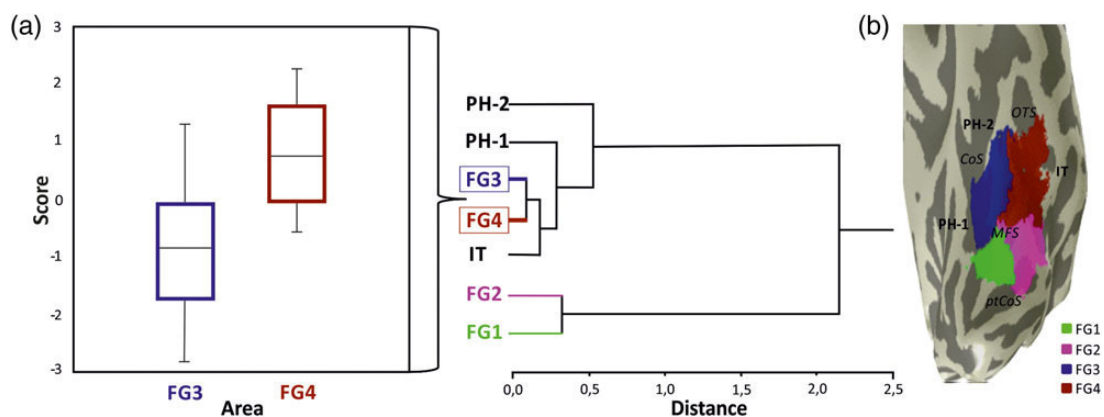


Figure 6. Analysis of mean GLI profiles. (a) Dendrogram including FG3 and FG4 as well as the adjacent areas PH1/2, IT, FG1, and FG2. The hierarchical clustering is based on the degree of dissimilarity in the set of 10 mean areal feature vectors (bin means) of profiles by the Euclidean distance. (b) Brain no. pm 3 (cf. Table 1 and Fig. 9) representative inflated brain displaying the spatial organization of the fusiform areas (FG1–4) as well as the not yet entirely mapped adjoining areas (PH1/2 and IT). Transparency of the fusiform areas reveals the relationships with the macroanatomic landmarks. CoS: collateral sulcus; OTS: occipitotemporal sulcus; ptCoS: posterior transverse CoS; MFS: mid-fusiform sulcus.

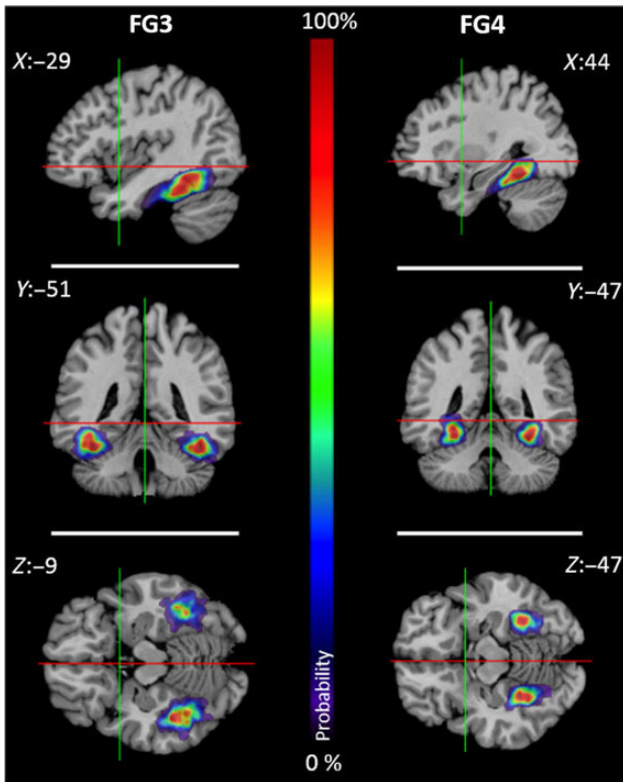


Figure 7. Probabilistic maps of FG3 and FG4 in the anatomical MNI space. The voxel-based probability of overlap was color-coded. Regions of high areal overlaps (9–10 brains) were depicted in dark red. The lowest areal representation was displayed by dark blue. From top to bottom: sagittal, coronal, and horizontal sections. Red and green lines cross in $x = 0$ and $y = 0$ coordinates of the different sections.

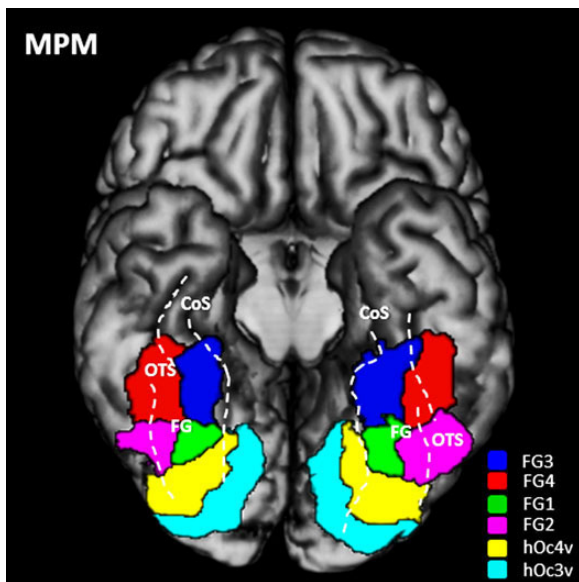


Figure 8. MPM of the visual cortex. The MPM is displayed on a 3D rendering of the MNI single-subject reference template without the cerebellum including hOc3v (cyan), hOc4v (yellow), FG1 (green) and FG2 (violet), FG3 (red) and FG4 (blue) (Rottschy et al. 2007; Caspers, Zilles, et al. 2013). Basal view is shown. Dashed lines highlight the position and extent of sulci delimiting the FG. FG: fusiform gyrus; CoS: collateral sulcus; OTS: occipitotemporal sulcus.

The FG3/FG4 boundary was identified within the MFS in 18 of the 20 examined hemispheres (Fig. 9). The boundary is tightly coupled with the MFS, located on average 1.42 ± 0.54 mm from the MFS. The anterior extent of the FG3/FG4 boundary continues $1.76 \text{ cm} \pm 0.35 \text{ cm}$ beyond the anterior tip of the MFS. Thus, the MFS is a macroanatomic landmark containing cytoarchitectonic borders among 4 regions: FG3/FG4 anteriorly and FG1/FG2 posteriorly (Fig. 9).

Additional anatomical landmarks, the CoS and OTS, were coupled with the lateral boundary of FG4 and the medial boundary of FG3, respectively. Specifically, the distance between the medial boundary of FG3 and the CoS was 1.07 ± 0.36 mm. The distance between the lateral boundary of FG4 and the OTS was on average 1.61 ± 0.27 mm. Comparatively, the FG1/FG2 boundary was within 5.41 ± 1.59 mm from the MFS (Weiner et al. 2014); the medial boundary of FG1 was 4.66 ± 0.13 mm apart from the CoS; and the lateral boundary of FG2 was 2.88 ± 0.45 mm distant from the OTS (Fig. 10). A two-way ANOVA with landmark (MFS/CoS/OTS) and region (FG1/FG2/FG3/FG4) as factors yielded a main effect of region ($F_{1,59} = 17.6$, $P < 0.001$), indicating that FG3 and FG4 were more tightly coupled with sulci in VTC than FG1 and FG2.

Discussion

The present study identified 2 new cytoarchitectonic areas of the mid-FG: FG3 (medial) and FG4 (lateral). Both areas were found throughout the investigated sample in both hemispheres. Combined with more the delineated areas FG1 and FG2 (Caspers, Zilles, et al. 2013) in the pFG, the 4 FG areas cover approximately the posterior two-thirds of the FG. It should be stressed that all of the cytoarchitectonic borders, inner and outer, were consistently mapped employing the same observer-independent method and applying the same statistical criteria. In addition, we applied further statistical methods (cluster analysis) to address the distinctiveness of adjacent cytoarchitectonic areas.

We provide cytoarchitectonic parcellations of the pFG and mFG as a new stereotaxic map that reflects the intersubject and interhemispheric variability (Fig. 7). These maps can be used in the future to study the relationships between the microscopic segregation of the cortex and its functional involvement in ventral stream processing on a sound anatomical basis. In the sections below, we discuss (1) the present cytoarchitectonic parcellation of the FG in the context of prior divisions from classic cytoarchitectonic studies, (2) the relationship between FG1–4 and large-scale functional parcellations of VTC, and (3) the relationship between FG1–4 and fine-scale functional parcellations of VTC.

Relating FG3 and FG4 to Maps of Brodmann and von Economo and Koskinas

Compared with the cytoarchitectonic map of Brodmann (1909), FG3/FG4 is located within Brodmann Area 37 (BA37) and partly BA20 (Fig. 1). Specifically, areas FG3 and FG4 do not match the segregation as presented in Brodmann's drawing of a map. Brodmann described BA37 as a large transitional region between temporal and occipital regions with rather unclear and only vaguely discernable borders to the adjoining areas (Brodmann 1909). Using our established observer-independent quantitative mapping approach, we were able to discover further partitioning of this incompletely described cortical region. Crucially, this method also provided reproducible borders of additional regions that were unidentified in Brodmann's map.

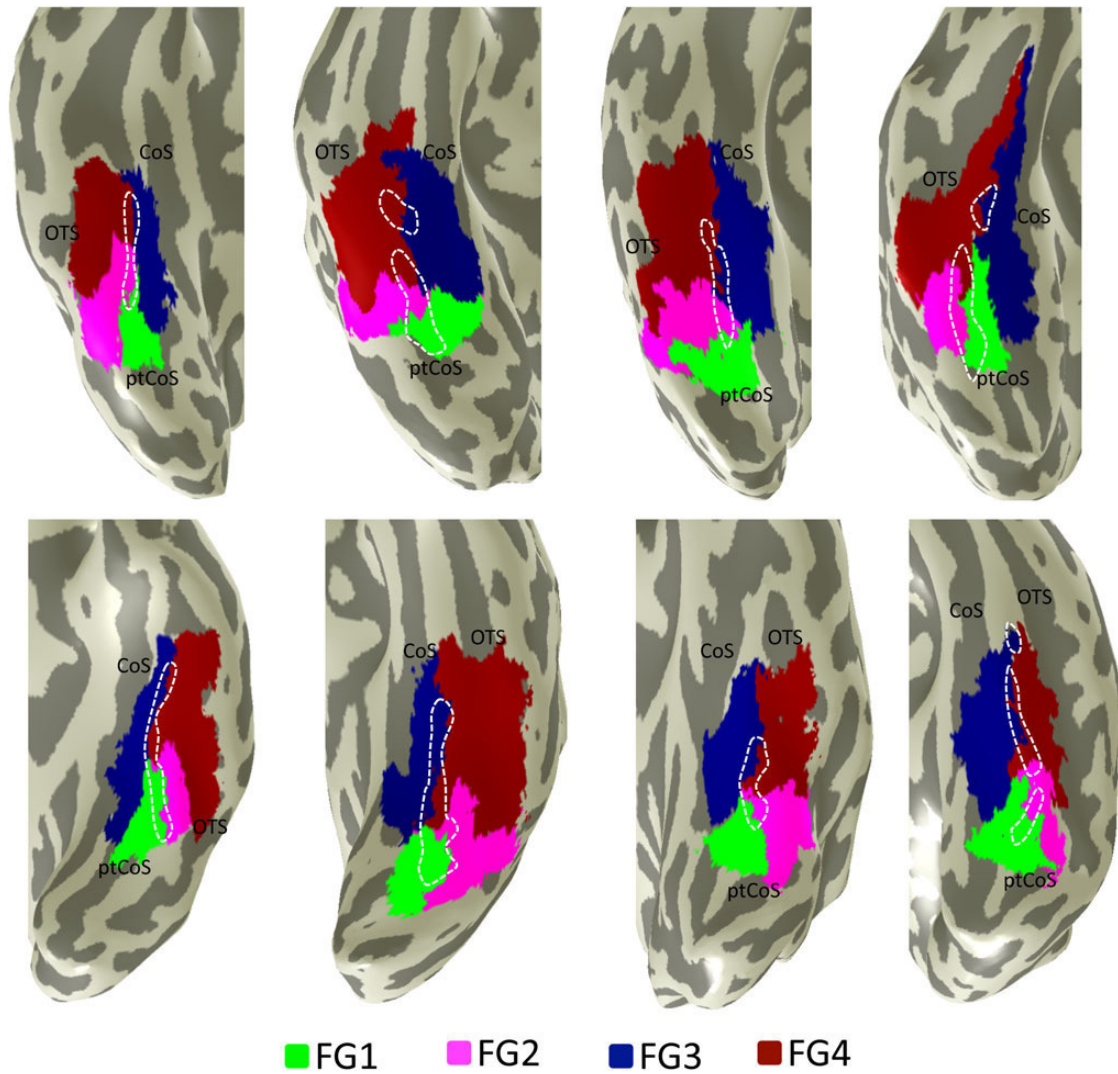


Figure 9. The cytoarchitectonic transition between FG3 and FG4 occurs within the MFS. Cytoarchitectonic regions FG1 (green), FG2 (magenta), FG3 (blue), and FG4 (red) projected to the inflated cortical surface of individual right (top) and left (bottom) hemispheres. The border between FG3 and FG4 occurs within the anterior MFS (dotted line), whereas the border between FG1 and FG2 occurs within the posterior MFS. CoS: collateral sulcus; OTS: occipitotemporal sulcus; ptCoS: posterior transverse CoS. The brains included in this image are from left to right: top: pm 10, pm 9, pm 8, and pm 7; bottom: pm 10, pm 4, pm 3, and pm 1 (cf. Table 1).

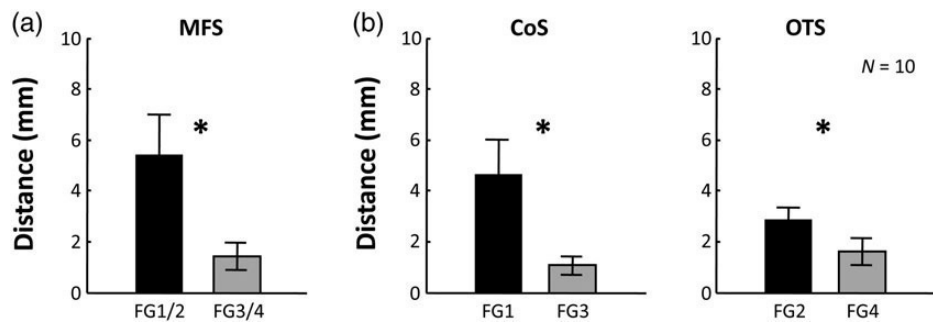


Figure 10. Tighter coupling between cortical folding and cytoarchitectonic boundaries of FG3 and FG4 compared with FG1 and FG2. (a) Distance (mm) between cytoarchitectonic transition and the MFS. (b) Left: Distance between medial boundaries of FG1 and FG3, respectively, and the CoS. Right: Distance between lateral boundaries of FG2 and FG4, respectively, and the OTS. * $P < 10^{-4}$.

Compared with the map of [von Economo and Koskinas \(1925\)](#), areas FG3/FG4 are roughly located within the “area fusiformis” (T_F) and the “Area parietalis temporooccipitalis” (P_H). von Economo

and Koskinas described these regions as clearly distinguishable from adjacent temporal and hippocampal areas with rather smooth transitions in-between each. Still, they particularly

mentioned “T_F” as one large cytoarchitectonic area spanning the range of mFG and aFG. Interestingly, “P_H” merges medially onto the FG in the more posterior part of the mFG, which likewise indicates a “transitional” bipartition of this cortical region, yet, to a different extent compared with our parcellation. In accordance with von Economo’s and Koskina’s descriptions of “P_H” we also found strikingly homogenous layers V/VI in FG3. Moreover, the detailed description of “T_F” shows great similarities with the characteristics of FG4—in particular, the relatively light layer V with a clear demarcation to layer VI as well as the particular cell packing in layer III with mainly medium-sized pyramidal cells and a rather loose layer IV are similarly found in the description of von Economo and Koskinas. However, the light radial columns in layer III of “T_F” (von Economo and Koskinas 1925) were inconsistently present in FG4. Though a description of the MFS is not included in their original study, it is also interesting to note that in the summary schematic of von Economo and Koskinas (Fig. 1), the transition between P_H and T_F occurs in the posterior portion of a sulcus within the pFG. While they do not mention the MFS, this transition is consistent with the present parcellation where FG1/2 composes a part of the posterior area P_H and FG3/4 composes a part of the anterior area T_F.

Relationship Between Areas FG1–4 and Large-Scale Functional Parcellations of VTC

In prior work, we showed that the border between FG1 and FG2 was well predicted by the MFS (Weiner et al. 2014). In the present study, we demonstrate that this relationship extends to the mFG, where the MFS also predicts the border between areas FG3 and FG4. From a macroscopic perspective, we extend these measurements also to the OTS and CoS, showing that the lateral borders of FG2/4 are well predicted by the OTS and the medial borders of FG1/3 are well predicted by the CoS. Interestingly, there are many large-scale functional representations that are implemented in VTC with similar lateral (OTS) and medial (CoS) borders. For example, representations of eccentricity bias (foveal vs. peripheral; Levy et al. 2001; Hasson et al. 2002; Malach et al. 2002), domain specificity (faces vs. places; Kanwisher, Woods, et al. 1997; Epstein and Kanwisher 1998), animacy (animate vs. inanimate; Haxby et al. 2011), and real-world object size (small vs. large; Talia Konkle 2012) are each implemented as large-scale maps with lateral–medial trajectories in the VTC (Grill-Spector and Weiner 2014). Overall, we can hypothesize that FG2/4 on the lateral FG is likely to overlap the face, animacy, small objects, and foveal bias representations. Area FG1/3, which are medial to the MFS and extend to the CoS, probably overlaps with place, inanimate, large objects, and peripheral representations.

Interestingly, the hierarchical cluster analysis of cytoarchitectonic features grouped together areas FG3/4 as well as FG1/2, which is “orthogonal” to functional similarities emphasizing similarity for FG1/3 as well as FG2/4. Cytoarchitectonic similarities between FG2 and FG4 were nonetheless found: both contained a conspicuous layer IIIc and a rather cell-sparse layer IIIa/b. The same is true for FG1/3: both showed a rather unsharp border between layers V and VI. While the cluster analysis considered features extracted from the GLI profile over its full extent as a global measure of cytoarchitecture, individual features like the structure of layer III or the layering of infragranular layers V/VI may have functional implications, relevant for the analysis of fMRI contrasts. Such similarities may contribute to the widely documented large-scale maps in the VTC that also show lateral–medial topologies just discussed (Weiner et al. 2014). Further anatomical analyses, such as myeloarchitecture (Clarke and

Miklossy 1990; Sereno et al. 2013; Abdollahi et al. 2014; Glasser et al. 2014; Van Essen and Glasser 2014) and receptor architecture (Zilles and Amunts 2009; Caspers, Palomero-Gallagher, et al. 2013) may further shed light on these correspondences in future studies.

Functional Significance of FG2 and FG4 for Face and Word Processing in Lateral VTC

While we consider the similarities between lateral (FG2/4) and medial (FG1/3) cytoarchitectonic areas, it is the difference between them that may help explain the fine-scale functional heterogeneity of VTC. For example, in lateral VTC, different portions of the OTS predict the fusiform body area also known as OTS limbs (Peelen and Downing 2005; Schwarzlose et al. 2005; Weiner and Grill-Spector 2010) and the visual word form area (VWFA; Cohen et al. 2002; Cohen and Dehaene 2004; Wandell et al. 2012; Yeatman et al. 2013). Caspers, Zilles, et al. (2013) proposed that the VWFA, which is lateralized mainly in the left OTS extending into the lateral FG, was located 1 cm anterior to the left FG2, making it likely that the VWFA is partially located within the left FG4 (Cohen and Dehaene 2004; Dehaene et al. 2010; Wandell et al. 2012). In this scheme, FG2 seems to be involved in reading at an intermediate level such as processing the visual form of words (Szwed et al. 2011; Caspers, Zilles, et al. 2013, Caspers et al. 2014). As opposed to the idea of regions rather explicitly devoted to reading, another recent theory hypothesizes that reading is supported by less specific polymodal functional areas along the lateral ventral stream (Price and Devlin 2003, 2011; Devlin et al. 2006). This basic approach characterized the ventral occipitotemporal cortex as “an interface between bottom-up sensory inputs and top-down predictions” integrating also stimuli from different sensory modalities (e.g., tactile and auditory). Accordingly, areas FG4 and FG2 are probably part of a complex system of word recognition within the ventral visual cortex. In particular, the medium- to large-sized pyramidal cells within the prominent layer IIIc indicate strong cortico-cortical connectivity, which points toward “top-down” inputs and would be well in line with the aforementioned functional notions.

Also in lateral VTC, the MFS anatomically dissociates different portions of the fusiform face area (FFA; Kanwisher, McDermott, et al. 1997; Grill-Spector et al. 2004; Saygin et al. 2012). In particular, the anterior tip of the MFS reliably identifies mFus-faces/FFA-2, which is 1–1.5 cm anterior to pFus-faces/FFA-1 (Pinsk et al. 2009; Weiner and Grill-Spector 2010; Caspers et al. 2014; Weiner et al. 2014). FG2 never extends to the anterior tip of the MFS, whereas FG4 always extends to and often exceeds the anterior tip of the MFS. Consequently, it is likely that mFus-faces/FFA-2 falls within FG4, whereas pFus-faces/FFA-1 falls within FG2. The overall assumption of multiple circumscribed face patches is further substantiated by evidences from comparative homology studies in macaques (Tsao et al. 2003, 2006, 2008; Freiwald and Tsao 2010). However, because each cytoarchitectonic area is apparently larger than any one of these functional clusters, it is likely that each cytoarchitectonic area is involved in multiple functional domains and contains additional functional clusters as we previously proposed (Grill-Spector and Weiner 2014).

Relationship Between FG1 and FG3 with Retinotopic Maps and Scene Processing in Medial VTC

The macroanatomic framework and stereotaxic map provided in the present study can also serve as a guide for future studies examining the correspondence between cytoarchitectonic and

fine-scale functional parcellations of medial VTC. For example, the CoS reliably predicts the location of the parahippocampal place area (CoS-places/PPA; Nasr et al. 2011). Our present measurements indicate a tight coupling between the medial boundary of FG3 and the CoS. Thus, future work examining the location of the PPA relative to the branching of the CoS will be able to shed light on the relationship between FG3 and CoS-places/PPA. As CoS-places/PPA also contains many retinotopic maps, it is likely that FG3 also contains more than one retinotopic area (Brewer et al. 2005; Wandell et al. 2007; Arcaro et al. 2009).

This implies, however, that a simple one-to-one relationship of cytoarchitectonic areas with functionally defined units may not be true throughout all functional systems. Rather, different scenarios might be considered: (1) There is a common computation that is shared across functional ROIs, requiring a particular “neural hardware.” However, there is still a gap between our concepts of a brain function as measured in an fMRI experiment and the underlying “computation,” which may better fit to cytoarchitectonic segregation. (2) There may be additional differences in the architecture, that is, the neural hardware within FG4 and FG3, perhaps generating finer partitions corresponding to the different functional ROIs, and these may be found using additional measures such as myeloarchitecture, receptor architecture, connectivity, or other aspects of cortical organization. (3) Functional experiments might not use the identical levels of categories and tasks to reveal cortical segregation, and therefore result in a different granularity of cortical segregation. (4) Brodmann’s concept that every cytoarchitectonic area subserves a certain function has to be (partly) revisited [see also Weiner and Zilles (2015)].

In conclusion, the here presented cytoarchitectonic segregation of the mFG facilitates comparison to functional data. Similar to areas FG1 and FG2, the MFS serves as a consistent macroanatomic landmark between areas FG3 and FG4 and enables the identification of cortical areas underlying visual processing with high spatial accuracy. Furthermore, the cytoarchitectonic bipartition into medial and lateral areas on the FG is in agreement with widely documented large-scale lateral-to-medial functional distinctions. In lateral VTC, it is likely that FG2 and FG4 contribute to face and word processing. In medial VTC, FG1 and FG3 probably contribute to scene processing. Taken together, these new cytoarchitectonic subdivisions of the FG explain the large-scale and fine-scale functional heterogeneity of human VTC much better than the classic cytoarchitectonic maps.

Funding

The research leading to these results has received funding from the European Union Seventh Framework Programme (FP7/2007-2013) under grant agreement no. 604102 (Human Brain Project).

Notes

Conflict of Interest: None declared.

References

Abdollahi RO, Kolster H, Glasser MF, Robinson EC, Coalson TS, Dierker D, Jenkinson M, Van Essen DC, Orban GA. 2014. Correspondences between retinotopic areas and myelin maps in human visual cortex. *NeuroImage*. 99:509–524.

Amunts K, Kedo O, Kindler M, Pieperhoff P, Mohlberg H, Shah NJ, Habel U, Schneider F, Zilles K. 2005. Cytoarchitectonic mapping of the human amygdala, hippocampal region and

entorhinal cortex: intersubject variability and probability maps. *Anat Embryol (Berl)*. 210:343–352.

Amunts K, Malikovic A, Mohlberg H, Schormann T, Zilles K. 2000. Brodmann’s areas 17 and 18 brought into stereotaxic space—where and how variable? *NeuroImage*. 11:66–84.

Amunts K, Zilles K. 2001. Advances in cytoarchitectonic mapping of the human cerebral cortex. *Neuroimaging Clin N Am*. 11:151–169, vii.

Amunts K, Armstrong E, Malikovic A, Homke L, Mohlberg H, Schleicher A, Zilles K. 2007. Gender-specific left-right asymmetries in human visual cortex. *J Neurosci*. 27:1356–1364.

Arcaro MJ, McMains SA, Singer BD, Kastner S. 2009. Retinotopic organization of human ventral visual cortex. *J Neurosci*. 29:10638–10652.

Bailey P, von Bonin G. 1951. *The isocortex of man*. Urbana: University of Illinois Press.

Bartels PH. 1979. Numerical evaluation of cytologic data: II. Comparison of profiles. *Anal Quant Cytol*. 1:77–83.

Bludau S, Eickhoff SB, Mohlberg H, Caspers S, Laird AR, Fox PT, Schleicher A, Zilles K, Amunts K. 2014. Cytoarchitecture, probability maps and functions of the human frontal pole. *NeuroImage*. 93(Pt 2):260–275.

Braak H. 1977. The pigment architecture of the human occipital lobe. *Anat Embryol (Berl)*. 150:229–250.

Braak H. 1978. The pigment architecture of the human temporal lobe. *Anat Embryol (Berl)*. 154:213–240.

Brewer AA, Liu J, Wade AR, Wandell BA. 2005. Visual field maps and stimulus selectivity in human ventral occipital cortex. *Nat Neurosci*. 8:1102–1109.

Brodmann K. 1906. Beiträge zur histologischen Lokalisation des Grosshirnrinde: Fünfte Mitteilung: Über den allgemeinen Bauplan des Cortex Pallii bei den Mammaliern und zwei homologe Rindenfelder im besonderen. Zugleich ein Beitrag zur Furchenlehre. Leipzig: Barth.

Brodmann K. 1909. Vergleichende Lokalisationslehre der Großhirnrinde. Leipzig: Barth.

Caspers J, Palomero-Gallagher N, Caspers S, Schleicher A, Amunts K, Zilles K. 2013. Receptor architecture of visual areas in the face and word-form recognition region of the posterior fusiform gyrus. *Brain Struct Funct*. 220(1):205–219.

Caspers J, Zilles K, Amunts K, Laird AR, Fox PT, Eickhoff SB. 2014. Functional characterization and differential coactivation patterns of two cytoarchitectonic visual areas on the human posterior fusiform gyrus. *Hum Brain Mapp*. 35:2754–2767.

Caspers J, Zilles K, Eickhoff SB, Schleicher A, Mohlberg H, Amunts K. 2013. Cytoarchitectonical analysis and probabilistic mapping of two extrastriate areas of the human posterior fusiform gyrus. *Brain Struct Funct*. 218:511–526.

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

Cohen L, Dehaene S. 2004. Specialization within the ventral stream: the case for the visual word form area. *NeuroImage*. 22:466–476.

Cohen L, Dehaene S, Naccache L, Lehericy S, Dehaene-Lambertz G, Henaff MA, Michel F. 2000. The visual word form area: spatial and temporal characterization of an initial stage of reading in normal subjects and posterior split-brain patients. *Brain*. 123(Pt 2):291–307.

Cohen L, Lehéricy S, Chochon F, Lemer C, Rivaud S, Dehaene S. 2002. Language-specific tuning of visual cortex? Functional properties of the visual word form area. *Brain Lang*. 125:1054–1069.

- Dehaene S, Pegado F, Braga LW, Ventura P, Nunes Filho G, Jobert A, Dehaene-Lambertz G, Kolinsky R, Morais J, Cohen L. 2010. How learning to read changes the cortical networks for vision and language. *Science*. 330:1359–1364.
- Devlin JT, Jamison HL, Gonnerman LM, Matthews PM. 2006. The role of the posterior fusiform gyrus in reading. *J Cogn Neurosci*. 18:911–922.
- Eickhoff SB, Heim S, Zilles K, Amunts K. 2006. Testing anatomically specified hypotheses in functional imaging using cytoarchitectonic maps. *NeuroImage*. 32:570–582.
- Eickhoff SB, Stephan KE, Mohlberg H, Grefkes C, Fink GR, Amunts K, Zilles K. 2005. A new SPM toolbox for combining probabilistic cytoarchitectonic maps and functional imaging data. *NeuroImage*. 25:1325–1335.
- Epstein R, Harris A, Stanley D, Kanwisher N. 1999. The parahippocampal place area: recognition, navigation, or encoding? *Neuron*. 23:115–125.
- Epstein R, Kanwisher N. 1998. A cortical representation of the local visual environment. *Nature*. 392:598–601.
- Evans AC, Janke AL, Collins DL, Baillet S. 2012. Brain templates and atlases. *NeuroImage*. 62:911–922.
- Evans AC, Marrett S, Neelin P, Collins L, Worsley K, Dai W, Milot S, Meyer E, Bub D. 1992. Anatomical mapping of functional activation in stereotactic coordinate space. *NeuroImage*. 1:43–53.
- Freiwald WA, Tsao DY. 2010. Functional compartmentalization and viewpoint generalization within the macaque face-processing system. *Science*. 330:845–851.
- Glasser MF, Goyal MS, Preuss TM, Raichle ME, Van Essen DC. 2014. Trends and properties of human cerebral cortex: correlations with cortical myelin content. *NeuroImage*. 93(Pt 2):165–175.
- Grill-Spector K, Knouf N, Kanwisher N. 2004. The fusiform face area subserves face perception, not generic within-category identification. *Nat Neurosci*. 7:555–562.
- Grill-Spector K, Weiner KS. 2014. The functional architecture of the ventral temporal cortex and its role in categorization. *Nat Rev Neurosci*. 15:536–548.
- Hasson U, Levy I, Behrmann M, Hendler T, Malach R. 2002. Eccentricity bias as an organizing principle for human high-order object areas. *Neuron*. 34:479–490.
- Haxby J, Guntupalli J, Connolly A, Halchenko Y, Conroy B, Gobbini M, Hanke M, Ramadge P. 2011. A common, high-dimensional model of the representational space in human ventral temporal cortex. *Neuron*. 72:404–416.
- Haxby JV, Gobbini MI, Furey ML, Ishai A, Schouten JL, Pietrini P. 2001. Distributed and overlapping representations of faces and objects in ventral temporal cortex. *Science*. 293:2425–2430.
- Hömke L. 2006. A multigrid method for anisotropic PDEs in elastic image registration. *Numer Linear Algebr Appl*. 13:215–229.
- Ishai A, Ungerleider LG, Martin A, Schouten JL, Haxby JV. 1999. Distributed representation of objects in the human ventral visual pathway. *Proc Natl Acad Sci USA*. 96:9379–9384.
- Kanwisher N, McDermott J, Chun MM. 1997. The fusiform face area: a module in human extrastriate cortex specialized for face perception. *J Neurosci*. 17:4302–4311.
- Kanwisher N, Woods RP, Iacoboni M, Mazziotta JC. 1997. A locus in human extrastriate cortex for visual shape analysis. *J Cogn Neurosci*. 9:133–142.
- Kappers CUA. 1913. Cerebral localization and the significance of sulci. London: International Congress of medical Science.
- Kravitz DJ, Saleem KS, Baker CI, Ungerleider LG, Mishkin M. 2013. The ventral visual pathway: an expanded neural framework for the processing of object quality. *Trends Cogn Sci*. 17:26–49.
- Kujovic M, Zilles K, Malikovic A, Schleicher A, Mohlberg H, Rottschy C, Eickhoff SB, Amunts K. 2013. Cytoarchitectonic mapping of the human dorsal extrastriate cortex. *Brain Struct Funct*. 218:157–172.
- Levy I, Hasson U, Avidan G, Hendler T, Malach R. 2001. Center-periphery organization of human object areas. *Nat Neurosci*. 4:533–539.
- Mahalanobis PC, Majumdar DN, Yeatts MWM, Rao CR. 1949. Anthropometric survey of the United Provinces, 1941: a statistical study. *Sankhyā*. 9:89–324.
- Malach R, Levy I, Hasson U. 2002. The topography of high-order human object areas. *Trends Cogn Sci*. 6:176–184.
- Merker B. 1983. Silver staining of cell bodies by means of physical development. *J Neurosci Methods*. 9:235–241.
- Milner AD, Goodale MA. 2008. Two visual systems re-viewed. *Neuropsychologia*. 46:774–785.
- Nasr S, Liu N, Devaney KJ, Yue X, Rajimehr R, Ungerleider LG, Tootell RB. 2011. Scene-selective cortical regions in human and nonhuman primates. *J Neurosci*. 31:13771–13785.
- Peelen MV, Downing PE. 2005. Selectivity for the human body in the fusiform gyrus. *J Neurophysiol*. 93:603–608.
- Pinsk MA, Arcaro M, Weiner KS, Kalkus JF, Inati SJ, Gross CG, Kastner S. 2009. Neural representations of faces and body parts in macaque and human cortex: a comparative fMRI study. *J Neurophysiol*. 101:2581–2600.
- Price CJ, Devlin JT. 2011. The interactive account of ventral occipitotemporal contributions to reading. *Trends Cogn Sci*. 15:246–253.
- Price CJ, Devlin JT. 2003. The myth of the visual word form area. *NeuroImage*. 19:473–481.
- Rottschy C, Eickhoff SB, Schleicher A, Mohlberg H, Kujovic M, Zilles K, Amunts K. 2007. Ventral visual cortex in humans: cytoarchitectonic mapping of two extrastriate areas. *Hum Brain Mapp*. 28:1045–1059.
- Sarkisov S, Filimonoff IN, Preobrasenskaya NS. 1949. Cytoarchitecture of the human cortex cerebri. Moscow: Medgiz [in Russian].
- Saygin ZM, Osher DE, Koldewyn K, Reynolds G, Gabrieli JD, Saxe RR. 2012. Anatomical connectivity patterns predict face selectivity in the fusiform gyrus. *Nat Neurosci*. 15:321–327.
- Schleicher A, Amunts K, Geyer S, Morosan P, Zilles K. 1999. Observer-independent method for microstructural parcellation of cerebral cortex: a quantitative approach to cytoarchitectonics. *NeuroImage*. 9:165–177.
- Schleicher A, Morosan P, Amunts K, Zilles K. 2009. Quantitative architectural analysis: a new approach to cortical mapping. *J Autism Dev Disord*. 39:1568–1581.
- Schleicher A, Palomero-Gallagher N, Morosan P, Eickhoff SB, Kowalski T, de Vos K, Amunts K, Zilles K. 2005. Quantitative architectural analysis: a new approach to cortical mapping. *Anat Embryol (Berl)*. 210:373–386.
- Schleicher A, Zilles K. 1990. A quantitative approach to cytoarchitectonics: analysis of structural inhomogeneities in nervous tissue using an image analyser. *J Microsc*. 157:367–381.
- Schwarzlose RF, Baker CI, Kanwisher N. 2005. Separate face and body selectivity on the fusiform gyrus. *J Neurosci*. 25:11055–11059.
- Sereno MI, Lutti A, Weiskopf N, Dick F. 2013. Mapping the human cortical surface by combining quantitative T(1) with retinotopy. *Cereb Cortex*. 23:2261–2268.
- Szwed M, Dehaene S, Kleinschmidt A, Eger E, Valabregue R, Amadon A, Cohen L. 2011. Specialization for written words over objects in the visual cortex. *NeuroImage*. 56:330–344.
- Talia Konkle AO. 2012. A real-world size organization of object responses in occipito-temporal cortex. *Neuron*. 74:1114–1124.

- Taylor JC, Downing PE. 2011. Division of labor between lateral and ventral extrastriate representations of faces, bodies, and objects. *J Cogn Neurosci*. 23:4122–4137.
- Tsao DY, Freiwald WA, Knutsen TA, Mandeville JB, Tootell RB. 2003. Faces and objects in macaque cerebral cortex. *Nat Neurosci*. 6:989–995.
- Tsao DY, Freiwald WA, Tootell RB, Livingstone MS. 2006. A cortical region consisting entirely of face-selective cells. *Science*. 311:670–674.
- Tsao DY, Moeller S, Freiwald WA. 2008. Comparing face patch systems in macaques and humans. *Proc Natl Acad Sci USA*. 105:19514–19519.
- Ungerleider LG, Haxby JV. 1994. “What” and “where” in the human brain. *Curr Opin Neurobiol*. 4:157–165.
- Van Essen DC, Glasser MF. 2014. In vivo architectonics: a cortico-centric perspective. *NeuroImage*. 93(Pt 2):157–164.
- von Economo C, Koskinas GN. 1925. *Die Cytoarchitektonik der Hirnrinde des erwachsenen Menschen*. Berlin: Springer.
- Wandell BA, Chial S, Backus BT. 2000. Visualization and measurement of the cortical surface. *J Cogn Neurosci*. 12:739–752.
- Wandell BA, Dumoulin SO, Brewer AA. 2007. Visual field maps in human cortex. *Neuron*. 56:366–383.
- Wandell BA, Rauschecker AM, Yeatman JD. 2012. Learning to see words. *Annu Rev Psychol*. 63:31–53.
- Weiner KS, Golarai G, Caspers J, Chuapoco MR, Mohlberg H, Zilles K, Amunts K, Grill-Spector K. 2014. The mid-fusiform sulcus: a landmark identifying both cytoarchitectonic and functional divisions of human ventral temporal cortex. *NeuroImage*. 84:453–465.
- Ward JH. 1963. Hierarchical grouping to optimize an objective function. *J Am Stat Assoc*. 58:236–244.
- Weiner KS, Grill-Spector K. 2010. Sparsely-distributed organization of face and limb activations in human ventral temporal cortex. *NeuroImage*. 52:1559–1573.
- Weiner KS, Zilles K. forthcoming 2015. The anatomical and functional specialization of the fusiform gyrus. *Neuropsychologia*. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2015.06.033.
- Wree A, Schleicher A, Zilles K. 1982. Estimation of volume fractions in nervous tissue with an image analyzer. *J Neurosci Methods*. 6:29–43.
- Yeatman JD, Rauschecker AM, Wandell BA. 2013. Anatomy of the visual word form area: adjacent cortical circuits and long-range white matter connections. *Brain Lang*. 125:146–155.
- Zilles K, Amunts K. 2010. Centenary of Brodmann’s map—conception and fate. *Nat Rev Neurosci*. 11:139–145.
- Zilles K, Amunts K. 2009. Receptor mapping: architecture of the human cerebral cortex. *Curr Opin Neurol*. 22:331–339.
- Zilles K, Schleicher A, Palomero-Gallagher N, Amunts K. 2002. 21—Quantitative analysis of cyto- and receptor architecture of the human brain. In: Mazziotta AWTC, editor. *Brain Mapping: The Methods*. 2nd ed. San Diego: Academic Press. p. 573–602.

3 Diskussion

3.1 Vorbemerkungen

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit konnten wir mithilfe des betrachterunabhängigen, statistischen Verfahrens zwei bislang unbekannte zytoarchitektonische Areale, FG3 und FG4, in Lage und Ausdehnung beschreiben (Abb. 4). Die kartierten Areale wurden dreidimensional rekonstruiert und in einen gemeinsamen Referenzraum (MNI-Gehirn, [58, 59]) übertragen. In diesem Raum wurden Wahrscheinlichkeitskarten berechnet und eine maximale Wahrscheinlichkeitskarte (MPM) erzeugt. Hiermit überkommt diese Arbeit die Unzulänglichkeiten früherer Karten: Das computergestützte Verfahren ermöglicht es, die Kartierung in diesem kortikalen Abschnitt zu objektivieren und damit unabhängig von subjektiven Kriterien zu erfassen. Durch die Betrachtung und Quantifizierung einer repräsentativen Anzahl von zehn post-mortem Gehirnen liefern die Wahrscheinlichkeitskarten jedes Areals verlässliche Aussagen über ihre interindividuelle Variabilität. Die Darstellung der Areale in einem gemeinsamen Referenzraum trägt ferner ihrer Lage und Ausdehnung im dreidimensionalen Raum Rechnung.

Topografisch verlaufen die beiden Areale recht symmetrisch in einem medio-lateralen Verteilungsmuster entlang des *MFS* und schließen sich rostral an die bereits von Caspers (2013) beschriebenen Areale FG1 und FG2 an [1].

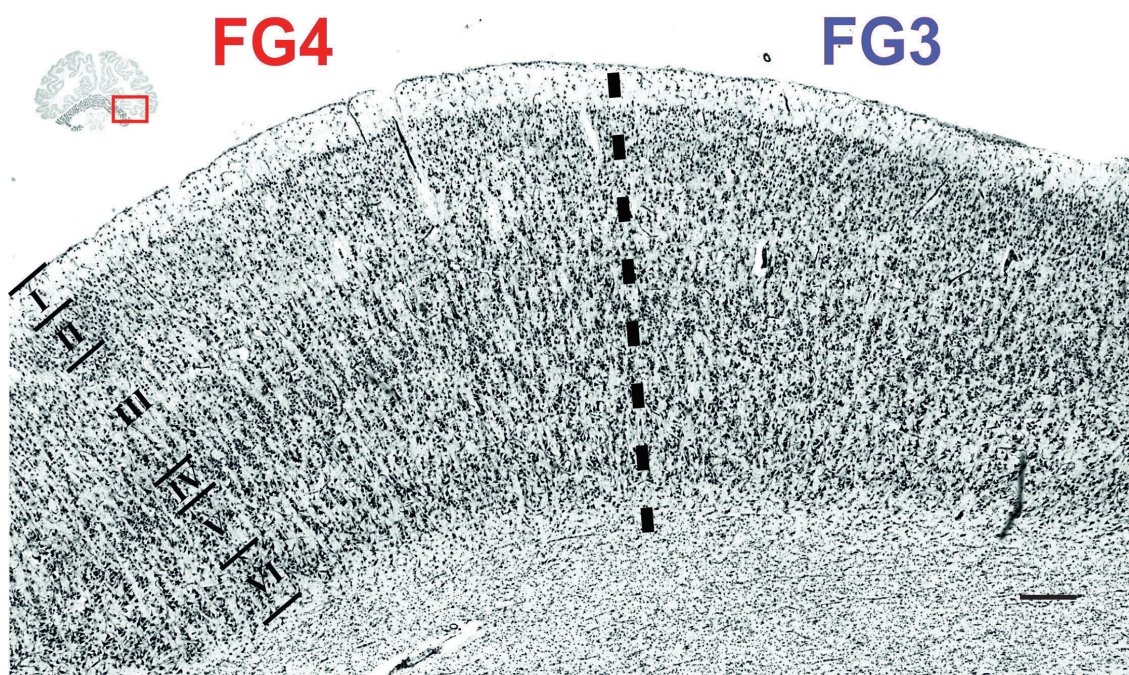


Abb. 4 Mikroskopische Grenzregion von FG3 und FG4
Exemplarische Grenzregion der beiden identifizierten Areale FG3 und FG4 im Bereich des *Mid-Fusiform Sulcus* (*MFS*). Die gestrichelte Linie zeigt die zytoarchitektonische Grenze auf. Die römischen Zahlen markieren die kortikale Sechsschichtung. Das rotumrandete Bild links oben markiert die dargestellte Grenzregion im mikroskopischen koronaren Schnittbild. Der schwarze Balken rechts unten misst 250 μm .

Somit erstrecken sich FG1-4 über nahezu zwei Drittel des hinteren Gyrus fusiformis und bedecken den Großteil des objektspezifischen ventralen temporalen Kortex (VTC) im visuellen „Was“-Stromgebiet [5]. Daher ist eine Beteiligung an der visuellen Verarbeitung von Objekten naheliegend [4, 9, 43]. Der Abgleich mit funktionellen Bildgebungsstudien zeigt, dass FG3 und FG4 - im höhergeordneten Assoziationsgebiet - wahrscheinlich objektspezifische Areale repräsentieren, die ein hochselektives Aktivierungsmuster für die Erkennung von Gesichtern, Wörtern, Körperteilen und Szenen aufweisen. Dabei hat FG3 wahrscheinlich einen direkten Bezug zu dem categoriespezifischen *CoS-places/PPA* [60]. FG4 könnte ein direktes strukturelles Korrelat von *mFus-faces/FFA-2*, *FBA* und *VWFA* sein [61-65]. Trotzdem bleiben noch viele Unklarheiten bezüglich der konkreten strukturellen und funktionellen Organisationsprinzipien im VTC bestehen.

In der vorliegenden Diskussion vertiefen wir die drei wesentlichen Hauptfragen der Publikation. Erstens: Wie sind die neuen mikroanatomischen Erkenntnisse vor dem historischen Hintergrund zu betrachten? Zweitens: Welche Rückschlüsse lässt die makroanatomische Analyse der Areale bezüglich der funktionellen Einordnung zu? Drittens: Wie passen die Ergebnisse in das Bild von übergeordneten Organisationsprinzipien im VTC? Darüber hinaus stellen wir erste vielversprechende Ergebnisse einer auf dieser Arbeit basierenden Studie vor, die neue Hinweise über strukturell-funktionelle Zusammenhänge erbringt [57].

3.2 Vergleiche mit früheren Hirnkarten

Die Frage nach strukturellen und funktionellen Besonderheiten der verschiedenen Hirnregionen sowie deren Zusammenhänge und Interaktionen beschäftigte bereits die Neuroanatomen vor mehr als 100 Jahren. Anfang des 20. Jahrhunderts entwickelten Oscar und Cécile Vogt den Plan, eine kortikale Parzellierung anhand von myelo- und zytoarchitektonischen Kriterien vorzunehmen und daraus eine allgemeingültige Hirnkarte abzuleiten. Als Mitarbeiter dieses ambitionierten Kartierungsprojekts legte Korbinian Brodmann mit seiner Überzeugung, dass jedem seiner zytoarchitektonischen Areale eine bestimmte Funktion innerhalb eines größeren Schaltkreises zugeordnet werden könne, die Grundlage für eine bis in die heutige Zeit andauernde Diskussion [7].

Aus dem Vergleich mit früheren anatomischen Karten geht hervor, dass speziell die Parzellierung und Ausdehnung des extrastriären visuellen Kortex der strukturellen und funktionellen Heterogenität dieser kortikalen Region nur ungenügend Rechnung trägt. Historische Karten liefern keine weitere Unterteilung dieser kortikalen Region. Sie wird entweder als „eine nur wenig scharf abgrenzbare großflächige Übergangszone zwischen den temporalen und okzipitalen Nachbargebieten“ (BA37) beschrieben oder als eine heterogene Region, welche „gewisse Ähnlichkeiten mit allen sie umgebenden Formationen und daher wieder Unterschiede gegen jede einzelne, ohne ein eigenes ganz spezifisches Erkennungsmerkmal zu besitzen“ (TF) [11, 13]. Letztendlich zeigt die Identifizierung von FG1-4, dass im Verlauf des Gyrus fusiformis noch weitere eindeutige zytoarchitektonische Areale existieren, die in den „klassischen“ Hirnkarten nicht berücksichtigt werden.

Gleichwohl zeigt der Vergleich mit den Karten von Economo und Koskinas wesentliche Gemeinsamkeiten zwischen den zytoarchitektonischen Beschreibungen auf. „TF“ sowie FG4 weisen beispielsweise eine durch ihre relativ geringere Zelldichte hell erscheinende Lamina V auf, die sich eindeutig von Lamina der zell dichteren Lamina VI abhebt. Andere arealspezifische Besonderheiten - wie die radiale Zellanordnung in Schicht III-

konnten wir allerdings nur vereinzelt identifizieren. Somit wurde das Kriterium eines eigenständigen Areals nicht erfüllt. Diese Inhomogenität der kortikalen Zytoarchitektur wird von der kürzlich erhobenen Hypothese einer intraarealen Heterogenität gestützt, wonach die kortikale Organisation auf mindestens drei unterschiedlichen räumlichen Ebenen beruht [17]. Hiernach wird zwischen Kolumnen-, Mikro- und Mesokarten differenziert. In den Kriterien eines Areals - im Sinne der hier verwendeten „Meso-Skalierung“ - gilt zu bedenken, dass mikrokolumnäre sowie größere kolumnenartige Zellorganisationen innerhalb eines Areals teilweise zu gering ausgeprägt sind, um die Kriterien eines für sich stehenden zytoarchitektonischen Areals zu erfüllen. Sie stellen vermutlich lokale Veränderungen dar, die in kortikalen Faltungsmustern begründet sind [17].

Die „historische“ Einordnung von FG3 und FG4 ergänzen wir im Folgenden durch eine Gegenüberstellung der bislang unerwähnt gebliebenen pigmentoarchitektonischen Karten von Braak (1977) und den myeloarchitektonischen Parzellierungen aus der Vogt-Vogt Schule (1910-1970).

3.2.1 Vergleich mit pigmentarchitektonischen Karten

Neben den zytoarchitektonischen Karten bestehen erwähnenswerte Analogien zu der pigmentarchitektonischen Arbeit von Braak (1977). Entsprechend unserer Erkenntnisse konnte Braak durch seine Lipofuszinzellkörperfärbungen zwei distinkte Areale auf dem mittleren Gyrus fusiformis identifizieren: „Area peristriata limitans lateralis“ auf dem medialen und „Area peristriata densopyramidalis“ auf dem lateralen Anteil. Es bestehen Gemeinsamkeiten zwischen FG2/4 und den Beschreibungen der großflächigen homogenen „Area peristriata densopyramidalis“ auf dem lateralen Gyrus fusiformis. So weisen FG2 und FG4 beide prominente Schichten IIIc und VI auf, wo Braak einen gut entwickelten, zweistreifigen Kortex mit einer auffälligen Sublamina IIIc identifizieren konnte [20, 21]. Die zytoarchitektonischen Beschreibungen weisen jedoch auf eine Dreiteilung der „Area peristriata densopyramidalis“ hin, in der FG1 und FG2 den posterioren Anteil des Gyrus fusiformis und FG4 den lateralen Teil des mittleren Gyrus fusiformis einnehmen [1]. In diesem Schema deckt sich FG3 teilweise mit der oben erwähnten antero-medial angrenzenden „Area peristriata limitans lateralis“.

Die im anterioren Bereich der „Area peristriata densopyramidalis“ teilweise beschriebene „Area peristriata stratifomis“ mit ihrer „*sudden appearance of a conspicuous strip within pIII, almost devoid of pigmented neurons*“ [21] ist weder in FG4 noch in den vorläufigen Untersuchungen des angrenzenden Areals IT zu finden ist. Dies könnte in den unterschiedlichen Färbungstechniken begründet sein. Hier könnten weitere Analysen im inferioren Temporallappen Klarheit schaffen.

3.2.2 Vergleich mit myeloarchitektonischen Karten

Ein kortikales Areal kann man in der Art und Weise definieren, dass verschiedene Modalitäten konsistente Ergebnisse zur Parzellierung ergeben [16, 17]. Neben neueren fMRT Methoden [27] ist die Myeloarchitektonik ein wesentliches mikroskopisches Kartierungsverfahren [66]. Der Arbeitsgruppe um Nieuwenhuys ist es in den ersten Arbeiten einer vierteiligen Publikationsreihe gelungen, sämtliche bislang veröffentlichte myeloarchitektonische Karten der Vogt-Vogt Schule (1910 – 1970) in einer zusammenhängenden Hirnkarte des menschlichen Neocortex zusammenzuführen. Anschließend

wurden die Karten in einen gemeinsamen Referenzraum (MNI-Referenzgehirn, Colin27) übertragen, um einen Abgleich mit anderen Kartierungsmethoden zu vereinfachen [22]. Letztendlich könnten die probabilistischen zytoarchitektonischen Hirnkarten mit den myeloarchitektonischen Karten in einer übergeordneten strukturellen Hirnkarte - einer sogenannten „*supermap*“ - zusammengeführt werden und damit Cécile und Oskar Vogts ursprüngliche Vision realisiert werden [22, 23].

Trotz evidenter Unterschiede zwischen beiden Karten deuten sich interessante Ähnlichkeiten in der groben Ausdehnung der myeloarchitektonischen Areale und FG3 und FG4 an. Auf dem lateralen mittleren Gyrus fusiformis sind vier myeloarchitektonische Areale lokalisiert (173, 174, 177 und 179 [22]). Die Karten deuten allerdings darauf hin, dass sich die Areale 173 und 174 eher im Fundus des *OTS* befinden und auf den inferioren temporalen Gyrus reichen. Dies spricht dafür, dass diese beiden Areale im Ausdehnungsbereich des lateral angrenzenden und bislang noch unbekanntem zytoarchitektonischen Areals IT liegen und FG4 myeloarchitektonisch in die zwei Unterareale 177 und 179 unterteilt werden kann. FG3 scheint grob im Ausdehnungsbereich von Areal 180 lokalisiert zu sein.

Im Rahmen einer weiteren Publikation ist es Nieuwenhuys gelungen, die ursprünglichen Ergebnisse der durchschnittlichen Dichtemessung myelinisierter Faserbahnen von Hopf (1955) in seinen Karten zu erfassen. In diesem Schema korrespondieren FG3 und FG4 zusammen mit einigen weiter anterior gelegenen Arealen topographisch mit dem sehr dicht myelinisierten „*basal temporal dark cluster*“ [23].

Diese ersten Gegenüberstellungen unterstreichen die Notwendigkeit, verschiedene Kartierungsmethoden in einer multimodalen Hirnkarte zusammenzuführen, um die gesamte mikrostrukturelle Komplexität des Gehirns zu erfassen und damit die neuronalen Schaltkreise besser zu verstehen. Darüber hinaus können uns die Neuerungen der myeloarchitektonischen in vivo Kartierung weitere wertvolle Erkenntnisse liefern [24].

3.3 Funktionelle Einordnung

Um strukturell-funktionelle Zusammenhänge verstehen zu können, bedarf es neben dem Vergleich der bestehenden strukturellen Hirnkarten eines Abgleichs mit funktionellen Ergebnissen. Hierfür ist der alleinige literarische Abgleich reiner Schwerpunktkoordinaten aus funktionellen Bildgebungsstudien mit denen der *MPMs* zumeist unzulänglich [1]. Grund dafür ist die teilweise beträchtliche Divergenz der Lokalisation spezifischer funktioneller Areale derselben kortikalen Region in den unterschiedlichen Studien. Mögliche Ursachen dafür könnten die Verwendung unterschiedlicher Referenzräume („MNI Raum“ oder „Talairach Raum“) oder die leicht variierenden Positionierungen der CA-CP-Linie (CA, Commissura Anterior und CP, Commissura Posterior) sein, die zu großen Abweichungen in den entfernten kortikalen Regionen führen [1].

Ein detaillierter topografischer Vergleich der Ergebnisse ist die Grundlage für validere Informationen, weshalb wir das funktionelle Profil von FG3 und FG4 anhand der engen Lagebeziehungen der mikroanatomischen Grenzen zu stabilen makroanatomischen Strukturen (*OTS*, *MFS*, *CoS*) diskutieren. Diese Arbeit unterstreicht, dass - entgegen früherer Meinung - topografische Korrelationen zwischen makroanatomischen Strukturen bzw. Faltungsmustern auf der einen Seite und mikroanatomischen Grenzen und funktionellen Regionen auf der anderen Seite nicht ausschließlich auf den primären visuellen Kortex (z.B. V1) und den Sulcus calcarinus beschränkt sind [4, 17, 43].

Wir konnten zeigen, dass FG₁₋₄ innerhalb der Grenzen des VTC liegen (Abb 2) und jeweils enge Lagebeziehungen zu den angrenzenden Sulci (*OTS*, *CoS*, *MFS*) aufweisen [41]. Dadurch, dass einige domänenspezifische funktionelle Hirnregionen (z.B. *mFus-faces/FFA2*, *FBA*, *VWFA* und *CoS-places/PPA*) gleichermaßen mit den makroanatomischen Strukturen korrelieren, stellen die Erkenntnisse dieser anatomischen Region eine gute Orientierung für eine erste funktionelle Charakterisierung der zytoarchitektonischen Areale dar. Auf dem lateralen mittleren Gyrus fusiformis deuten die engen Lagebeziehungen von FG₄ und den funktionellen Arealen (*mFus-faces/FFA-2*, *FBA*, *VWFA*) zu den angrenzenden Sulci, *OTS* und *MFS*, auf einen direkten Bezug dieser Areale hin [4, 67]. Die genaue topografische Beziehung von FG₃ zum *CoS* lässt wiederum vermuten, dass FG₃ teilweise mit dem hochselektiven Gebiet für die Erkennung von Orten, Häusern und Szenen (*Cos-places/PPA*) korreliert [67]. Neben diesen kategoriespezifischen Arealen spielt die retinotopische Organisation eine entscheidende in der visuellen Verarbeitung. Da der *CoS-places/PPA* wahrscheinlich mehrere retinotopische Karten innewohnen, wäre eine *teilweise* Überlappung der retinotopen Karten mit FG₃ denkbar [50, 51, 53]. Wobei dies prinzipiell der *klaren* Übereinstimmung beider Karten aus dem frühen visuellen Kortex widersprechen würde [1].

Rostral des retinotopen VO-Komplexes, der möglicherweise im Bereich von FG₁ liegt [1], konnten Arcaro und Kollegen zwei weitere retinotope Karten identifizieren, die sich eine Fovea teilen und vornehmlich das periphere Gesichtsfeld repräsentieren. Entsprechend ihrer Lokalisation im posterioren Gyrus parahippocampalis wurden die Areale als *Posterior Parahippocampal-1/2 (PHC-1/2)* bezeichnet [53]. In der Beschreibung heißt es allerdings, dass dieser Komplex vor allem im Fundus des *CoS* zu finden ist und medial lediglich von dem posterioren Anteil des Gyrus parahippocampalis flankiert wird [53]. Dadurch wäre eine *teilweise* Übereinstimmung der beiden Karten denkbar. Jedoch lassen die beiden bislang noch unbekanntes zytoarchitektonischen Areale medial von FG₃, PH-1/2, eine klarere Korrelation der Karten vermuten. Zukünftige zytoarchitektonische und funktionelle Arbeiten sind vonnöten, um diese Fragen weiter zu erörtern. Bezüglich des lateralen Schenkels des Gyrus fusiformis bestehen derzeit noch keine eindeutigen retinotopen Karten.

Wie bereits von Caspers (2012) angedeutet, gehen wir ebenfalls davon aus, dass sich FG_{3/4} wie auch FG_{1/2} am ehesten in einer „retinotopisch bisher noch nicht erschlossenen Lücke“ befinden. Einige Hinweise geben Anlass zu der Vermutung, dass der VTC noch weitere retinotope Karten im Bereich des Gyrus fusiformis beinhaltet, die diese „Lücke“ schließen könnten. Diese Annahme wird besonders durch die klare medio-laterale Auftrennung entlang des *MFS* in den Exzentrizitätskarten unterstützt. Wandell und Kollegen betitelten diese bislang unbekanntes Gruppe an Arealen vorläufig als „*ventral-temporal*“ (*VT*) Cluster [50]. Weitere Zustimmung erhält diese Vermutung durch eine kürzlich veröffentlichte in vivo myeloarchitektonische Arbeit [69].

3.4 Strukturell-funktionelle Zusammenhänge

3.4.1 Zwei funktionelle Organisationsprinzipien im VTC

Nicht zuletzt ist die Integration von Befunden zur Gliederung des Gyrus fusiformis auch Untersuchungen unterschiedlicher Modalitäten (u.a. Zyto- und Myeloarchitektonik, Rezeptorautoradiographie sowie Faserbahnanalysen) ausschlaggebend für ein tiefgrei-

fendes Verständnis neuronaler Schaltkreise. Im Sinne einer kompletten funktionellen Charakterisierung eines mikrostrukturell abgegrenzten Areals bedarf es deshalb einer ausführlichen Betrachtung der unterschiedlichen Ein- und Ausgabe-Muster dieser Regionen (Konnektivität).

Wie eingangs erwähnt konnte Zhang (2016) anhand von Faserbahnanalysen ein symmetrisches Konnektivitätsmuster entlang des Gyrus fusiformis identifizieren. Dieses Modell beschreibt drei Module: (i) ein mediales Modul (engl. *Fusiform Gyrus medial*, *FGm*), welches als Transitionszone zwischen frühen und höhergeordneten visuellen Arealen charakterisiert wurde und mehrere visuelle Stimuli kombiniert; (ii) ein laterales Modul (engl. *Fusiform Gyrus lateral*, *FGl*), welches für die Kategorisierung von Objekten zuständig ist; und (iii) ein anteriores Modul (engl. *Fusiform Gyrus anterior*, *FGa*), welches in semantische Verarbeitung visueller Reize involviert ist [45].

Analog zu den zytoarchitektonischen Ergebnissen befindet sich die Grenze von *FGm* und *FGl* in unmittelbarer Nähe zum *MFS*. Der weitere topografische Vergleich zeigt, dass *FG1/3* zum großen Teil mit dem *FGm* und *FG2/4* mit dem *FGl* überlappen, sodass diese Arbeit gewisse Rückschlüsse auf die Konnektivität von *FG1-4* mit anderen kortikalen Regionen erlaubt.

Den drei Modulen unterliegen zwei Organisationsprinzipien: Zum einen werden in postero-anteriorer Richtung visuell/semantische Informationen prozessiert. Zum anderen werden in medio-lateraler Richtung Informationen früher und höhergeordneter visueller Areale ausgetauscht [45]. Damit ist diese Konnektivitätsanalyse im Einklang mit der zytoarchitektonischen Parzellierung und unterstützt darüber hinaus die im folgenden Unterkapitel diskutierten neuen Erkenntnisse im *VTC*.

3.4.2 Visuelle rezeptive Felder als Schlüssel für strukturell-funktionelle Zusammenhänge?

Die Frage, in welcher Form die zytoarchitektonischen Besonderheiten Einfluss auf die Funktionalität der verschiedenen Hirnregionen nehmen, bleibt weiterhin nicht vollständig geklärt. Im Rahmen der folgenden Studie können jedoch konkrete Vermutungen zu derartigen strukturell-funktionellen Zusammenhängen im *VTC* formuliert werden. Als Ausgangspunkt dieser weiterführenden Arbeit dient die Identifizierung von *FG1-4* [57].

Auf Grundlage des hier angewendeten Verfahrens (*CBA*) konnte gezeigt werden, dass hochspezifischen funktionellen Domänen jeweils eine eindeutige Zytoarchitektonik zugrunde liegt (*mFus-faces/FFA2* korreliert mit *FG4* und *CoS-places/PPA* korreliert mit *FG3* (Abb. 5)). Damit unterstützen diese Resultate die oben formulierten Vermutungen über das funktionelle Profil von *FG3* und *FG4* sowie anderen Untersuchungsergebnissen [5, 43, 67, 70]. Folglich ist es naheliegend, dass die Zellarchitektonik einen wesentlichen Beitrag zur Funktionalität von Hirnregionen leistet. Jedes der zytoarchitektonischen Areale scheint allerdings weitaus größer zu sein als eines der funktionellen kategoriespezifischen Gebiete und vereint zum Teil mehrere dieser hochspezialisierten Areale (*FG4*: *mFus-faces/FFA2*, *FBA* und *VWFA*). Deshalb gehen wir davon aus, dass jedes der zytoarchitektonischen Areale mehrere funktionelle Domänen repräsentiert, die ein gemeinsames organisches Substrat bzw. eine ähnliche neuronale Architektur benötigen. Erste Erkenntnisse lassen vermuten, dass strukturell-funktionelle Zusammenhänge im *VTC* an Besonderheiten rezeptiver Felder gekoppelt sind.

Die Modellierung visueller rezeptiver Felder konnte sich über die vergangenen Jahrzehnte als eine wertvolle Methode zur Aufschlüsselung neuronaler Schaltkreise etablie-

ren. Rezeptive Felder beschreiben diejenigen Gesichtsfelder auf der Netzhaut, die ein bestimmtes Neuron im visuellen Kortex aktivieren. Da es technisch nicht möglich ist, die Konvergenz von Sehinformationen auf ein spezifisches Neuron zurückzuverfolgen, werden kleine Cluster von Neuronen im visuellen Kortex analysiert (engl. *population receptive fields, pRF*).

Wandell und Kollegen haben erstmals die Exzentrizitätskarten gegen die Größe der *pRF* aufgetragen und konnten zeigen, dass der gesamte visuelle Kortex – die extrastriären Areale miteingeschlossen – einem bestimmten Organisationsprinzip folgt [71]. Demzufolge vergrößern sich die *pRFs* mit Zunahme der Exzentrizität. Diese Hypothese konnte in einer Studie von Kay untermauert werden. Diese zeigt, dass die *pRFs* entsprechend der hierarchischen Organisation Gesichtsspezifischer Areale (*pFus-faces/FFA-1* und *mFus-faces/FFA-2*) stetig größer werden und stärker foveal ausgerichtet sind [72].

Unsere Ergebnisse lassen darüber hinaus vermuten, dass Bereichen innerhalb eines zytoarchitektonischen Areals (hier FG4) – unabhängig von etwaigen funktionellen Domänen (*mFus-faces/FFA-2* und *mOTS-chars/VWFA*) – ähnliche *pRF* Eigenschaften innewohnen. Da die hierarchisch angeordneten *pFus-faces/FFA-1* und *mFus-faces/FFA-2* mögliche funktionelle Korrelate von FG2 und FG4 darstellen, ist eine teilweise Kopplung der zugrundeliegenden neuronalen Architektur – sprich, der zytoarchitektonischen Unterschiede – dieser Areale an die Kodierung von *pRFs* vorstellbar. In diesem Schema leistet die Zytoarchitektur somit einen wesentlichen Beitrag zu der funktionellen Transformation rezeptiver Felder. Darüber hinaus könnte jenes graduelle Wachstum der *pRFs* eine zentrale Richtgröße der posterior-anterior gerichteten Hierarchie funktioneller Domänen im VTC darstellen [57].

Somit legt diese Arbeit die Hypothese nahe, dass die zytoarchitektonischen und funktionellen Besonderheiten im VTC mit zwei übergeordneten Verarbeitungsmechanismen korrespondieren: (i) Sehinformationen in anterograder Richtung werden innerhalb einer funktionellen Domäne (beispielsweise *pFus-faces/FFA-1* nach *mFus-faces/FFA-2*) hierarchisch prozessiert, während (ii) die medio-laterale Achse eine zeitgleiche effiziente Verarbeitung von Sehreizen unterschiedlicher Domänen ermöglicht (*axis of specialisation*) und damit die Kapazität des visuellen Kortex, die Unmengen an parallel einfallenden Sehreizen zu verarbeiten, ausdehnt. Diese Vernetzung von makroskopischen funktionellen und mikroskopischen anatomischen Besonderheiten könnte eine neue Grundlage für die Diskussion struktureller-funktioneller Beziehungen auf dem Gyrus fusiformis schaffen.

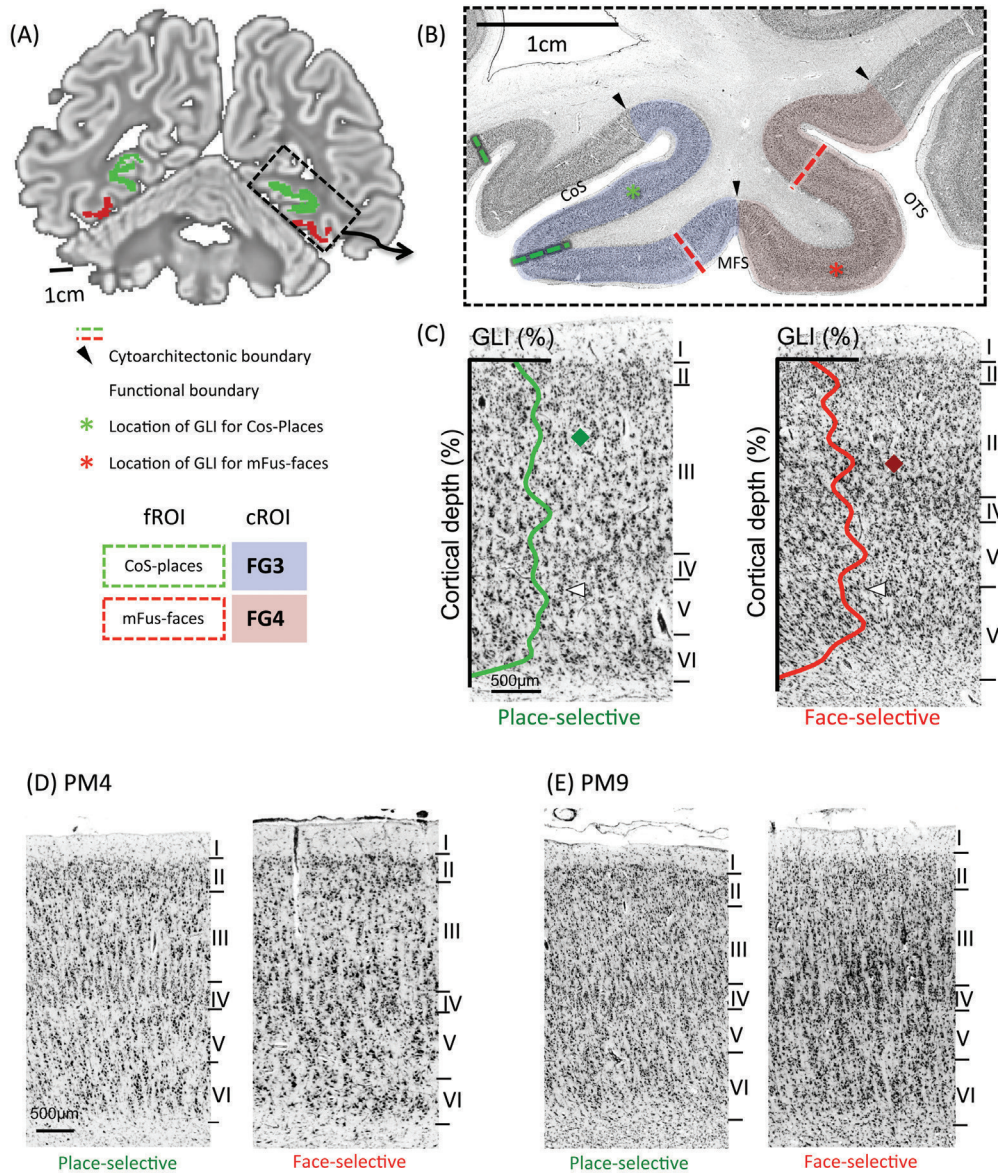


Abb. 5 Zytoarchitektonische Profile von mFus-faces und CoS-places
 (A) MPM (Maximum Probability Map) von mFus-faces/FFA-2 (rot) und CoS-places/PPA (grün) projiziert auf einer Rekonstruktion histologischer Schnitte eines der analysierten post-mortem Gehirne (PM1). (B) Vergrößerung der zellkörpergefärbten rechteckigen ROI (Region of Interest) aus (A). Pfeile: Grenzen der zytoarchitektonischen ROIs (cROIs); Gestrichelte Linie: Grenze von CoS-places/PPA (grün) und mFus-faces/FFA-2 (rot). CoS: collateral sulcus; MFS: mid-fusiform sulcus; OTS: occipitotemporal sulcus. (C) Beispiel eines histologischen Schnittes mit den korrespondierenden gray level index (GLI) Profilen innerhalb von CoS-places/PPA und mFus-faces/FFA-2 (grüner und roter Asterix in (B) deuten auf die Stelle der Profile hin). Weiße Pfeilköpfe: die unterschiedliche Zelldichte (gemessen durch die GLI) in V/VI illustriert die heterogen gepackten Schichten V/VI von FG4 verglichen mit den homogenen Schichten V/VI von FG3. Diamanten: breite zellarme Laminae IIIa/b von FG3 vs. die prominente und breite Lamina IIIc von FG4. A-C umfasst Daten vom PM1. (D-E) Exemplarische zytoarchitektonische Profile zweier zusätzlicher PM Gehirne innerhalb von CoS-places/PPA und mFus-faces/FFA-2.

3.5 Schlussfolgerung

Die vorliegende mikro- und makroskopische Analyse des mittleren Gyrus fusiformis leistet einen Beitrag zur Entschlüsselung der strukturellen Organisationsprinzipien des Gehirns - im Speziellen, der des ventralen temporalen Kortex - und stellt eine valide Grundlage für neue strukturell-funktionelle Zusammenhänge dar.

In der vorliegenden Arbeit konnten wir mittels einer untersucherunabhängigen Methode zwei bislang unbekannte zytoarchitektonische Areale, FG3 und FG4, auf dem mittleren Gyrus fusiformis identifizieren. Makroanatomisch konnte studienübergreifend gezeigt werden, dass in dieser Region kortikale Faltungsmuster, hier vor allem der *MFS*, in enger Lagebeziehung zu den mikroanatomischen Grenzen auf dem Gyrus fusiformis stehen. Der topografische Vergleich mit funktionellen Bildgebungsstudien zeigt, dass FG3 und FG4 - im höhergeordneten Assoziationsgebiet - wahrscheinlich objektspezifische Areale repräsentieren und Informationen für die Erkennung von Gesichtern, Wörtern, Körperteilen und Umgebungsinformationen prozessieren. FG1 und FG2 sind hingegen eher am Übergangsbereich zwischen frühen und höhergeordneten visuellen kortikalen Regionen lokalisiert und nehmen eine intermediäre Stellung in der Verarbeitung von Sehinformationen ein. Darüber hinaus ist deutlich geworden, dass jedes der zytoarchitektonischen Areale weitaus größer ist als eines der funktionellen kategoriespezifischen Gebiete, und zum Teil mehrere dieser hochspezialisierten Areale vereint. Somit gehen wir davon aus, dass jedes der zytoarchitektonischen Areale mehrere funktionelle Domänen repräsentiert, die ein gemeinsames organisches Substrat bzw. eine ähnliche neuronale Architektur benötigen, wobei womöglich eine Kopplung an Besonderheiten rezeptiver Feldern besteht. Die zytoarchitektonische Parzellierung ist im Einklang mit der Hypothese eines doppelachsigen Organisationsprinzips im *VTC* entlang eines medio-lateralen und eines hierarchisch organisierten postero-anterioren Gradienten.

Zusammenfassend ermöglicht diese zytoarchitektonische Arbeit ein besseres Verständnis der mikrostrukturellen Architektur auf dem Gyrus fusiformis und bietet damit einen neuen Erklärungsansatz für die funktionelle Heterogenität in dieser kortikalen Region.

3.6 Offene Fragen und Ausblick

Die vorliegende zytoarchitektonische Arbeit ist Ausgangspunkt für neue Fragen: *Wie gliedert sich diese zytoarchitektonische Parzellierung in eine multimodale Hirnkarte ein? Lässt sich die funktionelle Einordnung von FG3 und FG4 mithilfe der erhobenen Seed-Regions aus den MPMs in konkreten metaanalytischen Studien bestätigen? Existieren noch weitere bislang unbekannte zytoarchitektonische und retinotope Karten auf dem Gyrus fusiformis? In welcher Beziehung stehen sie zueinander?*

Um die hier identifizierten zytoarchitektonischen Areale in einem multimodalen Kontext diskutieren zu können, sind weitere Analysen verschiedener Untersuchungsmethoden in dieser kortikalen Region vonnöten. Dabei werden grenzbezogene Vergleiche zu anderen Kartierungsverfahren wie zum Beispiel der Myelo- und Rezeptorarchitektonik sowie neuere in vivo Methoden von besonderer Bedeutung sein [24, 26-28, 32, 73 und 74].

Um eine spezifische funktionelle Einordnung von FG3 und FG4 vorzunehmen, könn-

ten koordinatenbasierte Metaanalysen dieser Areale Rückschlüsse zulassen [70, 75 und 76]. Darüber hinaus wäre eine Ausweitung der meta-analytischen PaMiNI (Pattern Mining in NeuroImaging) Studie zur Analyse der spezifischen Ko-Aktivierungsmuster von FG1 und FG2 auf FG3 und FG4 sinnvoll [76].

Es liegt nahe, dass neben den bereits identifizierten zytoarchitektonischen Arealen auf dem posterioren und mittleren Gyrus fusiformis noch weitere bislang unbekannte Areale im anterioren Teil des Gyrus fusiformis liegen. Letztlich ist eine mikrostrukturelle Untersuchung des gesamten Gyrus fusiformis vonnöten, um die übergeordneten funktionellen Ergebnisse einordnen zu können.

Pyles und Kollegen postulieren beispielsweise die Existenz eines weiter anterior gelegenen gesichtsspezifischen Areals [77]. Hier wäre es interessant zu überprüfen, ob es zytoarchitektonische Korrelationen zwischen den unterschiedlichen Arealen gibt, denen hochselektive funktionelle Domänen innewohnen, in wie weit dieses „Areal“ in die hierarchisch gegliederte Erkennung von Objekten involviert ist und wie die arealspezifische Interkonnektivität auf dem Gyrus fusiformis aussieht.

Eine weitere interessante Frage ist, ob es räumliche Überlappungen zwischen den retinotopen *PHC-Clustern* und FG3 gibt, oder ob womöglich die medial angrenzenden bislang noch nicht identifizierten zytoarchitektonischen Areale PH-1/2 klarer mit den retinotopen Karten korrelieren und FG3 und FG4 Teile einer noch nicht identifizierten retinotopen Karte sind.

Zuletzt lassen die Korrelationen zwischen gewissen Faltungsmustern und den zytoarchitektonisch beschriebenen Grenzregionen weitere makro- und mikroanatomische Wechselbeziehungen im Kortex vermuten, was unter anderem wegen der großen klinischen Relevanz weiter untersucht werden sollte.

4 Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Caspers, J., et al., *Cytoarchitectonical analysis and probabilistic mapping of two extra-striate areas of the human posterior fusiform gyrus*. Brain Struct Funct, 2013. **218**(2): p. 511-26.
2. Lorenz, S., et al., *Two New Cytoarchitectonic Areas on the Human Mid-Fusiform Gyrus*. Cereb Cortex, 2015.
3. Rottschy, C., et al., *Ventral visual cortex in humans: cytoarchitectonic mapping of two extrastriate areas*. Hum Brain Mapp, 2007. **28**(10): p. 1045-59.
4. DiCarlo, J.J. and D.D. Cox, *Untangling invariant object recognition*. Trends Cogn Sci, 2007. **11**(8): p. 333-41.
5. Grill-Spector, K. and K.S. Weiner, *The functional architecture of the ventral temporal cortex and its role in categorization*. Nat Rev Neurosci, 2014. **15**(8): p. 536-48.
6. Blinkov, S.M. and I.I. Glezer, *Das Zentralnervensystem in Zahlen und Tabellen: mit 336 Tab. im Anh.* 1968: Fischer, VEB.
7. Brodmann, K., *Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues* Leipzig: Barth JA, 1909.
8. Zilles, K. und B.N. Tillmann, *Anatomie*. 2010: Springer Berlin Heidelberg.
9. Vogt, C. and O. Vogt, *Allgemeinere Ergebnisse unserer Hirnforschung*. Journal für Psychologie und Neurologie, 1919. **25**: p. S. 279-461.
10. Schneider, F. and G.R. Fink, *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie*. 2013: p. 7-61.
11. Weiner, K.S., et al., *The mid-fusiform sulcus: A landmark identifying both cytoarchitectonic and functional divisions of human ventral temporal cortex*. Neuroimage, 2014. **84**: p. 453-65.
12. Brodmann, K., *Beiträge zur histologischen Lokalisation des Grosshirnrinde: Fünfte Mitteilung: Über den allgemeinen Bauplan des Cortex Pallii bei den Mammaliern und zwei homologe Rindenfelder im besonderen. Zugleich ein Beitrag zur Furchenlehre*. Barth, Leipzig, 1906.
13. von Economo, C. and G.N. Koskinas, *Die Cytoarchitektonik der Hirnrinde des erwachsenen Menschen*. Springer, Berlin, 1925.
14. Sarkisov, S., Filimonoff IN, Preobrashenskaya NS *Cytoarchitecture of the human cortex cerebri [in Russian]*. Medgiz, Moscow, 1949.
15. Talairach, J. and P. Tournoux, *Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain*. Thieme, Stuttgart, 1988.
16. Zilles, K. and K. Amunts, *Centenary of Brodmann's map--conception and fate*. Nat Rev Neurosci, 2010. **11**(2): p. 139-45.
17. Amunts, K. and K. Zilles, *Architectonic Mapping of the Human Brain beyond Brodmann*. Neuron, 2015. **88**(6): p. 1086-107.
18. Zilles, K., et al., *The human pattern of gyrification in the cerebral cortex*. Anat Embryol (Berl), 1988. **179**(2): p. 173-9.
19. Kujovic, M., et al., *Cytoarchitectonic mapping of the human dorsal extrastriate cortex*. Brain Struct Funct, 2013. **218**(1): p. 157-72.
20. Braak, H., *The pigment architecture of the human occipital lobe*. Anat Embryol (Berl), 1977. **150**(2): p. 229-50.

21. Braak, H., *The pigment architecture of the human temporal lobe*. Anat Embryol (Berl), 1978. **154**(2): p. 213-40.
22. Nieuwenhuys, R., C.A. Broere, and L. Cerliani, *A new myeloarchitectonic map of the human neocortex based on data from the Vogt-Vogt school*. Brain Struct Funct, 2015. **220**(5): p. 2551-73.
23. Rudolf Nieuwenhuys and C.A.J. Broere, *A map of the human neocortex showing the estimated overall myelin content of the individual architectonic areas based on the studies of Adolf Hopf*. Brain Struct Funct, 2016.
24. Van Essen, D.C. and M.F. Glasser, *In vivo architectonics: a cortico-centric perspective*. Neuroimage, 2014. **93 Pt 2**: p. 157-64.
25. Augustinack, J.C., et al., *MRI parcellation of ex vivo medial temporal lobe*. Neuroimage, 2014. **93 Pt 2**: p. 252-9.
26. Geyer, S., et al., *Microstructural Parcellation of the Human Cerebral Cortex - From Brodmann's Post-Mortem Map to in vivo Mapping with High-Field Magnetic Resonance Imaging*. Front Hum Neurosci, 2011. **5**: p. 19.
27. Glasser, M.F. and D.C. Van Essen, *Mapping Human Cortical Areas in vivo Based on Myelin Content as Revealed by T1- and T2-weighted MRI*. The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience, 2011. **31**(32): p. 11597-11616.
28. Barazany, D. and Y. Assaf, *Visualization of Cortical Lamination Patterns with Magnetic Resonance Imaging*. Cerebral Cortex, 2012. **22**(9): p. 2016-2023.
29. Schleicher, A., et al., *Observer-independent method for microstructural parcellation of cerebral cortex: A quantitative approach to cytoarchitectonics*. Neuroimage, 1999. **9**(1): p. 165-77.
30. Schleicher, A., et al., *Quantitative architectural analysis: a new approach to cortical mapping*. Anat Embryol (Berl), 2005. **210**(5-6): p. 373-86.
31. Schleicher, A., et al., *Quantitative architectural analysis: a new approach to cortical mapping*. J Autism Dev Disord, 2009. **39**(11): p. 1568-81.
32. Zilles, K., et al., *21 - Quantitative Analysis of Cyto- and Receptor Architecture of the Human Brain*, in *Brain Mapping: The Methods (Second Edition)*, A.W.T.C. Mazziotta, Editor. 2002, Academic Press: San Diego. p. 573-602.
33. Amunts, K., et al., *Broca's region revisited: cytoarchitecture and intersubject variability*. J Comp Neurol, 1999. **412**(2): p. 319-41.
34. Amunts, K., et al., *Brodmann's areas 17 and 18 brought into stereotaxic space-where and how variable?* Neuroimage, 2000. **11**(1): p. 66-84.
35. Bludau, S., et al., *Cytoarchitecture, probability maps and functions of the human frontal pole*. Neuroimage, 2014. **93 Pt 2**: p. 260-75.
36. Henssen, A., et al., *Cytoarchitecture and probability maps of the human medial orbitofrontal cortex*. Cortex, 2015. **75**: p. 87-112.
37. Orban, G.A., D. Van Essen, and W. Vanduffel, *Comparative mapping of higher visual areas in monkeys and humans*. Trends Cogn Sci, 2004. **8**(7): p. 315-24.
38. Meynert, T., *Vom Gehirn der Säugtiere*. In: Stricker, S. (Hrsg.): Handbuch der Lehre von den Geweben des Menschen Bd. 2. Engelmann, Leipzig,, 1872: p. S. 694-808.
39. Amunts, K. and K. Zilles, *Funktionelle Neuroanatomie*, in *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie*, F. Schneider and G.R. Fink, Editors. 2007, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 9-59.

40. Huschke, E., *Schaedel, Hirn und Seele des Menschen und der Thiere nach Alter, Geschlecht und Race, dargestellt nach neuen Methoden und Untersuchungen*. 1854, Jena: Mauke.
41. Weiner, K.S. and K. Zilles, *The anatomical and functional specialization of the fusiform gyrus*. *Neuropsychologia*, 2016. **83**: p. 48-62.
42. Retzius, G., *Das Menschenhirn. Studien in der makroskopischen Morphologie*. 1896.
43. Weiner, K.S. and K. Zilles, *The anatomical and functional specialization of the fusiform gyrus*. *Neuropsychologia*, 2015.
44. Kadipasaoglu, C.M., et al., *Category-Selectivity in Human Visual Cortex Follows Cortical Topology: A Grouped icEEG Study*. *PLoS One*, 2016. **11**(6): p. e0157109.
45. Zhang, W., et al., *Functional organization of the fusiform gyrus revealed with connectivity profiles*. *Hum Brain Mapp*, 2016. **37**(8): p. 3003-16.
46. Sereno, M.I., et al., *Borders of multiple visual areas in humans revealed by functional magnetic resonance imaging*. *Science*, 1995. **268**(5212): p. 889-93.
47. Tootell, R.B., et al., *The representation of the ipsilateral visual field in human cerebral cortex*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1998. **95**(3): p. 818-24.
48. Wade, A.R., et al., *Functional measurements of human ventral occipital cortex: retinotopy and colour*. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2002. **357**(1424): p. 963-73.
49. Wohlschlagel, A.M., et al., *Linking retinotopic fMRI mapping and anatomical probability maps of human occipital areas V1 and V2*. *Neuroimage*, 2005. **26**(1): p. 73-82.
50. Wandell, B.A., S.O. Dumoulin, and A.A. Brewer, *Visual field maps in human cortex*. *Neuron*, 2007. **56**(2): p. 366-83.
51. Brewer, A.A., et al., *Visual field maps and stimulus selectivity in human ventral occipital cortex*. *Nat Neurosci*, 2005. **8**(8): p. 1102-9.
52. Winawer, J. and N. Witthoft, *Human V4 and ventral occipital retinotopic maps*. *Vis Neurosci*, 2015. **32**: p. E020.
53. Arcaro, M.J., et al., *Retinotopic organization of human ventral visual cortex*. *J Neurosci*, 2009. **29**(34): p. 10638-52.
54. Beck, D.M. and S. Kastner, *Top-down and bottom-up mechanisms in biasing competition in the human brain*. *Vision research*, 2009. **49**(10): p. 1154-1165.
55. Felleman, D.J. and D.C. Van Essen, *Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex*. *Cereb Cortex*, 1991. **1**(1): p. 1-47.
56. Ungerleider, L.G. and J.V. Haxby, 'What' and 'where' in the human brain. *Curr Opin Neurobiol*, 1994. **4**(2): p. 157-65.
57. Weiner, K.S., et al., *The cytoarchitecture of domain-specific regions in human high-level visual cortex* *Cereb Cortex: in revision*, 2016.
58. Evans, A.C., et al., *Brain templates and atlases*. *Neuroimage*, 2012. **62**(2): p. 911-22.
59. Evans, A.C., et al., *Anatomical mapping of functional activation in stereotactic coordinate space*. *Neuroimage*, 1992. **1**(1): p. 43-53.
60. Epstein, R. and N. Kanwisher, *A cortical representation of the local visual environment*. *Nature*, 1998. **392**(6676): p. 598-601.
61. Grill-Spector, K., N. Knouf, and N. Kanwisher, *The fusiform face area subserves face perception, not generic within-category identification*. *Nat Neurosci*, 2004. **7**(5): p. 555-62.
62. Kanwisher, N., J. McDermott, and M.M. Chun, *The fusiform face area: a module in human extrastriate cortex specialized for face perception*. *J Neurosci*, 1997. **17**(11): p. 4302-11.

63. Weiner, K.S.G.-S., K., *Sparsely-distributed organization of face and limb activations in human ventral temporal cortex*. Neuroimage, 2010. **52**(4): p. 1559-73.
64. Peelen, M.V. and P.E. Downing, *Selectivity for the human body in the fusiform gyrus*. J Neurophysiol, 2005. **93**(1): p. 603-8.
65. Cohen, L. and S. Dehaene, *Specialization within the ventral stream: the case for the visual word form area*. Neuroimage, 2004. **22**(1): p. 466-76.
66. Nieuwenhuys, R., *The myeloarchitectonic studies on the human cerebral cortex of the Vogt-Vogt school, and their significance for the interpretation of functional neuroimaging data*. Brain Struct Funct, 2013. **218**(2): p. 303-52.
67. Jacques, C., et al., *Corresponding ECoG and fMRI category-selective signals in human ventral temporal cortex*. Neuropsychologia, 2016. **83**: p. 14-28.
68. Caspers, J., *Strukturelle und funktionelle Charakterisierung objektbezogener Regionen im visuellen Kortex des Menschen*, in Medizinische Fakultät. 2012, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. p. 104.
69. Caspers, S., et al., *Target sites for transcallosal fibers in human visual cortex - A combined diffusion and polarized light imaging study*. Cortex, 2015. **72**: p. 40-53.
70. Caspers, J., et al., *Functional characterization and differential coactivation patterns of two cytoarchitectonic visual areas on the human posterior fusiform gyrus*. Hum Brain Mapp, 2014. **35**(6): p. 2754-67.
71. Wandell, B.A. and J. Winawer, *Computational neuroimaging and population receptive fields*. Trends Cogn Sci, 2015. **19**(6): p. 349-57.
72. Kay, K.N., K.S. Weiner, and K. Grill-Spector, *Attention reduces spatial uncertainty in human ventral temporal cortex*. Curr Biol, 2015. **25**(5): p. 595-600
73. Abdollahi, R.O., et al., *Correspondences between retinotopic areas and myelin maps in human visual cortex*. Neuroimage, 2014. **99**: p. 509-24.
74. Glasser, M.F., et al., *Trends and properties of human cerebral cortex: correlations with cortical myelin content*. Neuroimage, 2014. **93 Pt 2**: p. 165-75.
75. Eickhoff, S.B., et al., *A new SPM toolbox for combining probabilistic cytoarchitectonic maps and functional imaging data*. Neuroimage, 2005. **25**(4): p. 1325-35.
76. Caspers, J., et al., *PaMiNI-Derived Co-Activation Patterns Indicate Differential Hierarchical Levels for Two Ventral Visual Areas of the Fusiform Gyrus*. Fortschr Röntgenstr, 2015. **187**(10): p. 892-898.
77. Pyles, J.A., et al., *Explicating the face perception network with white matter connectivity*. PLoS One, 2013. **8**(4): p. e61611.

Danksagung

An erster Stelle richtet sich mein Dank an meine Doktormutter Frau Universitätsprofessorin Dr. med. Katrin Amunts, die mir mit der Fragestellung und ihrer ausgesprochen herzlichen und begeisternden Betreuung den Einstieg in das wissenschaftliche Arbeiten ermöglicht hat. Ihre professionelle und akribische Unterstützung sowie die regen fachlichen Diskussionen waren wesentlich für das Gelingen der Arbeit. Ich möchte nicht unerwähnt lassen, dass ich in Frau Prof. Amunts auch in schwierigen Zeiten stets eine vertrauensvolle Ansprechpartnerin hatte.

Für die wissenschaftliche Begeisterungsfähigkeit und das schier unerschöpfliche Reservoir an Ideenreichtum und Wissen gilt ein besonderer Dank meinem zweiten Betreuer ehemals Universitätsprofessor und nun JARA Seniorprofessor Herrn Dr. med. Dr. med. h.c. Karl Zilles.

Herr Dr. rer. nat. Sebastian Bludau hat mich mit großer Geduld, Hilfsbereitschaft und enormem Wissen in die Technik der Zytoarchitektonik eingearbeitet. Vielen Dank. Sebastian stand mir jederzeit zur Seite und hat einen wesentlichen Anteil an dem erfolgreichen Fertigstellen meiner Arbeit.

Ein herzlicher Dank an Herrn Universitätsprofessor Dr. med. Simon Eickhoff für seinen überaus verlässlichen und fachlich unschätzbaren Rat in sämtlichen Fragestellungen. In diesem Zusammenhang bedanke ich mich besonders bei Herrn Dr. Diplom Psychologe Felix Hoffstaedter aus seiner Arbeitsgruppe, der mir vor allem bei der Auswertung der funktionellen Metaanalyse sowie der Erstellung der probabilistischen 3-D-Karten zur Seite stand.

Dank an Herrn Dipl.-Phys. Hartmunt Mohlberg für die unersätzbliche Hilfe und Zusammenarbeit bei der Volumen- und Raumanpassung der zytoarchitektonischen Areale sowie der Generierung der probabilistischen Karten.

Herrn Dr. ing. Axel Schleiche gebührt mein Dank für die wertvolle Unterstützung bei der statistischen und methodischen Auswertung der Datensätze.

Von ganzem Herzen danke ich Dr. med. Julian Caspers für die fachlichen Ratschläge und vor allem seiner Unterstützung beim Verfassen der wissenschaftlichen Artikel. Auch in ihm habe ich stets einen vertrauensvollen Ansprechpartner gehabt, der mir jederzeit mit seiner offenen und ehrlichen Art zur Seite gestanden hat.

Viel Freude und Anregungen habe ich aus der regen Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe aus Stanford, speziell Dr. psych. Kevin Sean Weiner und Universitätsprofessorin Ph.D. Kalanit Grill-Spector, ziehen können. Durch ihren Ideenreichtum und ihre wertvollen Ratschläge wurde das Spektrum der Arbeit wesentlich erweitert.

Auch Herrn Rene Hübbers möchte ich für seine immer geduldige Beantwortung der unzähligen technischen und methodischen Fragestellungen danken.

Weiterhin danke ich neben Herrn Rene Hübbers den weiteren unmittelbaren Arbeitskolleginnen und Kollegen Frau Anja Ludwig, Frau Ferdag Kocaer, Frau Dr. rer. nat. Sabine Helene, Frau Jessica Teske-Bausch und Herrn Daniel Zachlod aus meinem Büro für ihre fachlichen Beiträge und das Schaffen eines herzlichen Arbeitsklimas in Jülich.

Einen herzlichen Dank möchte ich auch an Frau Janine Klapper und Frau Stefanie Hennen für ihre hervorragende unkomplizierte Art aussprechen, sämtliche organisatorische Probleme auf eine charmante Art zu lösen.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern Frau Christine Lorenz und Herrn Dietmar

Lorenz sowie meinem Bruder Dr. med. Joschka Lorenz für ihren unerschütterlichen und liebevollen Zuspruch auf dem Weg durch das medizinische und wissenschaftliche Studium. Ohne ihren emotionalen Rückhalt und ihren Glauben an mich wäre diese Arbeit in dieser Form nicht entstanden.