

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

Zytoarchitektur, Netzwerke und Funktionen der Areale des menschlichen dorsolateralen prämotorischen Kortex

—

Komponenten motorischer Planung und
Kandidat für das Frontale Augenfeld

Dissertation

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

vorgelegt von
Benjamin Marian Sigl

2018

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

Meinen Eltern gewidmet:

Maria Sigl, geb. Pitscheneder

Reinhold Sigl

Zusammenfassung

Die vorliegende Studie zeigt die Organisation innerhalb des menschlichen dorsolateralen prämotorischen Kortex (PMd). Dazu wurden zwei Studien durchgeführt:

Im ersten Experiment wurde der PMd in zehn post-mortem Gehirnen zytoarchitektonisch untersucht. Aus den Ergebnissen resultierte eine Dreiteilung des PMd. Aufgrund der Lokalisation im dorsalen BA6 wurden sie mit Area 6d1 auf dem dorsalen Gyrus präcentralis, Area 6d2 auf dem kaudalen Abschnitt des GFS und Area 6d3 im kaudalen Abschnitt des SFS benannt. Alle Grenzen wurden mit untersucherunabhängigen statistischen Methoden verifiziert. Die zelluläre Architektur der einzelnen Areale sowie deren Abgrenzungen werden im Folgenden ausführlich beschrieben. Die Cluster-Analyse zeigte eine größere zytoarchitektonische Ähnlichkeit innerhalb des PMd als zu umliegenden Arealen. Die größte Volumenvariabilität zeigte sich bei Area 6d3, die geringste bei Area 6d2. Tests auf Lateralisierung und Geschlechtsunterschiede ergaben keine signifikanten Ergebnisse. Die Areale der einzelnen Gehirne wurden in einen Standardreferenzraum transformiert und Wahrscheinlichkeitskarten sowie MPMs berechnet. Alle Karten werden öffentlich zugänglich sein, beispielsweise in der Anatomy Toolbox oder dem JuBrain-Atlas (www.fz-juelich.de). Sie stehen damit als anatomisch exakte Basis für weitere Studien zur Verfügung.

Im zweiten Experiment wurden die Areale des PMd mittels Metaanalyse auf Funktion und Konnektivität untersucht. Diese basierte auf fMRT- und PET-Daten der BrainMap-Datenbank. Durch funktionelle Dekodierung wurden Aufgaben mit PMd-Aktivierungen herausgefiltert. Konnektivität wurde mit der MACM-Analyse untersucht. Diese liefert signifikant mit einem Areal assoziierte Muster von Ko-Aktivierungen. Besonderes Augenmerk wurde auf Gemeinsamkeiten und Unterschiede der PMd-Areale gelegt. Zentrale Aufgabe aller PMd-Areale war Bewegungsausführung und -vorstellung. Gemeinsame Verbindungen konnten bilateral zu somatomotorischen Arealen, anteriorer Insula, SPL, IPS, Corpus striatum, ventralem und anteriorem Thalamus und Cerebellum sowie dem rechten Präfrontalkortex nachgewiesen werden. Area 6d1 zeigte vorwiegend Beteiligung bei sensomotorischen Aufgaben und Verbindungen zum primär- und prämotorischen Kortex. Area 6d2 wies zusätzlich verstärkt kognitive Beteiligung und Verbindungen besonders zu prämotorischen Bereichen und dem Broca-Sprachzentrum auf. Beim rechten Areal 6d2 war diese Konnektivität stärker ausgeprägt. Area 6d3 zeigte Aktivierungen hauptsächlich bei motorischem Lernen, räumlicher Kognition, visueller Bewegungswahrnehmung und Aufgaben des Arbeitsgedächtnisses. Verbindungen zeigten sich zum sekundärmotorischen und präfrontalen Kortex, IPS und SPL. Area 6d3 ist daher ein Kandidat zumindest für einen Teilbereich des FEF.

Abstract

The present study shows the organization within the human dorsal premotor cortex (PMd). Two studies were conducted:

In the first experiment, the PMd was examined in a cytoarchitectonic study in 10 post-mortem brains. The results showed 3 areas within the PMd. Because of their localization in dorsal BA6, they were named area 6d1 on the dorsal precentral gyrus, area 6d2 on the caudal section of the superior frontal gyrus and area 6d3 in the caudal section of the superior frontal sulcus. All boundaries were verified with investigator-independent statistical methods. The cellular architecture of the individual areas as well as their demarcations are described in detail below. Cluster analysis showed greater cytoarchitectonic similarity within the PMd than to surrounding areas. The largest volume variability was found in area 6d3, the lowest in area 6d2. Testing for lateralization and gender differences showed no significant results. The areas of the individual brains were transformed into a standard reference space and probability maps as well as maximum probability maps were computed. All maps will be publicly accessible, for example in the Anatomy Toolbox or the JuBrain Atlas (www.fz-juelich.de). They are thus available as an anatomically exact basis for further studies.

In the second experiment, the areas of the PMd were examined for function and connectivity using a meta-analytic approach based on fMRI and PET data from the BrainMap database. Functional decoding revealed tasks with PMd activations. Connectivity was examined using a MACM analysis, which provides significant patterns of co-activations associated with a certain area. Particular attention was paid to similarities and differences within the PMd areas. Central task of all PMd areas was execution and imagination of movement. Common connections could be demonstrated bilaterally to somatomotor areas, anterior insula, superior and inferior parietal lobule, striatum, ventral and anterior thalamus and cerebellum, as well as the right prefrontal cortex. Area 6d1 predominantly participated in sensorimotor tasks and showed connections to the primary and premotor cortex. Area 6d2 additionally showed increased cognitive involvement and connections especially to premotor areas and Broca's area. In right area 6d2, this connectivity was more pronounced. Area 6d3 showed activations mainly in motor learning, spatial cognition, visual perception of movement and working memory. Connections were found to the secondary motor and prefrontal cortex, superior and inferior parietal lobule. Area 6d3 is therefore a candidate at least for a part of the Frontal Eye Field.

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung.....	I
Abstract.....	II
Inhaltsverzeichnis.....	III
Abbildungsverzeichnis.....	V
Tabellenverzeichnis.....	VI
Abkürzungsverzeichnis.....	VII
Zusätzliches Abkürzungsverzeichnis für Tabellen 4-11	VIII
Einleitung	1
I Neuroanatomische Grundlagen des motorischen Systems.....	1
II Historie der Gehirnkartierung.....	3
III Weitere Kartierungsansätze des dorsolateralen prämotorischen Kortex	6
IV Kartierung des prämotorischen Kortex bei Primaten	9
V Bedeutung und Funktion des dorsolateralen prämotorischen Kortex	11
VI Begründung und Ziele dieser Arbeit.....	13
Material und Methoden.....	15
I Zytoarchitektonische Analyse	15
I.1 Histologische Aufbereitung der Gehirne.....	15
I.2 Zytoarchitektonisches Mapping und digitale Bildverarbeitung	16
I.3 3-D Wahrscheinlichkeitskarten im stereotaxischen Raum.....	19
I.4 Volumetrie.....	20
I.5 Clusteranalyse	20
II Metaanalyse	22
II.1 Quantitative Analyse von PMd-assoziierten Funktionen.....	22
II.2 Meta-analytische Ko-Aktivierungs-Modellierung (MACM).....	23
Ergebnisse	25
I Ergebnisse der zytoarchitektonischen Analyse.....	25
I.1 Zytoarchitektur des dorsolateralen prämotorischen Kortex.....	25

I.2	Grenzen innerhalb des dorsolateralen prämotorischen Kortex	29
I.3	Grenzen zu umliegenden Arealen	30
I.4	Zytoarchitektonische Ähnlichkeiten	32
I.5	Volumenanalyse	33
I.6	Topographie.....	34
I.7	Wahrscheinlichkeitskarten im stereotaxischen Raum.....	35
I.8	Maximale Wahrscheinlichkeitskarte (<i>MPM</i>).....	42
II	Metaanalyse	43
II.1	Quantitative Analyse von PMd-assoziierten Funktionen.....	43
II.2	MACM-Analyse.....	46
Diskussion.....		55
I	Vergleich zu früheren Hirnkarten	56
II	Vergleich zu Erkenntnissen bei Primaten.....	60
III	Korrelation zwischen Anatomie und Funktion	62
IV	Konnektivität	64
V	Gegenüberstellung mit weiteren Kartierungsverfahren.....	67
VI	Methodische Limitationen	71
VII	Ausblick	73
Literaturverzeichnis:		IX
Danksagungen		XIX

Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1 Beispiele klassischer Hirnkarten
- Abb. 2 Kartierungsansätze bei Menschen und Makaken
- Abb. 3 Prozessierung und Datengewinnung der Grenzfindung
- Abb. 4 Zytoarchitektur des Areals 6d1
- Abb. 5 Zytoarchitektur des Areals 6d2
- Abb. 6 Zytoarchitektur des Areals 6d3
- Abb. 7 Beispielgrenze zwischen Areal 6d1 und 6d2
- Abb. 8 Beispielgrenze zwischen Areal 6d1 und 6d3
- Abb. 9 Beispielgrenze zwischen Areal 6d2 und 6d3
- Abb. 10 Beispielgrenze zwischen Areal 6d1 und BA4, PMv sowie SMA
- Abb. 11 Beispielgrenze zwischen Areal 6d3 und IdPMC
- Abb. 12 Clusteranalyse
- Abb. 13 Arealbeispiel an fortlaufenden Schnitten des Gehirns B 5
- Abb. 14 Wahrscheinlichkeitskarte von Areal 6d1
- Abb. 15 Wahrscheinlichkeitskarte von Areal 6d2
- Abb. 16 Wahrscheinlichkeitskarte von Areal 6d3
- Abb. 17 Maximale Wahrscheinlichkeitskarte des PMd
- Abb. 18 Funktionelle Dekodierung der Area 6d1
- Abb. 19 Funktionelle Dekodierung der Area 6d2
- Abb. 20 Funktionelle Dekodierung der Area 6d3
- Abb. 21/22 Gemeinsame Ko-Aktivierungen der linken/rechten PMd-Areale
- Abb. 23/24 Spezifische Ko-Aktivierungen des linken/rechten Areals 6d1
- Abb. 25/26 Spezifische Ko-Aktivierungen des linken/rechten Areals 6d2
- Abb. 27/28 Spezifische Ko-Aktivierungen des linken/rechten Areals 6d3
- Abb. 29 *Human connectome atlas*

Tabellenverzeichnis

Tab. 1	Übersicht der Spender-Gehirne
Tab. 2	Volumina der PMd-Areale
Tab. 3	Schwerpunkte der Wahrscheinlichkeitskarten
Tab. 4/5	Gemeinsame Ko-Aktivierung des PMd der linken/rechten Hemisphäre
Tab. 6/7	Spezifische Ko-Aktivierungen des linken/rechten Areals 6d1
Tab. 8/9	Spezifische Ko-Aktivierungen des linken/rechten Areals 6d2
Tab. 10/11	Spezifische Ko-Aktivierungen des linken/rechten Areals 6d3

Abkürzungsverzeichnis

PMd	Dorsolateraler prämotorischer Kortex
BA	Brodmann-Areal
4a/4p	Primärmotorischer Kortex (zytologisch)
M1	Primärmotorischer Kortex (funktionell)
S	Sulcus
G	Gyrus
SFG/MFG/IFG	G. frontalis superior/medius/inferior
dIPFC	Dorsolateraler Präfrontalkortex
FEF	Frontales Augenfeld
FEF+	Kaudaler Anteil des FEF innerhalb der BA 6
MNI	Montreal Neurological Institut
ROI	Region of interest
GLI	Grauwert-Index
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
PET	Positronenemmissionstomographie
ALE	Activation Likelihood Estimation
SMA	Supplementärmotorisches Areal
MPM	Maximale Wahrscheinlichkeitskarte

Zusätzliches Abkürzungsverzeichnis für Tabellen 4-11

Ant.	Anterior
Post.	Posterior
Lat.	Lateral
Sup.	Superior
Inf.	Inferior
Ext.	Externus
Prim.	Primär
Lob.	Lobus
SFG/MFG/IFG	G. frontalis superior/medius/inferior
SPL/IPL	Lobus parietalis superior/inferior
IPS	S. parietalis inferior
aMCC	anteriorer mittlerer zingulärer Kortex

Einleitung

Der Neokortex des Menschen lässt sich anhand seines zellulären Aufbaus in verschiedene Areale unterteilen. Diese Areale spiegeln dabei auch eine Gliederung der Großhirnrinde auf funktioneller Ebene wieder. So können einzelne Gebiete mit den verschiedenen funktionellen Systemen in Zusammenhang gebracht werden. Innerhalb dieser Systeme existiert eine hierarchische Einteilung. Dabei unterscheidet man primäre, sekundäre und tertiäre Areale. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit dem dorsolateralen prämotorischen Kortex (PMd). Dieser zählt zu den sekundären Arealen des motorischen Systems. Der PMd hat nicht nur einen bedeutenden Anteil an Bewegungsplanung und -ausführung, sondern ist darüber hinaus auch in Kognition sowie räumliche und zeitliche Integration involviert. Teile des PMd sind eng mit dem visuellen System verbunden.

I Neuroanatomische Grundlagen des motorischen Systems

Der PMd ist Teil des motorischen Systems. Er ist besonders in Bewegungsplanung und -ausführung eingebunden. Dabei sind neben dem PMd weitere kortikale und auch subkortikale Strukturen beteiligt. Ihre Einteilung unterliegt in den letzten Dekaden einem Wandel: Das pyramidale System besteht dabei aus der direkten Verbindung des Motorkortex zu den jeweiligen Rückenmarkssegmenten über die Tractus corticospinales lateralis et anterior sowie über den Tractus corticonuclearis bulbi. Das extrapyramidalmotorische System hingegen besteht aus vom Kortex ausgehenden Verbindungen, die Verschaltungen in subcortikale Strukturen, Kleinhirn und Hirnstamm beinhalten (Zilles & Rehkämper 1998; Zilles & Tillmann 2010). Die strikte Trennung motorikassoziierter neuroanatomischer Strukturen in ein pyramidales und extrapyramidales System wird heute in Hinblick auf die zahlreichen Verflechtungen und auf die gleichzeitige Aktivierung der beiden Systeme kritisch diskutiert (Zilles & Rehkämper 1998).

Sowohl das pyramidale, als auch das extrapyramidale System nehmen ihren Ursprung (wenn auch nicht ausschließlich) in den **motorischen Kortexarealen**. Diese können hierarchisch eingeteilt werden: Der zytologisch definierte primärmotorische Kortex (4a/4p) befindet sich in der rostralen Wand des Sulcus (S.) centralis sowie auf den kaudalen Abschnitten des Gyrus (G.) präcentralis und beinhaltet das Brodmann-Areal (BA) 4. Er zieht von der Konvexität über die Mantelkante bis hin zum G. cinguli und gliedert sich in einen anterioren (4a) und einen posterioren (4p) Teil. Typisch für dieses Gebiet sind Betz'sche Riesenzellen der Schicht V.

Der sekundärmotorische Kortex schließt sich rostral an 4a an. Er besteht aus den prä- und supplementärmotorischen Arealen (zusammen etwa BA 6) sowie dem zingulär-motorischen Kortex. Den primären und sekundären motorischen Kortexarealen ist ihr agranulärer Aufbau gemeinsam. Dies beschreibt ein Fehlen der Schicht IV, der Lamina granularis interna. Weitere Areale, die in motorische Steuerung involviert sind, sind Teile des Parietalkortex, das Broca-Areal (Area 44 und 45), das frontale Augenfeld und der anteriore zinguläre Kortex (Zilles & Rehkämper 1998).

Eine wesentliche Prozessierung für den harmonischen Bewegungsablauf findet neben der kortikal-motorischen Verarbeitung in den **Basalganglienschleifen** statt. Beteiligt sind dabei das Corpus striatum, das sich in Nucleus caudatus und Putamen gliedert, der Globus pallidus mit seinen Partes interna et externa, die Substantia nigra, die eine Pars reticularis und eine Pars compacta beinhaltet, der Nucleus subthalamicus, der Nucleus ruber und motorische Thalamusanteile. Als weiterer Bestandteil des motorischen Systems ist auch das **Kleinhirn** in die Vorbereitung von Bewegungen involviert. Es integriert beispielsweise Informationen zur Lage des Körpers im Raum sowie zum Muskeltonus und ist somit für die Feinabstimmung, aber auch die zeitliche Koordination von Bewegung entscheidend (Zilles & Tillmann 2010). Ein Großteil der Muskeln von Kopf und Hals wird durch Neurone der **motorischen Hirnnervenkerne** innerviert. Letztere befinden sich überwiegend im Hirnstamm und teilweise in den cranialen Rückenmarksanteilen (Nucleus spinalis nervi accessorii). Sie zählen zu den entwicklungsgeschichtlich ältesten Strukturen des motorischen Systems und prozessieren vor allem basale Informationsketten, wie beispielsweise Reflexschleifen (Zilles & Rehkämper 1998).

Erst das komplexe Zusammenspiel dieser Strukturen sowohl auf parallelen als auch hierarchischen Verarbeitungswegen ermöglicht einen kontrollierten, harmonischen und bewussten Bewegungsablauf.

II Historie der Gehirnkartierung

Die Geschichte der klassischen Gehirnkarten geht um mehr als 100 Jahre zurück. Eine der ersten Gehirnkarten wurde 1905 von Alfred W. Campbell veröffentlicht (Abb. 1A). Auch wenn die Einteilung in verschiedene Areale noch sehr basal gehalten war, zeigte sich bereits ein dem prämotorischen Areal ähnliches Gebiet. Nach seiner Lokalisation wurde es als intermediär präzentral bezeichnet (Campbell 1905). 1907 veröffentlichte Elliot Smith eine Gehirnkarte, die auf der Betrachtung histologischer Blöcke mit dem bloßen Auge beruhte. Darin postulierte er als erster eine Unterteilung des prämotorischen Areals in einen dorsalen und einen ventralen Abschnitt (Smith 1907). Wenige Jahre später veröffentlichte Korbinian Brodmann 1909 die wohl bekannteste klassische Gehirnkarte basierend auf zytoarchitektonischen Untersuchungen (Abb. 1B)(Brodmann 1909). Die BA 4 wird heute als primär motorischer Kortex, BA 6 als prämotorischer Kortex angesehen. Die Karte erlangte 1988 erneut große Bedeutung, als Talairach und Tournoux die Brodmann-Karte ihrem stereotaxischen Atlas zu Grunde legten. Dieser ermöglichte die Lokalisation der einzelnen Areale im dreidimensionalen Raum und damit auch eine Übertragbarkeit auf andere Gehirne (Talairach & Tournoux 1988). 1919 publizierten Cécile und Oskar Vogt eine detailliertere Gehirnkarte basierend auf der Myeloarchitektonik mit einer Unterteilung in etwa 200 Areale (Abb. 1C). Besonders war dabei die Unterteilung des PMd in 6aα kaudal und 6aβ rostral (Vogt & Vogt 1919; Zilles & Amunts 2010a). Konstantin von Economo und George Koskinas veröffentlichten ihre auf Zytoarchitektonik basierte Gehirnkarte 1925 (Abb. 1D). Anders als Brodmann und einige seiner Kollegen beschrieben von Economo und Koskinas in ihrer Arbeit detailliert die histologisch-morphologischen Eigenschaften der abgegrenzten Gehirnareale. Neu war dabei im motorischen Bereich eine Übergangszone zwischen dem prämotorischen und dem präfrontalen Abschnitt, bei der keine klare Zuordnung zum einen oder anderen der angrenzenden Areale getroffen wurde (von Economo & Koskinas 1925). Obwohl die relativ grobgliedrige Gehirnkarte von Bailey und von Bonin 1951 (Abb. 1E) eher einen Rückschritt in der Untergliederung des menschlichen Gehirns darstellte, zeigten sie in ihrer Publikation besonders die Gradation von agranulären über dysgranuläre hin zu granulären Arealen im kaudo-rostralen Verlauf des Frontallappens und damit erstmals eine Systematik der Mikroarchitektur innerhalb des Frontallappens (Bailey & von Bonin 1951). Sarkissov und seine Kollegen der sogenannten Russischen Schule veröffentlichten 1955 die letzte Karte, die heute zur klassischen Ära der Gehirnkartierung gezählt wird (Abb. 1F). Bemerkenswert war dabei die zytoarchitektonische Unterteilung des prämotorischen Kortex in einen anterioren und einen

posterioren Anteil (Sarkissov, S.A., Filimonoff, I.N., Kononowa, E.P., Preobraschenskaja, I.S., Kukuew 1955).

Auch wenn die klassischen Gehirnkarten essentielle Grundlagen für die heutige Neuroanatomie geschaffen haben, sind sie für aktuelle wissenschaftliche Projekte nur noch bedingt verwendbar. Dies liegt zum einen daran, dass sich klassische Gehirnkarten auf meist nur ein Gehirn, manchmal sogar nur eine Hemisphäre beziehen. Zum anderen sind die verwendeten histologischen Kriterien der damaligen Arbeiten ausschließlich subjektiv und teils auch nicht benannt, sodass sie schwer nachzuvollziehen sind (Zilles & Amunts 2010b). Daraus resultierten in den einzelnen Veröffentlichungen teils widersprüchliche Ergebnisse, was sowohl auf die enorme Untersucherabhängigkeit, als auch auf die Variabilität der jeweiligen Gehirne – besonders bei nur einem Untersuchungsobjekt - zurückzuführen sein kann. Dadurch sind die Ergebnisse nur begrenzt auf andere Menschen übertragbar, da sie die interindividuelle Variabilität nicht abbilden können (Amunts et al. 2007). Die Ergebnisse waren außerdem in der Regel als Schemazeichnungen in zweidimensionalen Aufsichten auf ein Gehirn dargestellt. Damit konnte die dreidimensionale Struktur des Gehirns nur in Teilen erfasst werden. Heute ist bekannt, dass rund zwei Drittel der grauen Substanz nicht an der freiliegenden Oberfläche, sondern in den Sulci des Gehirns liegen (Zilles & Amunts 2010b; Zilles et al. 1988; Amunts et al. 2007; Amunts & Zilles 2015; Zilles & Amunts 2013).

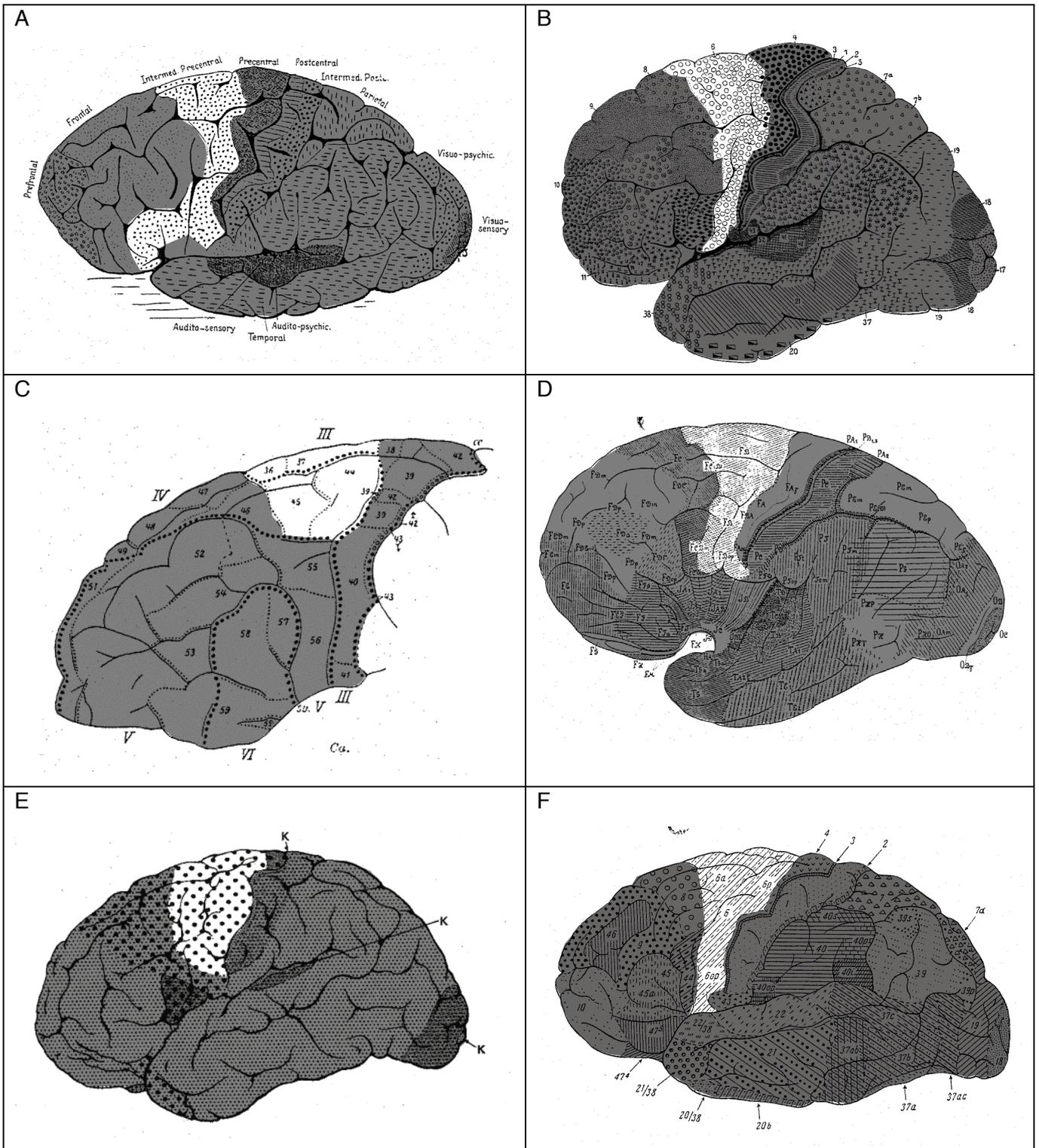


Abb. 1: Schematische Zeichnung der „klassischen Gehirnkarten“ in Lateralansicht (PMD beinhaltende Gebiete hell markiert): (A) Campbell (1905), (B) Brodmann (1909), (C) Vogt und Vogt (1919; Frontallappen als Ausschnitt), (D) von Economo und Koskinas (1925), (E) Bailey und von Bonin (1951), (F) Sarkissov et al. (1955)

III Weitere Kartierungsansätze des dorsolateralen prämotorischen Kortex

Neben der zytoarchitektonischen Gehirnkartierung gibt es verschiedene weitere Ansätze den PMd zu parzellieren. Ein Beispiel ist die Unterteilung anhand von Konnektivitätsmustern (*connectivity-based parcellation*) wie beispielsweise funktionellen Ko-Aktivierungen aus Meta-Daten (Abb 2.A) (Genon et al. 2016; Eickhoff et al. 2015; Laird et al. 2013). Die so errechneten Karten geben einen guten Anhaltspunkt für die funktionelle Aufteilung innerhalb des PMd und über Verbindungen zu anderen Gehirnarealen. Ein Korrelat auf histologischer Ebene kann jedoch bisher nicht erreicht werden, da entsprechende drei-dimensionale Karten fehlen und der Bezug nur zu schematischen Abbildungen der klassischen Hirnkarten hergestellt werden kann (Abb. 1).

Auch die Faserverbindungen innerhalb des Gehirns können nachvollzogen werden. Die Gesamtheit der Fasern bezeichnet man als Konnektom. Durch Verbindungsmuster können Areale abgegrenzt werden und Aussagen zu deren struktureller Netzwerkeinbindung getroffen werden. Auf mikroanatomischer Ebene eignet sich dafür die Mikroskopie mit polarisiertem Licht (PLI = *polarized light imaging*), die polarisierende Eigenschaft des Myelins nutzt um Faserverläufe darzustellen (H. Axer et al. 2011; Axer et al. 2001; Axer et al. 2016; M. Axer, Amunts, et al. 2011; M. Axer, Grässel, et al. 2011; Caspers et al. 2015).

Weniger hochauflösend, jedoch in vivo, kann Konnektivität mittels der diffusionsgewichteten MR-Bildgebung (DWI = *diffusion weighted imaging*) als Traktographie abgeschätzt werden. Hierbei wird angenommen, dass sich Wasserstoffmoleküle mit einer größeren Wahrscheinlichkeit entlang eines Axons bewegen, als durch Zellmembran und Myelinschichten hindurch. Die Bewegung von Wasserstoff und damit die überwiegende axonale Verlaufsrichtung innerhalb eines Messpunktes (Voxel) kann mittels MRT geschätzt werden. Als Teilbereich der DWI und als deren Weiterentwicklung kann die Diffusions-Tensor-MR-Bildgebung (DTI = *diffusion tensor imaging*) betrachtet werden. Bei letzterer können auch Informationen über Stärke und Richtung der Diffusion erfasst werden (Raffin & Dyrby 2013; Grignon et al. 2012; Mukherjee et al. 2008; Chung et al. 2011). Untersuchungen des PMd mittels DWI zeigten verstärkt Verbindungen zum dlPFC, zum zingulären Kortex, zum SPL und zu BA4. Die Ausprägung der Verbindungen hing dabei besonders von der Startregion (*Seed-Region*), aber auch von der angewendeten Methodik ab. Das heterogene Konnektivitätsmuster innerhalb des PMd legt seine Unterteilung in verschiedene Unterareale nahe (Tomassini et al. 2007; Hecht et al. 2015; Jang & Hong 2012; Makris et al. 2007; Fan et al. 2016).

Unter der Annahme, dass funktionelle Konnektivität von Netzwerken mit gleichförmiger Dynamik der Blutoxygenierungswerte einhergeht, können diese Netzwerke in Ruhe (*Resting-State*) nachgewiesen werden. Die Literatur über RS-Netzwerke mit PMd-Beteiligung wächst stetig. Dabei zeigt sich die Beteiligung des PMd besonders in Netzwerken von Sensomotorik, motorischem Planen und Lernen sowie visueller Verarbeitung. Letztere scheint sich besonders auf die Lokalisation von Objekten und die eigentliche Objekterkennung zu beziehen (Cauda et al. 2011; Hoffstaedter et al. 2014; Hardwick et al. 2015; Vahdat et al. 2011; Cieslik et al. 2016; Rottschy et al. 2013). Die Zuordnung verschiedener Hirnareale in unterschiedliche Netzwerke kann als Kartierungsansatz genutzt werden. Besonders die Zusammenhänge verschiedener Areale und deren funktionelle Zuordnung kann so beurteilt werden. Schwierig gestaltet sich jedoch das Festlegen der Anzahl von Unterregionen, welche vom Untersucher vorgegeben werden müssen: Werden die Regionen zu groß gewählt, kann funktionelle Konnektivität und deren Veränderungen oft nicht detektiert werden. Sind die Regionen jedoch zu viele und damit zu klein, so finden sich häufig falsch positive Ergebnisse (Abou Elseoud et al. 2011; Wig et al. 2014; Yeo et al. 2011).

Ein weiterer Parzellierungsansatz ist die Analyse von Bildern der hochaufgelösten Magnetresonanztomographie (MRT). Ein klarer Vorteil besteht hier in der in-vivo-Datenerhebung, die auch mit funktionellen Daten des gleichen Probanden in Verbindung gebracht werden kann. Trotz guter Fortschritte über die letzten Jahre ist diese Technik mit derzeitiger Auflösung jedoch nicht für die Kartierung des menschlichen Gehirns auf zellulärer Ebene geeignet (Amunts et al. 2013).

Funktionelle in-vivo Daten liefern Studien mit transkranieller Elektrostimulation (TCE) (Cameron et al. 2015; Davare et al. 2015). Eine metaanalytische Datenaufbereitung ermöglicht eine Abschätzung funktioneller Gehirnareale innerhalb des PMd (Abb. 2.B) (Abe & Hanakawa 2009). Doch auch hier kann kein histologisches Korrelat abgebildet werden. Die Kombination aus TCE und histologischer Untersuchung gestaltet sich beim Menschen aus Praktikabilitäts- und Ethikgründen schwierig. Untersuchungen bei Makaken hingegen konnten die TCE mit der Histologie des PMd in Verbindung bringen (siehe Kartierung bei Primaten). Darüber hinaus ist es möglich, durch Tracer-Injektionen Faserverbindungen auf zellulärer Ebene nachzuweisen (Takahara et al. 2012). Die Übertragbarkeit der Ergebnisse vom Makaken auf den Menschen ist jedoch begrenzt, da homologe Strukturen zwischen den Spezies nicht ohne Weiteres zu identifizieren sind: Areale des posterioren IPS sind beim Menschen beispielsweise wesentlich weiter medial lokalisiert als beim Affen (Grefkes & Fink 2005). Besonders der Entwicklungssprung des Frontalhirns vom Primaten zum Menschen und der damit verbundene Wandel vom S. arcuatus hin zu den Sulci präcentralis, frontalis superior (SFS) und inferior (IFS) lässt hier Unterschiede auch in der Lokalisation von Arealen vermuten.

Die autoradiographische Rezeptoranalyse ist ein potentes Untersuchungsverfahren zur Unterstützung und Ergänzung histologischer Studien insbesondere in Bezug auf die molekulare Struktur verschiedener Regionen (Zilles et al. 2002). Hierbei werden Gehirnschnitte mit radioaktiv markierten Transmittersubstanzen gefärbt, die an unterschiedliche Rezeptoren binden. Letztere können auf diese Weise quantitativ analysiert werden. Eine Untergliederung der motorischen Areale anhand von Rezeptorverteilungen wurde zwar beim Makaken vorgenommen (siehe Kartierung beim Primaten) (Geyer et al. 1998), beim Menschen fehlen solche Untersuchungen jedoch weitgehend.

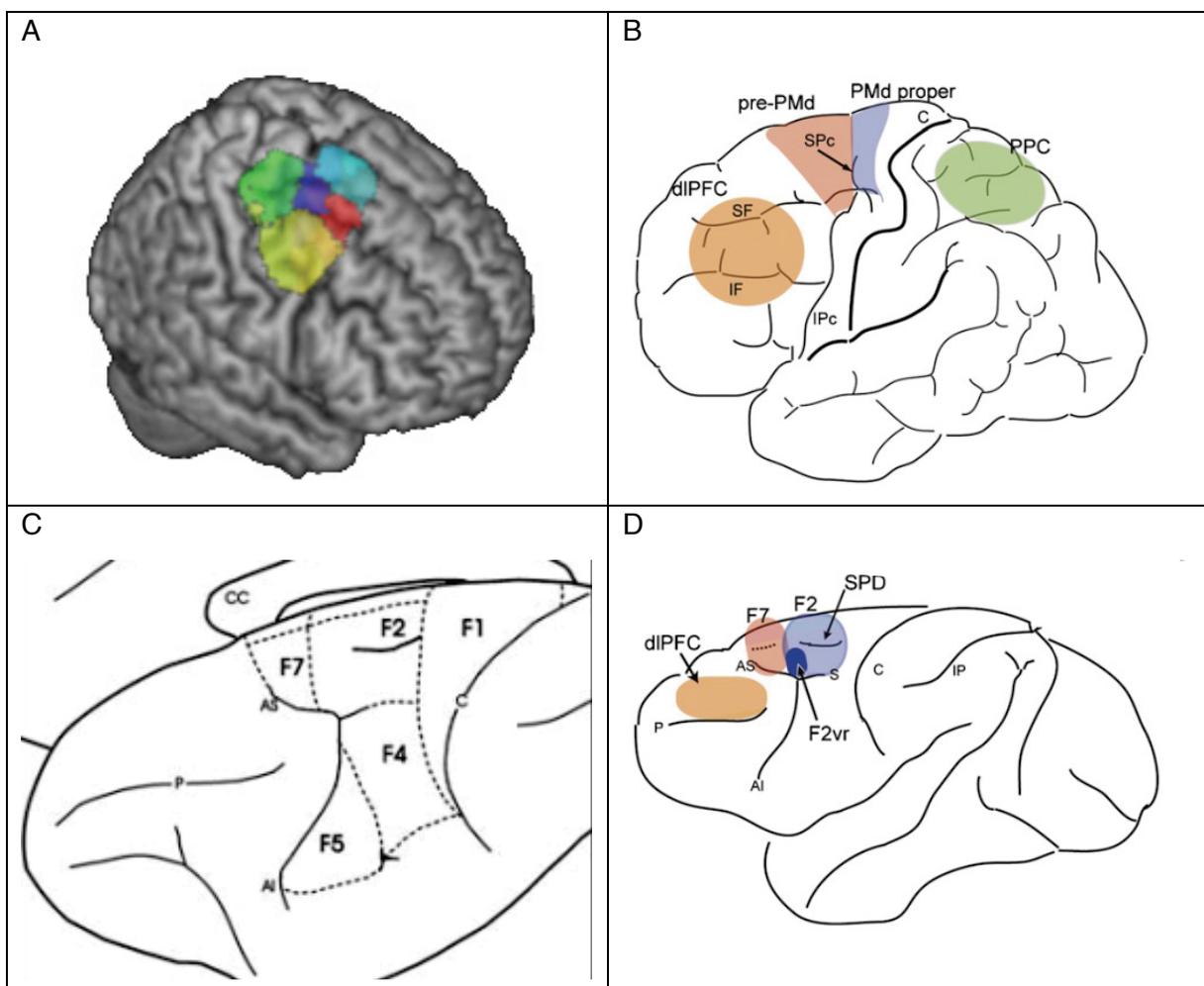


Abb. 2: (A) Connectivity-based parcellation des PMd auf der Grundlage funktioneller Konnektivität im Resting-State (Genon et al. 2016), (B) Aufteilung des PMd aufgrund von TCE-Studien beim Menschen und (D) beim Makaken (Abe & Hanakawa 2009), (C) Ausschnitt des Frontallappens bei Makaken mit histologischer Unterteilung des Prämotorkortex (Luppino et al. 2003)

IV Kartierung des prämotorischen Kortex bei Primaten

Histologiebasierte Hinweise auf eine Unterteilung des prämotorischen Kortex bei Makaken lieferten Matelli und Kollegen (Matelli et al. 1985). Die Untersuchung geschah hier anhand von Gehirnschnitten, deren Färbung auf Cytochromoxidaseaktivität beruhte. Die ursprüngliche Einteilung in F1-F5, wobei F1 dem primär motorischen, F2 dem dorsalen, F3 dem medialen und F4 sowie F5 dem ventralen prämotorischen Kortex zugeordnet wurde, konnte wenige Jahre später um die rostral anschließenden Gebiete F6 (rostral zu F3) und F7 (rostral zu F2) erweitert werden (Abb. 2.C) (Matelli et al. 1991). Dazu wurden neben der Cytochromoxidase-Technik auch weitere Färbemethoden verwendet, beispielsweise die Färbung nach Nissl. Die Einteilung des PMd in F2 und F7 ließ sich auch auf Rezeptorebene anhand von autoradiographischen Rezeptoranalysen (siehe „Neue Kartierungsansätze“) zeigen (Geyer et al. 1998). Untersuchungen zur neuronalen Konnektivität bestätigten die rostro-kaudale Einteilung des PMd in F2 und F7 beim Makaken: Während F2 in engem Bezug zu F1 stand, konnte nach Tracerinjektion im Bereich von F7 keine Anfärbung in F1 nachgewiesen werden. Dafür zeigte sich eine Anfärbung im Präfrontalkortex und damit eine Innervation des Areals F7 von präfrontalen Arealen auf histologischer Ebene. Das bedeutet, dass sich bestimmte Teile des PMd in ihrer Innervierung unterscheiden. Diese Beobachtung legt den Schluss nahe, dass verschiedene Bereiche des PMd unterschiedlich in Informationsverarbeitung involviert sind. Daraus lässt sich auch eine Unterteilung des menschlichen PMd in ähnlicher Weise vermuten. Des Weiteren scheint es auch innerhalb der Gebiete F2 und F7 lokale Unterschiede im Konnektivitätsmuster zu geben: So konnte beispielsweise nur beim ventrorostralen Anteil von F2 (F2vr) Konnektivität zum dorsalen Anteil des dIPFC und zum Parietallappen nachgewiesen werden (Luppino et al. 1990; Luppino et al. 2003).

Die rostro-kaudale Einteilung des PMd beim Makaken bestätigten Raos et al. auch funktionell: Sowohl bei intrakortikaler Stimulation, als auch im *single-neuron-recording*-Verfahren zeigten sich neben einer groben somatotopen Gliederung deutliche Unterschiede zwischen den histologischen Arealen F2 und F7 in Bezug auf Erregbarkeit und Stimulationsbandbreite (Raos et al. 2003). F2 war dabei besonders beim Greifen von Objekten von Bedeutung. Das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein der visuellen Kontrolle hatte dabei einen Einfluss darauf, wie stark und welche spezifischen Neurone rekrutiert werden. F2vr scheint dabei eine Schlüsselrolle einzunehmen, da hier visuelle Informationen aus dem Parietallappen verarbeitet werden (Raos 2005). Wenige Jahre davor wurde eine Einteilung des PMd auch beim Nachtaffen aufgrund von Elektrostimulation in ein rostrales und ein kaudales Kompartiment vorgenommen. Erwähnenswert ist auch hier zum einen die somatotope Gliederung, welche

sich besonders im kaudalen Abschnitt zeigte. Zum anderen wurde die Repräsentation von Augenbewegungen beschrieben, die sich sowohl im rostralen als auch im ventrolateralen kaudalen Areal hervorrufen ließen (Preuss et al. 1996). Diese Ergebnisse stimmen mit der Erkenntnis überein, dass sich kaudale Anteile des FEF auch im BA 6 befinden. Die kaudale Erweiterung des FEFs um den posterioren Anteil und den Sporn des Sulcus arcuatus bezeichnet man daher auch als „FEF+“ (Amiez & Petrides 2009).

V Bedeutung und Funktion des dorsolateralen prämotorischen Kortex

Der prämotorische Kortex spielt eine wichtige Rolle bei der Programmierung und Ausführung von komplexen Bewegungen (Zilles & Rehkämper 1998). Sein dorsolateraler Teil sorgt unter anderem für die räumliche Integration (Tanaka et al. 2005) und Koordination zielgerichteter Bewegungen (Davare et al. 2015; Chouinard & Paus 2006). Für diesen Zweck bekommt er Input aus somatosensorischen und visuellen Arealen. Der PMd scheint auch in der zeitlichen Integration von Bewegung eine entscheidende Rolle zu spielen. So ist er beispielsweise bei der Planung rhythmischer Bewegungen involviert und auch bei der Analyse der metrischen Struktur von Rhythmen aktiv (Chen et al. 2009). Weitere funktionelle Beteiligung zeigt dieses Areal beim motorischen Lernen und bei stimulusabhängigen sensomotorischen Aufgaben (Chouinard & Paus 2006; Hardwick et al. 2015). Studien konnten zudem sein Mitwirken in der Entscheidungsfindung für oder gegen eine bestimmte Aktion nachweisen (Cisek & Pastor-Bernier 2014). Eine Beteiligung bei derart vielfältigen Aufgaben legt eine feinere funktionelle Untergliederung des PMd nahe, was auch ein Korrelat in der Zytoarchitektur vermuten lässt. So schlagen Abe und Hanakawa eine Unterteilung – analog zur Einteilung des supplementärmotorischen Areals (SMA) in SMA proper und Pre-SMA – in ein posteriores PMd proper und ein anteriores Pre-PMd vor (Abe & Hanakawa 2009). Dabei ist PMd proper bei der eigentlichen sensomotorischen Transformation von Bewegungen beteiligt und zeigt eine enge konnektive Beziehung zum funktionellen primärmotorischen Kortex (M1). Dagegen ist Pre-PMd in die Prozessierung vor der eigentlichen Bewegung und zudem in die Lösung kognitiver Aufgaben, die nicht zwangsläufig mit Bewegung in Verbindung stehen, involviert. Pre-PMd ist dazu auch stark mit dem Präfrontalkortex verbunden. Auch Picard und Strick postulieren eine rostro-kaudale Einteilung aufgrund von funktionellen Bildgebungsdaten: Aufgaben der Bewegungsausführung führen zu einer Kortexaktivierung im Schnitt etwa 8 mm vor der Handrepräsentation des primär motorischen Areals, wohingegen Aufgaben höhergestellter Verarbeitung durchschnittlich etwa 23 mm rostral des Vergleichspunktes zu Aktivierungen führen (Picard & Strick 2001). Die Konnektivitätsmuster und auch die funktionelle Zuordnung der Gebiete zeigen hier Analogien zu den bereits erwähnten Studien bei Makaken (siehe Kartierung beim Primaten). Im Gegensatz dazu wurde eine derartige Unterteilung auf histologischer Ebene beim Menschen jedoch bislang nicht nachvollzogen.

Die Lokalisation des frontalen Augenfeldes (FEF) beim Menschen zeigte in der Vergangenheit recht unterschiedliche Ergebnisse. Vermehrt finden sich Hinweise in der Literatur darauf, dass sich das FEF zumindest teilweise auch im PMd befindet: Mit Hilfe von durch transkranielle

Elektrostimulation evozierten sakkadischen Augenbewegungen konnten rostral des superioren S. präcentralis ein dem FEF assoziiertes Gebiet abgegrenzt werden (Yamamoto et al. 2004). In den vergangenen Jahrzehnten wurde das FEF mit dieser Methode jedoch in unterschiedlichen Bereichen des Frontallappens gefunden. Dieser Tatbestand kann auch auf verschiedene Spannungsstärken und der damit verbundenen Aktivierung umliegender Gebiete zurückzuführen sein (Amiez & Petrides 2009). Auf Gruppenanalysen basierende funktionelle Bildgebung konnte ein Gebiet im Übergang des dorsalen S. präcentralis zum SFS mit der Ausführung von Sakkaden in Verbindung bringen (Ettinger et al. 2008; Amiez & Petrides 2009). Auch metaanalytisch konnten Augenbewegungen in diesem Bereich lokalisiert werden (Cieslik et al. 2016). Ein zytoarchitektonisches Korrelat dieses Teils des FEF ist bis heute jedoch nicht gefunden worden.

VI Begründung und Ziele dieser Arbeit

Bislang sind viele Studien im Bereich des PMd bei der anatomischen Zuordnung ihrer Ergebnisse an makroanatomische Grenzen gebunden, beispielsweise an den S. centralis oder präcentralis bei funktionellen Motorikstudien. Diese Abgrenzungen lassen auf Grund von interindividueller Variabilität der Makroanatomie und häufig fehlender Übereinstimmung zu zytoarchitektonischen Arealen eine feinere Untergliederung dieses Gebietes kaum zu (Amunts et al. 2013; Amunts et al. 2007). Sowohl funktionelle Studien unterschiedlichster methodischer Vorgehensweisen, als auch Studien zu Co-Aktivierungen und Struktur von Faserverbindungen zeigen eine Unterteilung des PMd. Diese Unterteilung konnte nicht nur beim Menschen, sondern auch bei anderen Spezies, wie den Primaten, gezeigt werden. Zusätzlich wurde der PMd beispielsweise beim Makaken bereits auf Grund der Zytoarchitektur in mehrere Areale untergliedert. Beim Menschen fehlt eine solche Einteilung innerhalb des PMd auf zellulärer Ebene jedoch bislang.

In dieser Arbeit wird daher der PMd mehrerer post-mortem Gehirne auf zytoarchitektonische Eigenschaften untersucht und darauf aufbauend eine Unterteilung vorgenommen. Es werden Karten dieser Unterteilung erstellt, die für kommende Studien eine genaue Zuordnung und damit eine bessere Interpretation der Ergebnisse ermöglichen. Hierbei ist es wichtig, Ergebnisse der zytoarchitektonischen Analyse objektiv nachweisen zu können. Darum wird eine untersucherunabhängige computergestützte statistische Methode verwendet. Nur signifikante Unterschiede der zellulären Architektur innerhalb des PMd führen dabei zu seiner Aufteilung in verschiedene Areale. Um auch die Kortexoberfläche innerhalb der Sulci zu berücksichtigen, werden diese Areale dreidimensional rekonstruiert. Da die Resultate auch die interindividuelle Variabilität dieser Aufteilung widerspiegeln sollen, werden die Untersuchungsergebnisse mehrerer Gehirne anschließend zu Wahrscheinlichkeitskarten der Gebiete zusammengeführt. Die zytoarchitektonischen Areale des PMd werden dann auf Unterschiede zwischen den Geschlechtern und zwischen den Hemisphären geprüft, um Informationen über Geschlechterdominanz oder Lateralisierung zu erhalten. Durch Transformation in den internationalen Standardreferenzraum des *Montreal Neurological Institute* (MNI) sowie durch Berücksichtigung der interindividuellen Variabilität von Neuroanatomie sind damit erstmals Karten der zytoarchitektonischen Unterteilung des menschlichen PMd verfügbar und sinnvoll auf andere Gehirne übertragbar.

Aufbauend auf der Untergliederung des PMd stellt sich die Frage nach der strukturellen Einordnung der einzelnen Gebiete. Um dieser Frage nachzugehen werden zytoarchitektonische Eigenschaften der PMd-Gebiete mittels einer Clusteranalyse sowohl

untereinander, als auch mit umliegenden Arealen verglichen. Daraus kann auf funktionelle und phylogenetische Zusammenhänge geschlossen werden.

Um nun die auf zellulärer Ebene erarbeiteten Areale auch auf unterschiedliche funktionelle Beteiligungen zu untersuchen, werden die Areale einer Metaanalyse unterzogen. Dazu werden die Wahrscheinlichkeitskarten mit Daten aus funktionellen Studien der BrainMap Datenbank (www.brainmap.org), beispielsweise funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)- und Positronenemmissionstomographie (PET)-Studien, verglichen. Dadurch können gemeinsame Hauptaufgabenbereiche festgestellt, aber auch die speziellen Aufgabengebiete der einzelnen Areale unterschieden werden.

Die funktionelle Eingliederung wirft dann auch die Fragen auf, inwiefern die Areale mit gleichen oder mit unterschiedlichen Gebieten in Verbindung stehen und welchen Systemen sie zugeordnet werden können. Diesen Fragen wird mittels eines *meta-analytic coactivation mapping* (MACM)-Ansatzes nachgegangen. Dabei werden Ko-Aktivierungsmuster zum Gesamtgebiet des PMd und auch zu den jeweils einzelnen PMd-Arealen aus Daten der BrainMap-Datenbank (siehe oben) statistisch analysiert. Besonders die spezifischen Ko-Aktivierungen geben hierbei Hinweise auf die jeweils unterschiedlichen Verbindungen der einzelnen Gebiete.

Material und Methoden

Die vorliegende Studie teilt sich in zwei Abschnitte. Im ersten Experiment wird die Zytoarchitektur des menschlichen PMd analysiert. Der PMd wird so von seinen Nachbararealen abgegrenzt und auf eine feinere Aufteilung untersucht. Das zweite Experiment verwendet die auf Zytoarchitektur basierenden Abgrenzungen für einen metaanalytischen Ansatz. Dadurch sollen weitere Erkenntnisse über Funktion und Konnektivität des PMd und seiner Areale erlangt werden.

I Zytoarchitektonische Analyse

Im ersten Abschnitt wird die Verarbeitung der Gehirne sowie die digitale Grenzfindung und daraus ermöglichte Analysen der Histologie des menschlichen PMD behandelt. Dazu zählen Volumetrie, Wahrscheinlichkeitskarten und Clusteranalysen.

I.1 Histologische Aufbereitung der Gehirne

Die 10 post-mortem Gehirne stammen aus dem Körperspenderprogramm der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. Bei den Körperspendern waren weder psychiatrische noch neurologische Erkrankungen bekannt. Die 5 männlichen und 5 weiblichen Spender verstarben im Alter zwischen 54 und 85 Jahren ($70,5 \pm 11,08$ Jahre). Die jeweiligen Todesursachen sind in Tab. 1 aufgeführt. Ein positives Ethikvotum der Universität Düsseldorf liegt vor (Aktenzeichen 4863).

Brain-code	Geschlecht	Alter	Todesursache	Fixierung	Schnitt-richtung
B 1	weiblich	79	Harnblasen-Karzinom	Bodian	coronar
B 5	weiblich	59	Kardiorespiratorische Insuffizienz	Formalin	coronar
B 9	weiblich	79	Kardiorespiratorische Insuffizienz	Formalin	coronar
B 10	weiblich	85	Mesenterialinfarkt	Bodian	coronar
B 19	weiblich	79	Kardiorespiratorische Insuffizienz	Formalin	sagittal
B 2	männlich	56	Rektum-Karzinom	Bodian	coronar
B 4	männlich	75	Nekrotisierende Glomerulonephritis	Formalin	coronar
B 6	männlich	54	Herzinfarkt	Formalin	coronar
B 11	männlich	74	Herzinfarkt	Formalin	coronar
B 20	männlich	65	Kardiorespiratorische Insuffizienz	Formalin	coronar

Nach Entnahme der Gehirne wurden sie für mehrere Monate fixiert (Formalin, 4%ige Formaldehydlösung oder Bodian, 90 ml 80%iges Ethanol, 5 ml 37%ige Formaldehydlösung, 5 ml Eisessig) (s. Tab. 1)). Um Verformungsartefakte zu minimieren, diente die A. basilaris dabei als Befestigungspunkt. Im Anschluss wurden MRT-Scans in FLASH-Technik mit einem 1,5 T Magnetom® SP Scanner (Siemens, Deutschland) durchgeführt, um verarbeitungsbedingte Verformungen nachträglich in den digitalen Daten korrigieren zu können. Zusätzlich wurden Aufnahmen der Gehirne von ventral, dorsal, links und rechts angefertigt, um die Orientierung auf den später erzeugten Schnitten sowie auf den Rekonstruktionen zu verbessern. In einer aufsteigenden Alkoholreihe wurden die Gehirne entwässert und in Paraffin eingebettet. Geschnitten mit dem Großschnitt-Mikrotom (Polycut E, Leica, Deutschland) entstanden so 20 μm dicke Sagittal- oder Coronarschnitte (s. Tab 1). Jeder 60. Schnitt wurde digitalisiert, um daraus zusammen mit der MR-Bildgebung eine 3D-Rekonstruktion zu erstellen. Jeder 15. Schnitt wurde nach Merker (Merker 1983) auf Zellkörper gefärbt. Abschließend wurden die Schnitte auf Objektträger aufgezogen und digitalisiert.

I.2 Zytoarchitektonisches Mapping und digitale Bildverarbeitung

Die gefärbten Schnitte wurden lichtmikroskopisch (Optovar® 1,25-2,5, Zeiss, Deutschland) untersucht und Regions of interest (ROIs) auf jedem 60. Schnitt im Bereich des PMd, sowie der angrenzenden Gebiete festgelegt. Zur Orientierung dienten dabei der S. centralis, S. präcentralis und der SFS sowie 4a/4p (Geyer et al. 1996). Die ROIs wurden mit einer an einem Zeiss Mikroskop (Objektiv Zeiss Planapo® 6,3; Optovar® 1,25, Zeiss, Deutschland) angebrachten CCD-Kamera (XC-75®, Sony, Japan) als 756 μm x 544 μm -Ausschnitte mit einer Auflösung von 1,1 μm pro Pixel gescannt und standen damit als hochaufgelöster digitaler Datensatz zur Verfügung. Mit dem Bildanalysesystem KS400® (Zeiss, Deutschland) wurden die ROIs aus den einzelnen gescannten Ausschnitten zusammengesetzt.

Durch Bearbeitung mit der Matlab®-Software (The Math Works Inc., MA, USA) wurde aus diesem Bild ein Grauwert-Index-Bild (GLI = *Gray Level Index*) errechnet (Schleicher et al. 1999). Dieses neue Bild besteht aus Pixeln von 17 μm x 17 μm . Der Zellkörperanteil des hochaufgelösten Scans pro 17 μm x 17 μm -Ausschnitt bestimmt dabei den Grauwert des Pixels im GLI-Bild, wobei schwarz für 0% und weiß für 100% Zellkörperanteil steht (Abb. 3C). Durch diesen Schritt kann das Signal-zu-Rausch-Verhältnis verbessert werden, indem färbungsbedingte Schwankungen ausgeglichen werden (Schleicher et al. 2009; Schleicher et al. 2005).

Im nächsten Schritt wurden digitale Konturlinien - eine äußere zwischen Schicht I und II, sowie eine innere zwischen Schicht VI und der weißen Substanz - definiert. Nach der Laplace-

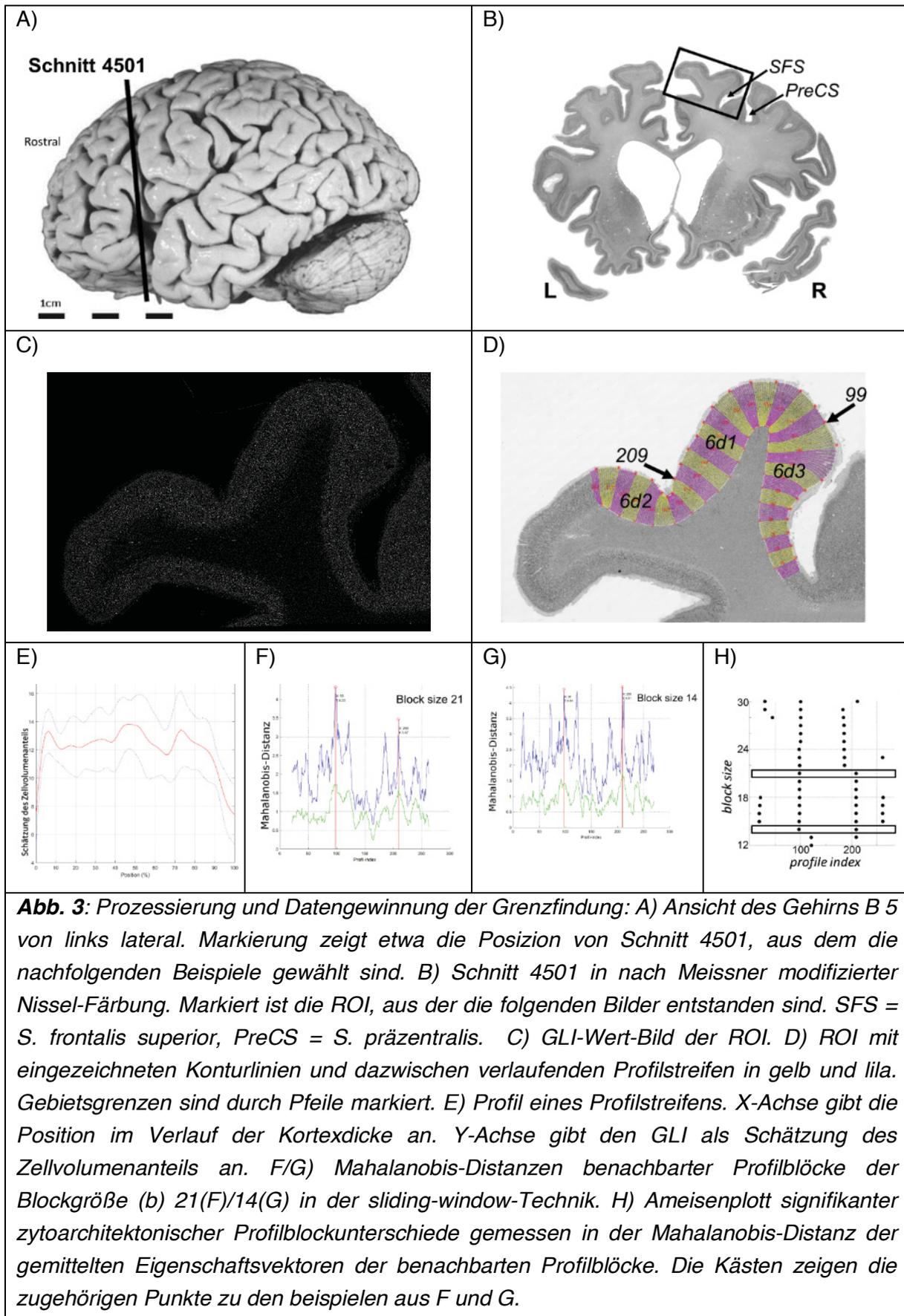
Gleichung zur Theorie elektrischer Feldlinien (Jones et al. 2000; Schmitt & Böhme 2002) wurden Profilstreifen zwischen den Konturlinien festgelegt. Diese Profilstreifen verlaufen orthogonal zu den Konturlinien und ähneln den Zellkolumnen des Kortex. Anhand der GLI-Werte konnten so Profile errechnet werden, die den mittleren Zellkörperanteil entlang der Profilstreifen und damit orthogonal zur Kortexoberfläche repräsentieren. Eine anschließende Längennormierung ermöglichte die Vergleichbarkeit bei unterschiedlichen Kortexdicken.

Für den Vergleich dieser Profile untereinander sind mehrere Eigenschaften von Bedeutung: Die Lage des Schwerpunkts auf der x-Achse (also entlang der Kortexdicke), die Lage des Schwerpunkts auf der y-Achse (also der Schätzung des Zellkörper-Volumenanteils), die Standardabweichung, die Schiefe und die Kurtosis. Diese 5 Eigenschaften sind sowohl von jedem Profil als auch von der ersten Ableitung eines jeden Profils extrahiert worden, sodass ein Eigenschaftsvektor X mit 10 Eigenschaftsdimensionen errechnet werden konnte.

Eine wesentliche Veränderung des Eigenschaftsvektors X zwischen benachbarten Profilen gibt einen Hinweis auf eine Arealgrenze. Um eine bessere Aussagekraft zu erreichen, wurden nicht nur einzelne Profile, sondern Blöcke von 12 bis 30 Profilen in der *Sliding-Window*-Technik (Schleicher et al. 2005; Schleicher et al. 2009; Schleicher et al. 1999) miteinander verglichen. Dadurch wird der fehlerhafte Einfluss von beispielsweise Blutgefäßen, atypischen Zellclustern oder Kolumnen minimiert. Wie sehr sich nun zwei benachbarte Profilblöcke voneinander unterscheiden, kann durch die Mahalanobis-Distanz (Schleicher et al. 1999) der den Profilblöcken zugehörigen gemittelten Eigenschaftsvektoren X_i und X_{i+1} dargestellt werden (Schleicher et al. 1999). Sie berechnet sich aus der Formel:

$$DM_i^2 = (X_i - X_{i+1})' \cdot C_{i,i+1}^{-1} \cdot (X_i - X_{i+1})$$

Dabei ist $C_{i,i+1}^{-1}$ die inverse Varianz-Covarianz-Matrix der Eigenschaftsvektoren beider Profile. Die Maxima des Mahalanobis-Abstandes wurde anschließend mit dem T^2 -Test nach Hotelling geprüft und bei nicht signifikanten Werten ($p > 0,05$) verworfen. Eine Grenze wurde bei konsistenter Nachweisbarkeit über die verschiedenen Blockgrößen (b) und in fortlaufenden Schnitten angenommen. Diese Methode ist damit untersucherunabhängig und reproduzierbar. Eine detailliertere Erläuterung findet sich in methodischen Veröffentlichungen (Schleicher et al. 1999; Schleicher et al. 2009; Schleicher et al. 2005; Zilles et al. 2002).



I.3 3-D Wahrscheinlichkeitskarten im stereotaxischen Raum

Die definierten Areale wurden mit dem im Cécile und Oskar Vogt-Institut für Gehirnforschung entwickelten Programm ‚*Section Tracer*‘ auf die digitalisierten Gehirnschnitte übertragen. Anhand der 2-dimensionalen Datensätze fortlaufender Schnitte wurde eine 3D-Rekonstruktion der einzelnen Gebiete auf jeder der 20 untersuchten Hemisphären errechnet. Dabei wurden verarbeitungsbedingte Verzerrungen mittels linearer und nicht-linearer Verfahren korrigiert (Amunts, Weiss, et al. 2004; Hömke 2006). Diese Rekonstruktionen wurden anschließend in den stereotaxischen MNI-Raum übertragen und in dem individuellen, T1-gewichteten Datensatz des „Colin-Gehirns“ übereinandergelegt (Evans et al. 2012). Die Resultate wurden zusätzlich in den anatomischen MNI-Raum umgerechnet, der sich durch die Verschiebung um -4 mm in y- und um +5 mm in z-Richtung vom originalen MNI-Raum unterscheidet. Dadurch liegt der Nullpunkt des Koordinatensystems auf der Commissura anterior in der Mediansagittalebene (Amunts et al. 2005). Durch Überlagerung der zehn Gehirne wurde eine Wahrscheinlichkeitskarte erstellt, die für jeden Punkt des Standardgehirns angibt, mit welcher Wahrscheinlichkeit sich das betreffende Gebiet des PMd an diesem Punkt befand. Die Wahrscheinlichkeitskarten wurden farbkodiert visualisiert. Es kann damit eine Aussage über interindividuelle Variabilität getroffen werden. Anschließend wurde eine Maximalwahrscheinlichkeitskarte (MPM = *Maximum probability map*) errechnet. Diese stellt eine nicht-überlappende Gesamtkarte dar, die den Überschneidungen der Wahrscheinlichkeitskarten mehrerer Gebiete durch interindividuelle Variabilität in deren Grenzbereichen entgegenwirkt. Jeder Voxel wurde hierzu nach dem „*the winner takes it all*“-Prinzip seinem wahrscheinlichsten Gehirnareal zugeordnet, wenn bereits kartierte Gebiete aneinanderstießen. Bei der Grenze zu noch nicht kartierten Bereichen wurde ein erfahrungsgenerierter Grenzwert der minimalen Wahrscheinlichkeit von 40% angewendet (Eickhoff et al. 2005).

Der Schwerpunkt jedes Areals wurde jeweils nach der Transformation auf das „Colin-Gehirn“ errechnet. Der Schwerpunkt der Wahrscheinlichkeitskarte eines Gebietes ergab sich aus dem arithmetischen Mittel der Schwerpunkte der einzelnen Gehirne. Dabei wurden die Areale nach rechter und linker Hemisphäre getrennt betrachtet.

I.4 Volumetrie

Das Volumen (V) in mm^3 wurde in diesem Experiment nach Cavalieri wie folgt geschätzt:

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

Dabei entspricht s dem Abstand zweier verwendeter Schnitte in Schnitzzahlen (60), T der Schnittdicke ($20 \mu m$), x der Pixelbreite ($21,2 \mu m$), y der Pixelhöhe ($21,2 \mu m$), $\sum A_i$ der Summe aller Flächen in Pixeln, die in den fortlaufenden Schnitten einem Areal zugeordnet werden konnten, sowie F dem Schrumpfungskoeffizienten. Letzterer wurde für jedes Gehirn gesondert errechnet und resultiert aus Gewebeschrumpfungen, die durch die verschiedenen Verarbeitungsschritte entstehen (Amunts et al. 2007). Zusätzlich wurde der Volumenanteil der Areale in % im Vergleich zum gesamten Gehirnvolumen berechnet. Die Schrumpfung wurde für die Berechnung des Gesamtvolumens der Gehirne korrigiert. Die interindividuelle Volumenvariabilität wurde als Variationskoeffizient (*VarKo*) der Areale angegeben. Er berechnet sich als Quotient aus Standardabweichung (SD) und Mittelwert der Einzelgehirnvolumina ($[\sum Vol_i]/n$):

$$VarKo = \frac{SD}{[\sum Vol_i]/n}$$

Die Volumina der einzelnen Gebiete wurden auf Unterschiede in Bezug auf die linke und rechte Hemisphäre, männliche und weibliche Probanden sowie die Interaktion zwischen Seite und Geschlecht untersucht. Dazu wurden zunächst die einzelnen Volumina auf das individuelle Ganzhirnvolumen normalisiert. Danach wurde ein nicht-parametrischer paarweiser Permutationstest (100.000 Permutationen), beruhend auf einer Monte Carlo-Simulation durchgeführt. Es wurde ein Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$ gewählt (Bludau et al. 2014; Lorenz et al. 2015).

I.5 Clusteranalyse

Um die zytoarchitektonische Ähnlichkeit beziehungsweise Unterschiedlichkeit der Gebiete bewerten zu können, wurde eine Clusteranalyse verwendet. Dafür wurden je 15 Profile aus drei verschiedenen Abschnitten pro Hemisphäre für jedes der Gebiete 6d1, 6d2 und 6d3 gemittelt. Die Messregionen wurden so ausgewählt, dass Bereiche ausgeschlossen wurden, die aufgrund von Artefakten oder tangentialem Anschnitt des Kortex nicht die typische Rindenstruktur widerspiegeln. Sie lagen dabei an geraden Kortexabschnitten, beispielsweise einer Gyruswand, um eine möglichst gute Vergleichbarkeit der Profile über die verschiedenen Schnitte und Gehirne zu erreichen und Fehler durch Änderungen der Schichtaufteilung auf Grund von Kortexkrümmungen zu vermeiden (Bok 1959). Aus den gemittelten GLI-Profilen wurde der gemittelte 10-dimensionale Eigenschaftsvektor (siehe zytoarchitektonisches

Mapping und digitale Bildverarbeitung) des jeweiligen Areals errechnet. Eine hierarchische Clusteranalyse der Gebiete wurde mit dem Euklidischen Abstand dieser Eigenschaftsvektoren zueinander in Kombination mit der Ward-Methode durchgeführt, wie in früheren Mappingstudien bereits beschrieben (Lorenz et al. 2015; Ward 1963). Um die Vergleichbarkeit zu weiteren Arealen zu ermöglichen, wurden diese Gebiete den Arealen der Broca-Region (Areale 44 und 45) sowie 4a und 4p gegenübergestellt (Amunts et al. 1999; Amunts, Schleicher, et al. 2004).

II Metaanalyse

In diesem Abschnitt wird die Methodik der Metaanalysen erläutert. Dabei wird zunächst auf die funktionelle Dekodierung der PMd-Areale eingegangen. Im Anschluss wird die Vorgehensweise zur Untersuchung funktioneller Konnektivität mittels Ko-Aktivierungsmuster dargelegt.

II.1 Quantitative Analyse von PMd-assoziierten Funktionen

Auf der Basis der MPMs des PMd im stereotaxischen Raum und der BrainMap Datenbank (www.brainmap.org) konnte auf funktionelle Experimente zugegriffen werden, welche Aktivierungen in Arealen des PMd zeigten. Die BrainMap-Datenbank wurde 1988 vom *Research Imaging Institute* des *University of Texas Health Science Center San Antonio* etabliert (Fox & Lancaster 2002). Seither werden dort funktionelle Bildgebungsstudien kategorisiert und in einen koordinatenbasierten Standardnormalraum, den MNI-Raum, übertragen. Die MPMs der PMd-Gebiete stellen die ROIs für die Suche nach Experimenten dar, die den einzelnen Gebieten zugeordnet wurden. Zu jeder Studie in der Datenbank sind Meta-Daten verfügbar, die für die funktionelle Charakterisierung genutzt werden können. Für die vorliegende Arbeit wurden die beiden Kategorien kognitive Domänen (*behavioural domains*) und funktionelle Paradigmen (*paradigm classes*) verwendet (Cieslik et al. 2013; Rottschy et al. 2013): Funktionelle Paradigmen beschreiben eine jeweils konkret ausgeführte Aufgabe oder einen Aufgabenkomplex. Sie können hierarchisch zu kognitiven Domänen abstrahiert werden. So kann ein Gebiet der Domäne „Wahrnehmung“ zugeordnet werden, diese spezifiziert sich in „Sehwahrnehmung“ mit der weiteren Untergruppe „Gesichtserkennung“. In der Auswertung der funktionellen Metaanalyse fand der überarbeitete *Activation Likelihood Estimation* (ALE)-Ansatz Anwendung (Eickhoff et al. 2012; Eickhoff et al. 2009; Angela R. Laird et al. 2005; A R Laird et al. 2005; Turkeltaub et al. 2002). Dieser ermöglicht eine verbesserte Zuordnung der einzelnen Aktivierungs-Cluster in funktionellen Studien, indem die Cluster nicht nur als Punkt, sondern als 3-dimensionale Gauss'sche Wahrscheinlichkeitsverteilungen angesehen werden. Der Ungenauigkeit bezogen auf die räumliche Zuordnung der einzelnen Cluster im Standardnormalraum kann so entgegengewirkt werden. Diese entsteht beispielsweise durch interindividuelle Variabilität oder unterschiedliche Standardgehirne, die bei *Neuroimaging*-Daten zu Grunde gelegt werden (Eickhoff et al. 2009; Turkeltaub et al. 2012). Es ist anzumerken, dass hierbei aufgrund der anatomischen Natur der Untersuchung nur fMRT- und PET-Kartierungsstudien bei Gesunden ohne Gruppenvergleich oder Interventionen berücksichtigt wurden. Zum Zeitpunkt der Erhebung traf dies auf 8377 Experimente zu.

Bei der Analyse wurden zwei Wege gewählt, um kognitive Domänen beziehungsweise funktionelle Paradigmen mit den Gebieten des PMd in Verbindung zu bringen: Zum einen wurde die Wahrscheinlichkeit der Arealaktivierung berechnet, falls eine bestimmte kognitive Domäne oder ein bestimmtes funktionelles Paradigma (=Task) ausgeführt wurde. Es kann als bedingte Wahrscheinlichkeit folgendermaßen ausgedrückt werden:

$P(\text{Arealaktivierung} \mid \text{Domain})$ beziehungsweise $P(\text{Arealaktivierung} \mid \text{Task})$

Zum anderen fand umgekehrt eine Berechnung der Wahrscheinlichkeit statt, mit der eine Domäne oder ein Task ausgeführt wurde, wenn ein bestimmtes Gebiet des PMd aktiv war. Als bedingte Wahrscheinlichkeit formuliert:

$P(\text{Domain} \mid \text{Arealaktivierung})$ beziehungsweise $P(\text{Task} \mid \text{Arealaktivierung})$

Alle Ergebnisse wurden dabei auf Signifikanz ($p \leq 0.05$) geprüft und nach Bonferroni für multiple Vergleiche korrigiert. Kognitive Domänen und funktionelle Paradigmen wurden als einem Gebiet zugehörig betrachtet, wenn sie für beide Arten der bedingten Wahrscheinlichkeit und zusätzlich für das Areal der linken und rechten Hemisphäre signifikant waren. Der Vollständigkeit halber werden im Ergebnisteil alle Ergebnisse im Einzelnen dargestellt.

II.2 Meta-analytische Ko-Aktivierungs-Modellierung (MACM)

Durch die Ko-Aktivierung verschiedener Areale mit den Arealen des PMd können Schlüsse auf intrazerebrale Verbindungen und Netzwerke gezogen werden. Als Grundlage für die MACM-Analyse dienten erneut die MPMs und die BrainMap-Datenbank. Auch in der MACM-Analyse wurden keine Experimente mit Gruppenvergleichen oder bekannten Pathologien verwendet. Es wurde wiederum der überarbeitete ALE-Ansatz für koordinatenbasierte Metaanalysen bei bildgebenden Verfahren angewendet (Eickhoff et al. 2009; A R Laird et al. 2005; Angela R. Laird et al. 2005; Turkeltaub et al. 2002). Die MACM-Analyse zeigte Areale, die über Studien hinweg im Vergleich mit einem zufällig nullverteilten Ko-Aktivierungsmuster mit statistisch signifikanter (Signifikanzniveau $p \leq 0,05$) Wahrscheinlichkeit gemeinsam mit den untersuchten Arealen aktiviert waren (Eickhoff et al. 2012). Dazu wurden zunächst die Experimente identifiziert, die eine Aktivierung in den untersuchten Gebieten aufwiesen. Anschließend wurden die Ko-Aktivierungen dieser Experimente betrachtet. Eine solche Ko-Aktivierung wurde als „echt“ angenommen, wenn dieser bestimmte Bereich konsistent signifikant häufiger mit dem untersuchten Areal zusammen aktiviert war (Eickhoff et al. 2009; Laird et al. 2013).

Besondere Erkenntnis liefern einerseits Informationen gemeinsamer, überschneidender Aktivierungen aller PMd-Areale, die Informationen über die generelle Funktion und Netzwerkeinbindung des PMd liefern. Andererseits sind auch die spezifischen Ko-

Aktivierungen der einzelnen Gebiete aufschlussreich, da sie arealbezogene Unterschiede aufzeigen. Für die Berechnung der gemeinsamen Ko-Aktivierungen wurde mit der Matlab®-Software (The Math Works Inc., MA, USA) und dessen Programm ImCalc der Software SPM12 (Wellcome Trust Center for Neuroimaging, London, UK; www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/) voxelweise die Schnittmenge der Ko-Aktivierungskarten der einzelnen PMd-Areale berechnet. Außerdem wurden die spezifischen Ko-Aktivierungsmuster der einzelnen Gebiete des PMd berechnet, indem die Differenz der einzelnen ALE-Werte von dem zu untersuchenden Areal und den übrigen PMd-Arealen für jeden Voxel berechnet wurde. Dabei wurden nur jene Voxel berücksichtigt, die bereits in der ursprünglichen Ko-Aktivierungskarte des zu untersuchenden Areals aktiv waren. Die daraus resultierende Karte wurde mittels Permutationstest auf statistische Signifikanz ($p \leq 0,05$) geprüft (Eickhoff et al. 2011).

Diese Ko-Aktivierungskarten konnten mit der SPM-Anatomy-Toolbox (www.fz-juelich.de) (Eickhoff et al. 2005; Eickhoff et al. 2009) Arealen und neuroanatomischen Strukturen des JuBrain-Atlas (www.jubrain.fz-juelich.de) (Zilles & Amunts 2010b; Amunts & Zilles 2015) zugeordnet werden.

Ergebnisse

I Ergebnisse der zytoarchitektonischen Analyse

Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse der zytoarchitektonischen Untersuchung des menschlichen PMd vorgestellt. Dabei wird zunächst die Zytoarchitektur des PMd und seiner Areale präsentiert. Dann werden Grenzen innerhalb den PMd und Grenzen zu umliegenden Gebieten vorgestellt. Anschließend wird auf Ergebnisse der Clusteranalyse, der Volumetrie, der Topographie und auf Wahrscheinlichkeitskarten eingegangen.

I.1 Zytoarchitektur des dorsolateralen prämotorischen Kortex

Anhand von zytoarchitektonischen Merkmalen konnte der PMd in 3 Areale gegliedert werden. Da diese Areale den dorsalen Anteil der Area 6 nach Brodmann abbilden, haben sie die Arealbezeichnungen Area 6d1, 6d2 und 6d3 erhalten. Als Teil des prämotorischen Kortex zeigte der gesamte PMd ein agranuläres Schichtungsmodell. Das entspricht einem fünfschichtigen Aufbau, der durch die fehlende Schicht IV vom typischen Aufbau des Isokortex abweicht. Schicht III nahm in allen drei Gebieten 6d1-3 im Vergleich zu den anderen Schichten den größten Kortexanteil ein. Diese äußere Pyramidenzellschicht gliederte sich dabei deutlich in eine kleinzellige und zellarme Schicht IIIa/b und eine zellreichere Schicht IIIc. In Areae 6d1 und 6d2 befanden sich in der Schicht IIIc die größten und am dichtesten gepackten Zellen. Auch die innere Pyramidenzellschicht V war gut abgrenzbar, die in Area 6d3 die größten Zellen enthielt. Zusammen mit den scharf definierbaren Grenzen der II. Schicht entsteht so in allen Gebieten des PMd der Eindruck einer primär horizontal strukturierten Zellanordnung. Die vergleichsweise starke Ausprägung dieser horizontalen Anordnung im Gegensatz zu den vertikal verlaufenden Kolumnen unterscheidet den PMd von seinen medialen und ventralen Nachbargebieten SMA, Prä-SMA und PMv. Die Kortexdicke nimmt insgesamt von 4a/4p über Area 6d1, 6d2 und 6d3 hin zum IdPFC ab.

I.1.1 Zytoarchitektur der Area 6d1

Ein auffälliges Kriterium des Gebiets 6d1 war Schicht IIIc. Hier lokalisierte Pyramidenzellen erreichten die maximale Größe im PMd und waren nur geringfügig kleiner als Betz'sche Riesenzellen. Dazu waren sie sehr dicht angeordnet, teils mit meist lockeren Clustern von drei bis acht Zellen. Insgesamt bedingten diese beiden Eigenschaften den prominenten Aspekt der Unterschicht IIIc im Gebiet 6d1. In diesem Abschnitt erreichte auch der Zellvolumenanteil von 6d1 sein Maximum (Vergleiche Profil in Abb. 4, Pfeilmarkierung). Die Abgrenzung zu IIIa/b verlief dabei relativ scharf. Die dort angesiedelten Pyramidenzellen waren weit weniger groß und auch weniger dicht angeordnet. Schicht V ließ eine Unterteilung in Va mit größeren und Vb mit kleineren Pyramidenzellen erkennen. Die Zelldichte der Schicht VI lief zwar zur weißen Substanz aus, war jedoch besonders im Vergleich zu 4a besser abzugrenzen. Schicht II verlief als homogenes dunkles Zellband gut differenzierbar von Schicht III.

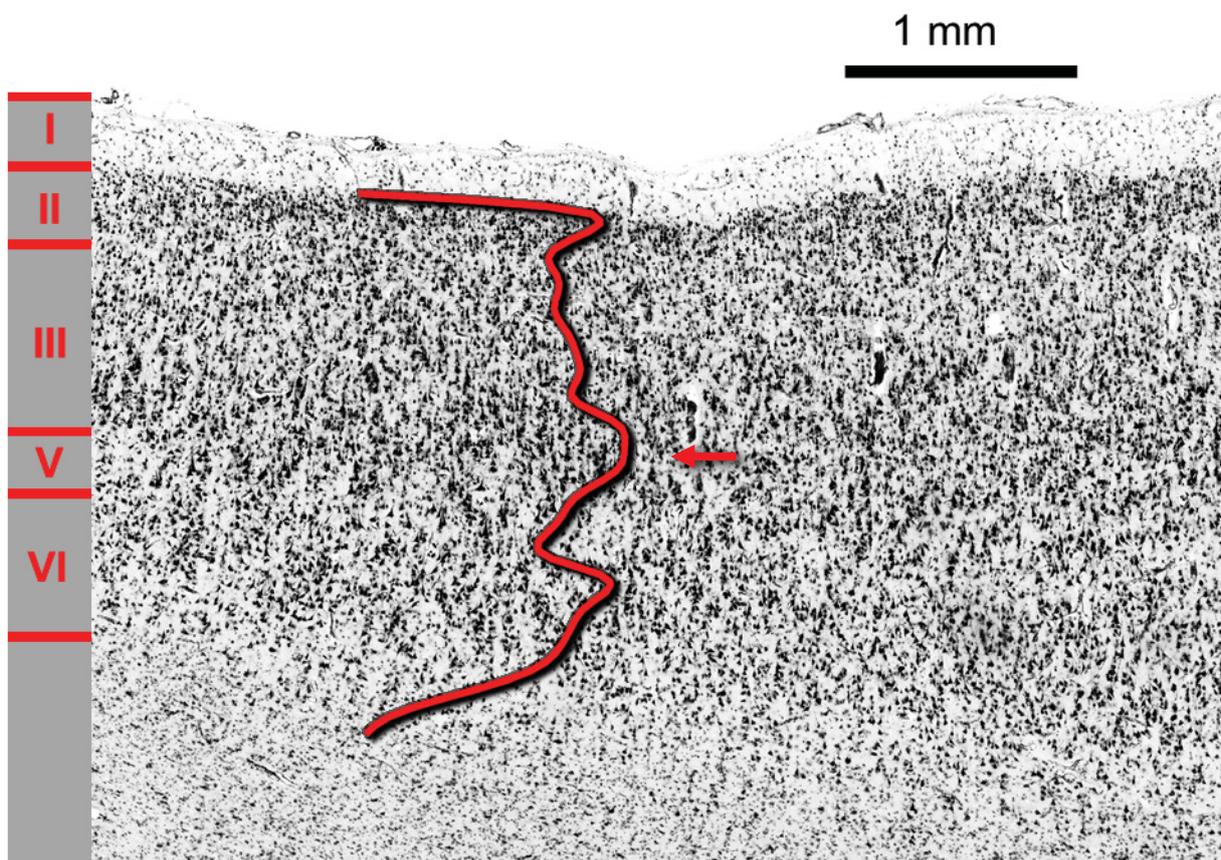


Abb. 4: Zytoarchitektur des Areals 6d1. Die projizierte Kurve zeigt das Zelldichte-Profil, das den Zellvolumenanteil über die Schichten II bis VI quantifiziert. Es erreicht sein Maximum in Projektion auf Schicht IIIc (markiert durch Pfeil). Römische Zahlen markieren die Schichten des Kortex.

I.1.2 Zytoarchitektur der Area 6d2

Wie auch Area 6d1 zeigte Area 6d2 eine sehr starke Abgrenzung der Unterschicht IIIc von IIIa/b. Die dicht gepackten und prominenten Pyramidenzellen der Schicht IIIc waren jedoch in Area 6d2 etwas kleiner. Durch eine generelle Abnahme der Zellzahl in den Schichten II-VI wirkte die Zellanordnung aufgelockerter als in Area 6d1, was besonders in der Unterschicht IIIa/b augenscheinlich wurde. Schicht II war durch die geringere Zelldichte etwas weniger klar definiert als in Area 6d1, dennoch im Vergleich zu Gebieten, die den PMd umgeben, gut von der III. Schicht trennbar. Der Unterschied im Zellvolumenanteil von Schicht IIIc zu Va fiel nur geringfügig zu Gunsten der Schicht IIIc aus. Schicht Vb präsentierte sich zellarm. Multifforme Zellen der Schicht VI verteilten sich insgesamt homogener, jedoch mit Abnahme zur weißen Substanz, welche sich daher als mäßig scharf abgrenzbar darstellte.

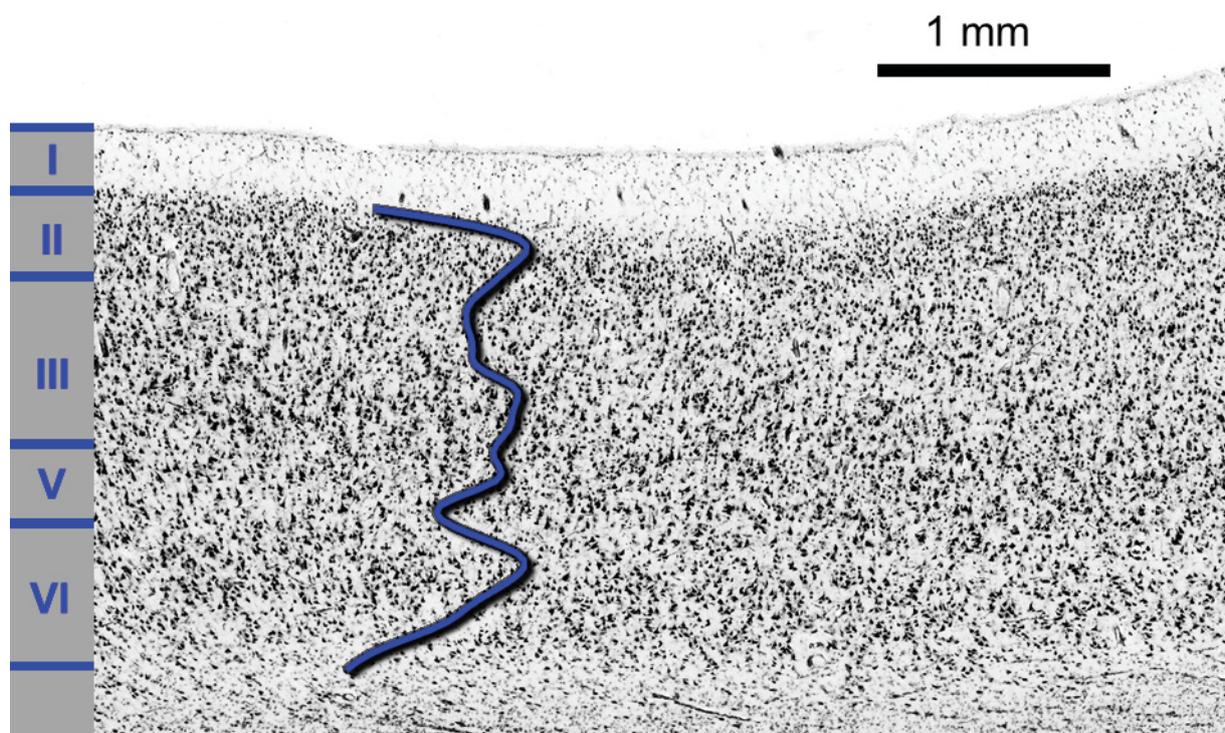


Abb. 5: Zytoarchitektur des Areals 6d2. Die projizierte Kurve zeigt das Zelldichte-Profil, das den Zellvolumenanteil über die Schichten II bis VI quantifiziert. Römische Zahlen markieren die Schichten des Kortex.

I.1.3 Zytoarchitektur der Area 6d3

Im Vergleich zu umgebenden Arealen unterschied sich Area 6d3 durch deutlich kleinere und weniger dicht gepackte Zellen. Die deutlichste Betonung wies dabei Schicht Va mit den größten Zellen innerhalb des Areals 6d3 auf. Die dort befindlichen größeren Pyramidenzellen ordneten sich häufig einreihig oder zumindest in einem dünnen horizontalen Streifen an und neigten zur engen Clusterbildung mit je circa drei bis sechs Pyramidenzellen. Pyramidenzellen in Schicht Vb waren wesentlich lockerer gepackt und kleiner. Auch wenn sich die Aufteilung der Schicht III in IIIa/b und IIIc noch nachvollziehen ließ, war sie weit weniger ausgeprägt, als in den Areae 6d1 und 6d2. Durch die geringe Zelldichte in der III. Zellschicht war Schicht II deutlich abgrenzbar. Schicht VI zeigte eine weitgehend homogene Zellarchitektur mit der schärfsten Abgrenzung zur weißen Substanz innerhalb des PMd.

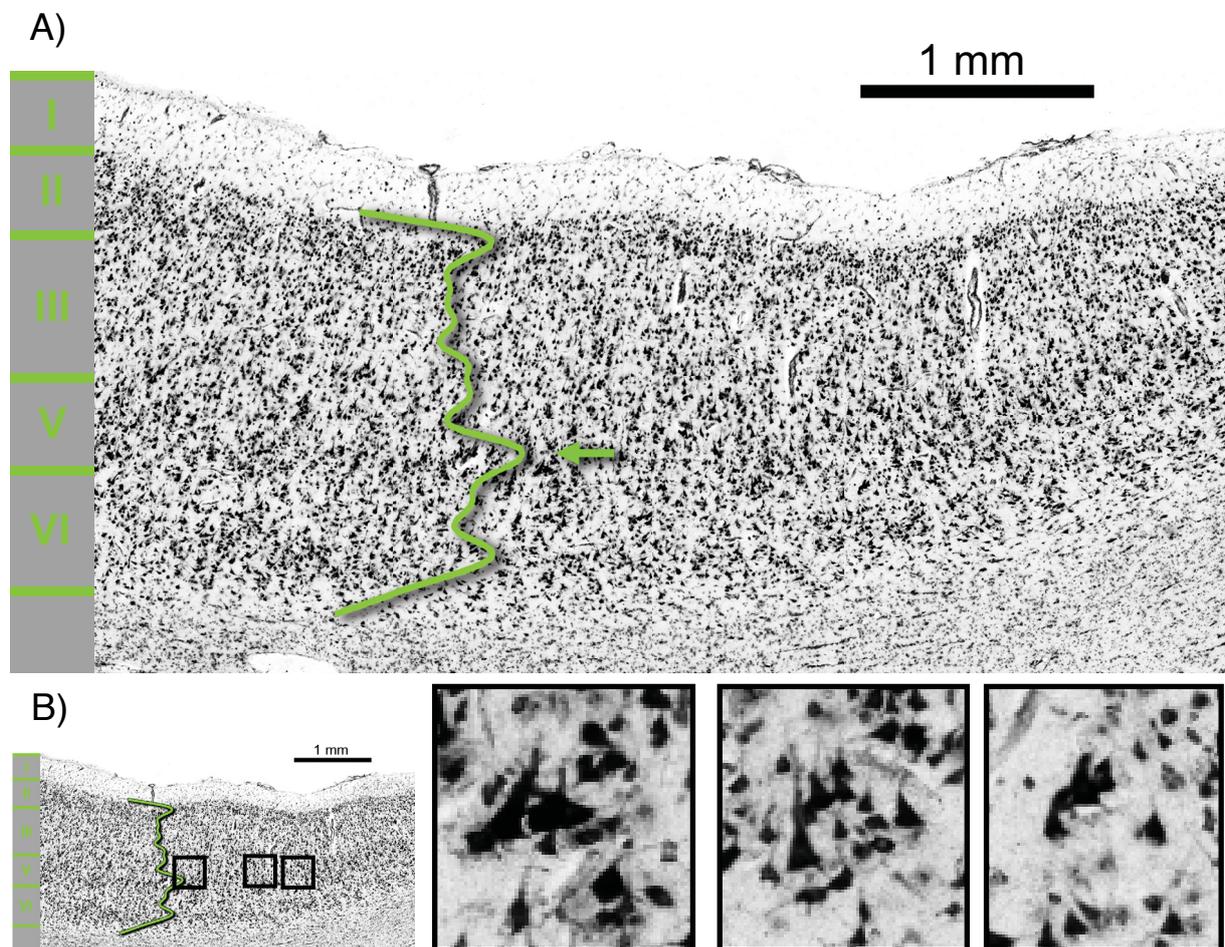


Abb. 6: A) Zytoarchitektur des Areals 6d3. Die projizierte Kurve zeigt das Zelldichte-Profil, das den Zellvolumenanteil über die Schichten II bis VI quantifiziert. Es erreicht sein Maximum in Projektion auf Schicht Va (markiert durch Pfeil). Römische Zahlen markieren die Schichten des Kortex. B) Beispiele der Clusterbildung in Schicht Va mit Lokalisierung.

I.2 Grenzen innerhalb des dorsolateralen prämotorischen Kortex

Innerhalb des PMd grenzte 6d1 nach rostral sowohl an 6d2 als auch an 6d3. Im Vergleich zu Area 6d2 zeigte Area 6d1 dabei eine größere Zelldichte in den Schichten II–VI. Die mittlere Zellgröße verringerte sich in der III. und V. Schicht von 6d2 (Abb. 7). Area 6d3 unterschied sich von Area 6d1 hauptsächlich durch eine prominente Schicht Va mit Pyramidenzellclustern, einer nur geringfügig stärker ausgeprägten Schicht IIIc im Vergleich zu IIIa/b und insgesamt kleineren und wesentlich weniger dicht gepackten Zellen in den Schichten II–VI (Abb. 8). Bei der Grenze zwischen Areae 6d2 und 6d3 war die Verlagerung der prominenten Zellschicht von IIIc im Areal 6d2 zu Va im Areal 6d3 sowie die starke Abnahme der Zellgröße und -packungsdichte in Area 6d3 ausschlaggebend (Abb. 9).

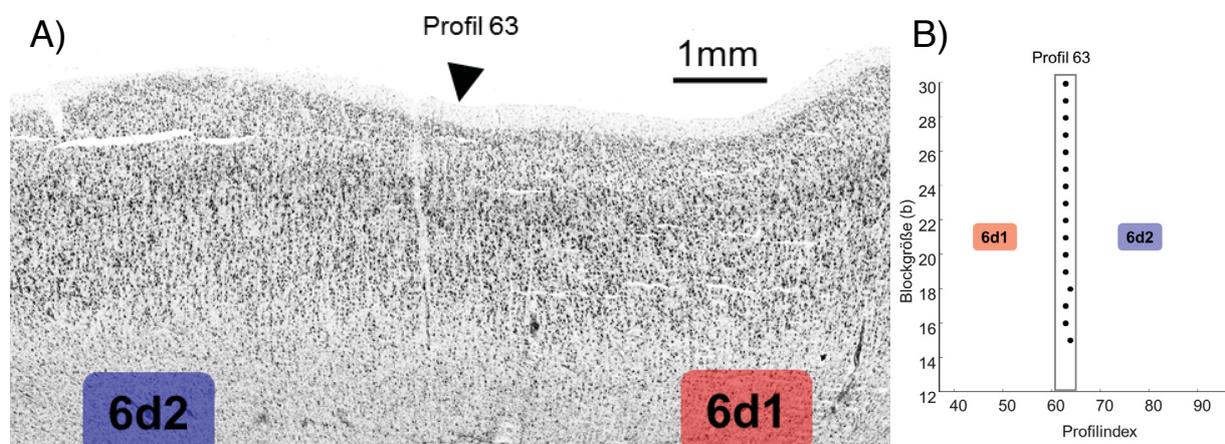


Abb. 7: Beispielgrenze zwischen Areal 6d1 und 6d2. A) Kortexabschnitt mit Grenze (Pfeil) B) Diagramm zur Ergebnisdarstellung der statistischen Grenzfindung bei verschiedenen Blockgrößen (b) und Profilnummer der über Blockgrößen hinweg konsistenten Grenze.

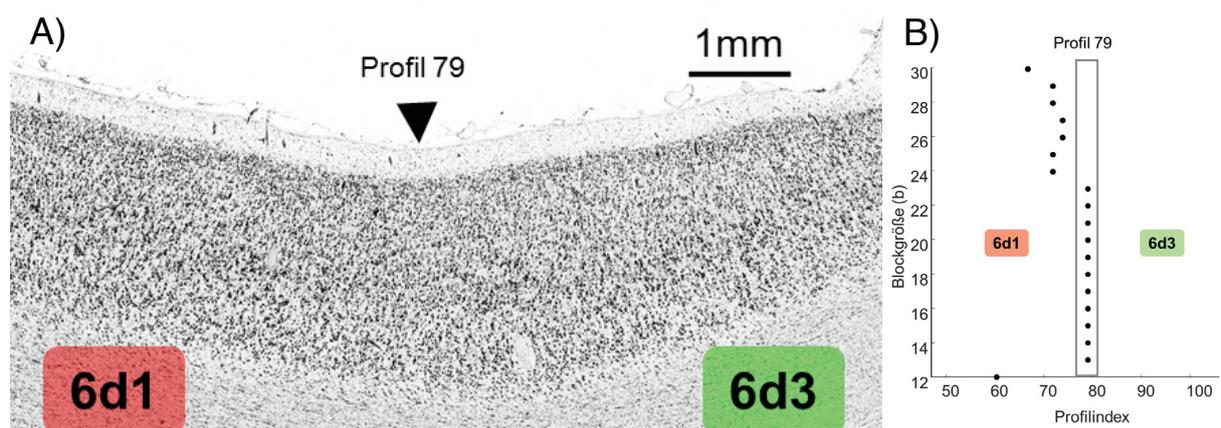


Abb. 8: Beispielgrenze zwischen Areal 6d1 und 6d3. A) Kortexabschnitt mit Grenze (Pfeil) B) Diagramm zur Ergebnisdarstellung der statistischen Grenzfindung bei verschiedenen Blockgrößen (b) und Profilnummer der über Blockgrößen hinweg konsistenten Grenze.

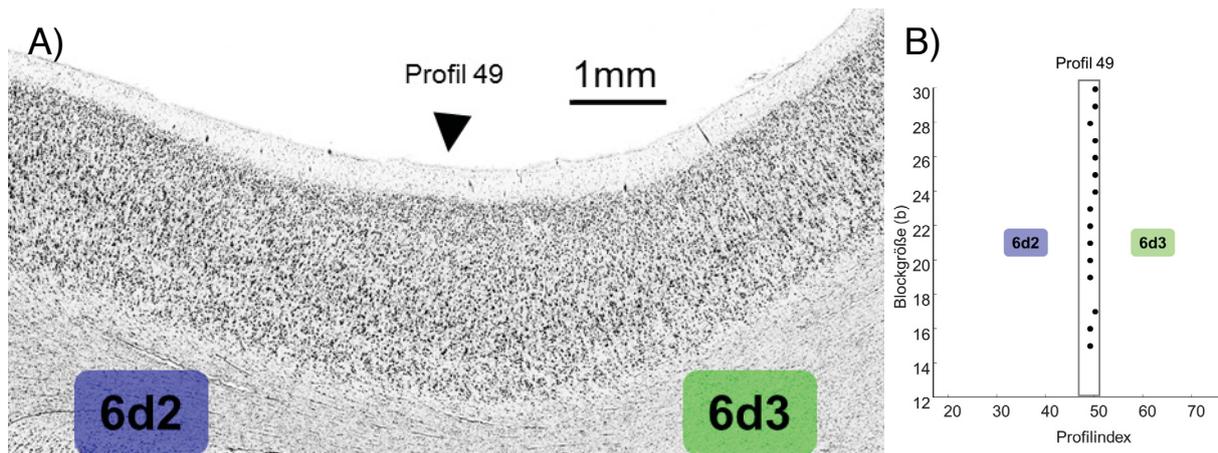


Abb. 9: Beispielgrenze zwischen Areal 6d2 und 6d3. A) Kortexabschnitt mit Grenze (Pfeil) B) Diagramm zur Ergebnisdarstellung der statistischen Grenzfindung bei verschiedenen Blockgrößen (b) und Profilnummer der über Blockgrößen hinweg konsistenten Grenze.

I.3 Grenzen zu umliegenden Arealen

Als Abgrenzung zu Areal 4a war neben fehlenden Betz'schen Riesenzellen in Schicht V eine prominente Schicht IIIc in **Area 6d1** ein stabiles Kriterium. Zudem hatte Area 4a insgesamt eine größere Kortexdicke, eine weniger definierte Abgrenzung zur weißen Substanz und wirkte durch teils unscharfe Laminierung weniger horizontal geordnet (Abb. 10A/B). Die Grenze zum PMv wurde durch eine stärkere Betonung der vertikal verlaufenden Kolumnen, kleinerer Zellen in Schicht IIIc sowie eine weniger scharf definierte Abgrenzung zwischen Schicht II und IIIa/b angezeigt (Abb. 10C/D). Auch im medial anschließenden SMA ließ sich ein stärker vertikal betontes Zellbild durch unschärfere Abtrennung der Unterschichten IIIa/b und IIIc sowie geringerer Zellgröße in Schicht IIIc ausmachen (Abb. 10E/F).

Zytoarchitektonisch konnte der Kortex des Prä-SMA durch die verschmelzende Schichtgrenze zwischen Schichten II und III von **Area 6d2** unterschieden werden. Im Bereich des Prä-SMA war Schicht V besonders prominent und die Zellgröße in den Schichten III und V etwas geringer. Der nach rostral angrenzende Präfrontalkortex zeigte abschnittsweise zumindest eine gering ausgeprägte Schicht IV und kann daher als dysgranulär bezeichnet werden. Schicht II war dort weniger scharf von den anliegenden Schichten getrennt. Stellenweise zeigte sich eine deutlich differenziertere Unterteilung innerhalb der Schicht VI mit horizontal verlaufenden zellarmen Anteilen.

Der ventral an **Area 6d3** anschließende PMv zeichnete sich durch eine stärkere Betonung der Zellkolumnen sowie größere und dichtere Pyramidenzellen in den Schichten III und VI aus. Die Dysgranularität des Präfrontalkortex war das Hauptkriterium für die Grenze des Areals 6d3 nach rostral (Abb. 11A/B).

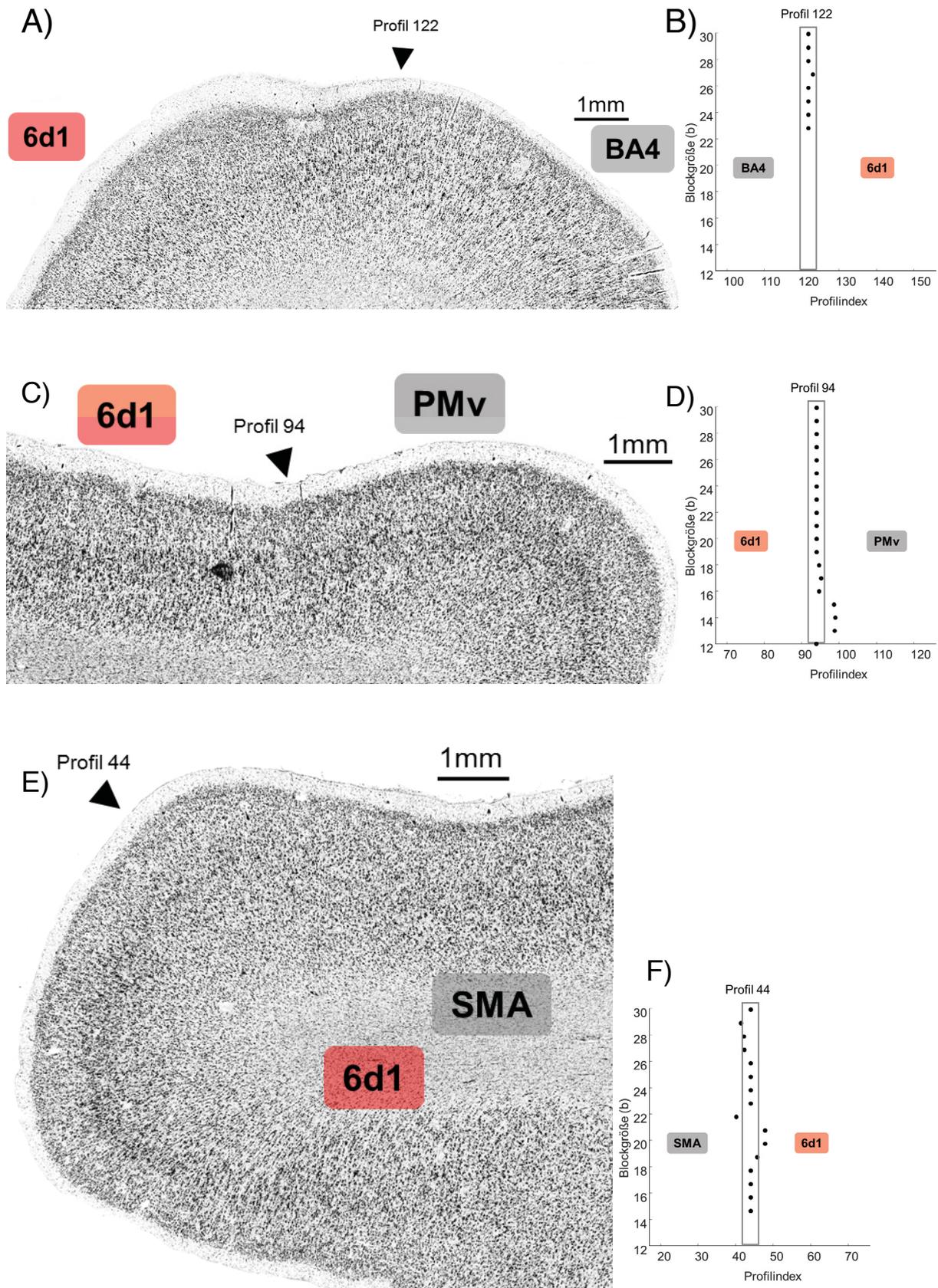


Abb. 10: Kortexausschnitt mit Grenze (Pfeil) zwischen Areal 6d1 und A) BA4, C) PMv sowie E) SMA. Diagramm zur Ergebnisdarstellung der statistischen Grenzfindung bei verschiedenen Blockgrößen (b) und Profilnummer der über Blockgrößen hinweg konsistenten Grenze zwischen Areal 6d1 und B) BA4, D) PMv sowie F) SMA.

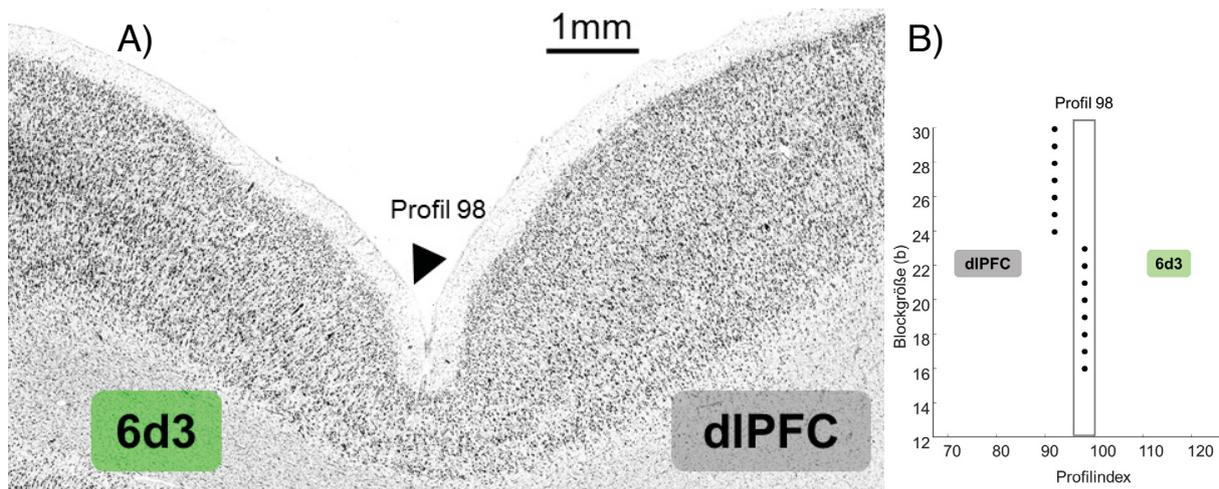


Abb. 11: Beispielgrenze zwischen Areal 6d3 und dIPFC. A) Kortexabschnitt mit Grenze (Pfeil) B) Diagramm zur Ergebnisdarstellung der statistischen Grenzfindung bei verschiedenen Blockgrößen (b) und Profilnummer der über Blockgrößen hinweg konsistenten Grenze.

I.4 Zytoarchitektonische Ähnlichkeiten

Die Einordnung der PMd-Areale aufgrund von zytoarchitektonischen Ähnlichkeiten wurde mit einer Clusteranalyse quantifiziert. Dabei wurden die Areale der linken und rechten Hemisphäre zunächst als eigenständig betrachtet. Lediglich Areal 4a zeigte dabei einen relevanten interhemisphärischen Unterschied mit einer Euklidischen Distanz zueinander von 6,1. Die übrigen homotopen motorischen und prämotorischen Areale waren stets einander ähnlicher als anderen Arealen, also war beispielsweise Area 6d1 links der homotopen Area 6d1 rechts ähnlicher als einem anderen der untersuchten Areale.

Aufgrund der geringen Links-Rechts-Unterschiede innerhalb des PMd wurden homotope Areale zusammengefasst und mit umliegenden Arealen verglichen (Abb. 12). Dabei ergab sich zwischen den primär- und prämotorischen Arealen einerseits und den Arealen der Broca-Region (Area 44/45) andererseits mit 12,5 die größte Euklidische Distanz der Eigenschaftsvektoren und damit die geringste Ähnlichkeit zytoarchitektonischer Eigenschaften. Innerhalb der untersuchten motorischen Areale waren sich die Gebiete des PMd untereinander zytoarchitektonisch ähnlicher als den primärmotorischen Arealen 4a und 4p. Area 6d1 unterschied sich geringfügig stärker von Areae 6d2 und 6d3 als diese untereinander. Insgesamt zeigten sich innerhalb des PMd sehr homogene zytoarchitektonische Eigenschaften.

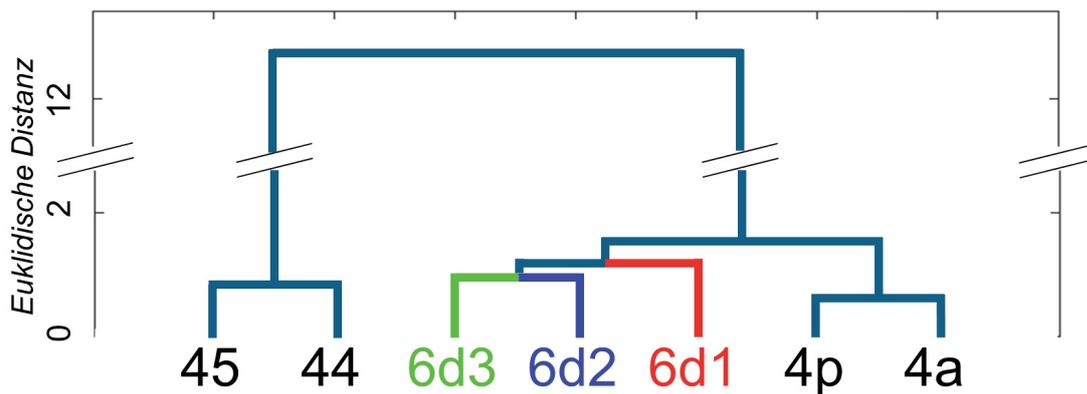


Abb. 12: Zytoarchitektonische Cluster-Analyse des PMd mit umliegenden Arealen. Die Areale des PMd sind sich untereinander ähnlicher als den analysierten umliegenden Gebieten. Area 6d2 und 6d3 sind einander im Vergleich zu 6d1 ähnlicher.

1.5 Volumenanalyse

Die Volumina der einzelnen PMd-Areale sind in Tab. 2 aufgezeigt. Weder im Vergleich zwischen den Hemisphären, im Sinne einer Lateralisierung, noch zwischen den Geschlechtern ergaben sich signifikante Volumenunterschiede in den PMd-Arealen. Die interindividuelle Volumenvariabilität zeigte sich dabei am stärksten bei Area 6d3 ($\text{VarK} = 0,4209$). Area 6d2 hingegen war über alle untersuchten Gehirne im PMd am wenigsten variabel in Bezug auf das Volumen ($\text{VarK} = 0,3056$).

	6d1	6d2	6d3
Rechte (r) Hemisphäre	4084 ± 1552 (0,33 ± 0,10)	3112 ± 884 (0,26 ± 0,07)	1903 ± 830 (0,16 ± 0,07)
Linke (l) Hemisphäre	3996 ± 1299 (0,32 ± 0,08)	2909 ± 1035 (0,24 ± 0,08)	2046 ± 900 (0,17 ± 0,08)
r + l Hemisphäre	8080 ± 2734 (0,66 ± 0,16)	6021 ± 1840 (0,50 ± 0,14)	3949 ± 1662 (0,33 ± 0,14)
Variationskoeffizient (VarK) des PMd der r+l Hemisphäre	0,3384	0,3056	0,4209

Tab. 2: Volumina der PMd-Areale nach Korrektur für Schrumpfung (Amunts et al. 2005). Mittelwert ± Standardabweichung in mm^3 ; (Volumenanteil des PMd vom gesamten Gehirn in %)

I.6 Topographie

Der PMd konnte anhand seiner Zytoarchitektur kaudo-rostral unterteilt werden. Der rostrale Abschnitt konnte zudem in einen ventralen und einen dorsalen Bereich untergliedert werden (Abb. 13). Der kaudale Abschnitt, Area 6d1, befand sich auf dem dorsalen G. und S. präcentralis im Bereich zwischen Mantelkante und einer gedachten kaudalen Verlängerung des SFS. Weiter nach kaudal grenzte das Gebiet an die dorsale Area 4a an. Rostral anschließend fanden sich zum einen Area 6d2 auf dem kaudalen SFG und zum anderen Area 6d3 im kaudalen Abschnitt des SFS. Die letzten beiden Areale hatten nach rostral eine gemeinsame Grenze mit dem präfrontalen Kortex. An Areae 6d1 und 6d3 grenzte nach lateroventral der PMv. Den Areae 6d1 und 6d2 waren nach medial etwa auf Höhe der Mantelkante das Gebiet SMA im kaudalen und Prä-SMA im rostralen Abschnitt benachbart.

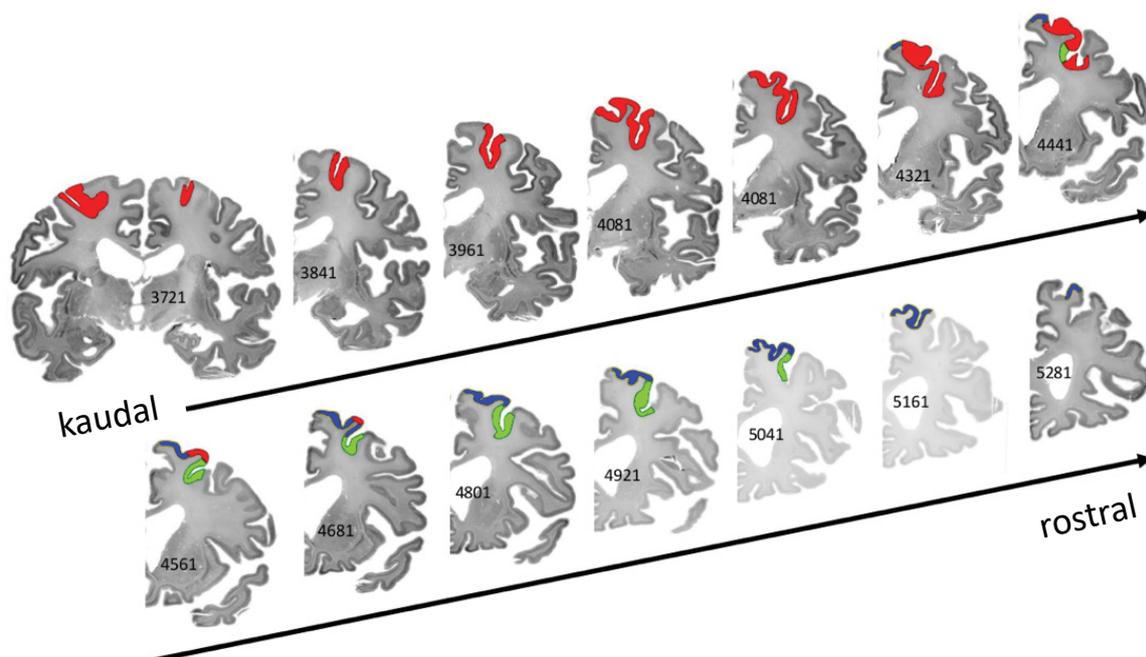


Abb. 13: Mapping der PMd-Gebiete der rechten Hemisphäre des Gehirns B 5 mit jeweiliger Schnittnummer. 6d1: rot, 6d2: blau, 6d3: grün.

I.7 Wahrscheinlichkeitskarten im stereotaxischen Raum

Die Wahrscheinlichkeitskarten des PMd zeigten ein vergleichsweise homogenes Verteilungsmuster. Dabei war die interindividuelle Lokalisationsvariabilität bei Area 6d1 geringer, damit also die Überlappung der Areale einzelner Gehirne im gemeinsamen Referenzraum größer als bei Areae 6d2 und 6d3. Die Schwerpunkte der Wahrscheinlichkeitskarten für die einzelnen Areale sind in Tabelle 3 aufgeführt. Abb. 14-16 zeigen die Wahrscheinlichkeitskarten der PMd-Areale.

	Colin 27-MNI (Collins et al. 1994; Evans et al. 2012)			Anatomischer MNI-Referenzraum (Amunts et al. 2005)		
	x	y	z	x	y	z
6d1 links	-22	-9	57	-22	-13	62
6d1 rechts	19	-12	61	19	-16	66
6d2 links	-15	14	57	-15	10	62
6d2 rechts	13	14	57	13	10	62
6d3 links	-24	11	43	-24	7	48
6d3 rechts	21	11	44	21	7	49

Tab. 3: Schwerpunkte der Wahrscheinlichkeitskarten der einzelnen PMd-Gebiete im stereotaxischen Colin27-MNI-Raum und im anatomischen Referenzraum.

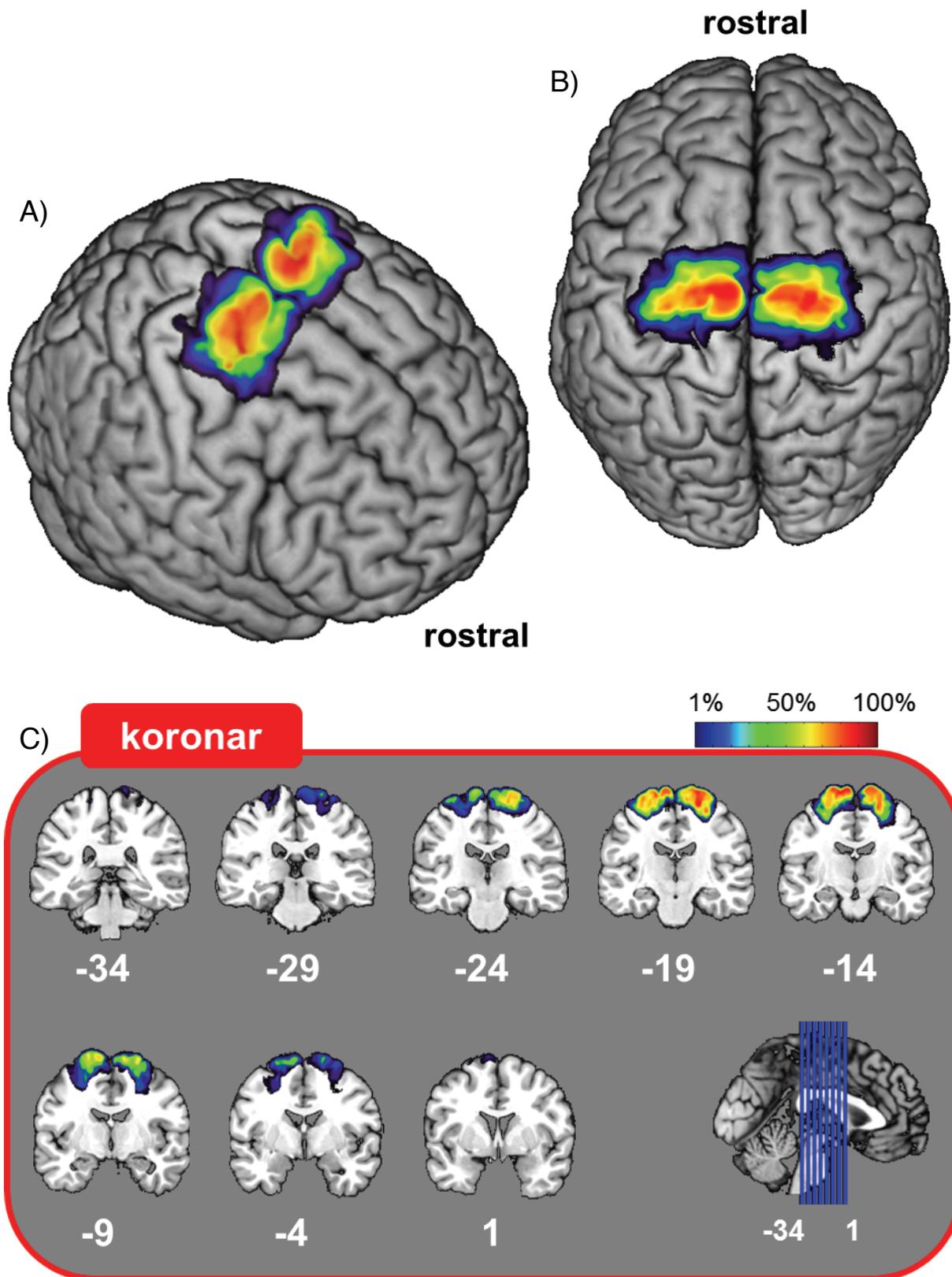
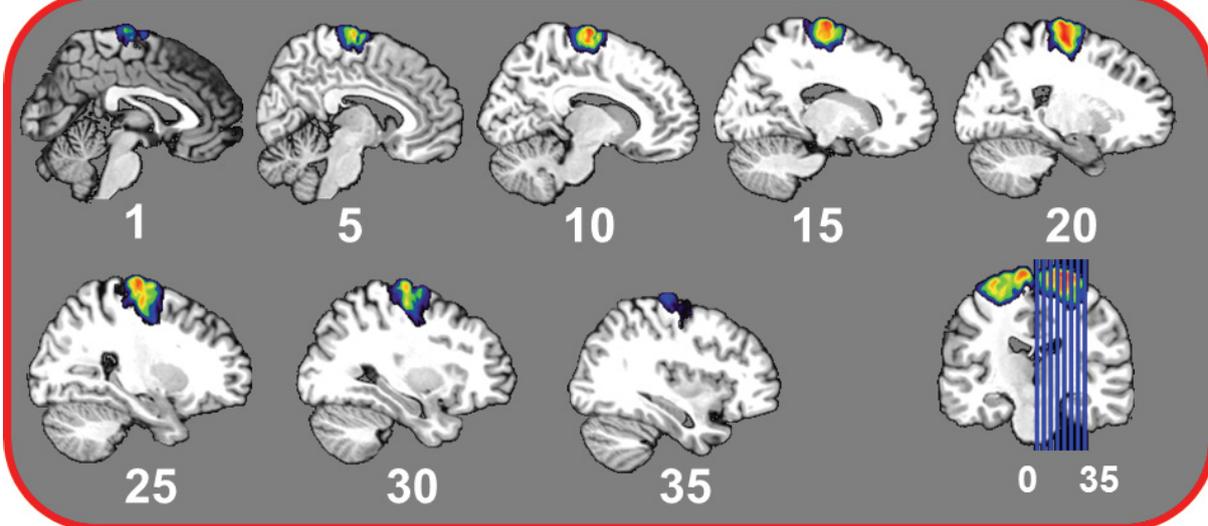
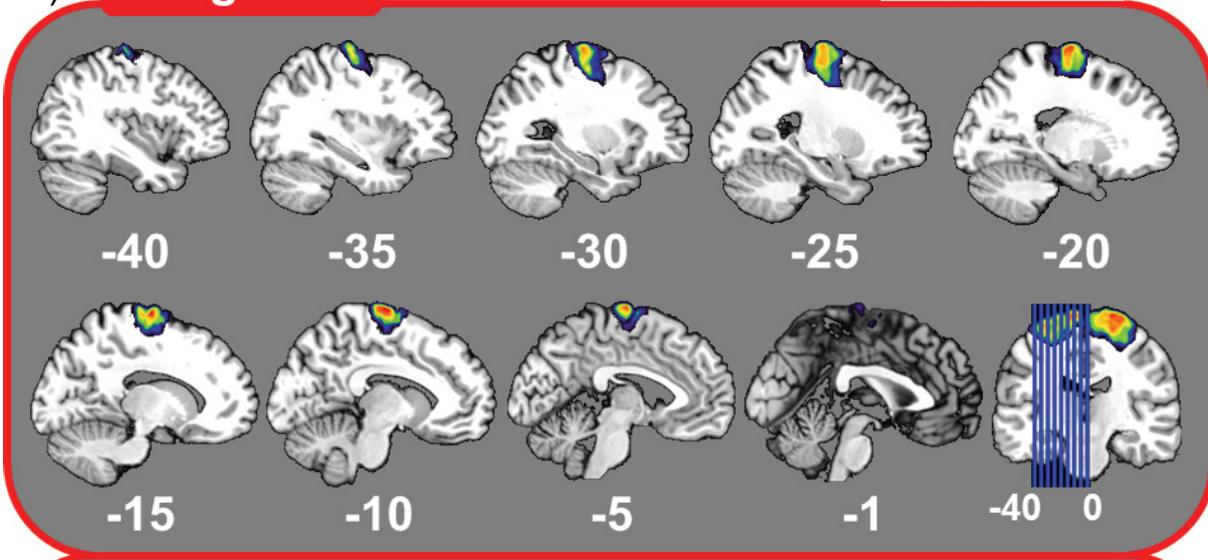
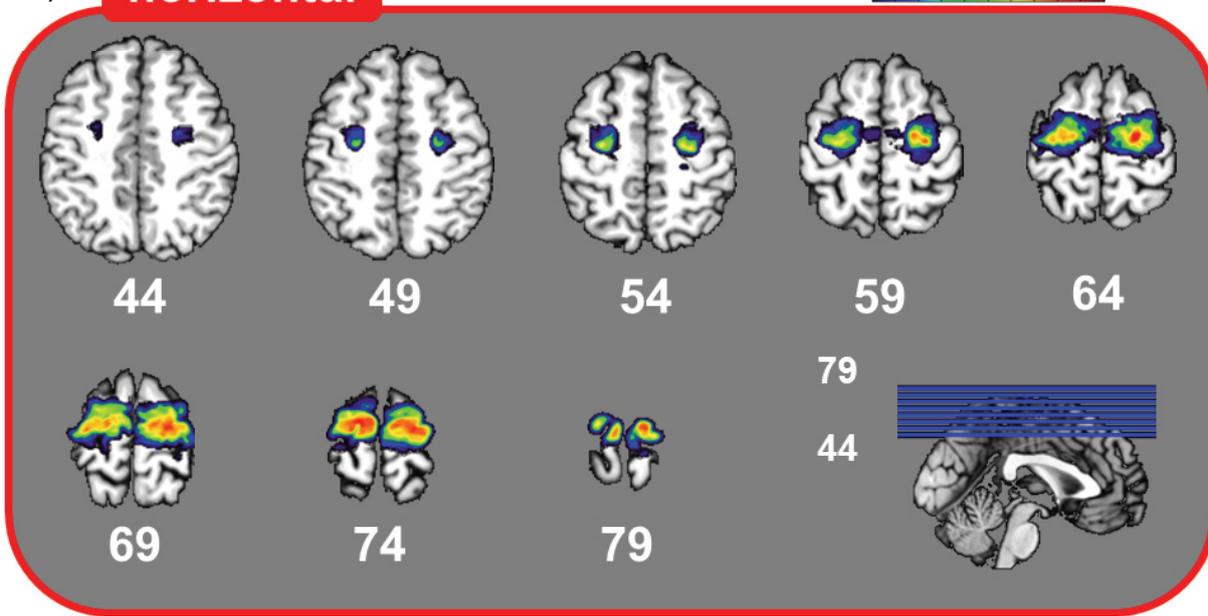


Abb. 14: Wahrscheinlichkeitskarte von **Areal 6d1**: Ansicht von rechts-lateral (A) und dorsal (B). Koronarschnitte (C), Sagittalschnitte (D) und Horizontalschnitte (E) mit Angaben der x-, y- oder z-Position des Schnittes im anatomischen MNI-Raum. Die Farbskala zeigt die farbkodierte Wahrscheinlichkeit für das Vorhandensein des Areals pro Voxel von 1% - 100%. Fortsetzung auf der nächsten Seite.

D) **sagittal** 1% 50% 100%



E) **horizontal** 1% 50% 100%



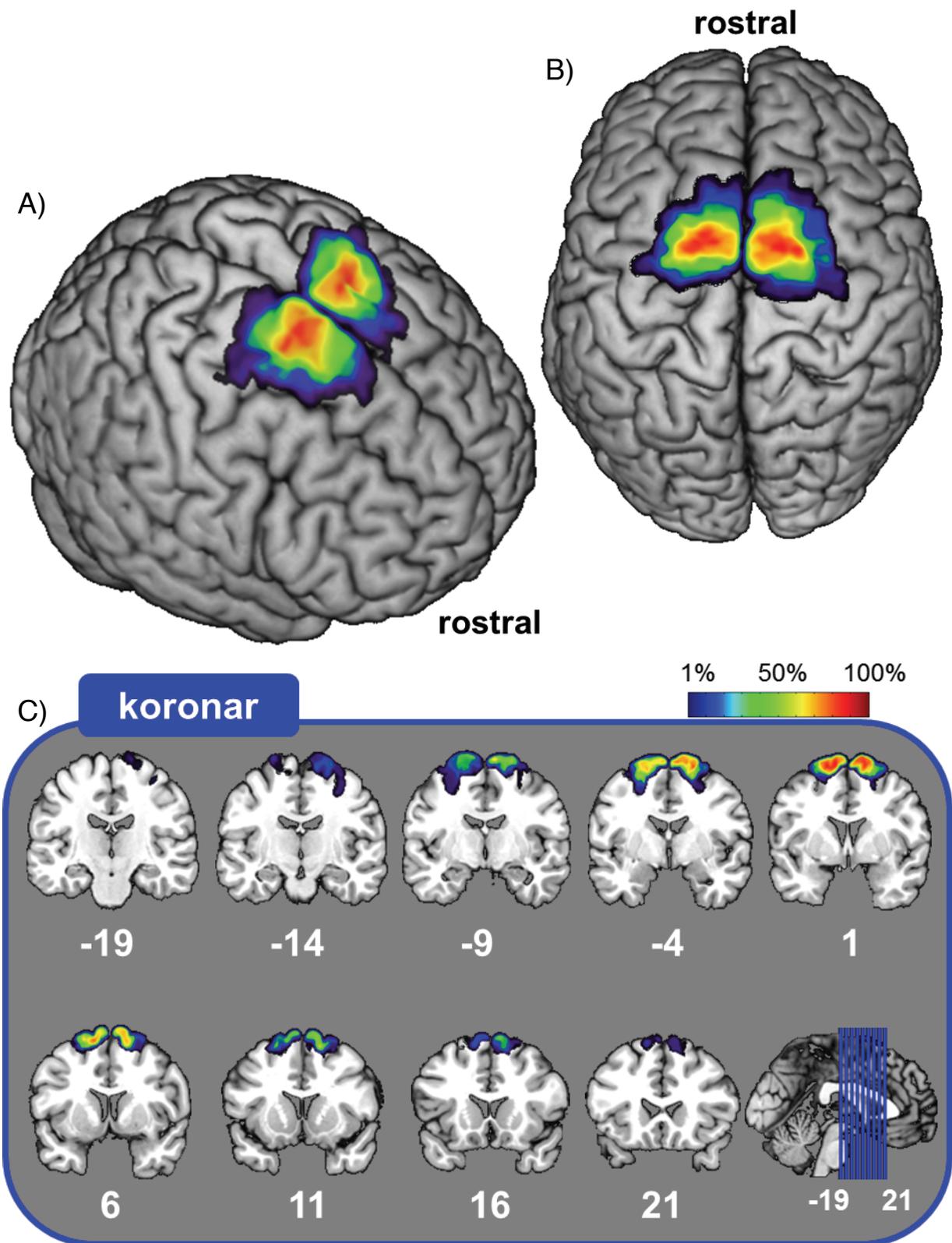
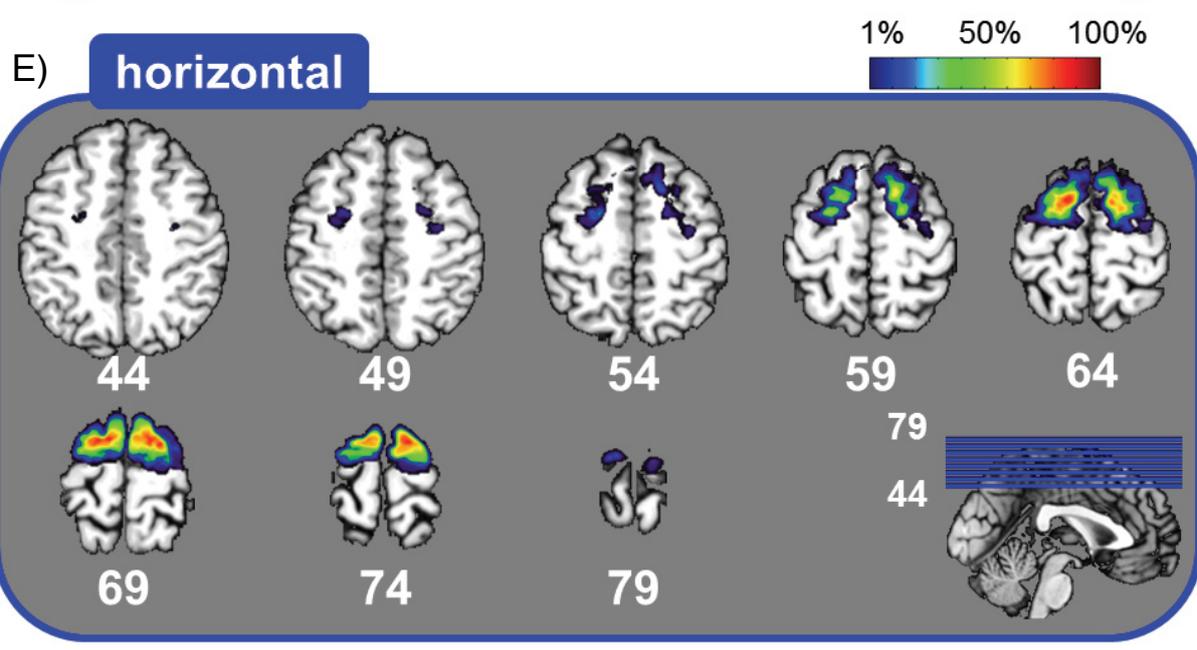
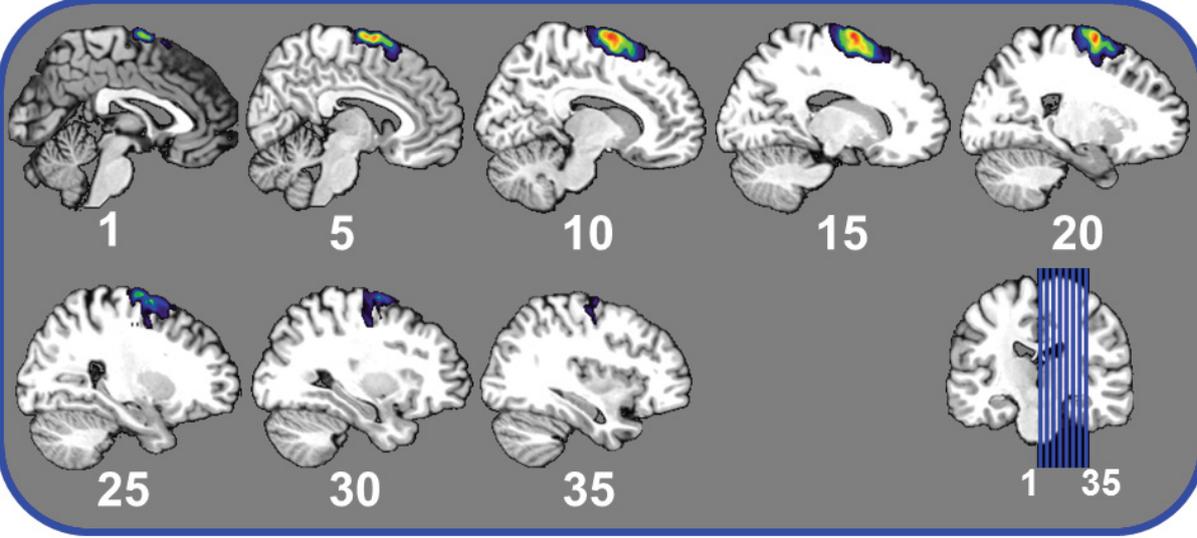
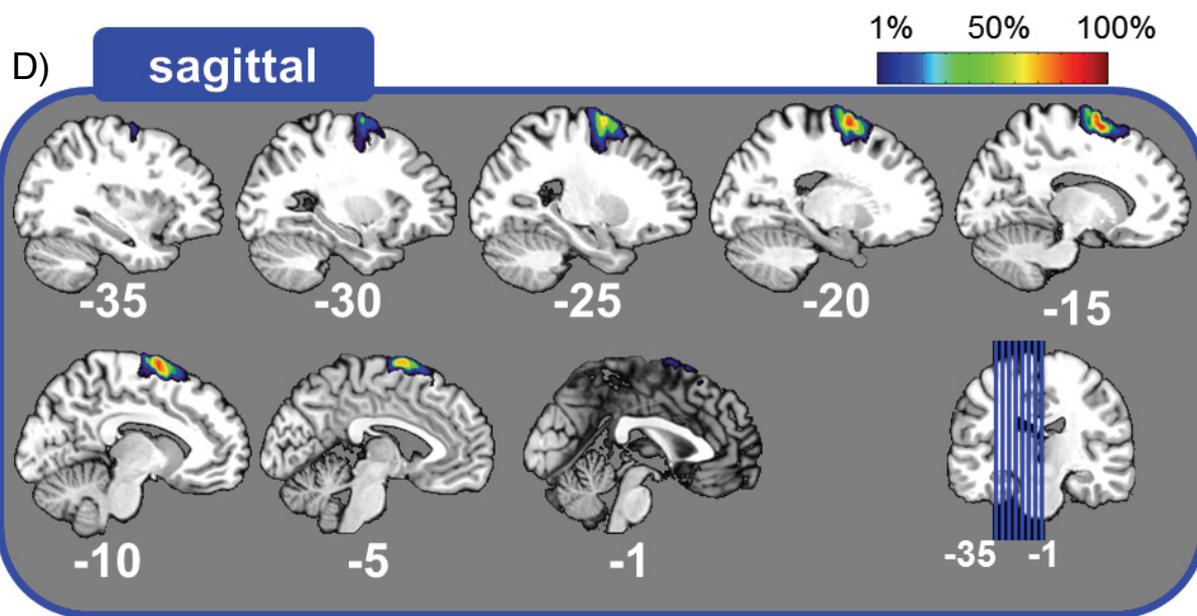


Abb. 15: Wahrscheinlichkeitskarte von **Areal 6d2**: Ansicht von rechts-lateral (A) und dorsal (B). Koronarschnitte (C), Sagittalschnitte (D) und Horizontalschnitte (E) mit Angaben der x-, y- oder z-Position des Schnittes im anatomischen MNI-Raum. Die Farbskala zeigt die farbkodierte Wahrscheinlichkeit für das Vorhandensein des Areals pro Voxel von 1% - 100%. Fortsetzung auf der nächsten Seite.



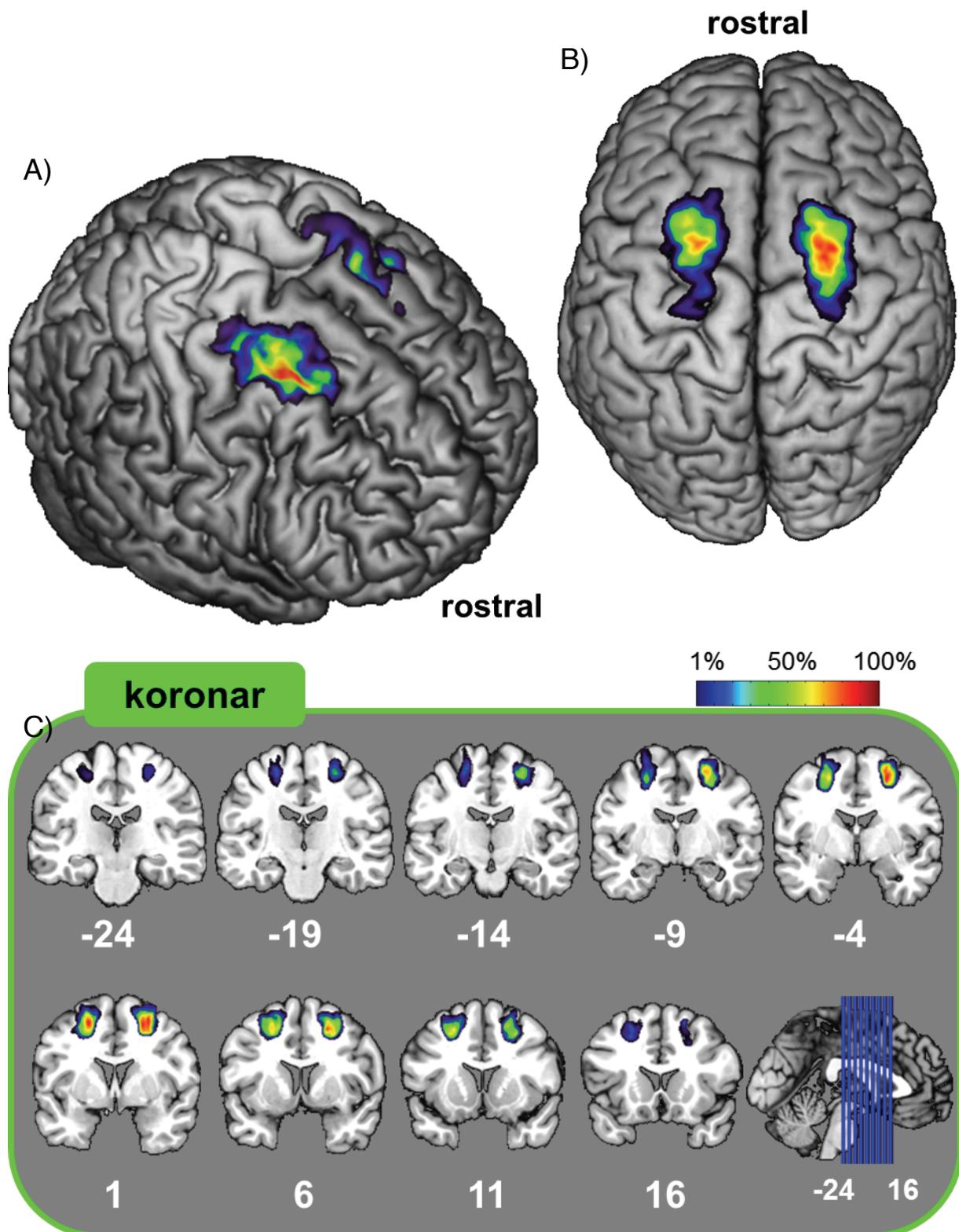
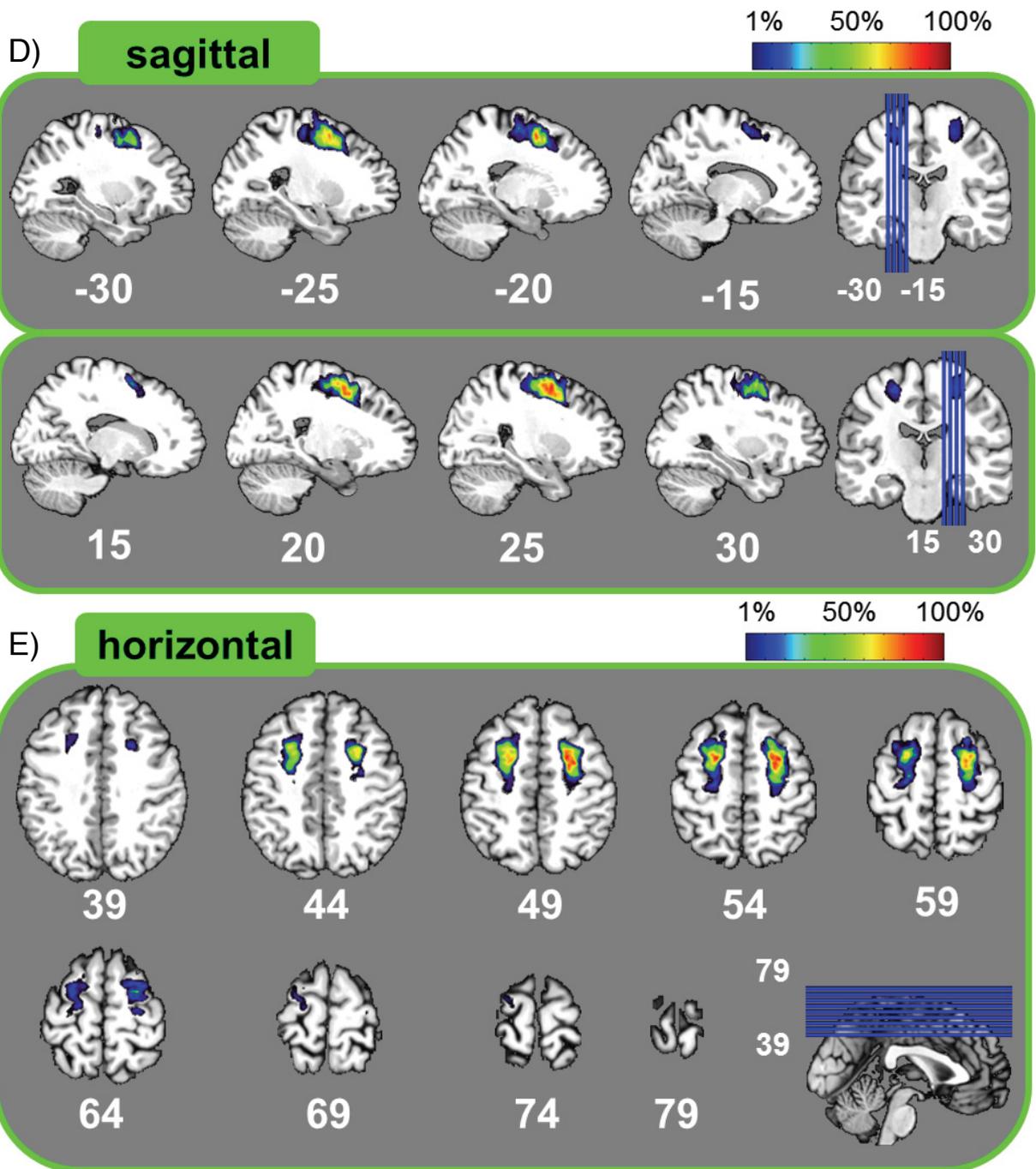


Abb. 16: Wahrscheinlichkeitskarte von Areal 6d3: Ansicht von rechts-lateral (A) und dorsal (B). Koronarschnitte (C), Sagittalschnitte (D) und Horizontalschnitte (E) mit Angaben der x-, y- oder z-Position des Schnittes im anatomischen MNI-Raum. Die Farbskala zeigt die farbkodierte Wahrscheinlichkeit für das Vorhandensein des Areals pro Voxel von 1% - 100%. Fortsetzung auf der nächsten Seite.



I.8 Maximale Wahrscheinlichkeitskarte (MPM)

Als gute Abschätzung der Ausdehnung der Areale des PMd dient die Maximale Wahrscheinlichkeitskarte (Abb. 17). Diese Karte stellt eine gute zytoarchitektonische Basis beispielsweise für die Lokalisierung von Ergebnissen bildgebender Studien dar. Die MPM wird in der *Anatomy Toolbox* (Eickhoff et al. 2005) öffentlich zugänglich gemacht (www.fz-juelich.de). Die Ansichten zeigen mitunter Schattierungen der Areale, die durch die zweidimensionale Art der Visualisierung entstehen. So befand sich beispielsweise Area 6d3 in der Tiefe des kaudalen SFS, und wurde von den oberflächlicheren Arealen 6d1 und 6d2 bedeckt. Area 6d1 befindet sich dabei auf dem dorsalen Abschnitt des G. präcentralis und zieht teilweise in den S. präcentralis hinein. In diesem S. findet sich der Übergang zu den rostralen Bereichen 6d2 und 6d3. Die Grenze der beiden letzteren Areale fand sich meist in der medialen Wand des SFS.

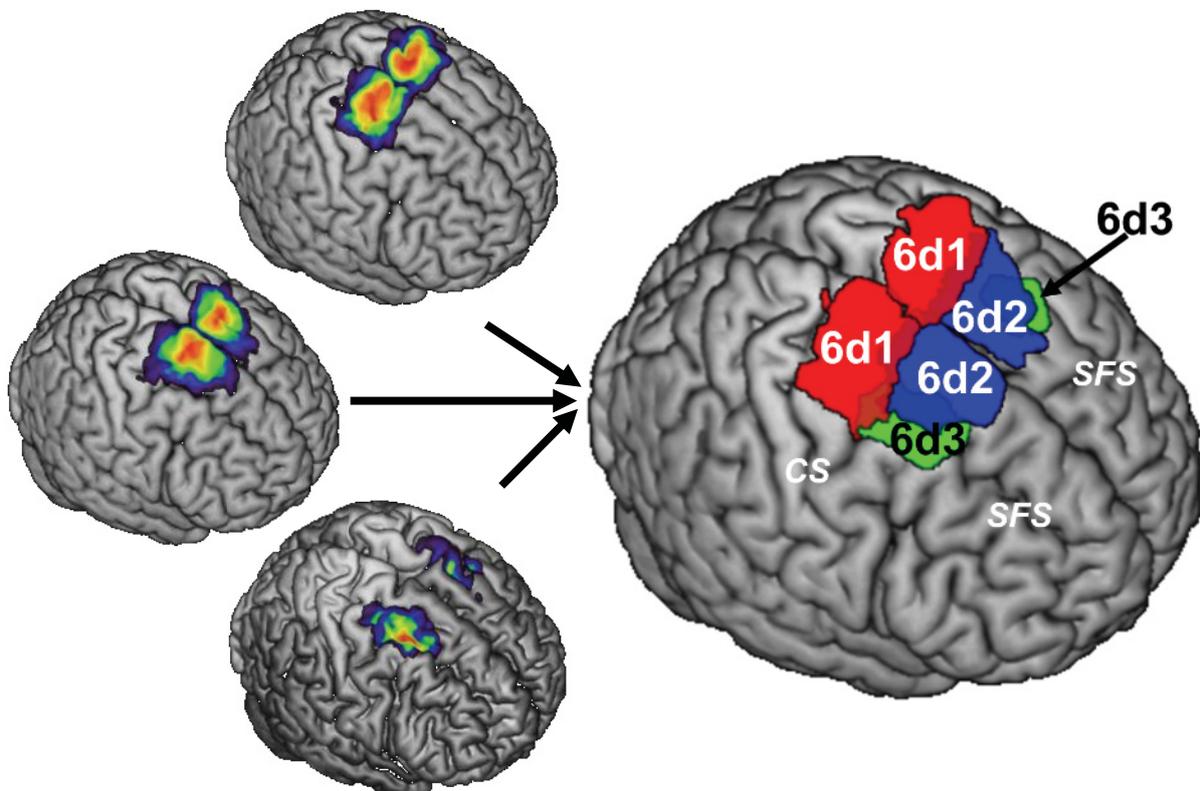


Abb. 17: Maximale Wahrscheinlichkeitskarte (rechts) erstellt aus den Wahrscheinlichkeitskarten der PMd-Areale (links).

II Metaanalyse

II.1 Quantitative Analyse von PMd-assozierten Funktionen

Um die Areale des PMd funktionell zu charakterisieren, wurde eine Dekodierungsanalyse im Hinblick auf kognitive Domänen (*behavioral domains*) und funktionelle Paradigmen in Form motorischer und kognitiver Testungen (*paradigm classes*) durchgeführt. Basierend auf Ergebnissen funktioneller Bildgebungsstudien wurden dabei kognitive Domänen und Testaufgaben identifiziert, die signifikant mit dem jeweiligen Gebiet assoziiert waren.

Area 6d1 war besonders in die Verarbeitung von Aktionsausführung und –vorstellung sowie Interozeption involviert. Es war bei Aufgaben wie *Flexion/Extension*, *Finger tapping / Button press*, *Imagined movement* und *Pointing* aktiv. Bedingte Wahrscheinlichkeiten kognitiver Domänen und funktioneller Paradigmen für Area 6d1 links und rechts zeigt Abb. 18.

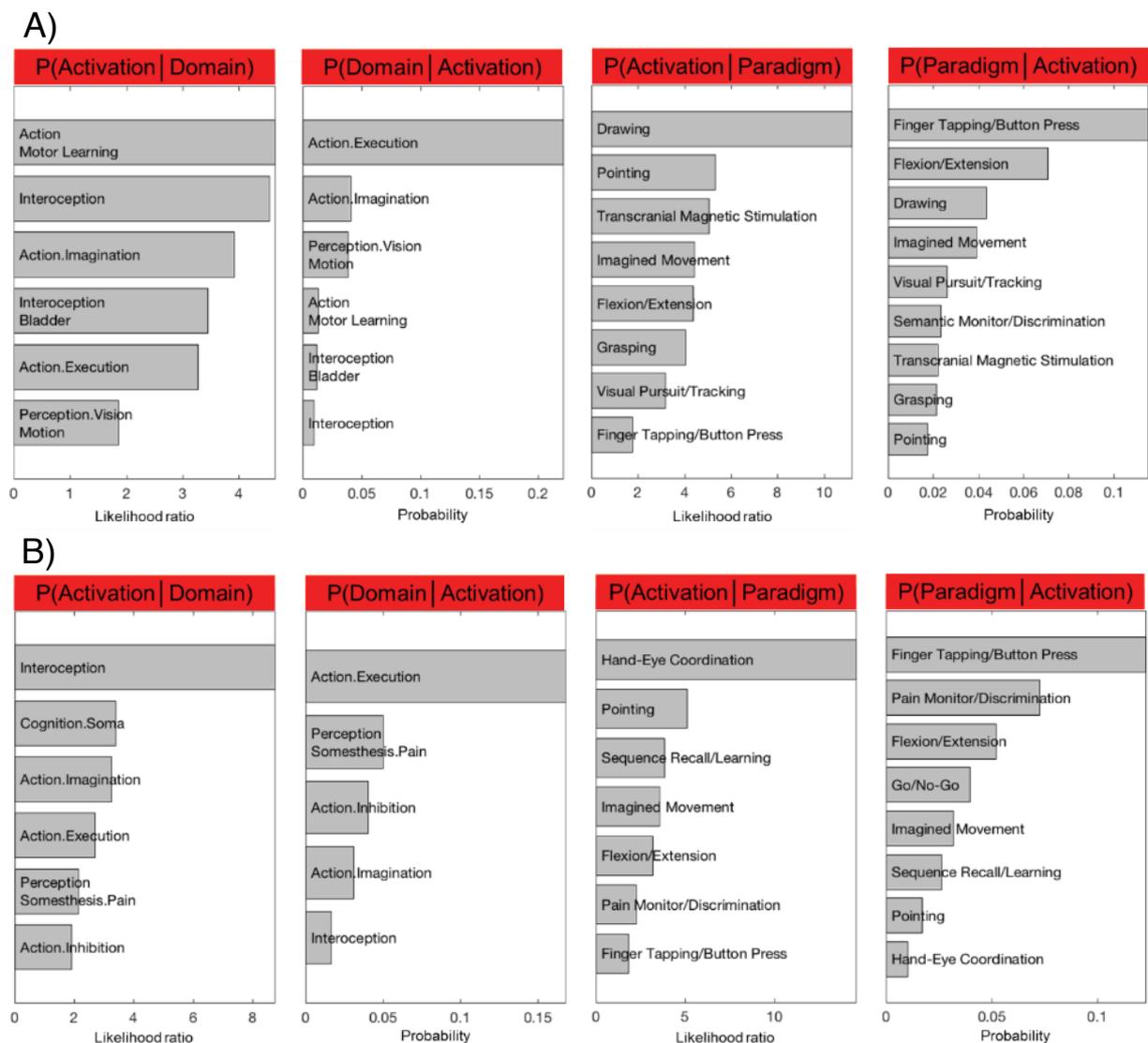
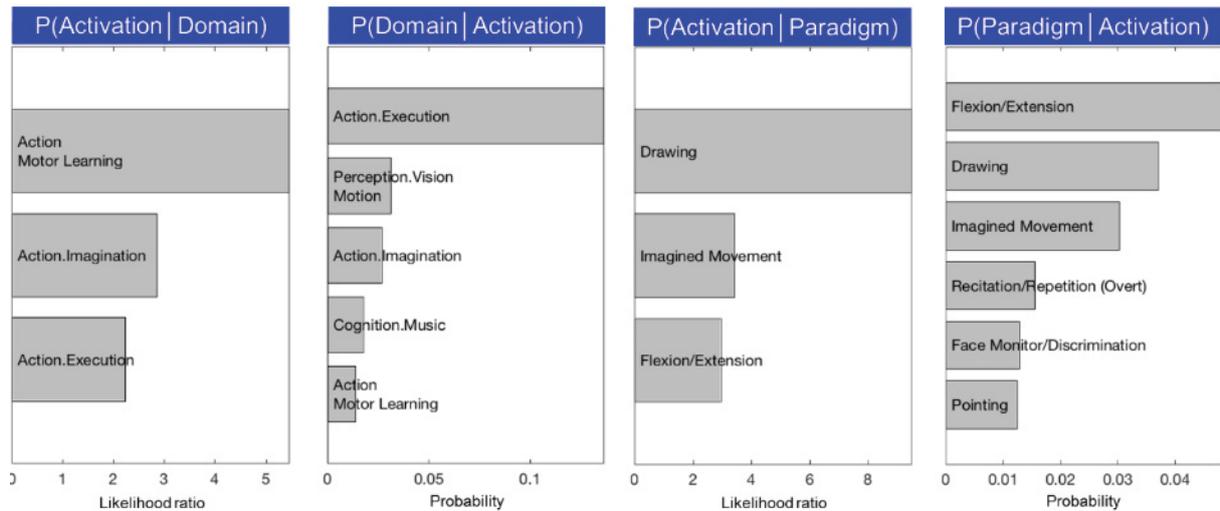


Abb. 18: Funktionelle Dekodierung der Area 6d1 der A) linken und B) rechten Hemisphäre

Area 6d2 war ebenfalls an der Ausführung und Vorstellung von Aktionen beteiligt. Aufgaben wie *Flexion/Extension* und *Imagined movement* führten zu einer Aktivierung in diesem Gebiet. Besonders das rechte Areal 6d2 war zudem in der kognitiven Verarbeitung von Musik involviert. Aufgaben wie *Recitation/Repetition* oder der *Go/No-Go-Test* waren im Vergleich zu Area 6d1 stärker vertreten. Eine ausführliche Auflistung der *kognitiven Domänen und der funktionellen Paradigmen* des Areals 6d2 zeigt Abb. 19.

A)



B)

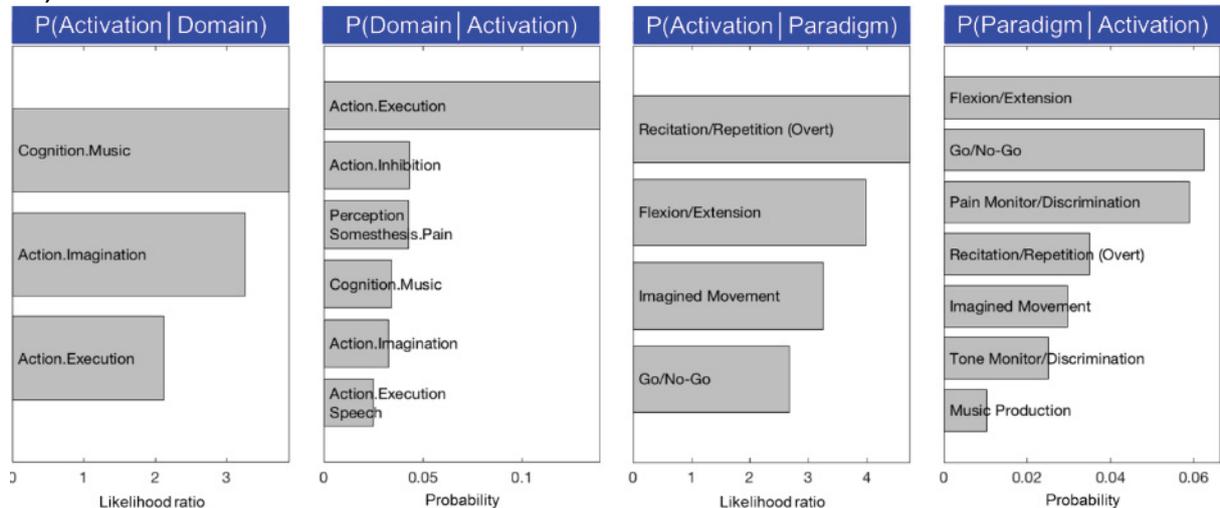
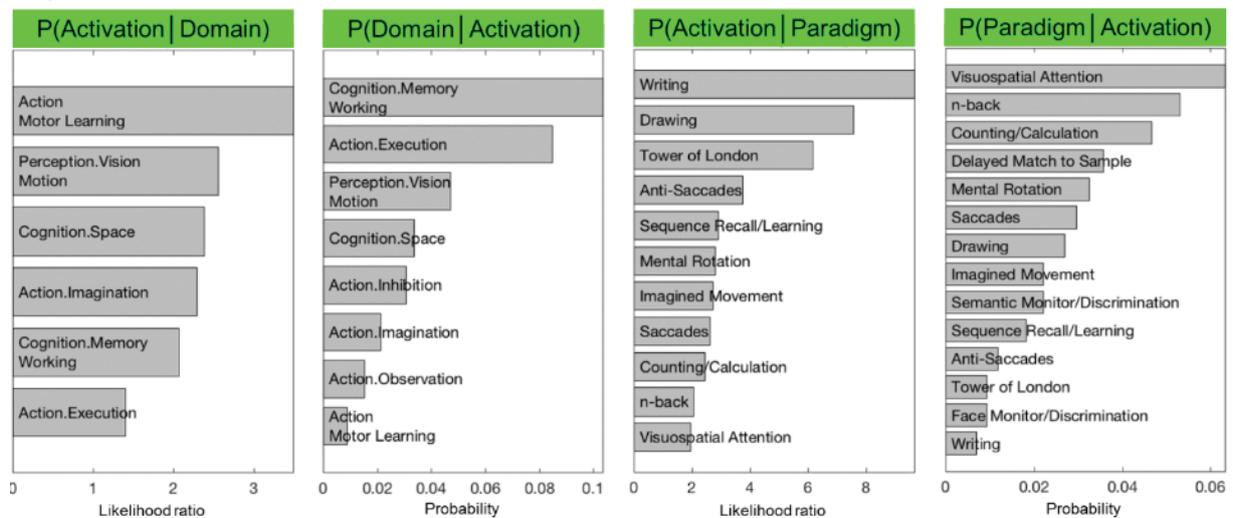


Abb.19: Funktionelle Dekodierung der Area 6d2 der A) linken und B) rechten Hemisphäre

Auch **Area 6d3** war während der Ausführung und Vorstellung von Aktionen aktiv. Zusätzlich zeigte sich eine Aktivierung bei motorischem Lernen, bei räumlicher Kognition und der visuellen Wahrnehmung von Bewegung sowie bei Einbindung des Arbeitsgedächtnisses. Aufgaben mit Aktivierung von Area 6d3 waren besonders *Imagined movement*, *Drawing*, *Saccades/Antisaccades*, *Visuospatial attention*, *Mental rotation*, *N-back* und *Sequence recall/Learning*. Abb. 20 zeigt alle signifikanten Resultate der funktionellen Dekodierung von Area 6d3.

A)



B)

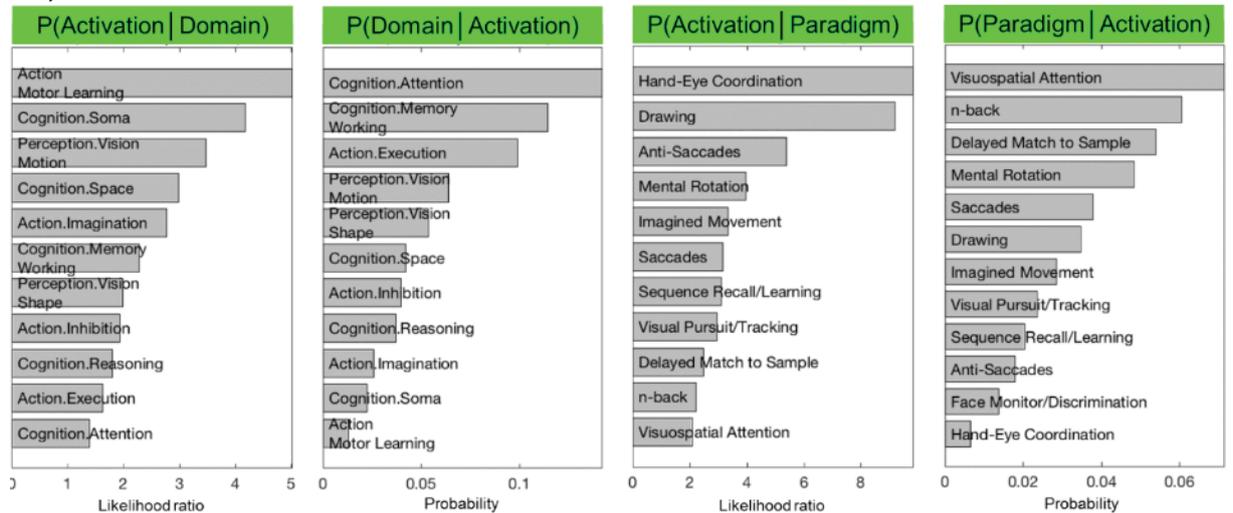


Abb.20: Funktionelle Dekodierung der Area 6d3 der A) linken und B) rechten Hemisphäre

II.2 MACM-Analyse

Die Ko-Aktivierungsmuster der MACM-Analyse werden im weiteren Verlauf unter verschiedenen Gesichtspunkten betrachtet: Zunächst wird auf gemeinsame Ko-Aktivierungen der PMd-Areale eingegangen. Danach werden spezifische Ko-Aktivierungen der einzelnen Areale des PMd beschrieben, die also keine Schnittmengen mit einem der anderen PMd-Areale der gleichen Hemisphäre aufweisen.

II.2.1 Gemeinsame Ko-Aktivierungen des PMd

Gemeinsame Ko-Aktivierungen der PMd-Areale zeigten sowohl für den PMd der linken, als auch der rechten Hemisphäre ein überwiegend ähnliches Bild: Eine große Ko-Aktivierungsfläche befand sich bilateral in den sekundärmotorischen und teilweise auch primärmotorischen Arealen sowie im primär somatosensorischen Kortex. Weitere bilaterale Aktivierungen ergaben sich im anterioren Inselkortex, im Corpus striatum, in anterioren und ventralen Kerngebieten des Thalamus und im Cerebellum. Auch wenn die Ko-Aktivierungen im superioren Parietallappen und im Sulcus intraparietalis bilateral ausgeprägt waren, so waren sie für den PMd beider Hemisphären auf der linken Hemisphäre deutlicher ausgeprägt. Die MACM-Analyse zeigte zudem eine lateralisierte Ko-Aktivierung im rechten präfrontalen Kortex. Eine detaillierte Auflistung der Ko-Aktivierungen zeigen Tab. 4/5 und Abb. 21/22.

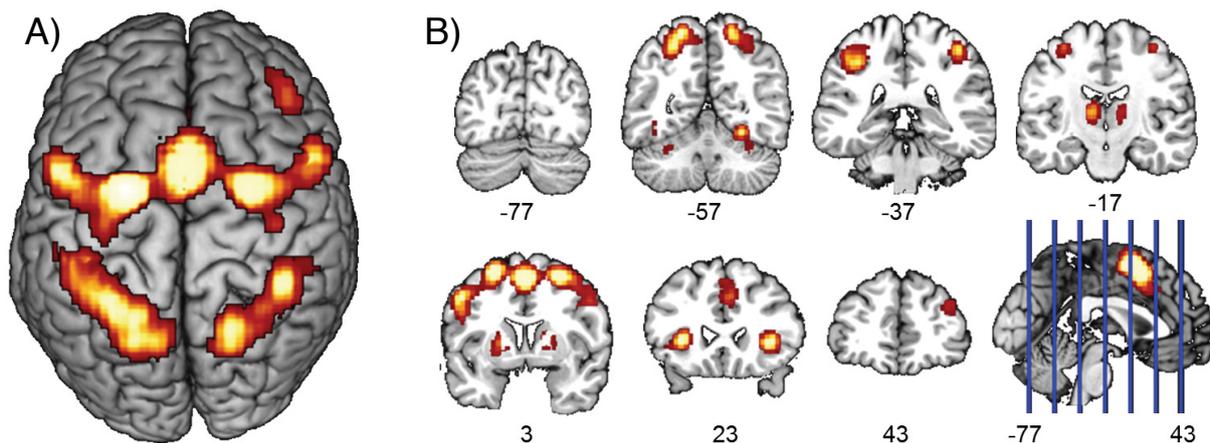


Abb. 21: Gemeinsame Ko-Aktivierung des PMd der linken Hemisphäre im Standard-Referenzgehirn. A) Ansicht von dorsal. B) Koronare Schnittreihe.

<u>Linker PMd</u>	Funktionelle Zuordnung	Makroanatomische Landmarken	Zytoarchitektonisches Areal
Bilateral	Ant. Inselkortex	Lob. insularis	
	Broca-Region	IFG	44
	SMA, Prä-SMA	Post.-med. Frontalkortex	Mesiale BA 6
	PMv	Ventr. G. präcentralis	Ventr. BA6
	Zingulärmotorischer Kortex	Ant. G. cinguli	
	Prim. somatosensorisch	S. postcentralis	2, 3b
	SPL	SPL	5L
	SPL	SPL	7A, 7PC, 7P
	Ant. IPS	Ant. IPS	hIP3, hIP2, hIP1
	Post. IPS	Post. IPS	
	Med. Putamen	Med. Putamen	Striatum (PM, PoStP)
	Thalamus	Ant. und ventr. Kerngruppe des Thalamus	
	Cerebellum	Cerebellum (Lob. VI)	
Ipsilateral	Prim. motorisch	S. präcentralis	4p
	Prim. somatosensorisch	S. postcentralis	3a
Kontralateral	PMd	G. und S. präcentralis, kaudaler GFS und SFS	6d1, 6d2, 6d3
	Ventrolat. Präfrontalkortex	MFG	
	IPL	IPL	Pft

Tab. 4: Gemeinsame Ko-Aktivierung des PMd der linken Hemisphäre

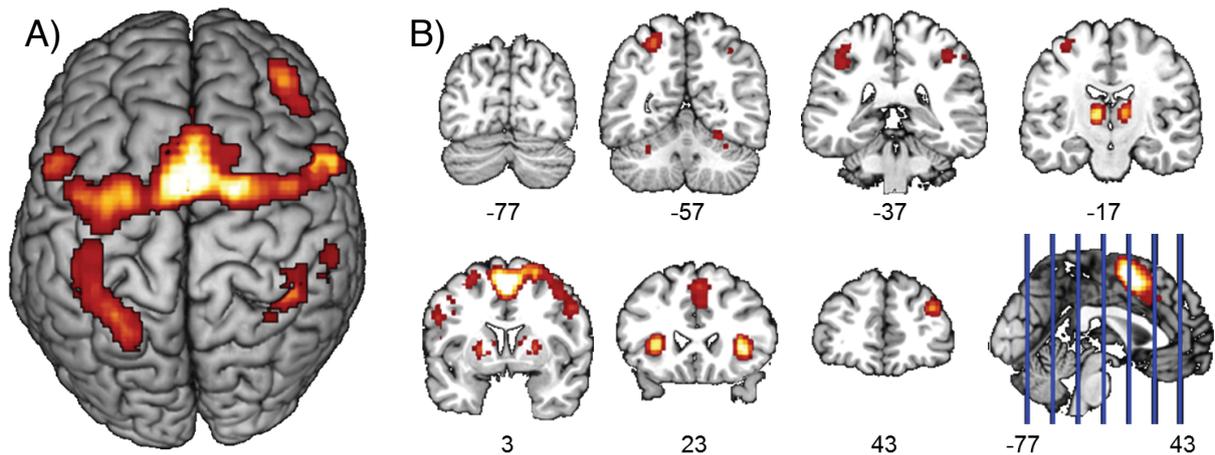


Abb. 22: Gemeinsame Ko-Aktivierung des PMd der rechten Hemisphäre im Standard-Referenzgehirn. A) Ansicht von dorsal. B) Koronare Schnittreihe.

<u>Rechter PMd</u>	Funktionelle Zuordnung	Makroanatomische Landmarken	Zytoarchitektonisches Areal
Bilateral	Ant. Inselkortex	Lob. insularis	
	Broca-Region	IFG	44
	SMA, Prä-SMA	Post.-med. Frontalkortex	Mesiale BA 6
	PMv	Ventr. G. präcentralis	
	Zingulärmotorischer Kortex	Ant. G. cinguli	
	Prim. somatosensorisch	S. postcentralis	2
	IPL	IPL	PfT
	Ant. IPS	Ant. IPS	hIP3, hIP2, hIP1
	Post. IPS	Post. IPS	
	Med. Putamen	Med. Putamen	Striatum (PM, PoStP)
	Thalamus	Ant. und ventr. Kerngruppe des Thalamus	
	Cerebellum	Cerebellum (Lob. VI)	
Ipsilateral	Ventrolat. präfrontaler Kortex	MFG	
Kontralateral	PMd	G. und S. präcentralis, kaudaler GFS und SFS	6d1, 6d2, 6d3
	Prim. motorisch	Rostraler S. centralis, G. präcentralis	4a, 4p
	Prim. somatosensorisch	S. postcentralis	3b
	SPL	SPL	7A, 7PC

Tab. 5: Gemeinsame Ko-Aktivierung des PMd der rechten Hemisphäre

II.2.2 Spezifische Ko-Aktivierungen von 6d1

Spezifische Ko-Aktivierungen des linken und rechten 6d1-Areals zeigten sich vor allem im sensomotorischen Kortex. Diese waren ipsilateral jeweils stärker ausgeprägt und beinhalteten dort auch Anteile des zingulärmotorischen Kortex. Weitere Ko-Aktivierungen fanden sich beispielsweise im Corpus striatum, dem Thalamus und dem Cerebellum. Eine genaue Aufstellung der Co-Aktivierungen zeigen Tab. 6/7 und Abb. 23/24.

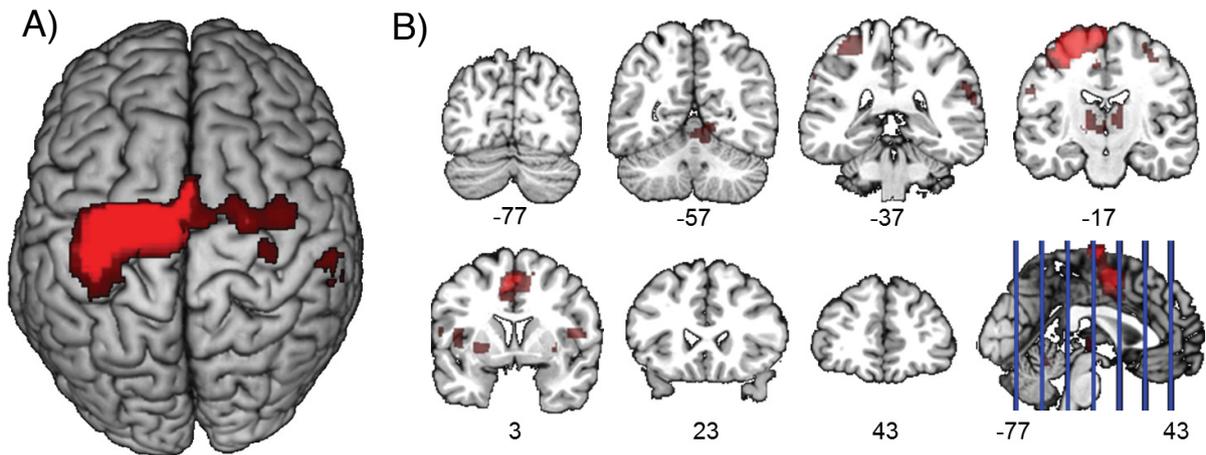


Abb. 23: Spezifische Ko-Aktivierung von Areal 6d1 der linken Hemisphäre im Standard-Referenzgehirn. A) Ansicht von dorsal. B) Koronare Schnittreihe.

6d1 links	Funktionelle Zuordnung	Makroanatomische Landmarken	Zytoarchitektonisches Areal	
Bilateral		Rolandic Operculum		
		Lob. insularis		
	SMA	Post.-med. Frontalkortex	Kaudomesiale BA 6	
	Prim. motorisch	S. präcentralis	4a, 4p	
	IPL	IPL	PF, PFt, PFcm, PFop	
		Med. und lat. Putamen	Med. und lat. Putamen	Striatum (PM, PL)
		Thalamus	Ant. und ventr. Kerngruppe des Thalamus	
		Cerebellum	Cerebellum (Lobb. V, VI)	
Ipsilateral	Operculum	Operculum	OP1, OP3	
	MCC	G. cinguli		
	Prim. somatosensorisch	S. postcentralis	3a, 3b, 1, 2,	
	SPL	SPL	5L	
Kontralateral	PMd	G. und S. präcentralis	6d1	

Tab. 6: Spezifische Ko-Aktivierung des linken Areals 6d1

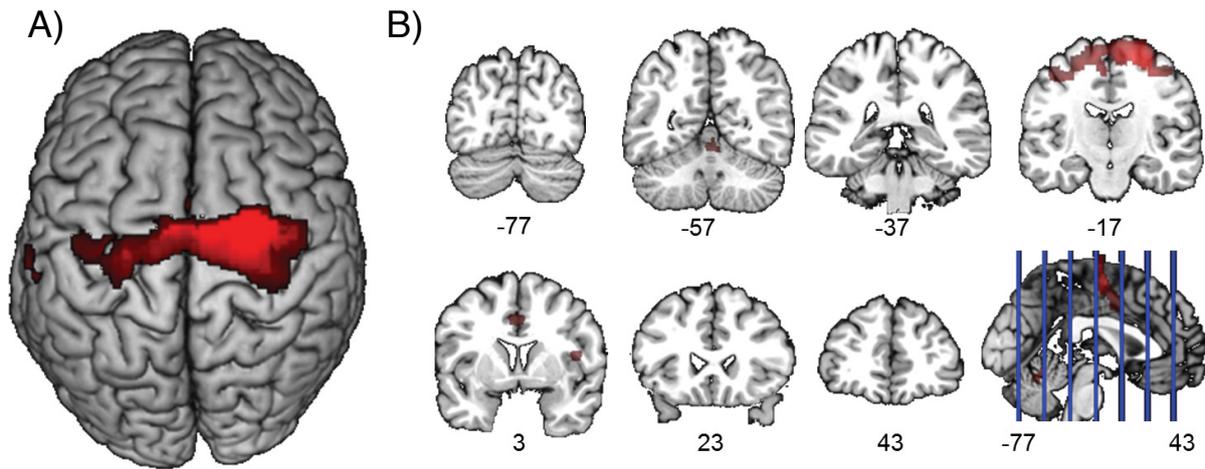


Abb. 24: Spezifische Ko-Aktivierung von Areal 6d1 der rechten Hemisphäre im Standard-Referenzgehirn. A) Ansicht von dorsal. B) Koronare Schnittreihe.

6d1 rechts	Funktionelle Zuordnung	Makroanatomische Landmarken	Zytoarchitektonisches Areal
Bilateral	SMA	Post.-med. Frontalkortex	Kaudomesiale BA 6
	Prim. motorisch	S. präcentralis	4a, 4p
	Prim. somatosensorisch	S. postcentralis	3b
	Cerebellum	Cerebellum (Lob. V)	
Ipsilateral		Rolandic Operculum	
	MCC	G. Cinguli	
Kontralateral	PMd	G. und S. präcentralis	6d1
	IPL	IPL	PFop

Tab. 7: Spezifische Ko-Aktivierung des rechten Areals 6d1

II.2.3 Spezifische Ko-Aktivierungen von 6d2

Funktionelle Ko-Aktivierungen mit dem linken beziehungsweise rechten Areal 6d2 waren überwiegend in den sekundärmotorischen Arealen signifikant gehäuft. Das motorische Sprachzentrum (Broca) zeigte in der MACM-Analyse jeweils nur ipsilateral eine funktionelle Konnektivität mit Area 6d2. Das Kleinhirn war für die linke Seite kontralateral, für die rechte Seite bilateral funktionell verbunden. Für Area 6d2 der rechten Seite ergab sich im Vergleich zur linken Seite ein ausgeprägteres Ko-Aktivierungsmuster. Eine Übersicht zur MACM-Analyse des Gebiets 6d2 geben Tab.8/9 und Abb. 25/26 wieder.

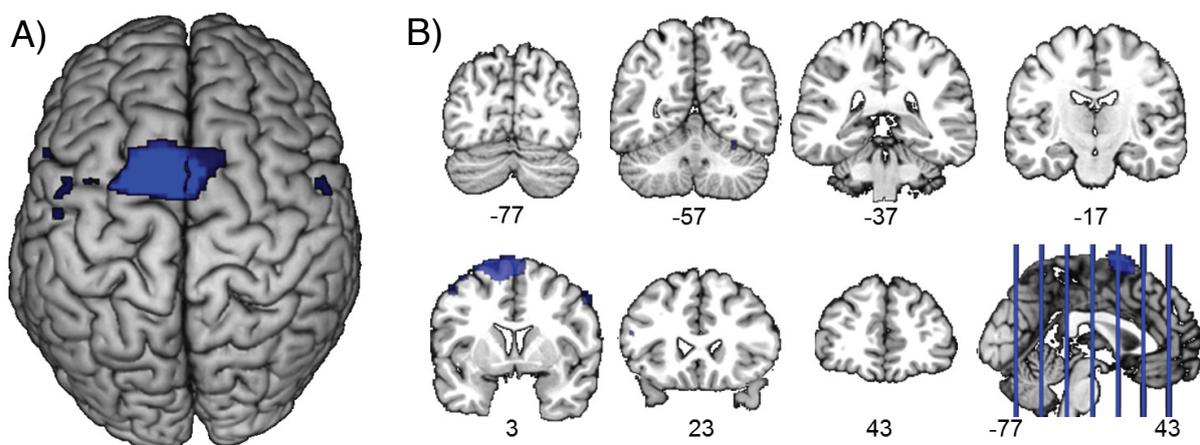


Abb. 25: Spezifische Ko-Aktivierung von Areal 6d2 der linken Hemisphäre im Standard-Referenzgehirn. A) Ansicht von dorsal. B) Koronare Schnittreihe.

6d2 links	Funktionelle Zuordnung	Makroanatomische Landmarken	Zytoarchitektonisches Areal
Bilateral	SMA, Prä-SMA	Post.-med. Frontalkortex	Mesiale BA 6
	PMv	Ventr. G. präcentralis	
Ipsilateral	Broca-Region	IFG	44, 45
		Temporalpol	TE3
Kontralateral	PMd	G. und S. präcentralis	6d2
	Cerebellum	Cerebellum (Lob. VI)	

Tab. 8: Spezifische Ko-Aktivierung des linken Areals 6d2

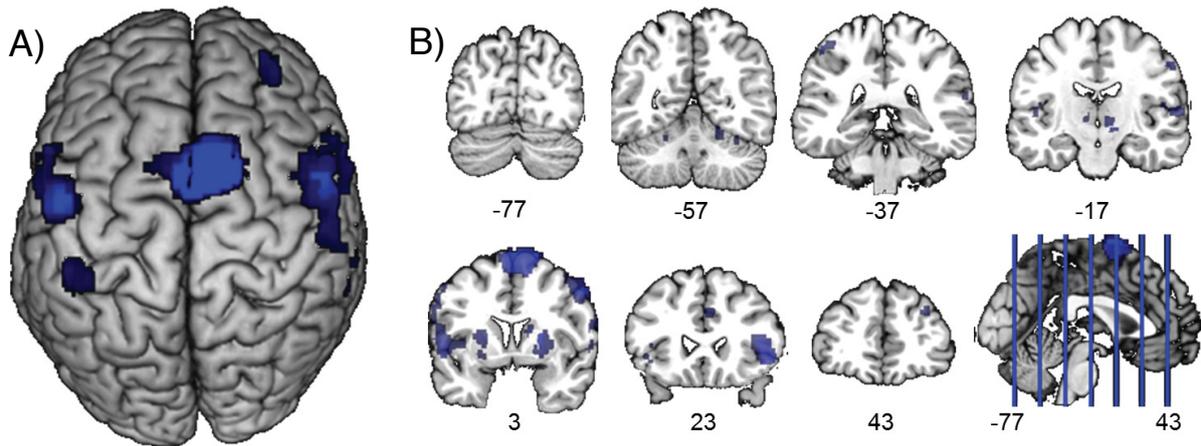


Abb. 26: Spezifische Ko-Aktivierung von Areal 6d2 der rechten Hemisphäre im Standard-Referenzgehirn. A) Ansicht von dorsal. B) Koronare Schnittreihe.

<u>6d2 rechts</u>	Funktionelle Zuordnung	Makroanatomische Landmarken	Zytoarchitektonisches Areal
Bilateral	SMA	Post.-med. Frontalkortex	Kaudomesiale BA 6
	Ventr. prämotorischer Kortex	Ventr. G. präcentralis	
	Prim. somatosensorisch	G. postcentralis	1,2, 3b
		G. temporalis sup.	TE 1.0, li TE 1.1, TE 1.2, TE 3, li OP1
	Broca-Region	IFG	44
		Operculum	OP 4
	Med. Putamen	Med. Putamen	Striatum (PM, PoStP)
	Thalamus	Ventr. und ant. Kerngruppen des Thalamus	
	Cerebellum	Cerebellum (Lob. VI)	
Ipsilateral	Präfrontalkortex	MFG	
	Broca-Region	IFG	45
	aMCC	Anteriorer G. cinguli	
	IPL	IPL	PF, PFt
	Globus pallidus ext.	Globus pallidus ext.	
	Basalganglien	Corpus striatum laterale	Striatum (CdM, PoStCd, PL)
Kontralateral	PMd	G. und S. präcentralis	6d2
		Rolandic Operculum	
		IFG	

Tab. 9: Spezifische Ko-Aktivierung des rechten Areals 6d2

II.2.4 Spezifische Ko-Aktivierungen von 6d3

Die Ko-Aktivierungen des linken und rechten Areals 6d3 waren besonders im Vergleich zu Area 6d1, aber auch zu Area 6d2 relativ symmetrisch verteilt. Dabei zeigten sich Cluster im sekundärmotorischen und auch im präfrontalen Kortex. Zudem ergaben sich deutliche Ko-Aktivierungscluster im S. intraparietalis und im superioren Parietallappen. Eine ausführlichere Darstellung der MACM-Analyse der Area 6d3 zeigen Tab. 10/11 und Abb.27/28.

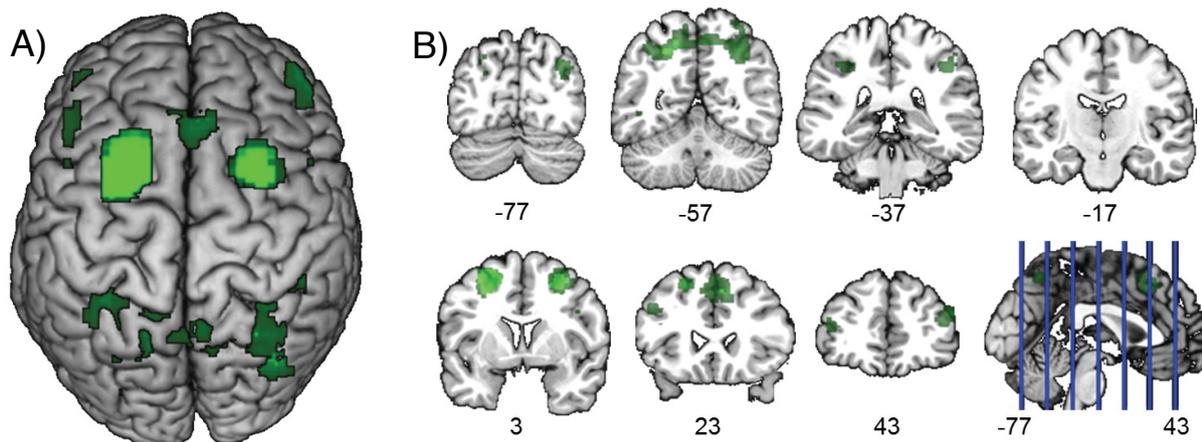


Abb. 27: Spezifische Ko-Aktivierung von Areal 6d3 der linken Hemisphäre im Standard-Referenzgehirn. A) Ansicht von dorsal. B) Koronare Schnittreihe.

6d3 links	Funktionelle Zuordnung	Makroanatomische Landmarken	Zytoarchitektonisches Areal
Bilateral	SMA	Post.-med. Frontalkortex	Kaudomesiale BA 6
	Prim. somatosensorisch	S. postcentralis	2
		MFG	
		IPS	hIP3, hIP1
		SPL	7A, 7PC, 7P
		IPL	
	G. occipitalis med. und sup.		
Ipsilateral		IFG	
		G. temporalis inf.	
		SPL	5L, u.a.
		Lat. Okzipitalkortex	hOc4la
Kontralateral	PMd	SFS	6d3
	Präfrontalkortex	G. frontalis med.	
		IPS	hIP2

Tab. 10: Spezifische Ko-Aktivierung des linken Areals 6d3

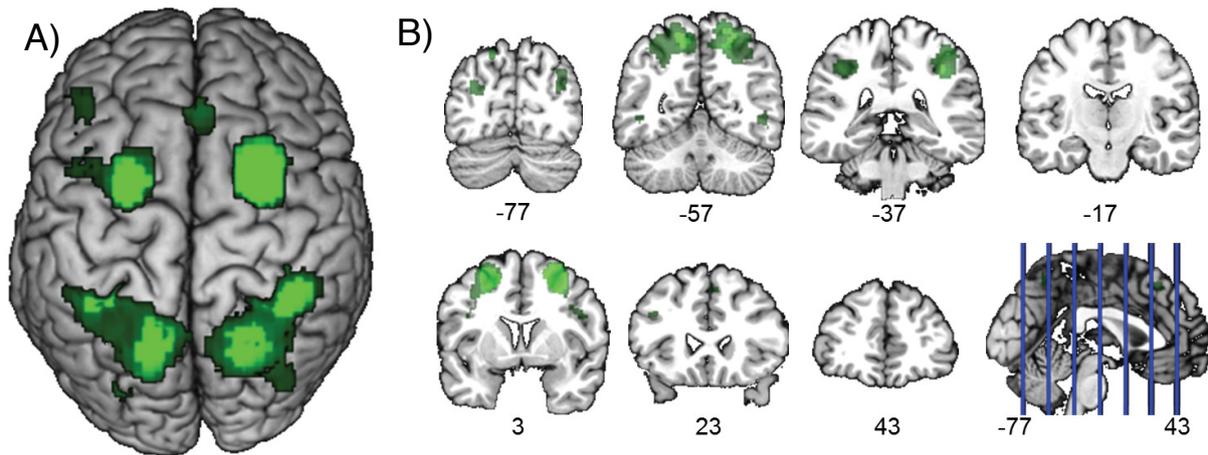


Abb. 28: Spezifische Ko-Aktivierung von Areal 6d3 der rechten Hemisphäre im Standard-Referenzgehirn. A) Ansicht von dorsal. B) Koronare Schnittreihe.

6d3 rechts	Funktionelle Zuordnung	Makroanatomische Landmarken	Zytoarchitektonisches Areal
	SMA	Post.-med. Frontalkortex	Kaudomesiale BA 6
	PMv	Ventr. G. und S. präcentralis	
		G. temporalis inf.	
		SPL	5L, 7A, 7PC, 7P, u.a.
		IPS	hIP1-3, u.a.
	Prim. somatosensorisch	S. postcentralis	Area 2
	Cerebellum	Cerebellum (Lob. VI)	
Ipsilateral		SFG, med. Anteil	
Kontralateral	PMd	SFS	6d3
		Gyrus occipitalis med.	

Tab. 11: Spezifische Ko-Aktivierung des rechten Areals 6d3

Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde der PMd des menschlichen Gehirns in Bezug auf die zytoarchitektonischen Eigenschaften untersucht und kartiert. Anschließend wurden die Karten verwendet, um durch Metaanalysen auf die funktionelle Beteiligung der Areale und deren Konnektivität zu schließen.

Im ersten Teil der Arbeit konnten drei unterschiedliche Areale anhand ihres zellulären Aufbaus unterschieden und mit statistischen Methoden bestätigt werden. Aufgrund der Lage im dorsalen Bereich der BA 6 wurden sie als Area 6d1, 6d2 und 6d3 bezeichnet. Dabei lag Area 6d1 in etwa auf dem dorsalen G. präcentralis, Area 6d2 auf dem kaudalen Anteil des GFS und Area 6d3 im kaudalen SFS. Aus den Arealabgrenzungen der untersuchten Gehirne wurde für jedes Areal sowohl eine Wahrscheinlichkeitskarte, die die interindividuelle Variabilität abbildet, als auch eine Maximale Wahrscheinlichkeitskarte erstellt, die jeden Punkt des Gehirns seinem wahrscheinlichsten Gebiet zuordnet. Mit einer Clusteranalyse wurde die mikrostrukturelle Ähnlichkeit der Areale des PMd mit den bereits kartierten umliegenden Arealen 4a/4p sowie Arealen 44 und 45 (Broca-Sprachzentrum) verglichen. Die Areale des PMd waren sich untereinander ähnlicher als den untersuchten umliegenden Arealen. Die Volumina der Areale in den untersuchten Gehirnen wurden verglichen und auf Lateralisierung sowie geschlechtsspezifische Unterschiede getestet. Diese Testungen ergaben keine signifikanten Ergebnisse.

Den zweiten Teil der Arbeit stellte die metaanalytische Auswertung des PMd und seiner Areale anhand von Daten der BrainMap-Datenbank dar. Zunächst wurde die Beteiligung der einzelnen Areale, getrennt nach linker und rechter Hemisphäre, in funktionellen Studien untersucht. Hierbei zeigten sich sowohl gemeinsame Aufgabenbereiche aller PMd-Areale, wie Bewegungsausführung und –vorstellung, aber auch unterschiedliche Aufgabenfelder der jeweiligen Areale. Zudem konnten Unterschiede in der funktionellen Einbindung der PMd-Areale zwischen linker und rechter Hemisphäre festgestellt werden, die auf eine funktionelle Lateralisierung besonders der rostralen Areale 6d2 und 6d3 hinweisen. Des Weiteren wurde die funktionelle Konnektivität mittels MACM-Analyse untersucht. Es zeigten sich für den PMd eine Vielzahl von Ko-Aktivierungen in kortikalen und subkortikalen Bereichen. Von besonderer Bedeutung waren zum einen Ko-Aktivierungen, die allen Arealen des PMd einer Hemisphäre gemeinsam waren. Zum anderen gaben jene Ko-Aktivierungen speziellen Einblick, welche sich nur auf eines der PMd-Areale einer Seite bezogen, nicht jedoch auf die anderen beiden. So konnte eine Aussage über spezifische Netzwerkeinbindungen der einzelnen Gebiete getroffen werden.

I Vergleich zu früheren Hirnkarten

Die Hirnkarte, die bis heute noch häufig Verwendung findet, stammt von **Korbinian Brodmann** (1909). Seine Arbeit beschrieb eine auf Zellarchitektur basierende Untergliederung eines menschlichen Gehirns, ohne dabei jedoch detailliert auf die Zellarchitektur selbst einzugehen. Von daher können im Vergleich zu den Ergebnissen dieser Studie lediglich die makroanatomischen Beziehungen herangezogen werden. BA 6 befand sich auf dem G. präcentralis, den kaudalen Abschnitten des SFG und des MFG. Sie erstreckte sich dabei vom S. cinguli über die Mantelkante bis hin zur Fissura lateralis Sylvii (siehe Abb. 1B, Einleitung). Der PMd wird damit in etwa dem dorsolateralen Teil der BA 6 zugeordnet. Besonders im dorsalen Bereich des G. präcentralis zog Brodmann die Grenze zur BA 4 weiter rostral, als es in der vorliegenden Studie der Fall war. Zusätzlich zur Abgrenzung des dorsolateralen Abschnittes konnte in der vorliegenden Studie auch eine weitere Unterteilung in drei Areale getroffen werden. Aufgrund der zweidimensionalen Zeichnung Brodmanns ist eine Aussage über die Gebietsverhältnisse innerhalb der Sulci nur in Teilen abschätzbar. Dabei befinden sich etwa zwei Drittel der Kortexoberfläche innerhalb von Sulci, womit eine reliable Aussage der Brodmannkarte kaum möglich ist (Zilles et al. 1988). Das Areal 6d3, das sich im SFS befindet, konnte aus diesem Grund nicht verglichen werden.

Auch die Karte von **Campbell** (1905) zeigte die Grenze zwischen dem präzentralen und dem intermediär präzentralen Areal weiter rostral als diese in der aktuellen Studie gefunden wurde. Der dorsolaterale Anteil dieses Areals kann dabei als Analogon zum PMd angesehen werden. Eine Abgrenzung des dorsalen Abschnittes oder eine weiterführende Unterteilung traf Campbell jedoch nicht. Seine Einteilung in diesem Bereich war - ähnlich wie später bei Brodmann - wesentlich gröber: Das intermediär präzentrale Gebiet erstreckte sich auf der Konvexität von der Mantelkante bis zur Fissura lateralis und befand sich auf dem rostralen Anteil des G. präcentralis sowie dem kaudalen Anteil des SFG und MFG und zeigte einen Ausläufer im IFG.

Von Economo und Koskinas (1925) reproduzierten im Bereich des PMd im Wesentlichen die Ergebnisse Brodmanns, wobei das Gebiet *FB* der *BA 6* grob entsprach. Die Neuerung in ihrer Karte, nämlich die Übergangszone *FC(B)* zwischen dem agranulären *FB* und dem dysgranulären *FC* konnte in der aktuellen Arbeit nicht nachvollzogen werden. Die Grenze zwischen a- und dysgranulärem Kortex konnte nicht nur visuell, sondern auch statistisch und damit untersucherunabhängig gezeigt werden. Zusätzlich zur makroanatomischen Ausdehnung der Areale beschreiben von Economo und Koskinas ebenfalls deren Histologie. Der Bereich *FB* sei demnach dadurch gekennzeichnet, dass sowohl die äußere als auch die

innere Körnerschicht, Schicht II beziehungsweise IV, noch undeutlicher ausgeprägt sei als in *FA*, was in etwa 4a/4p entspricht, und fehle in den kaudalen Partien von *FB* eigentlich ganz. In den Präparaten der vorliegenden Studie konnte stets deutlich eine Schicht II abgegrenzt werden und stimmt daher nicht mit der Beschreibung von von Economo und Koskinas überein. In Area 6d1 verschmolzen die Schichten III und V noch stärker als bei 4a/4p, sodass die Differenzierung der Schichten III und V oftmals kaum möglich war. Dieses Phänomen war in den Arealen 6d2 und 6d3 teilweise ebenso angedeutet, aber weniger stark ausgeprägt, was der Beschreibung der beiden Autoren entspricht. Eine horizontale Schichtung sei in *FB* nicht zu beobachten. Auffällig seien in diesem Zusammenhang nur die Pyramidenzellen der breiten Schicht IIIc und der Schicht V, die jedoch nicht gut abgegrenzt werden könnten. Hier zeigen sich große Differenzen zur aktuellen Arbeit, da hier eine horizontale Laminierung klar erkennbar war. Anzumerken ist jedoch, dass von Economo und Koskinas das gesamte Gebiet *FB* beschrieben, der PMd jedoch nur einen Teilbereich davon darstellt. Besonders in den ventral und medial angrenzenden Arealen, die nach den beiden Autoren auch Teil von *FB* wären, zeigte sich diese horizontale Gliederung im Kortex weit weniger und stimmt damit mit deren Beschreibung einer radiären, vertikalen Streifung überein. Beiden Studien gemeinsam ist die Auffälligkeit großer Pyramidenzellen besonders in Schicht IIIc, aber auch in Schicht V. Zudem beschrieben auch von Economo und Koskinas, dass die Pyramidenzellschichten jeweils den größten Teil des Kortex einnehmen. Die relativ schlecht zur weißen Substanz abgrenzbare Schicht VI ist ebenfalls ein gemeinsames Ergebnis beider Studien, wobei dieses Phänomen in Area 6d3 am wenigsten ausgeprägt war. Diese Eigenschaft scheint sich auch in aktuelleren Studien in der MRT-Bildgebung widerzuspiegeln: Im primär- und prämotorischen Kortex finden sich viele stark myelinisierte Fasern im Übergang von weißer zu grauer Substanz. Diese verlaufen zudem extrem radiär. Besonders im T1-Kontrast, der hier zu großen Teilen auf dem Myelingehalt beruht, führen diese Umstände zu einer schlechteren Abgrenzbarkeit des Kortex gegenüber der weißen Substanz. Daher sind motorische Kortexareale besonders anfällig für eine falsch zu dünne Detektion in MRT-Messungen (Zilles und Amunts in Uludag et al. 2015; Glasser & Van Essen 2011).

Bayley und Bonin (1951) trafen auch keine Abgrenzung oder Unterteilung des PMd, jedoch scheint die okzipitale Grenze zum primärmotorischen Kortex am ehesten mit den Ergebnissen dieser Studie überein zu stimmen.

Besonders hervorzuheben ist die zytoarchitektonische Hirnkarte von **Sarkissov et al.**, die in ihrer Karte (1955) die Area 6 unterteilten. Neben der Differenzierung eines ventralen operkulären Anteils beschrieben sie eine rostrokaudale Unterteilung im dorsalen Abschnitt. Letztere konnte in allen untersuchten Gehirnen dieser Studie nachvollzogen und mit einer

eindeutigen Grenze zwischen Area 6d1 kaudal und den Arealen 6d2 sowie 6d3 rostral konkretisiert werden.

Eine feinere Unterteilung des prämotorischen Kortex ist auch in der myeloarchitektonischen Karte der menschlichen Hirnrinde **von Cécile und Oskar Vogt** (1919) zu finden. Insgesamt konnten sie etwa 200 kortikale Areale unterscheiden. Es wurde eine rostrokaudale Unterteilung des PMd vorgenommen. Die ventrodorsale Unterteilung des PMd, die von C. und O. Vogt sowohl im rostralen als auch im kaudalen Bereich vorgenommen wurde, konnte zytoarchitektonisch nur rostral (in Area 6d2 und 6d3) nachvollzogen werden. Die Verhältnisse der Lage der Areale in den Sulci, besonders in Bezug auf Area 6d3 im SFS, sind lediglich in einigen wenigen Abbildungen überliefert und ermöglichen insbesondere für Bereiche in der Tiefe der Sulci keine detaillierte Gegenüberstellung der Ergebnisse.

Die Gliederung des Gehirns, die von **Smith** (1907) aufgrund der Betrachtung von Gewebsblöcken getroffen wurde, zeigt eine Unterteilung des PMd-Bereichs in rostrokaudaler Richtung. Hier unterschied er zwischen einer *Area praecentralis B*, deren dorsolateraler Teil gut mit dem Areal 6d1 übereinstimmt, und einer *Area frontalis superior*. Letztere könnte ein Äquivalent der Area 6d2 sein, jedoch ist auch von Smith nur eine zweidimensionale Zeichnung überliefert, die Rückschlüsse auf die Ausdehnung der *Area frontalis superior* in den SFS nicht zulässt. Interessant ist jedoch, dass bereits vor über 100 Jahren im Bereich des SFS eine Grenze gefunden wurde, die den SFG vom MFG trennte. Auch in der vorliegenden Studie konnte eine Grenze in der lateralen Wand des SFS nachgewiesen werden. Medial wurde die Grenze von Smith hier aber erst im Bereich des S. cinguli gefunden. In der aktuellen Arbeit konnte eine Grenze relativ konsistent an der Mantelkante gefunden werden, die den PMd von den Arealen SMA und Prä-SMA trennt.

Trotz vieler Gemeinsamkeiten zeigen sich auch Differenzen zwischen den Ergebnissen unserer Studie zu den „klassischen“ Hirnkarten. Allerdings kann man auch zwischen den einzelnen Studien dieser Ära teils gravierende Unterschiede in der Abgrenzung des PMd feststellen. Dieser Tatbestand könnte durch eine stark ausgeprägte interindividuelle Variabilität menschlicher Gehirne begründet sein, die sich auch für den hier untersuchten Bereich des dorsalen prämotorischen Kortex zeigte. Diese interindividuelle Variabilität wird in der vorliegenden Studie mittels der Wahrscheinlichkeitskarten auf einer quantitativen Basis erfasst. Ein weiterer Grund für die damaligen und im Vergleich zur vorliegenden Studie uneinheitlichen Ergebnisse kann die fehlende Reproduzierbarkeit und die Untersucherabhängigkeit früherer Studien sein. Darum wurden in dieser Studie die Grenzen durch ein computer-basiertes statistisches Verfahren definiert und sind daher nicht mehr abhängig von den subjektiven Kriterien der Untersucher. Einer der Hauptunterschiede zu den „klassischen“ Karten ist die Abgrenzung und weiterführend die Unterteilung des PMd vom

restlichen prämotorischen Kortex. Diese weiterführende Unterteilung des PMd findet in zahlreichen funktionellen Studien und Untersuchungen anderer Spezies, besonders am Beispiel der Makaken, Bestätigung.

II Vergleich zu Erkenntnissen bei Primaten

Bereits vor den Erkenntnissen über die menschliche Hirnrinde veröffentlichte Brodmann 1903 eine Kartierung des Makakengehirns. Auch das Ehepaar Vogt veröffentlichte 1919 eine zytoarchitektonische Makakenstudie, in der sie Area 6 im dorsolateralen Bereich in eine 6a α - und eine 6a β -Area untergliederten. Früher als beim Menschen etablierten Matelli et al. die Unterteilung des prämotorischen Kortex bei Makaken in einen medialen, einen dorsalen und einen ventralen Anteil und weiterhin respektive in F3 und F6, F2 und F7 sowie F4 und F5. Diese Unterteilung konnte insbesondere von Luppino et al. und Geyer et al. bestätigt werden (Matelli et al. 1985; Luppino et al. 1990; Geyer et al. 2000). Zytoarchitektonisch scheinen sich die Kortexareale im PMd von Makaken und Menschen in großen Teilen zu ähneln: Beiden gemeinsam ist der agranuläre Schichtaufbau. Ebenfalls gleich ist das Hauptkriterium der kaudalen Abgrenzung zu F1 beziehungsweise BA4, da diese letzteren Areale in beiden Spezies durch Betz'sche Riesenzellen gekennzeichnet sind. Auch die rostrale Grenze ist in beiden Spezies durch dysgranulären Kortex mit einem anfänglichen Auftreten der Schicht IV gekennzeichnet. Area F2 des Makaken und Area 6d1 des Menschen entsprechen sich einander bezogen auf die Lokalisation auf dem G. und S. präcentralis. Zytoarchitektonisch teilen sie eine breite III. Schicht, deren größten Pyramidenzellen im basalen Abschnitt zu finden sind. Auch die Zweiteilung der V. Schicht in eine pyramidenzellreiche Va und eine zellärmere Vb ähnelt sich in beiden Spezies. Im Gegensatz zum menschlichen Areal 6d1 ist in F2 die Laminierung schlechter erkennbar und die Orientierung primär radiär. Area F7 des Makaken schließt sich rostral auf der dorsalen Konvexität an F2 an und ist damit bezogen auf die Lokalisation das Homolog von Area 6d2 des Menschen. In der Literatur werden zwei Hauptkriterien des Areals F2 beschrieben: Zum einen eine prominente Schicht V und zum anderen eine Unterteilung der Schicht VI in eine zellarme oberflächennahe Schicht VIa und eine zell dichtere Schicht VIb angrenzend an die weiße Substanz. Beide Kriterien konnten im menschlichen Areal 6d2 nicht nachvollzogen werden. Die Lokalisation eines homologen Areals zu Area 6d3 gestaltet sich schwierig, da die Zuordnung des S. arcuatus zu Sulci im humanen Gehirn nicht eindeutig scheint, auch wenn sich Hinweise finden, dass der dorsale Ast des S. arcuatus dem SFS und Teilen des S. centralis entsprechen könnte (Rizzolatti et al. 1998). Zudem sind weder von Brodmann oder Cécile und Oskar Vogt, noch von Matelli und Kollegen dreidimensionale Rekonstruktionen mit geeigneter Darstellung von sulkalen Bereichen vorhanden (Matelli et al. 1985; Matelli et al. 1991; Geyer et al. 2000).

Die Unterteilung anhand der Zytoarchitektur wirft die Frage nach funktioneller und konnektivitätsbezogener Diversität auf. Strukturelle Konnektivität wurde beim Makaken zum

Beispiel histologisch untersucht: Auf axonaler Ebene konnten mittels Tracerinjektion einzelne Fasern nachvollzogen werden (Luppino et al. 2003). Dabei zeigte Area F2 axonale Verbindungen zum gesamten agranulären Frontalkortex, also F1 als primärmotorischen Kortex, F3 und F6 als Homolog zur SMA beziehungsweise Prä-SMA, F4 und F5 des PMv und F7 als rostralen Abschnitt von PMd. Axonale Verbindungen des ventrorostralen Anteils von F2 (F2vr) ziehen ebenfalls zu den Arealen des agranulären Frontalkortex. Dieser Abschnitt zeigte im Gegensatz zum restlichen Areal F2 jedoch zusätzlich Verbindungen zum präfrontalen und zingulären Kortex sowie zu parietalen Regionen. Besonders die Konnektivität zum agranulären Frontalkortex, zu präfrontalen und parietalen Hirnarealen wurde in der vorliegenden Studie auch für Area 6d3 gefunden. Zusammen mit der ventrorostralen Lokalisation liegt eine Homologie zu Area 6d3 des Menschen nahe (Luppino et al. 2003; Takahara et al. 2012).

Die Aufteilung des PMd bei Primaten konnte zudem funktionell bestätigt werden. Aufgaben der früheren Bewegungsplanung wurden rostral im PMd lokalisiert, Vorbereitung direkt vor der Bewegung im kaudalen Abschnitt des PMd (Nakayama et al. 2016). Diese kaudorostrale Gliederung scheint sich auch in der Sensitivität der Erregbarkeit mit unterschiedlichen Amperwerten widerzuspiegeln (Raos et al. 2003). Funktionelle Beteiligung bei Augenbewegungen wurde bei Makaken im Bereich der Mantelkante von F7 gezeigt (Rizzolatti et al. 1998). Andere Autoren beschreiben Augenbewegungen, die sich im rostralen und ventrolateralen Abschnitt des PMd hervorrufen ließen (Preuss et al. 1996). Die Metaanalyse der vorliegenden Studie beschränkte sich auf den menschlichen PMd. Hierbei konnten Sakkaden und Anti-Sakkaden dem Areal 6d3 im kaudalen SFS zugeordnet werden.

III Korrelation zwischen Anatomie und Funktion

Ein anatomisches Korrelat der funktionellen hierarchischen Parzellierung im dorsalen Frontallappen vom primärmotorischen Kortex über den sekundärmotorischen PMd bis hin zum Zentrum der Aufmerksamkeit und des Arbeitsgedächtnisses im dlPFC ist bereits in den klassischen anatomischen Hirnkarten abgebildet (Brodmann 1909; Bailey & von Bonin 1951; Smith 1907). Diese Parzellierung scheint jedoch sowohl funktionell als auch zytoarchitektonisch in kleineren Einheiten zu bestehen, als bislang angenommen: So wächst die Zustimmung in der Literatur für eine rostrokaudale Unterteilung des PMd aufgrund funktioneller Daten (Abe & Hanakawa 2009; Picard & Strick 2001; Cieslik et al. 2013; Chouinard & Paus 2006; Davare et al. 2015; Cisek & Pastor-Bernier 2014; Bestmann & Duque 2015). Dabei wird die basale Aufgabe der sensomotorischen Transformation, also der Endstrecke der Bewegungsplanung, im kaudalen Bereich lokalisiert, während komplexere Aufgaben wie beispielsweise motorisches Lernen, Vorbereitung von Bewegungsabläufen, Koordination und kognitive Aufgaben in rostralen Abschnitten zu finden sind. Die funktionelle Entschlüsselung der Aufgabenbereiche durch die Metaanalyse der vorliegenden Studie zeigte eine ähnliche Unterteilung: Die kaudale Area 6d1 war vorwiegend bei Interozeption, Bewegungsvorstellung und Bewegungsausführung involviert. Auch die funktionellen Testaufgaben mit Aktivierung von 6d1 konnten überwiegend der Somatomotorik zugeordnet werden. Passend dazu wurden spezifische Ko-Aktivierungen der MACM-Analyse als Maß für funktionelle Konnektivität auch hauptsächlich in somatomotorischen Arealen gefunden. Die beiden rostralen Areale 6d2 und 6d3 waren insbesondere linkshemisphärisch vermehrt in Aufgaben mit komplexeren Verarbeitungsansprüchen involviert, wie beispielsweise dem *Recitation/Repetition*- oder *Go/No-Go*-Test. Die berichtete PMd-Beteiligung bei zeitlicher Integration in Form von rhythmischer Bewegung und Rhythmusanalysen (Chen et al. 2009) konnte in der vorliegenden funktionellen Dekodierung verstärkt als musikalische Kognition im linken Areal 6d2 nachgewiesen werden. Auch die Verbindungen zum motorischen Sprachzentrum (Broca) und zu präfrontalen Bereichen unterstützen die Hypothese einer hierarchisch höheren Stellung von Area 6d2 im Vergleich zu 6d1. Area 6d3 zeigte die deutlichste Beteiligung bei Aufgaben mit Aktivierung des Arbeitsgedächtnisses und Aufmerksamkeit. Hier fanden sich auch Aktivierungen bei der visuellen Wahrnehmung von Bewegung und räumlicher Kognition, die bereits früher in der Literatur im PMd lokalisiert wurde (Molinari et al. 2013; Tanaka et al. 2005). Im Zusammenhang mit räumlicher Verarbeitung und Bewegungsbeobachtung sind auch Studien zu sehen, die visuelle Netzwerke und Augenbewegungen untersucht haben. Es konnte eine Beteiligung des PMd bei Bewegungsbeobachtung, Sakkaden und Anti-Sakkaden im Bereich der Area 6d3

nachgewiesen werden (Cieslik et al. 2016; Yamamoto et al. 2004; Amiez & Petrides 2009; Ettinger et al. 2008), die in der vorliegenden Studie meta-analytisch ebenfalls gezeigt werden konnten. Auch der dorsale Strom der visuellen Verarbeitung zur Objektlokalisierung konnte mit einem Bereich in Verbindung gebracht werden, das innerhalb des Areals 6d3 liegt (Rottschy et al. 2013; Hecht et al. 2015; Jang & Hong 2012; Makris et al. 2007; Rottschy et al. 2012). Durch MACM konnten auch Verbindungen des Gebiets 6d3 mit Eckpunkten des dorsalen Stroms im SPL und IPS nachvollzogen werden. Zusammenfassend konnte für die neu gefundene Area 6d3 also eine Beteiligung bei Augenbewegungen, visueller Wahrnehmung von Bewegung, räumlicher Verarbeitung sowie Prozessen des Arbeitsgedächtnisses gezeigt werden. Area 6d3 stellt somit ein strukturelles Korrelat für die funktionellen Aktivierungen an dieser Lokalisation dar. Zudem konnten Verbindungen zu Eckpunkten des dorsalen visuellen Stroms, wie sie ebenfalls aus mehreren Studien bekannt sind (siehe oben), auch durch MACM reproduziert werden. Area 6d3 scheint daher das zytoarchitektonische Korrelat (zumindest eines Teils) des FEF zu sein.

Die Hypothese einer hierarchischen Ordnung innerhalb der Areale wird nicht nur durch Funktion und Konnektivität (siehe Abschnitt Konnektivität) unterstützt, sondern auch durch die Variabilität der Lokalisation: Es konnte gezeigt werden, dass primäre funktionelle Areale im Vergleich zu hierarchisch höheren Arealen konstanter platziert waren, d.h. dass sie eine geringere interindividuelle Lokalisationsvariabilität aufweisen (Fischl et al. 2008; Rademacher et al. 2001). Die Wahrscheinlichkeitskarten zeigen, dass die Lokalisationsvariabilität von Areal 6d1 über Areal 6d2 zu Areal 6d3 in beiden Hemisphären zunimmt, was deren hierarchische Ordnung in der MACM-Analyse und in der funktionellen Dekodierung widerspiegelt.

IV Konnektivität

Der menschliche PMd verfügt über ausgeprägte Verbindungen in andere Areale des Gehirns. So konnte gezeigt werden, dass **TMS** über dem linken PMd nicht nur innerhalb der Hemisphäre, sondern auch im rechtshemisphärischen primär- und prämotorischen Kortex eine Veränderung der Aktivität auslöst und daher eine Verbindung zwischen den Arealen bestehen muss (Bestmann et al. 2008). Inwiefern sich die Konnektivität der einzelnen PMd-Areale unterscheidet, wurde in der vorliegenden Studie mittels des MACM-Ansatzes untersucht. Hierbei zeigte sich für das Areal 6d1 ebenfalls ein Ko-Aktivierungsmuster (Abb. 23/24, Ergebnisse), das neben den ipsilateralen primär- und prämotorischen Kortextbereichen auch Entsprechungen auf der kontralateralen Seite umfasst.

Aus **Resting-State-Analysen** konnten Erkenntnisse über gemeinsam agierende Hirnareale erlangt werden. So zeigten entsprechende Untersuchungen verschiedener Kortextabschnitte gleichförmig fluktuierende Blutoxygenierungswerte im Ruhezustand unter anderem auch mit motorischen Arealen: Funktionelle Konnektivität durch *Resting-State*-Untersuchungen wurden beispielsweise zwischen der anterioren Insula und dem sensomotorischen Kortex (Cauda et al. 2011) sowie im anterioren Abschnitt des mittleren zingulären Cortex und dem PMd (Hoffstaedter et al. 2014) nachgewiesen. Umgekehrt zeigte die MACM-Analyse der vorliegenden Studie gemeinsame Ko-Aktivierungen aller PMd-Areale ebenfalls mit anterioren Bereichen der Insel und mit dem zingulärmotorischen Kortex. *Resting-State*-Untersuchungen können zudem funktionelle Netzwerke zu einem Aufgabenfeld beleuchten. Eine durch Meta-Analysen definierte Region im linken PMd konnte mit motorischem Lernen in Verbindung gebracht werden. Diese wurde als Startregion für eine Analyse der *Resting-State*-Konnektivität genutzt und enthüllte ein Netzwerk, das größere Cluster in frontalen und parietalen Regionen sowie kleinere Cluster in okzipitotemporalen Regionen, Teilen des Striatums und des Kleinhirns beinhaltete (Hardwick et al. 2015). Eine weitere Studie, deren Startregion ebenfalls mit dem motorischen Aspekt von Lernen assoziiert war, zeigte ein Ruhenetzwerk aus Kleinhirn, M1 und PMd (Vahdat et al. 2011). Im Vergleich dazu wurden in der vorliegenden MACM-Analyse Ko-Aktivierungen in ähnlichen Arealen nachgewiesen. Jedoch wurden weder in den gemeinsamen, noch in den spezifischen Ko-Aktivierungen Cluster im okzipitotemporalen Bereich gefunden. Eine mögliche Erklärung dieser Abweichung ist die Auswahl der sogenannten *Seedregion*, die nicht kongruent mit der zytoarchitektonischen Karte der vorliegenden Studie war. Zudem kann es durch Transformationen im Datenverarbeitungsprozess und durch die Nutzung von Schwerpunkten anstelle von gesamten Clustern als Basis für die Metaanalyse zu unterschiedlicher Gewichtung der

Ergebnisse kommen (Eickhoff et al. 2015; Eickhoff et al. 2009). Die Koordinaten der *Seedregion* der beschriebenen Studie liegen im Übergang zwischen Area 6d1 und 6d2. In der vorliegenden Metaanalyse zeigte die funktionelle Dekodierung motorisches Lernen in beiden bedingten Wahrscheinlichkeiten für die linken Areale 6d1 und 6d2 sowie bilateral für Area 6d3. Eine mögliche Erklärung wäre, dass motorisches Lernen generell einer Linkslateralisierung unterliegt. Area 6d3 könnte in diesem Kontext besonders in den visuellen Part involviert sein. Diese These wird durch Beobachtungen unterstützt, dass Teile des PMd, die im Bereich der Area 6d3 liegen, in Netzwerken zum Beobachten von Greifbewegungen und räumlicher Verarbeitung beteiligt sind (Molinari et al. 2013; Tanaka et al. 2005). Durch Resting-State konnte auch ein Antisakkaden-Netzwerk identifiziert werden: Neben einem Gebiet, das wie Area 6d3 auf dem posterioren SFS lag, waren auch der aMCC, der dIPFC, der IPL, der posteriore zinguläre Kortex jeweils bilateral und der rechte SFS Teil des Netzwerks (Cieslik et al. 2016). Ebenfalls auf dem posterioren SFS konnte eine Region zur Objektlokalisierung nachgewiesen werden (Rottschy et al. 2012). Mit diesem Bereich als *Seedregion* konnte ein entsprechendes *Resting-State*-Netzwerk nachgewiesen werden, das weiterhin je bilateral den SPL, den Präkuneus und den posterioren inferioren Parietalkortex beinhaltete (Rottschy et al. 2013). Die spezifische MACM-Analyse zeigte für die rechte und linke Area 6d3 ebenfalls bilaterale Ko-Aktivierungen auf dem SPL. Der Präkuneus wurde ipsilateral und der IPL bilateral als spezifische Ko-Aktivierung des linken Gebiets 6d3 nachgewiesen. Es sei angemerkt, dass es sich hier um die spezifischen Ko-Aktivierungen mit 6d3 handelt und damit nicht die gesamten Ko-Aktivierungsbereiche darstellt. Zusammengefasst weisen diese Ergebnisse deutlich auf die Beteiligung der Area 6d3 in visuellen Prozessen, Augenbewegungen und auf die Einbindung in den dorsalen visuellen Strom hin.

Im Gegensatz zur funktionellen Konnektivität stellt die **DWI- beziehungsweise die DTI-Traktographie** eine *in-vivo*-Abschätzung von struktureller Konnektivität dar (siehe A. III weitere Kartierungsverfahren). Untersuchungen des Prämotorikortex konnten unterschiedliche strukturelle Verbindungen des PMv und PMd feststellen. Der PMd zeigte dabei besonders strukturelle Konnektivität zu dIPFC, dem SPL und dem zingulären Kortex (Tomassini et al. 2007). Die Konnektivität mit dem Parietallappen scheint dabei zu großen Teilen durch Fasern des dorsalen und mittleren Anteils des Fasciculus longitudinalis superior (SLF I und II) gewährleistet zu sein. Diese Faszikel verbinden Areale, die unter anderem eine entscheidende Rolle bei Handlungsbeobachtungen und Werkzeuggebrauch spielen (Hecht et al. 2015; Jang & Hong 2012). Parallel dazu verläuft das okzipitofrontale Bündel, das ähnlich wie SLF I und II in der Verarbeitung visuell-räumlicher Prozesse beteiligt ist. Es verbindet dorsale und mediale Anteile des Okzipitallappens und mediale, dorsale und ventrale Anteile des Parietallappens mit medialen und dorsalen Abschnitten des prämotorischen und präfrontalen Kortex (Makris

et al. 2007). Funktionell konnte diese Verbindung in der vorliegenden Studie mittels MACM besonders für das Areal 6d3 gezeigt werden, was dessen Kandidatenanspruch für einen FEF-Teil unterstreicht.

Als weiteren Aspekt untersuchten van der Hoorn und Kollegen Unterschiede der Konnektivität des linken und rechten PMd mittels DWI-Traktographie. Dabei zeigte sich, dass der rechte PMd stärker mit parieto-okzipitalen Arealen verbunden war. Vom linken PMd hingegen konnten Faserverbindungen zum anterioren zingulären Kortex, zum Prä-SMA und zu rostralen Anteilen des Frontallappens nachgewiesen werden (van der Hoorn et al. 2014). Auch in der vorliegenden Studie konnten diese Unterschiede in der MACM-Analyse beobachtet werden. Diese zeigten sich besonders in den Arealen 6d2 und 6d3, was auf deren höhere hierarchische Stellung innerhalb des PMd hinweisen könnte. Areal 6d2 der linken Hemisphäre zeigte geringere Ko-Aktivierungen als Areal 6d2 der rechten Seite. Auf beiden Hemisphären befanden sich die Ko-Aktivierungen überwiegend in Arealen mit motorischer Prozessierung, beispielsweise im supplementärmotorischen und ventralen prämotorischen Kortex sowie dem motorischen Sprachzentrum. Besonders Area 6d3 stimmte größtenteils mit den oben beschriebenen Erkenntnissen überein: Ko-Aktivierungen mit dem linken Areal 6d3 waren verstärkt im rostralen Frontallappen zu erkennen, während Areal 6d3 der rechten Hemisphäre verstärkt mit parietookzipitalen Kortexabschnitten ko-aktiviert war. Diese unterschiedlichen Gewichtungen im Konnektivitätsmuster wurden in der oben genannten Studie als Spezialisierung im Sinne einer Lateralisierung von Aufgabenfeldern betrachtet, was wiederum eher in hierarchisch höheren Arealen vorkommt. So wurde der PMd der linken Seite verstärkt mit Präzisionsbewegungen und motorischer Intention in Verbindung gebracht, während der rechte PMd vermehrt Informationen des visuellen Systems verarbeitet (van der Hoorn et al. 2014). Besonders dieser letzte Aspekt, verbunden mit der Tatsache, dass derartige Unterschiede hauptsächlich in Area 6d3 nachvollzogen werden konnten, unterstützt die Hypothese, dass Area 6d3 einen Teil des frontalen Augenfeldes darstellt.

V Gegenüberstellung mit weiteren Kartierungsverfahren

Mit dem technischen Fortschritt der MRT-Bildgebung werden auch „in-vivo“- Parzellierungen des menschlichen Gehirns möglich. Basierend auf der *inversion recovery*-Methode konnten beispielsweise mehrere Areale des Frontallappens in Analogie zur Brodmannkarte nachvollzogen werden (Barazany & Assaf 2012). Die so ermittelte Area 6 zeigte in ihrer rostrokaudalen Ausprägung des dorsolateralen Bereichs ein recht kongruentes Bild zu den Arealen des PMd der gegenwärtigen Studie. Eine Abgrenzung des PMd vom restlichen prämotorischen Kortex oder eine weitere Unterteilung innerhalb des PMd konnte jedoch nicht vorgenommen und die rostrale Grenze zu BA 8 nicht signifikant nachgewiesen werden. Die geringere Auflösung ist weiterhin ein limitierender Faktor der MR-Kartierung des Gehirns und so werden nicht einzelne zelluläre Strukturen visualisiert, sondern ein Durchschnitt des physikalischen Verhaltens aller Zellen und extrazellulärer Matrix in einem Voxel, wie auch in einer vergleichenden Analyse gezeigt werden konnte: In Rattengehirnen, die nach der MRT-Auswertung auch histologisch aufbereitet wurden, zeigte sich zwar eine Verbindung zwischen kortikaler Zytoarchitektur und MR-Verhalten der Kortexabschnitte, jedoch auch, dass diese beiden Parameter nicht gleichzusetzen sind (Barazany & Assaf 2012). Die MRT-basierte Kartierung des menschlichen Gehirns stellt eine potente Anwendung im Bereich der in-vivo-Datenerhebung dar, kann kortikale Mikrostrukturen auf zellulärer Ebene jedoch zur Diskriminierung einzelner Hirnareale jedoch nicht darstellen (Amunts et al. 2013).

Ebenso basierend auf MRT-Bildgebung kann der Kortex anhand des Myelingehalts in verschiedene Bereiche gegliedert werden. Im motorischen Kortex zeigte sich dabei eine Abnahme des Myelingehalts vom primären hin zu höheren motorischen Arealen (Rowley et al. 2015). Diese Abnahme konnte auch innerhalb des PMd von kaudal nach rostral detektiert werden, was sich mit der vorliegenden zytoarchitektonischen Unterteilung deckt. Besonders im primär- und prämotorischen Bereich unterliegen die Fasern einer sehr ausgeprägten Myelinisierung und verlaufen im Übergang zwischen weißer und grauer Substanz stark radiär. Darum ist eine Abgrenzung des Kortex zur weißen Substanz in diesem Bereich mit MRT-Bildgebung nur bedingt möglich (Glasser & Van Essen 2011; Rowley et al. 2015).

Die metaanalytische Einteilung des rechten PMd mittels *Resting-State*, MACM und probabilistischer Traktographie basierend auf DWI-Daten als multimodale konnektivitätsbasierte Parzellierung (CBP) zeigte die stabilste Lösung bei fünf Clustern (Abb 2A, Einleitung) (Genon et al. 2016). Der untersuchte Bereich reichte jedoch weiter nach ventral, als in der vorliegenden Studie, weshalb das ventrale Cluster zytoarchitektonisch bereits zum PMv gezählt werden muss. Grundlegend weisen die vorliegende Studie und die

CBP-Studie Ähnlichkeiten auf. Area 6d3 wurde in der beschriebenen Studie jedoch noch einmal rostrokaudal unterteilt, was zytoarchitektonisch nicht nachvollzogen werden kann. Die beiden Areale, die den SFS beinhalten, haben insgesamt eine größere Ausdehnung als Area 6d3. Area 6d2 ist beinahe deckungsgleich mit dem dorsoventralen Cluster der CBP. Area 6d1 ist in der dorsoventralen Ausdehnung breiter als das kaudale Cluster der beschriebenen Studie.

Mit einer multimodalen Herangehensweise konnten auch Glasser und Kollegen eine Parzellierung des Gehirns zeigen, die 180 Areale beinhaltet (Glasser et al. 2016). Als Grundlage dienten MRT-Bildserien verschiedener Sequenzen. Bewertet wurde die Anatomie anhand von Myelinanteil und kortikaler Dicke, die Funktion anhand eines Sets aus fMRT-Studien und die funktionelle Konnektivität durch *Resting-State*-Untersuchungen sowie durch topographische Organisation. Auch hier konnte eine Dreiteilung im Bereich des PMd mit einem kaudalen und zwei rostralen Arealen gezeigt werden, die der hier vorgestellten ähnlich ist.

Funktionelle Konnektivität durch *Resting-State* kann ebenso genutzt werden das Gehirn zu parzellieren. Ein derartiger Ansatz wurde beispielsweise von Yeo et al. verfolgt: Basierend auf gemeinsamen BOLD-Signalen wurde der Kortex anhand einer Testgruppe in eine unterschiedliche Anzahl von Netzwerken aufgeteilt. Anschließend wurden diese Netzwerke in einer Replikationsgruppe untersucht und korreliert. Relativ stabile Lösungen ergaben sich bei 7 und bei 17 Netzwerken. In der 7-Netzwerk-Parzellierung wird der okzipitale Teil des PMd einem großen somatomotorischen Areal zugeschrieben. Rostral befinden sich Teile des dorsalen Aufmerksamkeits- und des frontoparietalen Netzwerks. In der 17-Netzwerk-Parzellierung zeigte sich zusätzlich eine Unterteilung des somatomotorischen Clusters in einen ventralen und einen dorsalen Anteil (Yeo et al. 2011). Diese Netzwerke wurden im *Resting-State* auch auf das Cerebellum angewendet und enthüllten eine Einteilung die bezüglich der Proportionen in etwa der des Großhirns entsprach. Somatomotorische Cluster waren vornehmlich in den Lobuli IV,V, VI und VIIIB lokalisiert (Buckner et al. 2011). In der funktionellen Konnektivitätsuntersuchung der vorliegenden Metaanalyse zeigten sich Ko-Aktivierungen vornehmlich in den Lobuli V und VI. Es ist zu bedenken, dass Buckner und Kollegen das gesamte somatomotorische Netzwerk betrachteten, während die vorliegende Studie ausschließlich Verbindungen des PMd untersucht, sodass erwartungsgemäß nur ein Teilbereich des somatomotorischen Netzwerkes mit dem PMd in Verbindung steht.

Auch Power und Kollegen konnten eine funktionelle Zuordnung zu 3 Netzwerken im Bereich des PMd zeigen: Auch hier war der okzipitale Teil dem sensomotorischen System, rostrale Teile dem dorsalen Aufmerksamkeitsnetzwerk und dem fronto-parietalen Netzwerk zugeordnet. Die ventrodorsale Aufgliederung des sensomotorischen Netzwerkes zeigte sich nur bei moderaten Schwellwerten der Clusteranzahl (Power et al. 2011), ähnelte dann aber der

Unterteilung von Yeo und Kollegen. Diese Aufteilung konnte im prämotorischen Bereich in der vorliegenden Studie auch zytoarchitektonisch nachvollzogen werden. Auch die Dreiteilung des PMd aus funktionellen Aspekten deckt sich mit den Ergebnissen der Zytoarchitektonik. In der aktuellen MACM-Analyse konnte des Weiteren ein enger Bezug von Area 6d1 zum somatomotorischen System, von Area 6d2 sowohl zum motorischen System, als auch zum dorsalen Aufmerksamkeitsnetzwerk und von Area 6d3 zum dorsalen Aufmerksamkeitsnetzwerk und zum frontoparietalen Netzwerk nachgewiesen werden.

Mittels DWI-Traktographie wurde der *Brainnetome*-Atlas erstellt (www.atlas.brainnetome.org), der das Gehirn aufgrund seiner Faserverbindungen in 210 kortikale und 36 subkortikale Areale unterteilt (Fan et al. 2016). Hierbei konnte auch ein dorsaler Abschnitt der BA 6 abgegrenzt und weiter in einen kaudalen (6cdl) und einen rostralen (6dl) Anteil untergliedert werden (Siehe Abb.19 A/B). Eine Unterteilung des rostralen Abschnittes, wie er zytoarchitektonisch nachgewiesen werden konnte, wurde nicht gefunden. Hierbei muss betont werden, dass zum einen Zytoarchitektur des Kortex den großen Faserverbindungen der weißen Substanz gegenübersteht, zum anderen die DWI-Traktographie nur eine Schätzung der axonalen Faserverbindungen mit weit geringerer Auflösung als die der Mikroskopie darstellt und daher mit entsprechenden Limitierungen dieser Methode einhergeht (Fan et al. 2016; Chung et al. 2011; Mukherjee et al. 2008; Jbabdi et al. 2015; Jbabdi et al. 2012; Jbabdi et al. 2013; Johansen-Berg 2013).

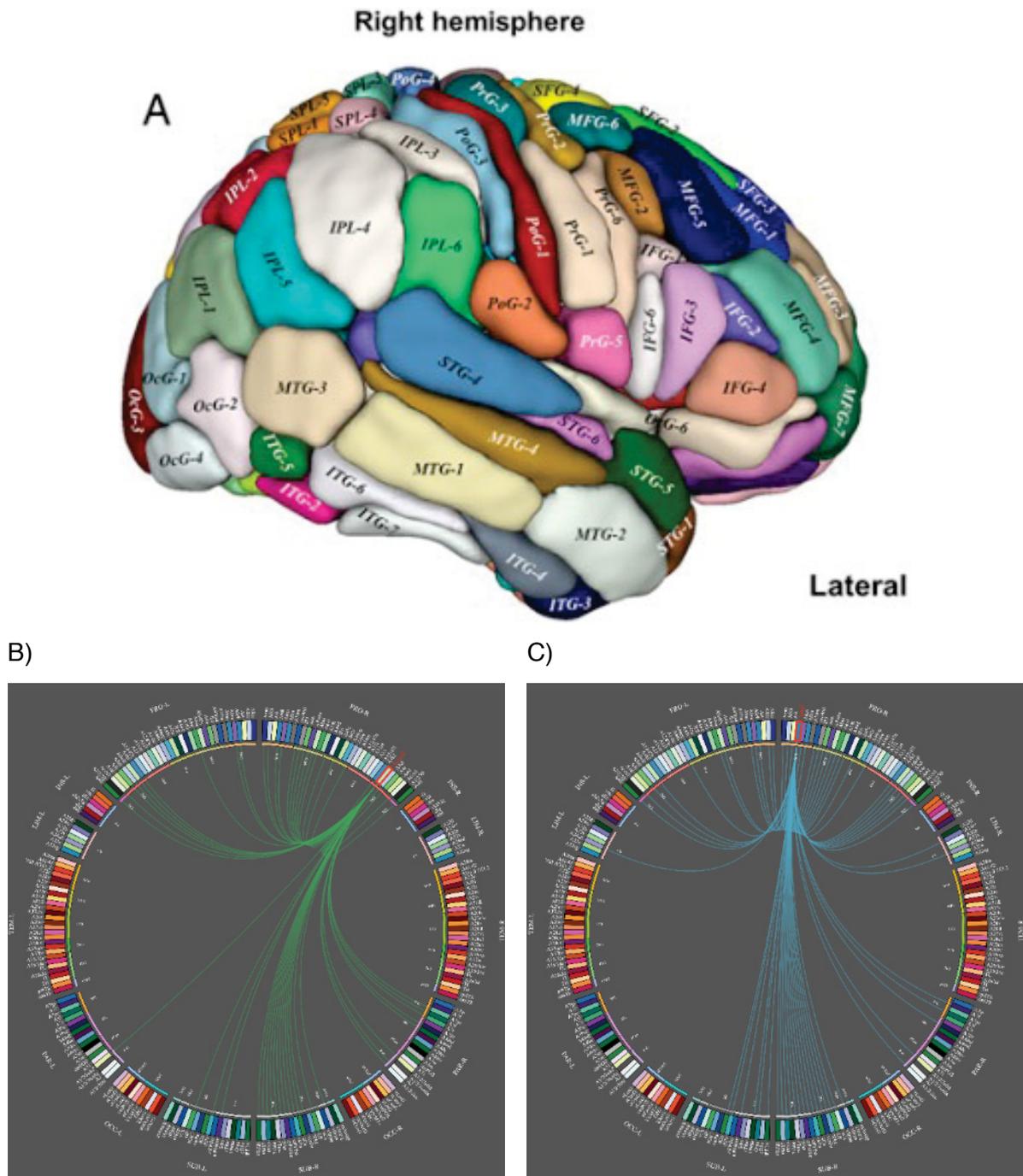


Abb. 29: A) Human connectome atlas. B/C) Konnektogramm der Areale B) 6cdl und C) 6dl. (Fan et al. 2016)

VI Methodische Limitationen

Aufgrund von zeitkonsumierenden Arbeitsschritten sind zytoarchitektonische Untersuchungen des Gehirns nur auf eine relativ geringe Anzahl an Gehirnen beschränkt (Brodmann 1909; Vogt & Vogt 1919; Sarkissov, S.A., Filimonoff, I.N., Kononowa, E.P., Preobraschenskaja, I.S., Kukuev 1955; von Economo & Koskinas 1925; Luppino et al. 2003; Matelli et al. 1985). Im vorliegenden Experiment wurde die oft vernachlässigte interindividuelle Variabilität durch eine verhältnismäßig große zytoarchitektonische Stichprobe berücksichtigt. Die Anzahl von 10 untersuchten Gehirnen kann eine gute Abschätzung dieser Variabilität geben und somit sind die Wahrscheinlichkeitskarten stabil. Sie können damit auf anderen bildgebenden Studien übertragen werden. Zur Untersuchung von Lateralisierung oder geschlechtsspezifischen Unterschieden hingegen ist die Stichprobe von 10 Gehirnen jedoch häufig nicht geeignet. Solche Effekte können in populationsbasierten Studienkohorten wie der *1000BRAINS*-Studie (Caspers et al. 2014), der *Nationale Kohorte* (Bamberg et al. 2015) oder der *UK Biobank* (Matthews & Sudlow 2015; Sudlow et al. 2015) nachgewiesen werden. Die Auflösung dieser auf MRT-basierenden Gehirnmodellen ist jedoch weit von der zellulären Ebene entfernt. Daher kann besonders die gemeinsame Betrachtung beider Studientypen zu neuen Erkenntnissen zur strukturell-funktionellen Organisation des PMd führen.

Bei den Körperspendern, deren Gehirne in der vorliegenden Studie genutzt wurden, waren keine neurologischen oder psychiatrischen Vorerkrankungen bekannt. Es handelte sich jedoch vorwiegend um ältere Erwachsene, deren Gehirne altersbedingte Veränderungen aufweisen können und damit einer Präselektion unterliegen. Diese Studie hat jedoch das Ziel, die Gliederung der Hirnrinde im Bereich des PMd zu untersuchen, die weitgehend unabhängig von Alterungsprozessen ist.

Die Metaanalyse stützt sich auf Daten vorheriger Studien und ist damit von deren Qualität abhängig. Zudem müssen diese Daten übermittelt und kategorisiert werden. Die BrainMap-Datenbank benutzt dazu meist die Schwerpunkte der Aktivierungsgebiete. Um lokalen Zuordnungsungenauigkeiten entgegenzuwirken, findet der überarbeitete ALE-Ansatz Anwendung, der diese Schwerpunkte mit Unsicherheiten modelliert (Laird 2009; Angela R. Laird et al. 2005; Eickhoff et al. 2009; Eickhoff et al. 2012). Die Nutzung der Schwerpunkte ist der derzeit praktikabelste Ansatz, auch wenn eine Verwendung der originalen Z-Statistik-Karten wünschenswert wäre, um die gesamte Varianz in den Daten der funktionellen Studien zu nutzen. Zur Qualitätssicherung werden dabei mehrere Kontrollen vorgenommen und nur qualitativ hochwertige Studien werden in die Metaanalysen integriert. Die Kategorisierung der

Studien wird von Experten vorgenommen (A R Laird et al. 2005). Durch diese Vorgehensweisen kann höchstmögliche Qualität gesichert werden.

VII Ausblick

Diese Studie liefert zum ersten Mal eine zytoarchitektonische und damit mikroanatomische Unterteilung des menschlichen PMd in Form von Wahrscheinlichkeitskarten. Diese Karten stellen die Grundlage für eine Vielzahl möglicher weiterführender Studien zu Struktur-Funktions-Beziehungen des PMd dar.

Sie können beispielsweise als *Seed-Region* für Traktographien oder *Resting-State-Analysen* genutzt werden, um die Einbindung des PMd und auch die differenzierten Konnektivitäten seiner einzelnen Areale zu anderen Hirnregionen und Netzwerken weiter zu untersuchen. Mit den Hinweisen der funktionellen Beteiligung der PMd-Areale können funktionelle Studien gezielter nach den unterschiedlichen Aufgabenbereichen der einzelnen PMd-Areale forschen. Zudem können in funktionellen Studien wie fMRT und PET-Studien die Ergebnisse nun genauer lokalisiert und beschrieben werden, um ein präzises strukturelles Korrelat funktioneller Ergebnisse im Bereich des PMd zu ermöglichen. Hierzu dient auch die *Anatomy Toolbox* (Eickhoff et al. 2005). Die Karten dieser Studie werden der wissenschaftlichen Öffentlichkeit über *JuBrain* und die *Anatomy Toolbox* frei zugänglich gemacht (www.fz-juelich.de).

Im Laufe des Alters verändern sich strukturelle und funktionelle Aspekte des menschlichen Gehirns. Dabei sind verschiedene Areale unterschiedlich stark betroffen. Bei älteren Erwachsenen kann beispielsweise durch Kompensationsmechanismen wie Aktivierung von Ausweicharealen oder Konnektivitätsveränderungen dem Funktionsverlust durch Neurodegeneration entgegengewirkt werden (Jockwitz et al. 2017; Storsve et al. 2014; Hogstrom et al. 2013; Fujiyama et al. 2016; Sexton et al. 2014). Untersuchungen zu strukturellen und funktionellen Veränderungen in den Arealen des PMd im Verhältnis zu Alter sowie kognitiver und motorischer Leistung werden weiteren Aufschluss über diese Region und deren Diversität bringen. Auch krankheitsbezogene Untersuchungen können divergente Veränderungen der Konnektivität und Struktur in diesem Bereich zeigen, beispielsweise bei neurodegenerativen Erkrankungen wie Parkinson, aber auch nach Extremitätenamputation (Vervoort et al. 2016; Jiang et al. 2015; Mole et al. 2016). Inwieweit unterschiedliche Teilbereiche des PMd betroffen sind, ist jedoch bislang unklar.

Die Informationstechnik hat in den letzten Jahren große Fortschritte bei *Deep-Learning*-Ansätzen gemacht (Deng & Yu 2013). Dabei ermöglichen Programme ein selbstständiges Erlernen von Mustererkennung, wenn passende Vorgaben zur Verfügung gestellt werden. Die vorliegende Arbeit liefert dafür Beispielmuster, die mit geeigneten *Deep-Learning*-Verfahren auf weitere Hirnschnitte angewandt werden könnten. Durch den reduzierten Zeitaufwand pro

untersuchtem Gehirn bei dieser Methode könnte eine größere Stichprobe auch auf mikroanatomischer Ebene untersucht werden.

Literaturverzeichnis:

- Abe, M. & Hanakawa, T., 2009. Functional coupling underlying motor and cognitive functions of the dorsal premotor cortex. *Behavioural Brain Research*, 198(1), pp.13–23.
- Abou Elseoud, A. et al., 2011. Group-ICA Model Order Highlights Patterns of Functional Brain Connectivity. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 5(June), p.37.
- Amiez, C. & Petrides, M., 2009. Anatomical organization of the eye fields in the human and non-human primate frontal cortex. *Progress in Neurobiology*, 89(2), pp.220–230.
- Amunts, K., Weiss, P.H., et al., 2004. Analysis of neural mechanisms underlying verbal fluency in cytoarchitecturally defined stereotaxic space - The roles of Brodmann areas 44 and 45. *NeuroImage*, 22(1), pp.42–56.
- Amunts, K. et al., 2013. BigBrain: An Ultrahigh-Resolution 3D Human Brain Model. *Science*, 340(6139), pp.1472–1475.
- Amunts, K. et al., 1999. Broca's Region Revisited: Cytoarchitecture and Intersubject Variability. *The Journal of Comparative Neurology*, 412, pp.319–341.
- Amunts, K. et al., 2005. Cytoarchitectonic mapping of the human amygdala, hippocampal region and entorhinal cortex: Intersubject variability and probability maps. *Anatomy and Embryology*, 210(5–6), pp.343–352.
- Amunts, K., Schleicher, A. & Zilles, K., 2007. Cytoarchitecture of the cerebral cortex-More than localization. *NeuroImage*, 37(4), pp.1061–1065.
- Amunts, K., Schleicher, A. & Zilles, K., 2004. Outstanding language competence and cytoarchitecture in Broca's speech region. *Brain and Language*, 89(2), pp.346–353.
- Amunts, K. & Zilles, K., 2015. Architectonic Mapping of the Human Brain beyond Brodmann. *Neuron*, 88(6), pp.1086–1107.
- Axer, H. et al., 2011. Microstructural analysis of human white matter architecture using polarized light imaging: views from neuroanatomy. *Frontiers in Neuroinformatics*, 5(November), p.28.
- Axer, H. et al., 2001. Quantitative estimation of 3-D fiber course in gross histological sections of the human brain using polarized light. *Journal of Neuroscience Methods*, 105(2), pp.121–131.

- Axer, M., Amunts, K., et al., 2011. A novel approach to the human connectome: Ultra-high resolution mapping of fiber tracts in the brain. *NeuroImage*, 54(2), pp.1091–1101.
- Axer, M. et al., 2016. Estimating Fiber Orientation Distribution Functions in 3D-Polarized Light Imaging. *Frontiers in Neuroanatomy*, 10(April), p.40.
- Axer, M., Grässel, D., et al., 2011. High-resolution fiber tract reconstruction in the human brain by means of three-dimensional polarized light imaging. *Frontiers in Neuroinformatics*, 5(December), p.34.
- Bailey, P. & von Bonin, G., 1951. The Isocortex of Man. *University of Illinois Press, Urbana, Illinois*.
- Bamberg, F. et al., 2015. Whole-Body MR Imaging in the German National Cohort: Rationale, Design, and Technical Background. *Radiology*, 277(1), pp.206–220.
- Barazany, D. & Assaf, Y., 2012. Visualization of cortical lamination patterns with magnetic resonance imaging. *Cerebral Cortex*, 22(9), pp.2016–2023.
- Bestmann, S. et al., 2008. Dorsal premotor cortex exerts state-dependent causal influences on activity in contralateral primary motor and dorsal premotor cortex. *Cerebral Cortex*, 18(6), pp.1281–1291.
- Bestmann, S. & Duque, J., 2015. Transcranial Magnetic Stimulation: Decomposing the Processes Underlying Action Preparation. *The Neuroscientist*.
- Bludau, S. et al., 2014. Cytoarchitecture, probability maps and functions of the human frontal pole. *NeuroImage*, 93, pp.260–275.
- Bok, S.T., 1959. *Histonomy of the Cerebral Cortex*, Elsevier Publishing Company.
- Brodmann, K., 1909. *Vergleichende Lokalisationlehre der Großhirnrinde*, Barth, Leipzig.
- Buckner, R.L. et al., 2011. The organization of the human cerebellum estimated by intrinsic functional connectivity. *Journal of Neurophysiology*, 106(5), pp.2322–2345.
- Cameron, I.G.M., Riddle, J.M. & D’Esposito, M., 2015. Dissociable Roles of Dorsolateral Prefrontal Cortex and Frontal Eye Fields During Saccadic Eye Movements. *Frontiers in Human Neuroscience*, 9(November), p.613.
- Campbell, A.W., 1905. *Histological Studies on the Localization of Cerebral Function*. *University Press, Cambridge*.
- Caspers, S. et al., 2014. Studying variability in human brain aging in a population-based

- German cohort-rationale and design of 1000BRAINS. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6(JUL), pp.1–14.
- Caspers, S. et al., 2015. Target sites for transcallosal fibers in human visual cortex - A combined diffusion and polarized light imaging study. *Cortex*, 72, pp.40–53.
- Cauda, F. et al., 2011. Functional connectivity of the insula in the resting brain. *NeuroImage*, 55(1), pp.8–23.
- Chen, J.L., Penhune, V.B. & Zatorre, R.J., 2009. The role of auditory and premotor cortex in sensorimotor transformations. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1169, pp.15–34.
- Chouinard, P.A. & Paus, T., 2006. The primary motor and premotor areas of the human cerebral cortex. *The Neuroscientist*, 12(2), pp.143–152.
- Chung, H.W., Chou, M.C. & Chen, C.Y., 2011. Principles and limitations of computational algorithms in clinical diffusion tensor MR tractography. *American Journal of Neuroradiology*, 32(1), pp.3–13.
- Cieslik, E.C. et al., 2016. Different involvement of subregions within dorsal premotor and medial frontal cortex for pro- and antisaccades. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 68, pp.256–269.
- Cieslik, E.C. et al., 2013. Is there one DLPFC in cognitive action control? Evidence for heterogeneity from Co-activation-based parcellation. *Cerebral Cortex*, 23(11), pp.2677–2689.
- Cisek, P. & Pastor-Bernier, A., 2014. On the challenges and mechanisms of embodied decisions. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences*, 369(1655), p.20130479.
- Collins, D.L. et al., 1994. Automatic 3D intersubject Registration fo MR Volumetric Data in Standardized Talairach Space. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 18(2), pp.192–205.
- Davare, M. et al., 2015. Dissociable contribution of the parietal and frontal cortex to coding movement direction and amplitude. *Frontiers in Human Neuroscience*, 9(May), pp.1–12.
- Deng, L. & Yu, D., 2013. Deep Learning: Methods and Applications. *Foundations and Trends in Signal Processing*, 7(3–4), pp.197--387.
- von Economo, K. & Koskinas, G., 1925. *Die Cytoarchitektonik der Hirnrinde des erwachsenen*

Menschen,

- Eickhoff, S. et al., 2009. Coordinate-based ALE meta-analysis of neuroimaging data: a random-effects approach based on empirical estimates of spatial uncertainty. *Human Brain Mapping*, 30(9), pp.2907–2926.
- Eickhoff, S.B. et al., 2005. A new SPM toolbox for combining probabilistic cytoarchitectonic maps and functional imaging data. *NeuroImage*, 25(4), pp.1325–1335.
- Eickhoff, S.B. et al., 2012. Activation likelihood estimation meta-analysis revisited. *NeuroImage*, 59(3), pp.2349–2361.
- Eickhoff, S.B. et al., 2011. Co-activation patterns distinguish cortical modules, their connectivity and functional differentiation. *NeuroImage*, 57(3), pp.938–949.
- Eickhoff, S.B. et al., 2015. Connectivity-based parcellation: Critique and implications. *Human Brain Mapping*, 4792, pp.4771–4792.
- Ettinger, U. et al., 2008. Decomposing the neural correlates of antisaccade eye movements using event-related fmri. *Cerebral Cortex*, 18(5), pp.1148–1159.
- Evans, A.C. et al., 2012. Brain templates and atlases. *NeuroImage*, 62(2), pp.911–922.
- Fan, L. et al., 2016. The Human Brainnetome Atlas: A New Brain Atlas Based on Connectional Architecture. *Cerebral Cortex*, p.bhw157.
- Fischl, B. et al., 2008. Cortical folding patterns and predicting cytoarchitecture. *Cerebral Cortex*, 18(8), pp.1973–1980.
- Fox, P.T. & Lancaster, J.L., 2002. Mapping context and content: the BrainMap model. *Nature reviews. Neuroscience*, 3(4), pp.319–321.
- Fujiyama, H. et al., 2016. Age-Related Changes in Frontal Network Structural and Functional Connectivity in Relation to Bimanual Movement Control. *Journal of Neuroscience*, 36(6), pp.1808–1822.
- Genon, S. et al., 2016. The Right Dorsal Premotor Mosaic: Organization, Functions, and Connectivity. *Cerebral Cortex*, 6(Wise 1985), pp.1–16.
- Geyer, S. et al., 2000. Functional neuroanatomy of the primate isocortical motor system. *Anatomy and Embryology*, 202(6), pp.443–474.
- Geyer, S. et al., 1998. Receptor autoradiographic mapping of the mesial motor and premotor cortex of the macaque monkey. *Journal of Comparative Neurology*, 397(2), pp.231–250.

- Geyer, S. et al., 1996. Two different areas within the primary motor cortex of man. *Nature*, 382, pp.805–807.
- Glasser, M.F. et al., 2016. A multi-modal parcellation of human cerebral cortex. *Nature*, 536(7615), pp.171–8.
- Glasser, M.F. & Van Essen, D.C., 2011. 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*, 31(32), pp.11597–616.
- Grefkes, C. & Fink, G.R., 2005. The functional organization of the intraparietal sulcus in humans and monkeys. *Journal of Anatomy*, 207(1), pp.3–17.
- Grignon, B. et al., 2012. Recent advances in medical imaging: Anatomical and clinical applications. *Surgical and Radiologic Anatomy*, 34(8), pp.675–686.
- Hardwick, R.M. et al., 2015. Multimodal connectivity of motor learning-related dorsal premotor cortex. *NeuroImage*, 123, pp.114–128.
- Hecht, E.E. et al., 2015. Virtual dissection and comparative connectivity of the superior longitudinal fasciculus in chimpanzees and humans. *NeuroImage*, 108, pp.124–137.
- Hoffstaedter, F. et al., 2014. The role of anterior midcingulate cortex in cognitive motor control: Evidence from functional connectivity analyses. *Human Brain Mapping*, 35(6), pp.2741–2753.
- Hogstrom, L.J. et al., 2013. The structure of the cerebral cortex across adult life: age-related patterns of surface area, thickness, and gyrification. *Cerebral Cortex*, 23(11), pp.2521–30.
- Hömke, L., 2006. A multigrid method for anisotropic PDEs in elastic image registration. *Numerical Linear Algebra with Applications*, 13(2–3), pp.215–229.
- van der Hoorn, A., Potgieser, A.R.E. & de Jong, B.M., 2014. Transcallosal connection patterns of opposite dorsal premotor regions support a lateralized specialization for action and perception. *European Journal of Neuroscience*, 40(6), pp.2980–2986.
- Jang, S.H. & Hong, J.H., 2012. The anatomical characteristics of superior longitudinal fasciculus I in human brain: Diffusion tensor tractography study. *Neuroscience Letters*, 506(1), pp.146–148.
- Jbabdi, S. et al., 2015. Measuring macroscopic brain connections in vivo. *Nature Neuroscience*, 18(11), pp.1546–1555.

- Jbabdi, S. et al., 2012. Model-based analysis of multishell diffusion MR data for tractography: How to get over fitting problems. *Magnetic Resonance in Medicine*, 68(6), pp.1846–1855.
- Jbabdi, S., Sotiropoulos, S.N. & Behrens, T.E., 2013. The topographic connectome. *Current Opinion in Neurobiology*, 23(2), pp.207–215.
- Jiang, G. et al., 2015. The Plasticity of Brain Gray Matter and White Matter following Lower Limb Amputation. *Neural Plasticity*, 2015.
- Jockwitz, C. et al., 2017. Age- and function-related regional changes in cortical folding of the default mode network in older adults. *Brain Structure and Function*, 222(1), pp.83–99.
- Johansen-Berg, H., 2013. Human connectomics - What will the future demand? *NeuroImage*, 80, pp.541–544.
- Jones, S.E., Buchbinder, B.R. & Aharon, I., 2000. Three-Dimensional Mapping of Cortical Thickness Using Laplace ' s Equation. *Methods*, 32, pp.12–32.
- Laird, A.R. et al., 2005. ALE meta-analysis: Controlling the false discovery rate and performing statistical contrasts. *Human Brain Mapping*, 25(1), pp.155–164.
- Laird, A.R., 2009. ALE meta-analysis workflows via the BrainMap database: Progress towards a probabilistic functional brain atlas. *Frontiers in Neuroinformatics*, 3(July), pp.1–11.
- Laird, A.R. et al., 2013. Networks of task co-activations. *NeuroImage*, 80, pp.505–514.
- Laird, A.R., Lancaster, J.L. & Fox, P.T., 2005. BrainMap: the social evolution of a human brain mapping database. *Neuroinformatics*, 3(1), pp.65–78.
- Lorenz, S. et al., 2015. Two New Cytoarchitectonic Areas on the Human Mid-Fusiform Gyrus. *Cerebral Cortex*, p.bhv225.
- Luppino, G. et al., 2003. Prefrontal and agranular cingulate projections to the dorsal premotor areas F2 and F7 in the macaque monkey. *European Journal of Neuroscience*, 17(3), pp.559–578.
- Luppino, G., Matelli, M. & Rizzolatti, G., 1990. Cortico-cortical connections of two electrophysiologically identified arm representations in the mesial agranular frontal cortex. *Experimental Brain Research*, 82(1), pp.214–218.
- Makris, N. et al., 2007. The occipitofrontal fascicle in humans: A quantitative, in vivo, DT-MRI study. *NeuroImage*, 37, pp.1100–1111.
- Matelli, M., Luppino, G. & Rizzolatti, G., 1991. Architecture of superior and mesial area 6 and

- the adjacent cingulate cortex in the macaque monkey. *The Journal of comparative neurology*, 311(4), pp.445–462.
- Matelli, M., Luppino, G. & Rizzolatti, G., 1985. Patterns of cytochrome oxidase activity in the frontal agranular cortex of the macaque monkey. *Behavioural Brain Research*, 18(2), pp.125–136.
- Matthews, P.M. & Sudlow, C., 2015. The UK Biobank. *Brain*, 138(12), pp.3463–3465.
- Merker, B., 1983. Silver staining of cell bodies by means of physical development. *Journal of Neuroscience Methods*, 9(3), pp.235–241.
- Mole, J.P. et al., 2016. Increased fractional anisotropy in the motor tracts of Parkinson's disease suggests compensatory neuroplasticity or selective neurodegeneration. *European Radiology*, 26(10), pp.3327–35.
- Molinari, E. et al., 2013. Human parietofrontal networks related to action observation detected at rest. *Cerebral Cortex*, 23(1), pp.178–186.
- Mukherjee, P. et al., 2008. Diffusion tensor MR imaging and fiber tractography: Theoretic underpinnings. *American Journal of Neuroradiology*, 29(4), pp.632–641.
- Nakayama, Y., Yamagata, T. & Hoshi, E., 2016. Rostrocaudal functional gradient among the pre-dorsal premotor cortex, dorsal premotor cortex, and primary motor cortex in goal-directed motor behavior. *European Journal of Neuroscience*, 43(12), pp.1569–89.
- Picard, N. & Strick, P.L., 2001. Imaging the premotor areas. *Current Opinion in Neurobiology*, 11(6), pp.663–672.
- Power, J.D. et al., 2011. Functional Network Organization of the Human Brain. *Neuron*, 72(4), pp.665–678.
- Preuss, T.M., Stepniewska, I. & Kaas, J.H., 1996. Movement representation in the dorsal and ventral premotor areas of owl monkeys: a microstimulation study. *Journal of Comp Neurology*, 371, pp.649–676.
- Rademacher, J. et al., 2001. Variability and asymmetry in the human precentral motor system. A cytoarchitectonic and myeloarchitectonic brain mapping study. *Brain: A Journal of Neurology*, 124(Pt 11), pp.2232–2258.
- Raffin, E. & Dyrby, T.B., 2013. Diagnostic approach to functional recovery: Diffusion-weighted imaging and tractography. *Frontiers of Neurology and Neuroscience*, 32, pp.26–35.
- Raos, V., 2005. Functional Properties of Grasping-Related Neurons in the Ventral Premotor

- Area F2 of the Macaque Monkey. *Journal of Neurophysiology*, 95(2), pp.709–729.
- Raos, V. et al., 2003. Somatotopic organization of the lateral part of area F2 (dorsal premotor cortex) of the macaque monkey. *Journal of Neurophysiology*, 89(3), pp.1503–18.
- Rizzolatti, G., Luppino, G. & Matelli, M., 1998. The organization of the cortical motor system: New concepts. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 106(4), pp.283–296.
- Rottschy, C. et al., 2013. Differentiated parietal connectivity of frontal regions for “what” and “where” memory. *Brain Structure and Function*, 218(6), pp.1551–1567.
- Rottschy, C. et al., 2012. Modelling neural correlates of working memory: A coordinate-based meta-analysis. *NeuroImage*, 60(1), pp.830–846.
- Rowley, C.D. et al., 2015. Assessing intracortical myelin in the living human brain using myelinated cortical thickness. *Frontiers in Neuroscience*, 9(OCT), pp.1–14.
- Sarkissov, S.A., Filimonoff, I.N., Kononowa, E.P., Preobraschenskaja, I.S., Kukuiew, L.A., 1955. *Atlas of the Cytoarchitectonics of the Human Cerebral Cortex [in russisch]*, Medgiz, Moskau.
- Schleicher, A. et al., 1999. Observer-independent method for microstructural parcellation of cerebral cortex: A quantitative approach to cytoarchitectonics. *NeuroImage*, 9(1), pp.165–77.
- Schleicher, A. et al., 2009. Quantitative architectural analysis: A new approach to cortical mapping. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 39(11), pp.1568–1581.
- Schleicher, A. et al., 2005. Quantitative architectural analysis: A new approach to cortical mapping. *Anatomy and Embryology*, 210, pp.373–386.
- Schmitt, O. & Böhme, M., 2002. A Robust Transcortical Profile Scanner for Generating 2-D Traverses in Histological Sections of Richly Curved Cortical Courses. *NeuroImage*, 16, pp.1103–1119.
- Sexton, C.E. et al., 2014. Accelerated Changes in White Matter Microstructure During Ageing: A Longitudinal Diffusion Tensor Imaging Study. *Journal of Neuroscience*, 34(46), pp.15425–15436.
- Smith, G.E., 1907. A New Topographical Survey of the Human Cerebral Cortex, being an Account of the Distribution of the Anatomically Distinct Cortical Areas and their Relationship to the Cerebral Sulci. *Journal of Anatomy and Physiology*, 41(Pt 4), pp.237–

- Storsve, A.B. et al., 2014. Differential Longitudinal Changes in Cortical Thickness, Surface Area and Volume across the Adult Life Span: Regions of Accelerating and Decelerating Change. *Journal of Neuroscience*, 34(25), pp.8488–8498.
- Sudlow, C. et al., 2015. UK Biobank: An Open Access Resource for Identifying the Causes of a Wide Range of Complex Diseases of Middle and Old Age. *PLOS Medicine*, 12(3), pp.1–10.
- Takahara, D. et al., 2012. Multisynaptic projections from the ventrolateral prefrontal cortex to the dorsal premotor cortex in macaques - anatomical substrate for conditional visuomotor behavior. *European Journal of Neuroscience*, 36(10), pp.3365–3375.
- Talairach, J. & Tournoux, P., 1988. *Co-planar stereotaxic atlas of the human brain*, Stuttgart: Thieme.
- Tanaka, S., Honda, M. & Sadao, N., 2005. Modality-Specific Cognitive Function of Medial and Lateral Human Brodmann Area 6. *Journal of Neuroscience*, 25(2), pp.496–501.
- Tomassini, V. et al., 2007. Diffusion-Weighted Imaging Tractography-Based Parcellation of the Human Lateral Premotor Cortex Identifies Dorsal and Ventral Subregions with Anatomical and Functional Specializations. , 27(38), pp.10259–10269.
- Turkeltaub, P.E. et al., 2002. Meta-analysis of the functional neuroanatomy of single-word reading: method and validation. *NeuroImage*, 16(3 Pt 1), pp.765–780.
- Turkeltaub, P.E. et al., 2012. Minimizing Within-Experiment and Within-Group Effects in Activation Likelihood Estimation Meta-Analyses. *Human Brain Mapping*, 33(1), pp.1–13.
- Uludag, K., Uğurbil, K. & Berliner, L., 2015. fMRI: From Nuclear Spins to Brain Function. In New York: Springer.
- Vahdat, S. et al., 2011. Functionally Specific Changes in Resting-State Sensorimotor Networks after Motor Learning. *Journal of Neuroscience*, 31(47), pp.16907–16915.
- Vervoort, G. et al., 2016. Dual-task-related neural connectivity changes in patients with Parkinson' disease. *Neuroscience*, 317, pp.36–46.
- Vogt, C. & Vogt, O., 1919. Allgemeiner Ergebnisse unserer Hirnforschung. *Journal of Psychology and Neurology*, 25, pp.279–461.
- Ward, J.H., 1963. Hierarchical grouping to optimize an objective function. *Journal of the American Statistical Association*, 58(301), pp.236–244.

- Wig, G.S., Laumann, T.O. & Petersen, S.E., 2014. An approach for parcellating human cortical areas using resting-state correlations. *NeuroImage*, 93, pp.276–291.
- Yamamoto, J. et al., 2004. Human eye fields in the frontal lobe as studied by epicortical recording of movement-related cortical potentials. *Brain*, 127(4), pp.873–887.
- Yeo, B.T.T. et al., 2011. The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity. *Journal of Neurophysiology*, 106, pp.1125–1165.
- Zilles, K. et al., 2002. Architectonics of the human cerebral cortex and transmitter receptor fingerprints: Reconciling functional neuroanatomy and neurochemistry. *European Neuropsychopharmacology*, 12(6), pp.587–599.
- Zilles, K. et al., 1988. The human pattern of gyrification in the cerebral cortex. *Anatomy and Embryology*, 179(2), pp.173–179.
- Zilles, K. & Amunts, K., 2010a. Centenary of Brodmann’s map — conception and fate. *Nature Reviews Neuroscience*, 11(2), pp.139–145.
- Zilles, K. & Amunts, K., 2010b. Centenary of Brodmann’s map — conception and fate. *Nature Reviews Neuroscience*, 11(2), pp.139–145.
- Zilles, K. & Amunts, K., 2013. Individual variability is not noise. *Trends in Cognitive Sciences*, 17(4), p.153.
- Zilles, K. & Tillmann, B., 2010. *Anatomie*, Berlin.
- Zilles & Rehkämper, 1998. *Funktionelle Neuroanatomie* 3rd ed., Berlin.

Danksagungen

Meiner Doktormutter Frau Universitätsprofessorin Dr. med. Katrin Amunts möchte ich für ihre stete Unterstützung bei der Entstehung dieser Dissertation sehr herzlich danken. Ihr umfangreiches Wissen und ihre inspirierende Person haben mich tief beeindruckt und diese Arbeit sowie auch meine Begeisterung für die Forschung geprägt. Für die viele Zeit, die sie sich für anregende Gespräche nahm, die wertvollen Ratschläge, die konstruktive und aufbauende Kritik und den steten Glauben an diese Arbeit bin ich ihr sehr dankbar.

Frau Universitätsprofessorin Dr. med. Dr. rer. pol. Svenja Caspers möchte ich für ihre unermüdliche Hilfe in allen Phasen dieser Arbeit und die kontinuierliche Motivation sehr herzlich danken. Ihre Gabe das Wesentliche zu erkennen, zu strukturieren und mit der Bedeutung für das Forschungsfeld zu verknüpfen macht sie zu einem großen Vorbild.

Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei Herrn Universitätsprofessor Dr. med. Karl Zilles für seinen fachlichen Rat und seine Unterstützung dieses Promotionsvorhabens. Sein langjähriges Engagement in der Forschung ebnete den Weg für diese Dissertationsschrift.

Frau Dr. rer. medic. Christiane Jockwitz danke ich für die gute Zusammenarbeit, ihre Hilfsbereitschaft und die Unterstützung insbesondere bei metaanalytischen Auswertungen.

Herrn Universitätsprofessor Dr. med. Simon B. Eickhoff und seinem Team danke ich für die Hilfe bei Berechnungen mit Daten der BrainMap-Datenbank.

Herrn Diplom-Mathematiker René Hübbers, Herrn Dr. rer. medic. Sebastian Bludau und Herrn Diplom-Physiker Hartmut Mohlberg danke ich sehr für die Unterstützung bei statistischen und methodischen Fragen und die Geduld beim Umsetzen softwaregestützter Verfahren.

Des Weiteren möchte ich mich bei meinen Kollegen für die gute Arbeitsatmosphäre und gegenseitige Unterstützung bedanken, insbesondere bei Frau Jeanette Stangier, Frau Hannah Hamburg, Frau Monika Richter, Frau Nora Bittner, Herrn Kai Jannusch, Herrn Christian Masur, Frau Dr. rer. nat. Nicola Palomero-Gallagher, Frau Dr. rer. nat. Evelyn Oermann, Frau Dr. rer. nat. Christina Herold, Herrn Ulrich Opfermann-Emmerich, Frau Nicole Delhaes und Frau Lilia Igdalova.

Mein größter Dank gilt meinen Eltern Maria Sigl und Reinhold Sigl, deren großartige und fortwährende Unterstützung mir das Medizinstudium und diese Dissertationsarbeit erst möglich gemacht hat. Ihnen und meinen Schwestern Jannina und Anna-Lena bin ich von Herzen für den wunderbaren Rückhalt und ihren Glauben an mich dankbar.