

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

Identifizierung eines neuen zytoarchitektonischen Areal im lateralen orbitofrontalen Cortex beim Menschen

Dissertation

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

Fatma Gerboga

2019

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

gez.:

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

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

Zweitgutachter: PD Dr. med. Jörg Felsberg

Meinen Eltern gewidmet:
Namik Gerboga
Negül Gerboga, geb. Durmus

Zusammenfassung

Dem lateralen orbitofrontalen Cortex bei Menschen kommt eine wichtige Funktion als übergeordnete Hirnstruktur der multimodalen Informationsverarbeitung zu, jedoch sind die Mikro- und Makroanatomie als Grundlagen für diese Funktionalität noch wenig erforscht. Moderne funktionelle Bildgebung zeigt, dass der orbitofrontale Cortex an der Entschlüsselung und Darstellung primärer Verstärker und am Stimulus-Verstärkungs-Assoziationslernen beteiligt ist, indem er belohnungsbezogenes und bestrafungsbezogenes Verhalten kontrolliert und korrigiert.

In der Vergangenheit sind zahlreiche, sich teilweise widersprechende Hirnkarten des orbitofrontalen Cortex entstanden, die eine heterogene Parzellierung dieser Kortexoberfläche in verschiedene Hirnareale zeigen. Allerdings sind diese, als schematische Zeichnungen vorliegenden „klassischen“ Hirnkarten, nicht direkt mit den dreidimensionalen Datensätzen der modernen funktionellen Bildgebung (z.B. MRT, PET) vergleichbar. Wichtig für die Interpretation jeglicher funktioneller Befunde ist eine zuverlässige und reproduzierbare Definition von zytoarchitektonischen Arealgrenzen. Ein weiterer wichtiger Faktor ist die Berücksichtigung interindividueller Variabilität, die in den bisher vorliegenden Karten nicht dargestellt ist.

Deshalb wurde mithilfe der untersucherunabhängigen Kartierungsmethode-, in histologischen, Zellkörper-gefärbten Serienschnitten von 5 weiblichen und 5 männlichen post-mortem Gehirnen-, der laterale orbitofrontale Cortex zytoarchitektonisch untersucht und ein neues Areal, Fo5, identifiziert. Das Areal Fo5 kommt in Brodmann Area 47 zu liegen. Für Fo5 wurden dreidimensionale Wahrscheinlichkeitskarten im Standard-Referenzraum erstellt, die Informationen über die topographische, interindividuelle Variabilität beinhalten. Wir konnten in dieser Arbeit eine relativ hohe Variabilität für Fo5 verzeichnen. Anhand der volumetrischen Daten wurden Seiten- und Geschlechtsasymmetrien untersucht, die in der vorliegenden Arbeit keine statistisch signifikanten Unterschiede zeigen.

Die in dieser Arbeit berechneten Wahrscheinlichkeitskarten erlauben einen direkten Vergleich mit funktionellen Bildgebungsdaten beim Menschen im gleichen Referenzraum. Diese Karten können in Zukunft verwendet werden, um die anatomischen Korrelate von Aktivierungen, die in funktionell bildgebenden Studien beobachtet werden, zu identifizieren. In Zukunft kann so die Beziehung zwischen Struktur und Funktion des lateralen orbitofrontalen Cortex besser verstanden werden.

Summary

The human lateral orbitofrontal cortex has an important function as a structure involved in multimodal information processing, but the micro- and macroanatomy as basis for this functionality are still little explored. Modern functional imaging shows that the orbitofrontal cortex is involved in decoding and representing primary reinforcers and in stimulus-reinforcement association learning by controlling and correcting reward-related and punishment-related behavior.

In the past, numerous partially contradictory brain maps of the orbitofrontal cortex have emerged, which show a heterogeneous segregation of this region in different brain areas. But these "classic" brain maps, which are schematic drawings, are not directly comparable to the three-dimensional datasets of modern functional imaging (e.g., MRI, PET). A reliable and reproducible definition of cytoarchitectural area boundaries is important for the interpretation of any functional findings. Another important factor is the consideration of interindividual variability, which is not shown in the previously available maps.

Therefore, we mapped the lateral orbitofrontal cortex in histological, cell-body stained serial sections in five female and five male human post-mortem brains with an observer-independent method and identified a new Area, Fo5. This new area Fo5 is located within Brodmann Area 47. We calculated three-dimensional probability maps for Area Fo5 in the standard reference space containing information on topographical, intersubject variability. We have found a relatively high variability for Fo5. The volumetric data was used to investigate side and gender asymmetries, which show no statistically significant differences in the present work.

The probability maps calculated in this work allow a direct comparison with functional imaging data in humans in the same reference space. These maps can be used in the future to identify the anatomical correlates of functional activations observed in functional imaging studies. In the future, the relationship between structure and function of the lateral orbitofrontal cortex can so be better understood.

Abkürzungsverzeichnis

3D	dreidimensional
aMNI	anatomischer Montreal Neurological Institute Referenzraum
Abb.	Abbildung
ANOVA	analysis of variance (Varianzanalyse)
BA	Brodmanns Area
CCD	charge-coupled device
EK-Hirnkarte	von Economo und Koskinas Hirnkarte
FLASH	fast low angle shot
fMRI	functional magnetic resonance imaging
FoZ	frontooperculare Zone
GLI	Gray Level Index
LOS	Lateral orbital sulcus
MDS	Multidimensionale Scaling Analyse
MEG	Magnetenzephalographie
MNI	Montreal Neurological Institute
MOS	Medial orbital Sulcus
MPM	Maximum Probability Map
MRT	Magnetresonanztomographie
MR-Volumen	Magnet-Resonance-Volumen
OFC	orbitofrontaler Cortex
PET	Positronenemissionstomographie
PFC	präfrontaler Cortex
PM	Probability Map
ROI	Region of Interest
Sfhr	Sylvian fissur ramus horizontalis

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung.....	1
1.1 Überblick zur Entwicklung der Hirnkarten.....	1
1.2 Neuronale Konnektivität des orbitofrontalen bzw. präfrontalen Cortex...5	
1.3 Bedeutung und Funktion des orbitofrontalen Cortex.....	8
1.4 Bau der Großhirnrinde und Zytoarchitektonik des orbitofrontalen bzw. präfrontalen Cortex.....	14
1.5 Zielsetzung der Arbeit.....	15
2 Material und Methoden.....	17
2.1 Post-mortem Gehirne und histologische Bearbeitung.....	17
2.2 Regions of Interest (ROI) Analyse und Berechnung des Grey-Level-Index (GLI).....	19
2.3 Untersucherunabhängige Bestimmung der kortikalen Arealgrenzen....	21
2.4 Berechnung der Arealvolumina, Clusteranalyse und MDS.....	25
2.5 Erstellung der zytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarten: Probability Map (PM) und Maximum Probability Map (MPM).....	27
2.6 Ethikvotum.....	28
3 Ergebnisse.....	29
3.1 Zytoarchitektonik des Areals Fo5.....	29
3.2 Zytoarchitektonische Grenzen zwischen der Area Fo5 und den benachbarten Arealen.....	31
3.2.1 Ventral benachbartes Areal.....	31
3.2.2 Medial benachbartes Areal.....	33
3.2.3 Dorsal benachbarte Areale.....	37
3.2.4 Lateral benachbartes Areal.....	42
3.3 Zytoarchitektonische Variabilität: interareale, interhemisphärische und interindividuelle Unterschiede.....	43
3.4 Topographische Variabilität und Probability Map (PM).....	47
3.5 Maximum Probability Map (MPM) und Lokalisation der Area Fo5 in Bezug auf benachbarte Gyri und Sulci.....	49
3.6 Volumetrische Variabilität: interhemisphärische, interindividuelle und geschlechtsspezifische Unterschiede.....	52

4 Diskussion.....	56
4.1 Vergleich der ermittelten Daten mit den „klassischen“ Hirnkarten.....	56
4.1.1 Vergleich mit von Economo und Koskinas (1925).....	57
4.1.2 Vergleich mit Brodmann (1909).....	60
4.1.3 Vergleich mit weiteren Karten.....	61
4.2 Vergleich mit Hirnkarten von Affen.....	63
4.3 Zytoarchitektonische, topographische und volumetrische Variabilität....	65
4.4 Schlussfolgerungen.....	67
5 Literatur- und Quellenverzeichnis.....	68

1 Einleitung

1.1 Überblick zur Entwicklung der Hirnkarten

Das Interesse und die Entwicklung von Hirnkarten reichen mehrere hundert Jahre zurück. Schon früh erkannte man lokale Unterschiede im Bau der Großhirnrinde und versuchte diese anhand der Architektur, im Zellaufbau (Zytoarchitektur), Markfaseraufbau (Myeloarchitektur) oder Fibrilloarchitektur näher zu beschreiben (Gennari, 1782; Vicq d'Azyr, 1786; Baillarger, 1840; Berlin, 1858; Betz, 1874, 1881; Meynert, 1872). Theodor Meynert, der Begründer der Zytoarchitektur der Großhirnrinde, stellte während seiner Arbeiten fest, dass die Zahl der Kortexschichten und ihre Breite sowie Zellform und -größe regional unterschiedlich sind. Diese auffallenden regionalen Unterschiede sind so ausgeprägt, dass sie eine areale Einteilung der Kortexoberfläche erlauben. Basierend auf dieser Idee entstanden später die ersten Hirnkarten. Gleichzeitig kam auch der Gedanke auf bzw. stellte man sich die Frage, ob man aus dem Bau des Kortex auf dessen Funktion schließen kann. Um dieser Frage nachzugehen, ist eine präzise Beschreibung und exakte bildliche Darstellung des gesamten Rindenbaus erforderlich.

Eine der ersten architektonischen Hirnkarten stammt von Max Schlapp (1898). Er analysierte den gesamten Kortex allerdings nur beim Affen. 1905 präsentierte Alfred Campbell als Erster eine Karte des gesamten Gehirns des Menschen mit insgesamt 14 kortikalen Arealen nach zyto- und myeloarchitektonischem Studium. Da die Grenzbestimmung durch subjektive Anschauungen bestimmt war, sind in den folgenden Jahren weitere zum Teil viele unterschiedliche Hirnkarten entstanden, unter anderem von Elliot Smith (1907), Brodmann (1909), Vogt (1919), Flechsig (1920), von Economo und Koskinas (1925), der Russischen Schule (Sarkisov et al., 1949), Bailey und von Bonin (1951) und Braak (1980), um einige zu nennen. Abbildung 1 zeigt eine Übersicht ausgewählter Hirnkarten als Seitenansicht und mit Blick auf die orbitale Oberfläche. Analog dazu gibt Tabelle 1 eine Übersicht über die Nomenklatur der arealen Einteilung der orbitalen Oberfläche und der angrenzenden Nachbarareale wieder.

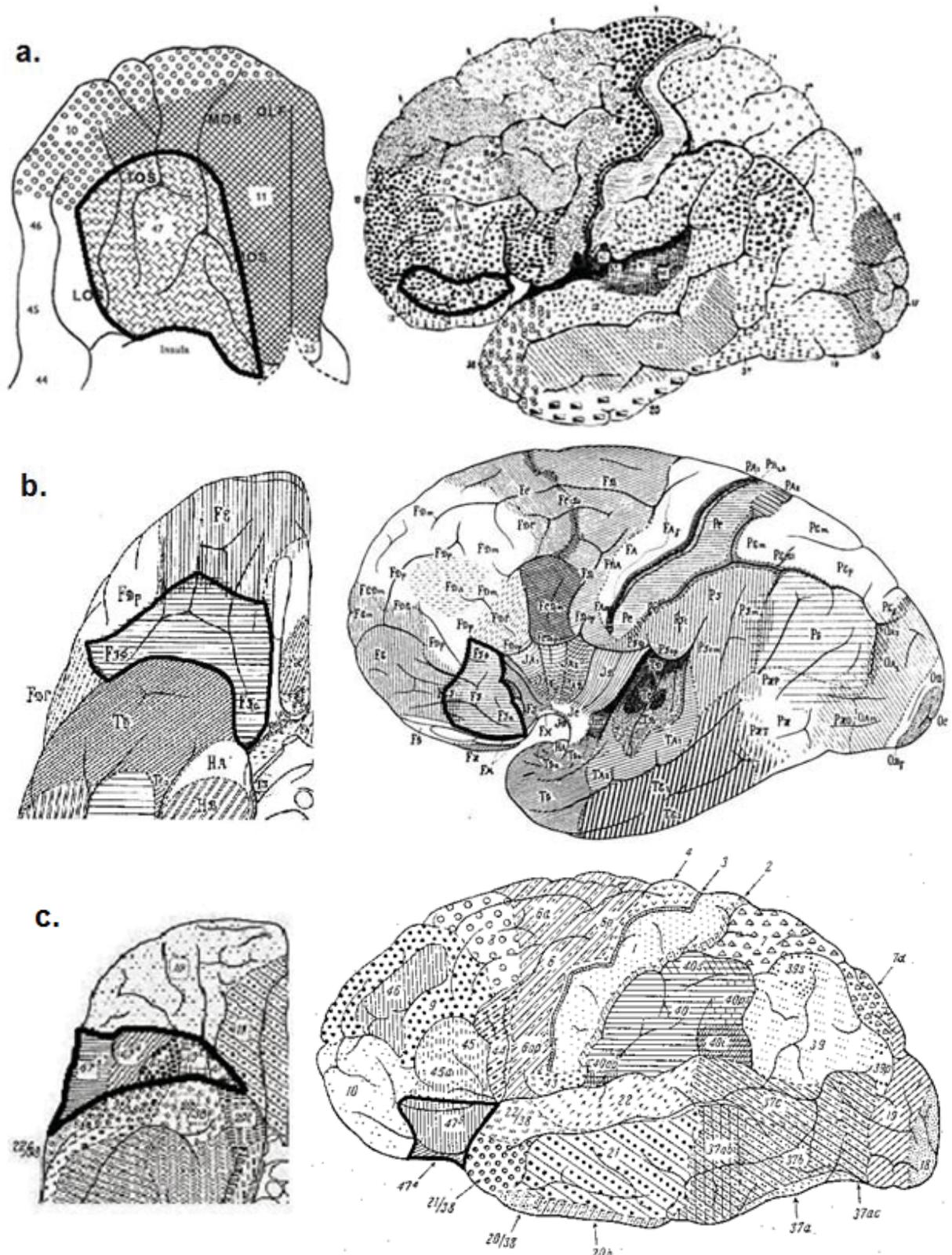


Abb. 1: Übersicht ausgewählter Hirnkarten. a. Brodmann (1909), b. von Economo und Koskinas (1925) und c. Sarkisov et al. (1955) als Seitenansicht und mit Blick auf die orbitale Oberfläche. Die im lateralen orbitofrontalen Cortex liegende Brodmann Area 47 ist durch eine breite, schwarze Umrandung hervorgehoben. Sie korrespondiert anatomisch mit Area FF bei von Economo und Koskinas und Area 47 bei Sarkisov et al.. Das in dieser Arbeit neu definierte Areal kommt in diesem Bereich zu liegen.

Korbinian Brodmann veröffentlichte 1909 die einflussreichste und eine der heute am meisten verwendete Hirnkarte. In seinen zahlreichen Arbeiten (1903, 1905, 1908, 1919) gibt er detaillierte und ausgezeichnete mikrophotographische und zytoarchitektonische Bilder der einzelnen Areale wieder, sowohl vom Menschen und beinahe allen Gattungen von Säugetieren. Brodmann war der Ansicht, dass das Gehirn in verschiedene kortikale Felder unterteilt ist, die sich in ihrer Zytoarchitektur und Funktion unterscheiden. Die Zytoarchitektur innerhalb eines Areals ist mehr oder weniger konstant und ändert sich abrupt an der Grenze zu anderen Arealen. Er teilt das Gehirn in 44 Areale ein-, nummeriert diese von 1 bis 52 durch und schafft dadurch eine neutrale Nomenklatur. Aus der Arealbezeichnung ist dessen Lage im Gehirn aber nicht ersichtlich. Die Brodmann'sche Hirnkarte basiert weitgehend auf dem Studium eines einzigen Gehirns eines erwachsenen Menschen (Strotzer, 2009).

Campbell (1905)	Brodmann (1909)	von Economo und Koskinas (1925)	Bailey und von Bonin (1951)	Sarkisov et al. (1955)
Prefrontal	10	FE	Homotypical	10
Prefrontal	11	FG, FH	Homotypical, Juxtaallocortex	47
Intermediate precentral	45	FD_γ	Homotypical	45
Frontal	46	FD	Homotypical	46
Intermediate precentral	47	FF	Homotypical	47

Tabelle 1: Vergleichende Übersicht über die Nomenklatur der orbitalen Oberfläche und der angrenzenden Nachbarareale ausgewählter Hirnkarten. Da die Grenzbestimmung durch subjektive Anschauungen bestimmt war, sind auch unterschiedliche Benennungen der Areale entstanden. Ein Beispiel: Sarkisov et al. sowie Brodmann benennen ein Areal im Frontallappen Areal 47. In der Brodmann'schen Karte grenzt an dieses Areal ein Nachbarareal 11, das in der Hirnkarte von Sarkisov et al. dem Areal 47 zugeordnet und dementsprechend so benannt wird. Die Arealbenennung von von Economo und Koskinas wird weiter unten im Text erläutert.

Zehn Jahre nach Brodmann veröffentlichten Cécile und Oskar Vogt (1919) eine Hirnkarte. Sie berücksichtigten wie Campbell sowohl die Zyto- als auch die

Myeloarchitektonik und stellten dabei fest, dass sie nach zytoarchitektonischen Methoden 52 Hirnfelder differenzieren können und nach myeloarchitektonischen Methoden sogar 200 Felder (1910). Auch sie teilten die Ansicht, dass Unterschiede im Bau des Kortex auch Unterschiede in der Funktion bedingen. Um die Funktion des Gehirns besser zu verstehen, führten die Vogts physiologische Reizexperimente bei einer großen Anzahl von Tieren durch (Vogt und Vogt, 1907, 1926). Der ursprüngliche Gedanke der Vogts war es, im Rahmen ihrer wissenschaftlichen Arbeiten eine strukturelle Basis für psychologische Phänomene zu finden (Vogt und Vogt, 1938).

Constantin von Economo und Georg Koskinas veröffentlichten 1925 nach mehr als zehn Jahren Arbeit ein Werk über 700 Seiten, das zahlreiche mikrophotographische Aufnahmen enthält. Die EK-Hirnkarte umfasst 107 kortikale Areale. Dabei erfolgt die Grenzbestimmung nach zytoarchitektonischen Kriterien. Von Economo und Koskinas orientierten sich an Kortexdicke, Zellform, -größe und -zahl, an der Zelldichte der verschiedenen Hirngegenden und an der Gruppierungsart der Zellen zu Haufen, Streifen und Schichten. Bei der Benennung und Bezeichnung der Areale stützten sie sich auf makroanatomische Gegebenheiten. Sie teilen das Gehirn in sieben Lobi ein: Frontal lobe (F), Limbic lobe (L), Insular lobe (I), Parietal lobe (P), Occipital lobe (O), Temporal lobe (T), Hippocampal lobe (H). Der erste große lateinische Buchstabe in der Nomenklatur steht für den Lobus, z.B. F für den Frontallobus (siehe oben). Der zweite Buchstabe, etwas kleiner in großer lateinischer Kurrentschrift, steht für die Gyrusreihenfolge im Lobus (1. Gyrus A, 2. Gyrus B, 3. Gyrus C usw.). Der dritte lateinische oder griechische Buchstabe beschreibt ein mikroskopisches Kriterium (m = magnozellular, p = parvozellulär, γ = gigantopyramidal). Auf den ersten Blick erscheint die Nomenklatur kompliziert. Bei näherer Betrachtung zeigt sich wie wertvoll, logisch durchdacht und präzise diese Nomenklatur doch ist (Triarhou, 2007; Jakob, 1926). Die Arealbezeichnung lässt Rückschlüsse auf die Lage im Gehirn zu. Auch wenn die Karte von Brodmann in der Literatur dominiert, so wird der von-Economo-Koskinas-Atlas in der Fachwelt als Meisterstück (Rahman et al., 1981) und royales Geschenk an die Wissenschaft (Rose, 1935) angesehen.

Sarkisov et al. veröffentlichten 1955, auf der Grundlage von Untersuchungen der Zytoarchitektonik an mehreren Gehirnen, eine Hirnkarte, die auf den Grundprinzipien der Brodmann-Karte beruht. Die Arbeit zeichnet sich aus durch

Mikrophotographien sämtlicher kortikaler Areale, wobei die genaue Ausdehnung der Areale nur für wenige Beispiele beschrieben ist.

Talairach und Tournoux (1988) erstellten, basierend auf der Hirnkarte Brodmanns, ein 3D-Nachschlagewerk zur Lokalisation architektonischer Areale und stützten sich (siehe oben) auf ein einzelnes menschliches post-mortem Gehirn. Durch diesen Atlas soll es möglich sein, jedem Brodmann-Areal eine Position im stereotaktischen Raum zuzuordnen, was große Bedeutung für die Chirurgie erlangen sollte. Nachteilig sind die nur groben Positionen der kortikalen Areale und ihre nicht exakten Abgrenzungen, insbesondere im Bereich der Hirnrinde sowie das Fehlen von Informationen zur interindividuellen Variabilität.

Einige Wissenschaftler erkannten im Rahmen ihrer Studien detaillierte regionale Unterschiede des Kortex. Betz (1874), nach dem die Betzschen Riesenpyramidenzellen benannt sind und der 1881 sehr ausführliche Beschreibungen des Zellbaues beinahe aller Hirnwindungen veröffentlichte, beobachtete auch Seitenunterschiede im Bau der Hirnrinde sowie Geschlechts- und Altersunterschiede. Elliot Smith (1907) hat als Erster auf Rassenunterschiede in der Ausdehnung der Areale hingewiesen. Er bevorzugt in seinen Studien Gehirne von Schwarzen, da die dunklere Färbung der grauen Substanz die weißen Markfasern besser hervortreten lässt.

1.2 Neuronale Konnektivität des orbitofrontalen bzw. präfrontalen Cortex

Aus methodischen, aber auch ethischen Gründen ist die detaillierte Konnektivität der Hirnrinde des Menschen bisher noch weniger gut erforscht als die von nicht-menschlichen Primaten oder Nagetieren. Daher greifen viele Darstellungen der Verbindungsstruktur auf Untersuchungen an Primaten zurück. Das ist jedoch besonders für den präfrontalen Cortex (PFC) schwieriger als für andere Hirnregionen, weil es während der Evolution hier zu besonders großen Veränderungen gekommen ist und die Speziesunterschiede sehr große sind (Semendeferi et al., 2001). Deshalb sind gerade in dieser Hirnregion Untersuchungen am menschlichen Gehirn von besonderer Bedeutung.

Aus Tracerstudien an Primatenhirnen ist bekannt, dass der präfrontale Cortex direkte und indirekte Verbindungen mit nahezu allen Hirnregionen besitzt und fast alle Verbindungen reziprok sind. Darüber hinaus ist der präfrontale Cortex nicht nur die einzige neokortikale Hirnregion mit direkten Verbindungen zum Hypothalamus, sondern auch die einzige neokortikale Region, in der eine

Repräsentation von Informationen aus limbischen Netzwerken erfolgt (Nauta, 1971; McLean, 1990). Afferenzen und Efferenzen des präfrontalen Cortex zeigen eine topographische Organisation.

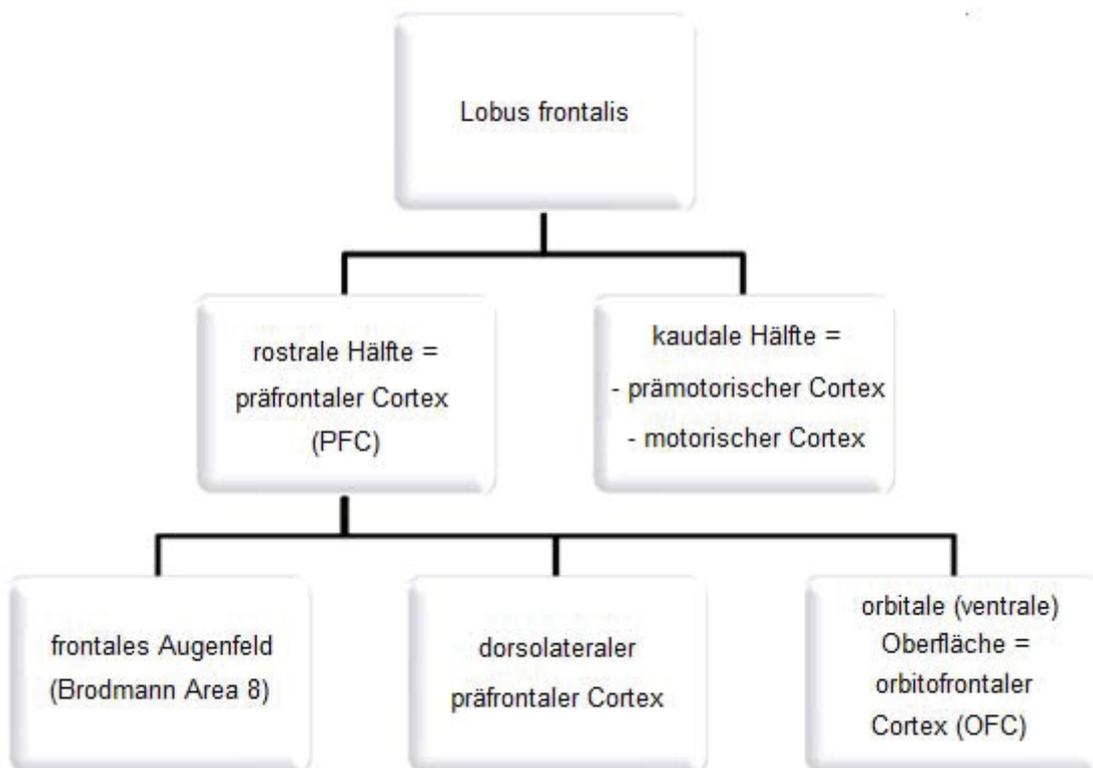


Abb. 2: Einteilung des Frontallappens. Klassische Einteilung des Frontallappens in zwei Hälften. Der rostrale Anteil entspricht dem präfrontalen Cortex und wird entsprechend der eingehenden Efferenzen vom Thalamus in drei Hauptregionen unterteilt. Der magnozellularäre mediale Anteil des Nucleus mediodorsalis thalami projiziert in die orbitale (ventrale) Oberfläche, die dem orbitofrontalen Cortex entspricht. Der parvozelluläre laterale Anteil des Nucleus mediodorsalis thalami projiziert in den dorsolateralen präfrontalen Cortex. Der Nucleus mediodorsalis thalami pars paralamellaris projiziert in das frontale Augenfeld.

Der orbitofrontale Cortex ist Teil des präfrontalen Cortex und gehört zum Frontallappen (siehe Abbildung 2), welcher sich vom Sulcus centralis bis zum Frontalpol erstreckt und nach ventral von der Fissura lateralis Sylvii begrenzt wird. Der Frontallappen wird in eine kaudale, diese enthält den prämotorischen und motorischen Cortex, und rostrale Hälfte unterteilt. Die rostrale Hälfte trägt den Namen präfrontaler Cortex (Barbas, 1995). Nach Fuster (1997) kann man den präfrontalen Cortex in drei Hauptregionen einteilen. Dabei orientiert er sich an den Bahnen, die vom Nucleus mediodorsalis im Thalamus stammen und in den präfrontalen Cortex projizieren. Der mediale, magnozellularäre Teil des Nucleus

mediodorsalis thalami projiziert in die ventrale orbitale Oberfläche des präfrontalen Cortex, die dem orbitofrontalen Cortex entspricht und erhält selbst Afferenzen aus der Area präpiriformis, der Amygdala und der Area temporalis inferior (Öngür et al., 2000). Spezielle Untersuchungen des Thalamus haben gezeigt, dass weitere Nuclei thalami Efferenzen an den präfrontalen Cortex senden (Kievit et al., 1977).

Zum orbitofrontalen Cortex gehören die sekundäre Geschmacksrinde, die dem lateralen Anteil des orbitofrontalen Cortex entspricht (Rolls et al., 1990), sowie die sekundäre und tertiäre Riechrinde, die weiter medial liegende Bereiche des OFC einnehmen (Rolls et al., 1994). In der Nachbarschaft liegen die primäre Geschmacks- und Riechrinde, das frontale Augenfeld, der motorische und der prämotorische Cortex.

Afferenzen erreichen den orbitofrontalen Cortex aus zahlreichen Bereichen des Gehirns: aus dem gustatorischen Cortex, aus dem olfaktorischen Cortex, aus dem visuellen Cortex, aus dem auditorischen Cortex und aus dem somatosensorischen Cortex (Barbas, 1989; Carmichael et al., 1995, 1995a, Öngür et al., 2000). Ein großer Input erreicht laterale Bereiche des OFC bzw. die sekundäre Geschmacksrinde aus der primären Geschmacksrinde (Baylis et al., 1994). Direkte Verbindungen aus der primären Riechrinde (Area piriformis) projizieren in weiter dorsal gelegene Bereiche des orbitofrontalen Cortex, welche diese Informationen weiter an mehr zentral gelegene Bereiche des orbitofrontalen Cortex weiterleiten (Barbas, 1993; Carmichael et al., 1994; Morecraft et al., 1992; Price et al. 1991). Intrinsische kortikokorticale Verbindungen im OFC wurden in zahlreichen Experimenten untersucht, nachdem kleine Mengen von retro- oder antegraden axonalen Tracern injiziert wurden (Carmichael et al., 1996). Visuelle Afferenzen erreichen den orbitofrontalen Cortex über den Gyrus temporalis inferior, den Sulcus temporalis superior und den Temporalpol (Barbas, 1988, 1993, 1995; Barbas et al., 1989; Carmichael et al., 1995; Morecraft et al., 1992; Seltzer et al., 1989). Somatosensorische Informationen erreichen den OFC aus den Arealen 1, 2, SII und der Inselregion (Barbas, 1988; Carmichael et al., 1995, 1995a). Über den Gyrus temporalis superior gelangt auditorischer Input in den orbitofrontalen Cortex (Barbas, 1988, 1993). Insbesondere die Amygdala schickt zahlreiche Afferenzen in kaudale Bereiche des OFC (Price et al., 1991).

Der dorsolaterale präfrontale Cortex erhält vor allem Afferenzen aus dem Parietallappen (Petrides u. Pandya 1984; Cavada und Goldman-Rakic 1989b),

sowie dem prämotorischen Cortex (Barbas u. Pandya 1987; Lu et al. 1994; Pandya u. Yeterian 1998).

Der orbitofrontale Cortex sendet Informationen zurück zum Gyrus temporalis inferior und leitet Efferenzen weiter an die Area entorhinalis und den Gyrus cingularis (Insausti et al., 1987). Auch die Regio präoptica, der laterale Hypothalamus und die Area ventralis tegmentalis (Johnson et al., 1968; Nauta, 1964) erhalten Input aus dem orbitofrontalen Cortex sowie der Caput nuclei caudati (Kemp et al. 1970, Selemon u. Goldman-Rakic 1985). Für weitere Informationen siehe Pandya et al. (1996) und Carmichael et al. (1994).

Der PFC bzw. OFC weist eine deutliche kolumnäre Organisation auf. Die Kolumnen haben einen Durchmesser von 300-700µm, umfassen in diesem Bereich alle kortikalen Schichten und stellen damit eine vertikale Einheit von Neuronen mit spezifischem *Input-Output*-Beziehungen und intrinsischen synaptischen Verbindungen dar. Kortikale Kolumnen mit ipsilateralen bzw. kontralateralen Projektionsverhältnissen wechseln dabei ab. Es kann angenommen werden, dass die sehr starke Gyrfizierung und die relative Zunahme des PFC im menschlichen Gehirn mit einer Zunahme der Anzahl kortikaler Kolumnen verbunden ist (Fröstl, 2005).

Wie bereits oben beschrieben, zeigen neuroanatomische Studien bidirektionale Verbindungen zwischen dem PFC bzw. dem orbitofrontalen Cortex und den sensorischen Arealen. Diesem Kortextbereich kommt eine wichtige Funktion als übergeordnete Hirnstruktur der multimodalen Informationsverarbeitung zu. Durch die schnelle Integration und Verarbeitung sensorischer Informationen wird die grundlegende Voraussetzung für ein an die Umwelt angepasstes Verhalten geschaffen. Der OFC fungiert dabei als Bindeglied zwischen Sensorium und adaptiver Verhaltenssteuerung. Zu diesem Zweck nimmt der OFC eine Art Filterfunktion ein, indem er sensorische Reize priorisiert, die Aufmerksamkeit verstärkt auf Umweltreize lenkt, die von höherer Bedeutung für den Organismus sind (Shimamura, 2000). Die genaue Bedeutung und Funktion des orbitofrontalen Cortex wird im nächsten Kapitel näher besprochen.

1.3 Bedeutung und Funktion des orbitofrontalen Cortex

Lange Zeit waren direkte Untersuchungen am lebenden Gehirn nur im Rahmen von invasiven Studien im Tierexperiment oder während neurochirurgischer Interventionen möglich. Aus Tierversuchen abgeleitete Analogieschlüsse und durch

neuropsychologische Untersuchungen von Patienten mit (umschriebenen) Läsionen des PFC, z.B. infolge von Unfällen und verschiedenartigen Erkrankungen (Tumore, Schlaganfall, etc.) gewonnene Informationen waren daher die einzige empirische Grundlage, auf der das Wissen über die Funktionen des PFC beim Menschen basierte (Diekhof et al., 2008). Hieraus entwickelte sich eine traditionelle Sichtweise der funktionellen Gliederung des PFC in einen dorsolateralen OFC, einen orbitofrontalen und einen medialen Anteil.

Der präfrontale Cortex ist die anatomische Basis zahlreicher kognitiver Leistungen. Eine beidseitige Zerstörung führt zur Reduktion der intellektuellen Fähigkeiten. Schädigungen des Frontallappens können einhergehen mit Verantwortungslosigkeit, Gefühlslosigkeit und Persönlichkeitsveränderungen (Damasio, 1994; Hecaen und Albert, 1978; Hornak, Rolls und Wade, 1996; Hornak et al., 2003; Kolb und Whishaw, 1996; Rolls, 1999; Rolls, Hornak, Wade und McGrath, 1994; Valenstein, 1986). Teilläsionen des präfrontalen Cortex können zu Störungen der Initiative und Planung von Aktivitäten, der emotionalen Befindlichkeit, des Sozialverhaltens und einzelner Gedächtnisfunktionen führen (Milner u. Petrides 1984; Sawaguchi u. Goldman-Rakic 1991; Selemon u. Goldman-Rakic 1988). Besonders Läsionen im orbitofrontalen Anteil führen zu emotionalen Störungen mit unkontrolliertem Verhalten, Enthemmung, Impulsivität und Verletzung ethischer Normen (Brodal 1969). Der OFC ist entscheidend für das Sozialverhalten und die Beurteilung sozialer Konsequenzen von Verhaltensweisen (Fletcher et al., 1995; Frith u. Frith 1999; Moll et al., 2002). Jüngste experimentelle Studien zeigen, dass der OFC eine Rolle bei der wirtschaftlichen (Padoa-Schioppa et al., 2017) und Risiko-basierten Entscheidungsfindung (O'Neill et al., 2015; Stopper et al., 2014) spielt.

Zahlreiche neurologische bzw. psychiatrische Erkrankungen gehen mit Veränderungen im PFC einher. Bei Morbus Pick und Morbus Alzheimer kommt es regelmäßig zu einer Atrophie dieser Hirnregion. MRI-basierte volumetrische Messungen zeigen bei depressiven Menschen eine Volumenreduktion des PFC um 40% und eine Abnahme des Blutflusses (Öngür et al., 2004). Für weitere Informationen über Frontalhirndysfunktionen im Rahmen neurologischer Krankheitsbilder und Struktur-Dysfunktions-Beziehungen siehe Gruber et al. (2008).

Der OFC spielt eine wichtige Rolle bei der primären Verhaltenssteuerung, wenn motivationale Aspekte bei der Entscheidungsfindung im Vordergrund stehen. Dabei orientiert sich das Verhalten an dem unmittelbar zu erwartenden

Handlungsergebnis im Sinne einer Belohnung oder Bestrafung (Schoenebaum et al., 2001). Es wird daher angenommen, dass der orbitofrontale Cortex beteiligt ist am Belohnungssystem (*reward system*) des Gehirns. Innerhalb kürzester Zeit kommt es zum Erlernen von Stimulus-Verstärker-Assoziationen. Ein Wechsel der Belohnungskontingenz führt bei intaktem System zu einer Verhaltensanpassung. Makaken mit einer Läsion des OFC zeigen in Tierexperimenten einen Verlust der Verhaltensanpassung. Den Makaken ist es nicht mehr möglich zu lernen, welches Verhalten zu einer Belohnung führt und welches nicht, insbesondere in Situationen, in denen eine Verhaltensänderungen (*reversal learning*) gefordert wird, weil Verstärkermöglichkeiten sich ändern. Die Affen antworten unpassend. Sie entscheiden sich für ein Verhalten, welches zuerst belohnt und später nicht mehr belohnt wird. Eine Verhaltensänderung tritt nicht ein, das Verhaltensmuster bleibt trotz Nichtbelohnung gleich (Butter, 1969; Jones und Mishkin, 1972). Der OFC ist der Ort im Gehirn, in dem Stimulus-verstärktes Lernen (*stimulus-reinforcement association learning*) stattfindet (Rolls, 2004). Bei Schädigungen kommt es zu einem Verlust des Erlernens von Stimulus-Verstärker-Assoziationen bzw. Verhalten-Folge-Beziehungen.

Wie oben bereits beschrieben, kommt dem OFC eine wesentliche Rolle zu beim positiven und negativen Verstärkungslernen im Sinne der Bildung von Assoziationen zwischen sensorischen Reizen und ihren Belohnungs- bzw. Bestrafungsaspekten (Kringelbach et al., 2004). Für ein schnelles Stimulus-verstärktes Lernen und eine Verhaltensanpassung auf sich verändernde Umweltbedingungen, für ein System, das am Erlernen von Assoziationen zwischen bisher neutralen Stimuli und primären Verstärkern beteiligt ist, ist insbesondere die Repräsentation von primären Verstärkern essenziell. Wie in Abschnitt 1.2 (Neuronale Konnektivität des orbitofrontalen bzw. präfrontalen Cortex) bereits dargestellt, fließen zahlreiche Informationen aus unterschiedlichen sensorischen (gustatorisch, olfaktorisch, visuell, auditorisch) und somatosensorischen Arealen in den orbitofrontalen Cortex.

Der OFC verfügt über eine große Geschmacksrepräsentation (Rolls, 1989, 1995a, 1997a; Rolls und Scott, 2003). Die Prototypen süß, salzig, bitter und sauer sind alle im OFC vertreten (Rolls et al, 1990) und können als primäre positive oder negative Verstärker agieren (Rolls, 1999a). Nicht die Geschmackserkennung dieser Prototypen ist in den Zellen kodiert, sondern der Belohnungscharakter (*reward value*) in einem ganz detaillierten und informationsreichem Umfang, nämlich die

genaue Beschreibung des Belohnungs- bzw. des Bestrafungsaspekts (Rolls, 2000). Wie bereits beschrieben, hängt das Verhalten vom Verstärker ab bzw. von der erlernten Stimulus-Verstärker-Assoziation. Dieses konnte in mehreren Studien nachgewiesen werden (Mora, Avrith, Philips und Rolls, 1979; Rolls, 1994c, Rolls, 1999; Rolls, 2000b; Rolls et al., 1989). Die Geschmackserkennung ist Aufgabe der primären Geschmacksrinde (Scott, Yaxley, Sienkiewicz und Rolls, 1986; Yaxley, Rolls und Sienkiewicz, 1990). Auch der Belohnungsaspekt olfaktorischer Reize wie Düfte bzw. Gerüche ist im OFC vertreten (Rolls und Rolls, 1997).

Durch die Einführung funktionell-bildgebender Verfahren (fMRI u.a.), die den wesentlichen Vorteil einer höheren räumlichen Auflösung besitzen, die zumindest prinzipiell eine anatomisch feinere Zuordnung von Funktionen zu Strukturen gestatten, ist es möglich geworden, mehr über die Bedeutung und Funktion des Gehirns zu erfahren. Das bisherige Wissen über den orbitofrontalen Cortex konnte im Wesentlichen bestätigt und erweitert werden:

1) Aktivierung des OFC durch gustatorische Reize, z.B. süß oder salzig (Francis et al., 1999; Small et al., 1999, O'Doherty, Rolls, McGlone und Bowtell, 2001b). Das Ausmaß der Aktivierung ist abhängig vom subjektiven affektiven Eindruck, z.B. dem Sättigungsgrad (Kringelbach et al., 2003).

2) Aktivierung des OFC durch olfaktorische Reize. Die Reizantworten auf olfaktorische Stimuli im Zusammenhang mit Essen sind sehr stark abhängig vom Sättigungsgrad; bei Affen, die bis zur Sättigkeit gefüttert wurden, und den Geruch der Speise wahrnahmen, nahm die Aktivität im OFC ab (Schultz, Tremblay und Hollerman, 2000). Dies konnte auch beim Menschen nachgewiesen werden. Dabei stellte man fest, dass dieser Effekt sehr spezifisch für den entsprechenden Speisegeruch ist (O'Doherty et al., 2000; Morris und Dolan, 2001). Darüber hinaus sah man, dass subjektiv angenehme olfaktorische Reize mediale Bereiche und aversive olfaktorische Reize laterale Bereiche des OFC aktivieren (Rolls et al., 2003b; Francis et al., 1999; O'Doherty et al., 2000; Rolls, Kringelbach, De Araujo, 2003b, Gottfried, O'Doherty und Dolan, 2002). Dieser Mechanismus könnte erklären, warum eine Schädigungen des kaudalen OFC bei Affen zu Veränderungen der Nahrungsaufnahmegewohnheiten führt (Baylis und Gaffan, 1991; Butter, McDonald und Synder, 1969; Butter, Synder und McDonald, 1970; Butter, Synder, 1972).

3) Aktivierung des OFC durch somatosensorische Reize. Der Aktivierungsgrad ist dabei abhängig von der somatosensorischen Information, z.B.

von der Beschaffenheit eines Gegenstandes in der Hand. Eine weiche, aber angenehme Berührung der Hand mit Samt führt zu einer stärkeren Aktivierung des OFC als eine Berührung der Hand mit Holz (Rolls, Francis et al., 1997a; Francis et al., 1999, Rolls et al., 2003a). Vermutlich beschäftigt sich dieser Bereich des OFC mit der Hervorhebung positiver angenehmer Aspekte von somatosensorischen Stimuli (Rolls, 2004). Auch negative Aspekte einer Berührung, wie z.B. Schmerz, führen zu einer Aktivierung des OFC. Studien zeigen, dass sich diese Bereiche topographisch überlappen. Eine angenehme oder schmerzvolle Berührung der Hand führt zu einer stärkeren Aktivierung des OFC als neutrale Stimuli (Francis et al., 1999; Rolls et al., 1997a, 2003a).

4) Aktivierung des OFC durch auditorische Reize. Aktivierung durch unangenehme Geräusche (Frey, Kostopoulos und Petrides, 2000).

5) Aktivierung des OFC durch visuelle Reize, z.B. Gesichter (Aharon et al., 2001). Auch hier ist der Aktivierungsgrad abhängig vom Informationsgehalt, z.B. Mimik, Emotionserkennung und Empathie (*social reinforcers*). Hier wird nochmals deutlich, welche wichtige Rolle dem orbitofrontalen Cortex beim Sozialverhalten zukommt.

6) Aktivierung des OFC durch abstrakte sekundäre Formen von Belohnung und Bestrafung wie z.B. dem Gewinn oder dem Verlust von Geld (O'Doherty et al., 2001). Ein Geldgewinn zeigt eine Aktivierung medialer Bereiche. Dabei korreliert die Menge an Geld mit dem Aktivitätsgrad. Ein Geldverlust hingegen zeigt eine Aktivierung lateraler Bereiche des OFC.

Die oben genannten Punkte zeigen, dass der OFC als Teil vom PFC auf die Präsentation sensorischer und somatosensorischer Stimuli sämtlicher Modalitäten reagiert. Neben unimodalen Neuronen (antworten nur auf Stimuli aus einer einzigen sensorischen Modalität) kommen auch multimodale Neurone (antworten auf Stimuli aus verschiedenen Modalitäten) im OFC vor. Für eine detailliertere Darstellung siehe Rolls (2004). Ebenfalls wird aus dem oben Genannten ersichtlich, dass verschiedene Subregionen des OFC (medial vs. lateral) unterschiedliche Rollen ausüben in der Verarbeitung von primären und sekundären Verstärkern. Derzeit ist eine ungefähre Unterscheidung zweier funktionell-anatomischer Trends möglich (Kringelbach et al., 2004). Mediale Bereiche des OFC sind vermutlich für die Bildung von Assoziationen zwischen sensorischen Reizen und belohnten Verhaltensantworten sowie der Auswahl von Verhaltensantworten anhand der antizipierten Belohnung und deren Überwachung zuständig. Laterale Bereiche des

OFC scheinen eine spezifische Rolle bei der Unterdrückung zuvor belohnter, aber aktuell inadäquater Verhaltenstendenzen zu spielen (Kringelbach, 2005; Elliott et al., 2000).

Weitere funktionell-bildgebende Studien zeigen, dass eine Aktivierung des OFC auch ohne Verstärkermechanismen stattfindet. Neutrale Stimuli, die als sehr hervorstechend und für das Verhalten des Organismus als relevant angesehen werden und eine sofortige Verhaltensanpassung erfordern, führen ebenfalls zu einer Aktivierung des orbitofrontalen Cortex, vor allem in posterioren Bereichen (Diekhof, Falkai und Gruber, 2009; Gruber, Diekhof, Kirschenbauer und Goschke, 2010; Diekhof et. al, 2011; Schnider, Treyer und Buck, 2005). Dabei aktivieren positive und auch negative hervorstechende Verhaltens-relevante Stimuli den kaudalen OFC (Breiter et al., 2001; Elliott et al., 2000, 2003). Hervorstechende sensorische Informationen werden in einen passenden Kontext gebracht und nach ihrer Wichtigkeit aufgestellt (Compton, 2003; Diekhof et al., 2009; Keversga, Ghuman und Bar, 2007; Shimamura, 2000). Dadurch nimmt der OFC eine Art Filterfunktion ein und lenkt die Aufmerksamkeit auf für den Organismus wichtige Umweltreize. Weitere funktionell-bildgebende Studien zeigen, dass der OFC in noch weitere zahlreiche, komplexe Aufgaben involviert ist, z.B. in der Verarbeitung und Regulierung des Suchtverhaltens bei Rauchern (Hayashi et al., 2013), insbesondere im medialen OFC und der Verarbeitung und Regulierung von Angst bzw. Angstverhalten (Scheinost et al., 2013).

Die Bedeutung und Funktion des OFC ist vielseitig und komplexer als bisher beschrieben. Auch unerwartete Umweltveränderungen, die eine schnelle zielgerichtete Verhaltensanpassung fordern, führen zu einer Aktivierung des OFC (Cools et al., 2002; Diekhof et al., 2009, 2011; Gruber et al., 2010; Kringelbach und Rolls, 2003; O'Doherty et al., 2001, 2003).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der orbitofrontale Cortex eine wichtige Rolle spielt bei der Evaluation des emotionalen und motivationsbezogenen Aspekts von Umweltinformationen unter Einbeziehung von Vorwissen sowie bei sich hieraus ergebender Steuerung des Verhaltens (Rolls, 2004; Krawczyk, 2002). Die Fähigkeit der raschen Verhaltensanpassung bei sich ändernden Umweltbedingungen ist entscheidend für das Überleben. Durch die Integration sensorischer Informationen wird die grundlegende Voraussetzung für ein an die Umwelt angepasstes Verhalten geschaffen. Durch synaptische Plastizität ist es

möglich, die Flexibilität dieses Systems aufrecht zu erhalten. Letztendlich wird das motorische Verhalten über den striatalen Weg ausgeführt.

1.4 Bau der Großhirnrinde und Zytoarchitektonik des orbitofrontalen bzw. präfrontalen Cortex

Die Großhirnrinde kann unterteilt werden in einen Isocortex (Neocortex) und einen Allocortex (Paläo- und Archicortex), (Vogt, 1910). Der Isocortex zeigt sechs horizontalen Schichten und weist vertikale Zellkolumnen auf. Zwei Ausnahmen bilden der agranuläre motorische und der vordere zinguläre Cortex. Diese lassen keine klare innere Körnerschicht (Lamina IV) erkennen, die jedoch in der Ontogenese angelegt war und nur in der frühen Postnatalperiode zurück gebildet wird. Der Allocortex unterscheidet sich vom Isocortex durch die Anzahl der horizontalen Schichten. Dieser zeigt starke Abweichungen vom sechsschichtigen Aufbau (z.B. Hippocampus). Die Anerkennung eines sechsschichtigen Isocortex (Baillarger, 1840; Berlin, 1858) war nicht immer allgemein gültig. Meynert (1872) ging von einem fünfschichtigen Aufbau der Großhirnrinde aus. Erst nach Bevan Lewis (1878) und Hammarberg (1893) kehrte man wieder zur ursprünglichen Sechsschichtung zurück, die heute allgemein als gültig angesehen wird.

Lamina I (*Lamina molecularis*) bildet die äußerste Schicht und hat sehr wenige Zellen. Lamina II (*Lamina granularis externa*) ist gekennzeichnet durch dicht gepackte, kleine Körnerzellen. Lamina III (*Lamina pyramidalis externa*) besteht aus kleinen und mittelgroßen Pyramidenzellen. Lamina IV (*Lamina granularis interna*) ist charakterisiert durch dicht gepackte, kleine Körnerzellen. Lamina V (*Lamina pyramidalis interna*) enthält große Pyramidenzellen und Lamina VI (*Lamina multiformis*) besitzt Zellen unterschiedlicher Form.

Der präfrontale Cortex ist Bestandteil des isokortikalen Assoziationscortex und zytoarchitektonisch heterogen. In Hinblick auf die innere granuläre Schicht (Lamina IV) lässt sich der präfrontale Cortex zytoarchitektonisch unterteilen in eine granuläre Region mit einer gut erkennbaren Lamina IV (BA 8, 12, 44 und 47), in eine dysgranuläre Region mit einer schwach ausgebildeter Lamina IV (BA 32) und in eine agranuläre Region, die keine Lamina IV erkennen lässt (BA 4, 6, 24), und sich über den medialen Bereich des PFC erstreckt. Zum größten Teil besteht der PFC aus granulären kortikalen Regionen. Diese erstrecken sich insbesondere über die lateralen Anteile des PFC. Daher wird der laterale präfrontale Cortex auch teilweise unterteilt in eine dorsolaterale (entsprechen den Brodmann Arealen (BA) 9, 10 und

46) und eine ventroorbitale Region (entsprechen BA 11, 12 und 47). Innerhalb des granulären Cortex gibt es einen rostrokaudalen Gradienten im Ausprägungsgrad der Lamina IV. Sie ist am deutlichsten in den rostralen Bereichen des präfrontalen Cortex des Menschen zu erkennen. In den kaudalen Bereichen des PFC, der bereits Übergänge zum agrulären prämotorischen Cortex bildet, erreicht sie nur eine geringe Ausdehnung (Fröstl, 2005). Das in dieser Arbeit neu identifizierte Areal kommt im lateralen Bereich der Brodmann Area 47 bzw. Area 47/12 bei Petrides und Pandya (2004) zu liegen. Es ist Teil des granulären Cortex.

Die Ausbildung eines granulären präfrontalen Cortex mit einer deutlich erkennbaren Lamina IV ist ein Merkmal, das sich während der Primatenevolution entwickelt hat (Preuss u. Goldman-Rakic 1990; Semendeferi et al. 2001) und das beim Menschen seine deutlichste Manifestation erreicht (Zilles, 2006). Während der Evolution nimmt der präfrontale Cortex relativ stärker als andere Hirnanteile an Größe zu - deutliche Zunahme der Gyrfizierung (Zilles et al., 1989) und der Oberfläche (Brodmann, 1912) - und erreicht seine größte relative Ausdehnung im menschlichen Gehirn. Diese phylogenetisch nachweisbare Größenzunahme ist innerhalb des PFC uneinheitlich und spiegelt sich in den zytoarchitektonischen Unterschieden innerhalb des PFC wieder (siehe oben). Die dorsalen und lateralen Anteile des PFC zählen zu den phylogenetisch jüngsten Hirnregionen.

Der PFC ist schon seit vielen Jahren Gegenstand zytoarchitektonischer Untersuchungen (Hopf, 1956; Ngowyang, 1934; Strasburger, 1937). Sanides veröffentlichte 1962 eine Arbeit über den Frontallappen mit 60 verschiedenen Arealen und Subarealen. Diese umfasst etwa 60 verschiedene Areale und Subareale. Die frontooperculare Zone (FoZ) ähnelt den Arealen 44, 45 und 47 nach Brodmann.

Die detaillierte Beschreibung der Zytoarchitektonik des hier in der Arbeit neu identifizierten Areals erfolgt in Teil 3 Ergebnisse.

1.5 Zielsetzung der Arbeit

Durch die Komplexität zytoarchitektonischer Kriterien und der nur schwer objektivierbaren oder statistisch testbaren Kriterien zur Unterscheidung der verschiedenen Kortexareale, die interindividuelle und interhemisphärische Variabilität mikro- und makroanatomischer Strukturen und die starke Untersucher-abhängige Auswahl und Definition von Kriterien ist es in der Vergangenheit zur Entstehung von Hirnkarten gekommen, die sich in der Anzahl der Hirnareale, ihrer

Ausdehnung und Beziehung zu anatomischen Landmarken unterscheiden. Zudem können die als schematische Zeichnungen vorliegenden klassischen Hirnkarten nicht direkt mit den dreidimensionalen Datensätzen der modernen funktionellen Bildgebung mit Magnetresonanztomographie (MRT), Positronenemissionstomographie (PET) und Magnetenzephalographie (MEG) in einem identischen räumlichen Referenzsystem verglichen werden. Daher ist das Ziel der vorliegenden Arbeit die zytoarchitektonische Kartierung des lateralen orbitofrontalen Cortex mit einer Untersucher-unabhängigen Methode in histologischen, Zellkörper-gefärbten Serienschnitten von 10 post-mortem Gehirnen und die Erstellung von dreidimensionalen Wahrscheinlichkeitskarten des neu identifizierten Areals im Standard-Referenzraum. Durch die Untersucher-unabhängige Methode wurde die Lokalisation und Ausdehnung des neu identifizierten Areals ermittelt. Anschließend wurden die geschlechtsspezifische, interindividuelle und interhemisphärische Variabilität analysiert. In Zukunft ermöglichen die hier ermittelten Daten einen direkten Vergleich mit funktionellen Bildgebungsdaten beim Menschen in einem identischen räumlichen Referenzsystem. Somit kann man in Zukunft den Zusammenhang zwischen Struktur und Funktion im Bereich des orbitofrontalen Cortex besser verstehen und durch probabilistische Hirnkarten die Wahrscheinlichkeit der Zuordnung einer funktionellen Aktivierung zu einem oder mehreren definierten architektonischen Arealen angeben. Durch die Wahl einer neutralen Nomenklatur sollen ungesicherte Namensverknüpfungen, die mit funktionell definierten Arealen entstehen, vermieden werden. Das zytoarchitektonisch definierte Areal wird daher Fo5 genannt. Fo steht für Frontallappen und 5 für das fünfte, mit dieser Methode kartierte Areal im Bereich des orbitofrontalen Cortex.

2 Material und Methoden

2.1 Post-mortem Gehirne und histologische Bearbeitung

Für die vorliegende Arbeit wurden zehn menschliche Gehirne von fünf Frauen und fünf Männern im Alter von 37 und 86 Jahren verwendet, die aus dem Körperspendenprogramm des Zentrums für Anatomie und Hirnforschung der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf stammen. Diese wurden entsprechend den rechtlichen und ethischen Grundsätzen gewonnen. Die Autopsie erfolgte weniger als 36 Stunden post-mortem. Die Krankengeschichten wiesen keine Anzeichen für neurologische oder psychiatrische Erkrankungen auf. Der Frontallappen war sowohl makro- als auch mikroanatomisch intakt. Ob die Körperspender Rechts- oder Linkshänder waren, war unbekannt. Aber es kann, ähnlich der Population, davon ausgegangen werden, dass 90% der Fälle Rechtshänder sind (Gilbert und Wysocki, 1992). Tabelle 2 fasst Alter, Geschlecht, Todesursache und die Fixierungsmethode der zehn Körperspender zusammen.

Protokoll-Nr.	Geschlecht	Alter	Todesursache	Fixierung
Bc 5	W	59	kardioresp. Insuffizienz	Formalin
Bc 8	W	72	Nierenversagen	Formalin
Bc 1	W	79	Harnblasenkarzinom	Bodian
Bc 9	W	79	kardioresp. Insuffizienz	Bodian
Bc 14	W	86	kardioresp. Insuffizienz	Formalin
Bc 7	M	37	Rechtsherzversagen	Formalin
Bc 13	M	39	Ertrunken	Formalin
Bc 6	M	54	Myokardinfarkt	Formalin
Bc 3	M	68	Koronare Herzkrankheit	Formalin
Bc 11	M	74	Myokardinfarkt	Formalin

Tabelle 2. Übersicht der verwendeten post-mortem Gehirne. Für die Untersucher-unabhängige Untersuchung des lateralen orbitofrontalen Cortex wurden fünf post-mortem Gehirne von Männern und fünf post-mortem Gehirne von Frauen verwendet, die zu Lebzeiten keine Anzeichen für neurologische oder psychiatrische Erkrankungen zeigten. Bc = Braincode, M = männlich, W = weiblich, Nr. = Nummer, kardioresp. = kardiorespiratorische.

Die verwendeten Gehirne wurden entweder in einer 4%igen Formaldehydlösung (pH 7,4) oder in Bodian-Lösung für mindestens fünf Monate

fixiert (siehe Tabelle 2). Bodian-Lösung ist eine Mischung, die zusammengesetzt ist zu 90% aus Ethanol, zu 5% aus Formaldehyd und zu 5% aus Essigsäure. Um eine freie Beweglichkeit der Gehirne in der Fixierlösung zu gewährleisten und um Distorsionen sowie Kompressionen zu vermeiden, wurden diese an der Arteria basilaris aufgehängt und in einem Kunststoffbehälter belassen. Nach der mehrmonatigen Fixierungsphase wurde zunächst die Arachnoidea entfernt und zur Dokumentation der Gehirngröße und -form das Gehirn fotografiert. Um bei der histologischen Verarbeitung entstehende Artefakte (wie oben beschrieben und Schneideartefakte) digital zu korrigieren, wurden anschließend mit einem 1.5 Tesla Scanner (Siemens Magnetom, Erlangen) ein T1-gewichtetes Magnet-Resonanz-Tomogramm (MRT) erstellt. Die verwendete T1-gewichtete 3-D FLASH (fast low angle shot) Sequenz hatte folgende Parameter und war für alle MR Untersuchungen gleich: Flip-Winkel 40°, Repetitionszeit 40ms, Echozeit 5ms pro Bild, Anzahl der Schnitte in der Sagittalebene 128, Schichtdicke 1,17mm, Auflösung in Schicht 1,0 x 1,0mm (Amunts et al., 2000).

Zur Anfertigung der histologischen Schnittserien wurden die Gehirne in einer aufsteigenden Alkoholreihe dehydriert und dann in Paraffin gebettet. Anschließend erfolgte mit einem Großschnitt-Mikrotom Schritt für Schritt die Teilung des Gehirns in Scheiben von 20µm Dicke in koronarer oder sagittaler Ebene. Für diese Arbeit wurden ausschließlich histologische Schnitte, die nur in koronarer Ebene geschnitten wurden, verwendet. Je nach Hirngröße entstanden pro Gehirn mehrere Tausend Schnitte und jeder sechzigste davon wurde mit einer CCD (*charge-coupled device*) Kamera (XC-75, Sony, Japan. Bildmatrix 256x256 Pixel, *8-bit gray value resolution*) digitalisiert, um später eine dreidimensionale Rekonstruktion der Gehirne zu ermöglichen. Jeder fünfzehnte Schnitt wurde auf einen Objektträger mit Gelatinebeschichtung aufgebracht und mit einer modifizierten Silberfärbung für Zellkörper nach Merker (1983) gefärbt. Im Vergleich zur klassischen Nissl-Färbung erzeugt die modifizierte Silberfärbung für Zellkörper einen besonders hohen Kontrast zwischen zellulärem Kompartiment (Zellkörper schwarz) und Hintergrund (Neuropil weiß-braun), welches die Basis für die anschließende Untersucher-unabhängige und quantitative Grauwertkoeffizienten-basierte GLI (*grey level index*) Methode bildet.

2.2 Regions of Interest (ROI) Analyse und Berechnung des Grey-Level-Index (GLI)

Für die quantitative zytoarchitektonische Analyse wurden die auszuwertenden Areale, sogenannte *Regions of Interest* (ROI), rechteckig auf den Hirnschnitten beider Hemisphären markiert (siehe Abb. 3). ROIs dieser Arbeit umfassen die Gyri orbitalis medialis, lateralis, anterior et posterior, Sulci orbitalis medialis et lateralis, sowie den Ramus horizontalis der Fissura lateralis (Sylvi'sche Fissur) (siehe Abb. 4).

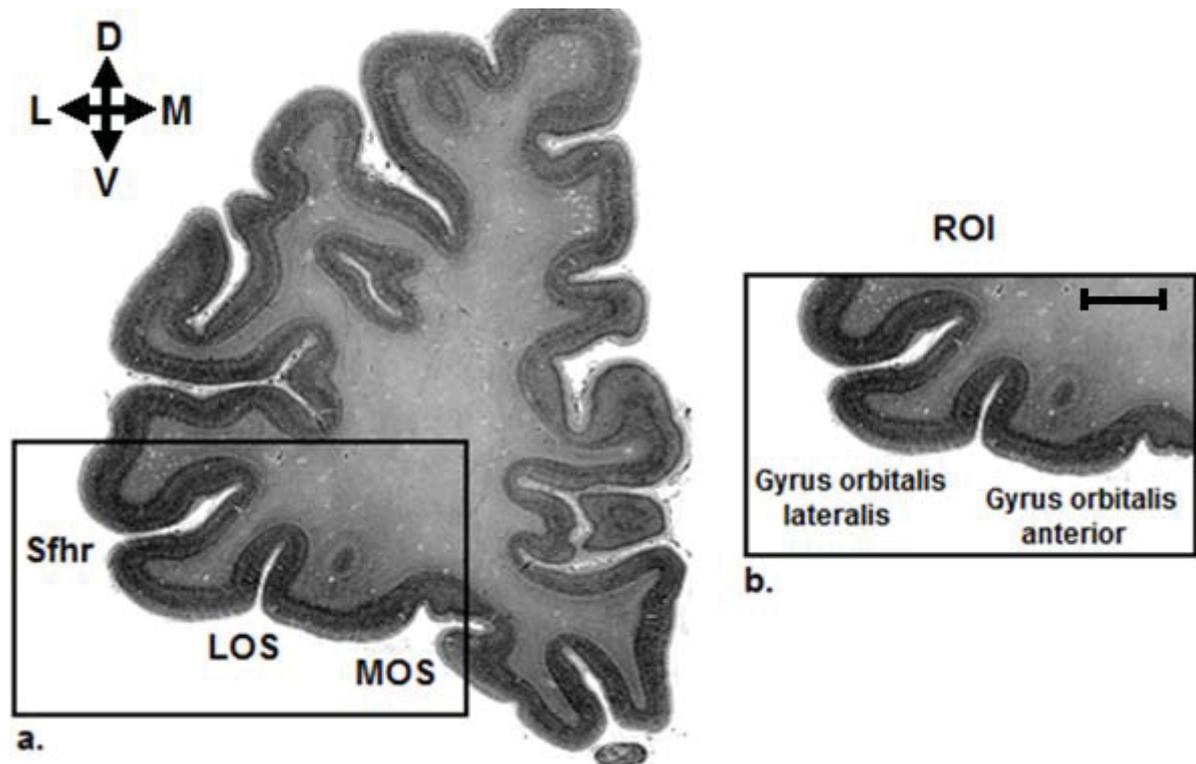


Abb. 3: Region of Interest. Abbildung 4a zeigt das histologische Präparat aus dem Gehirn Bc 9 (Schnittnummer 6181, linke Hemisphäre) mit der eingezeichneten ROI (rechteckiger schwarzer Rahmen). Abbildung 4b zeigt das rechteckige Analysefeld. Sfhr = Sylvi'sche Fissur, Ramus horizontalis, LOS = Sulcus orbitalis lateralis, MOS = Sulcus orbitalis medialis. D = dorsal, M = medial, V = ventral, L = lateral. Maßstab: 3mm.

Das rechteckige Analysefeld (ROI) wurde dann mit Hilfe eines computergesteuerten Mikroskops (Universal Mikroskop, Objekt Plan 6.3x1,25, Optovar 1.0 Fa. Zeiss/Oberkochen) in Form von Einzelbildern (Einzelbildgröße 540x540µm) in einer mosaikartigen Sequenz eingescannt. Das Mikroskop war mit einer digitalen Kamera (XC-75, Sony/Japan), einem motorisierten Objektisch und einer Autofokusvorrichtung ausgestattet. Die eingescannten Bilder wurden an den Computer übermittelt und mit dem Programm KS 400® (Firma Zeiss, Deutschland)

weiter bearbeitet. Mittels adaptiver Schwellenwertbestimmung konnte in jedem Messfeld der Anteil der angefärbten Zellkörper am Gesamtvolumen berechnet und in einen GLI-Wert umgewandelt werden. Der *Grey-Level-Index* (GLI, Grauwertindex) ist ein Maß für den Anteil der angefärbten Zellkörper am Gesamtvolumen (Zilles et al., 1986, Schleicher und Zilles, 1990, Schleicher et al., 1999) und korreliert stark mit der Zellpackungsdichte der Nervenzellen innerhalb eines quadratischen Messfelds von 20x20µm (Wree et al., 1982). Er wird durch die Gliazellen und Endothelzellen nicht beeinflusst, da ihre laminäre Verteilung im Kortex nicht signifikant variiert (Tower und Young, 1973). Der Wert 0% kennzeichnet ein Messfeld, in dem nur Neuropil liegt (im GLI-Bild schwarz), der Wert 100% sagt, dass ein Messfeld komplett mit Zellkörpern gefüllt ist (im GLI-Bild weiß). Durch die Rekonstruktion der GLI-Werte jedes Einzelbildes der gesamten ROI erhält man, wie in Abbildung 4 gezeigt, das GLI-Bild.

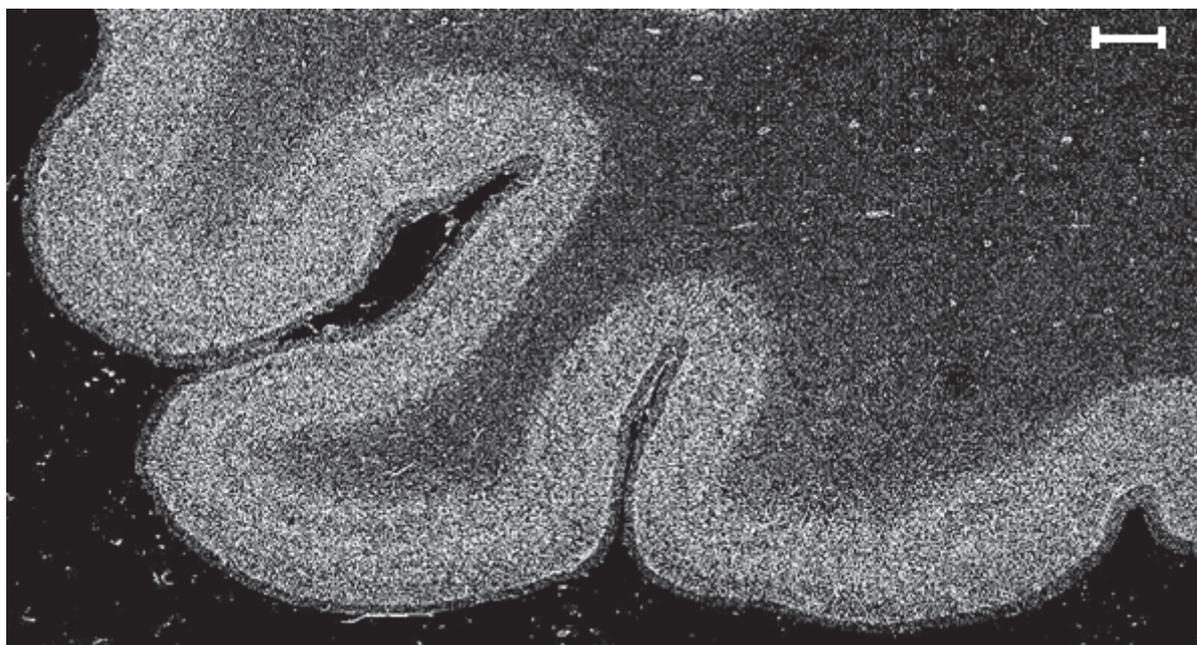


Abb. 4: GLI-Bild. Beispiel für ein GLI-Bild (Gehirn Bc 9, Schnittnummer 6181, linke Hemisphäre). Schwarze Bereiche im Bild kennzeichnen ein Messfeld, in dem vorrangig Neuropil und wenig Zellkörper liegen. Hellere Bereiche im Bild kennzeichnen ein Messfeld, das vorrangig mit Zellkörpern gefüllt ist. Es gibt insgesamt 255 verschiedene Graustufen. Maßstab: 1mm.

Durch die GLI-Methode können Färbeinhomogenitäten innerhalb und zwischen verschiedenen Schnitten und Gehirnen ausgeglichen werden (Schleicher et al., 1998). Mit dieser Methode wurden zahlreiche kortikale Regionen im menschlichen Gehirn analysiert (Geyer et al., 1996, 1999, 2000a; Amunts et al., 1999; Amunts et al., 2000; Grefkes et al., 2001; Morosan et al., 2001; Rademacher et al., 2001a, b; Geyer, 2004; Caspers et al., 2006; Choi et al., 2006; Eickhoff et al.,

2006; Malikovic et al., 2007; Kujovic, 2008; Scheperjans et al., 2008; Kurth et al., 2010; Bludau et al. 2014; Henssen et al., 2016; Malikovic et al., 2016; Lorenz et al., 2017).

2.3 Untersucherunabhängige Bestimmung der kortikalen Arealgrenzen

Zur Bestimmung der kortikalen Arealgrenzen wurden zunächst auf die eingescannten ROIs mit dem *MATLAB* Programm für Windows (*MathWorks*, USA) zwischen Schicht I und Schicht II eine äußere und zwischen Schicht VI und der weißen Substanz eine innere durchgehende Konturlinie gezogen. In einem weiteren Schritt wurden zwischen diese zwei Konturlinien automatisch Traversen in regelmäßigen Abständen ($125\mu\text{m}$) gelegt und von 1 bis n durchnummeriert (n = Gesamtzahl der Traversen einer ROI; siehe Abbildung 5).

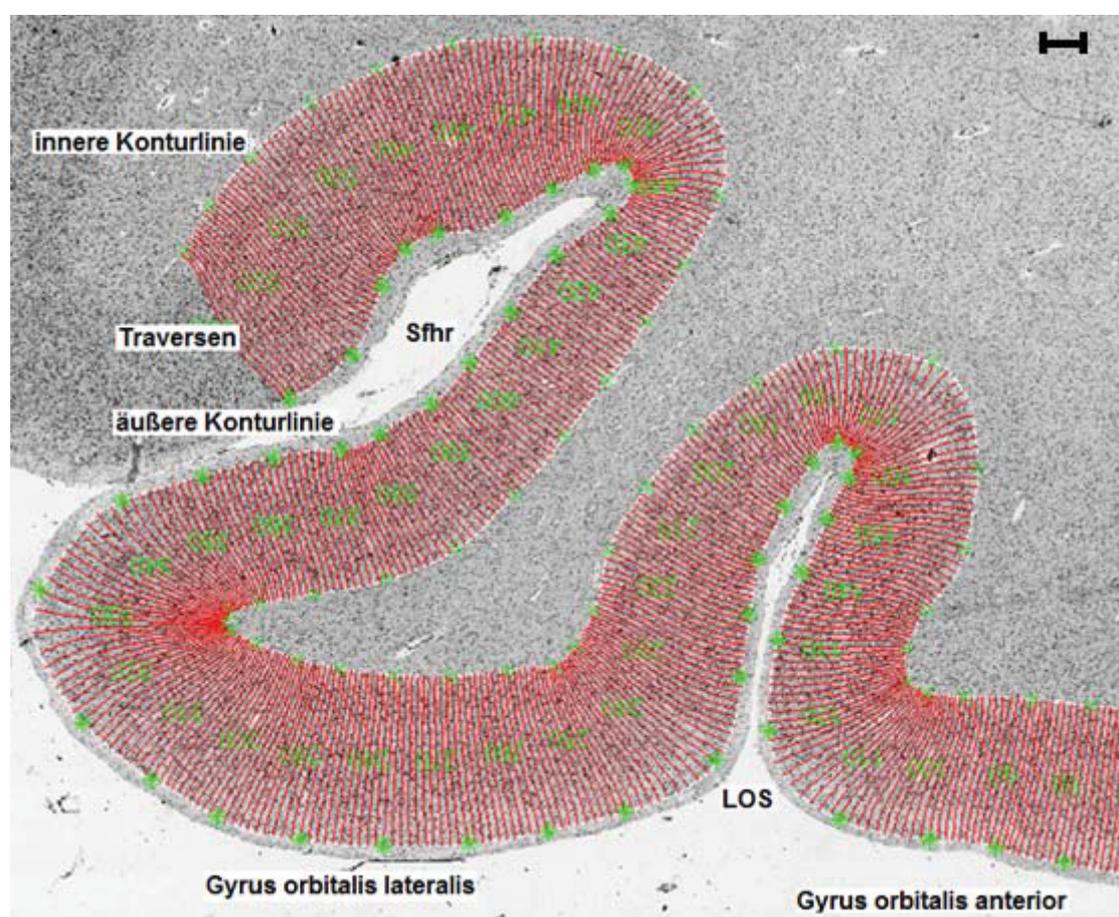


Abb. 5: Einzeichnen der Konturlinien und Setzen der Traversen. Gehirn Bc 9, Schnittnummer 6181, linke Hemisphäre. In die ROI werden mit dem Programm Matlab eine innere und eine äußere Konturlinie gezeichnet. Zwischen diese Konturlinien werden automatisch in regelmäßigen Abständen Traversen gelegt. Maßstab: $500\mu\text{m}$.

Die Traversen sollten möglichst senkrecht zu den Konturlinien liegen bzw. parallel zu den vertikal orientierten Zellkolumnen verlaufen, da entlang der Traverse

der Verlauf der Zellpackungsdichte aus dem GLI-Bild bestimmt wird: das GLI-Profil. Abbildung 6 zeigt eine solche Profilkurve.

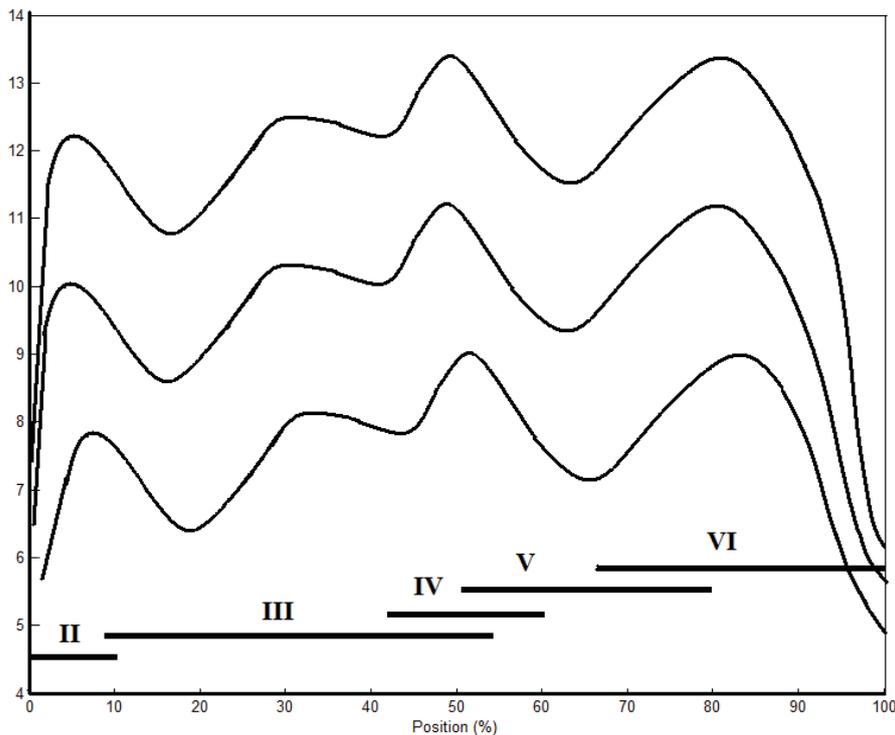


Abb. 6: GLI-Profil. Die Form der Profilkurve gibt Auskunft über die Zellpackungsdichte entlang einer Traverse bzw. eines Profils zwischen den zwei Konturlinien. Punkt 0% beginnt dementsprechend zwischen Lamina I und Lamina II an der äußeren Konturlinie einer Traverse. Punkt 100% endet an der äußeren Konturlinie zwischen Lamina VI und dem Mark. Nachträglich eingezeichnet wurde die Lage der Schichten II bis VI zur besseren Veranschaulichung des laminären Musters. In diesem Beispiel leitet sich aus der Form des ermittelten GLI-Profiles ab, dass der untersuchte Kortexabschnitt besonders reich an Zellen in Lamina IIIc, IV und VI (Ordinate) ist.

Zunächst werden die unterschiedlich langen GLI-Profile, die aufgrund variabler Kortexdicke entstehen, durch lineare Interpolation auf 101 Punkte standardisiert. Punkt 0 steht für die Grenze zwischen Lamina I und Lamina II, Punkt 100 stellt die Rinden-Mark Grenze dar.

Die Form eines GLI-Profiles wird mathematisch durch zehn Merkmale beschrieben, die zu einem Merkmalsvektor X zusammengefasst werden. Die Merkmalsvektoren repräsentieren als quantitative Größe das laminäre Muster und erlauben den Vergleich und die Erkennung von Unterschieden benachbarter GLI-Profile. Die ersten fünf Merkmale jedes Vektors umfassen die Lage des Schwerpunkts in x- und y-Richtung, die Standardabweichung, Schiefe und Kurtosis. berechnet aus den Absolutwerten seiner ersten Ableitung. Weitere fünf Merkmale

wurden in analoger Weise aus der ersten Ableitung der Profile berechnet (Schleicher et al. 1998, 1999, 2000, 2005).

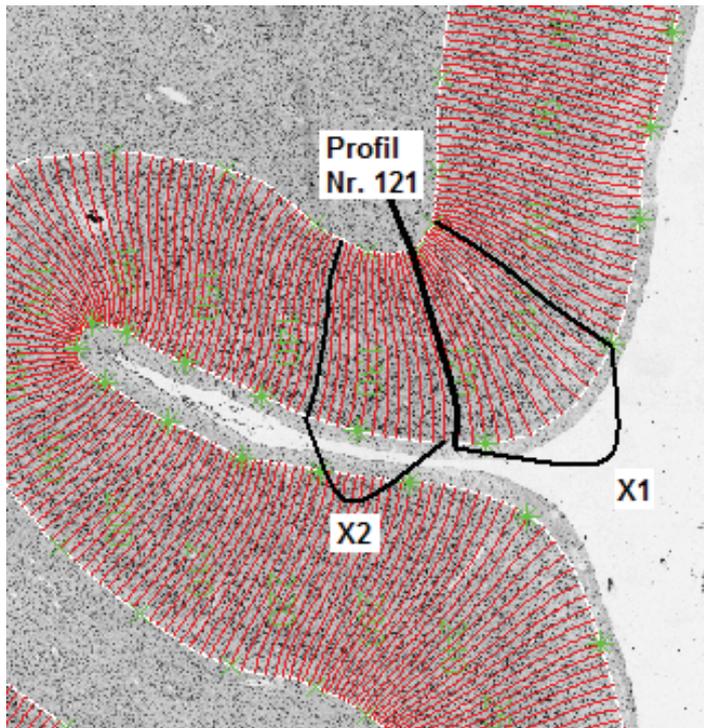


Abb. 7: Untersucherunabhängige Bestimmung der kortikalen Arealgrenzen. Gehirn Bc 9, Schnittnummer 6181, linke Hemisphäre. Für jede Traverse wurde ein GLI-Profil ermittelt. Die benachbarten GLI-Profile wurden miteinander verglichen. Dazu wurden zwei benachbarte Blöcke gebildet. In diesem Beispiel beträgt die Blockweite $b = 13$ (Block bestehend aus 13 GLI-Profilen). Der Mittelwertsvektor X1 fasst die Profile Nr. 109 bis 121 und der Mittelwertsvektor X2 die Profile Nr. 122 bis 134 zusammen. Der Vergleich dieser zwei Profilblöcke zeigte unterschiedliche Werte, so dass hier eine Grenze in Position 121 ermittelt wurde.

Diese Methode stellt die Grundlage der untersucherunabhängigen Bestimmung der kortikalen Arealgrenzen dar. So kann man durch den Vergleich benachbarter GLI-Profile Unterschiede erkennen, wenn die GLI-Profile aus zwei unterschiedlichen benachbarten Arealen stammen. Dazu wurden zwei benachbarte Blöcke aus jeweils b benachbarten Einzelprofilen ($8 \leq b \leq 24$) gebildet und die Mittelwertsvektoren X1 und X2 ermittelt. So fasst der Analysealgorithmus z.B. bei einer Blockweite von $b = 10$ die Profile Nr. 1 bis 10 zum Mittelwertsvektor X1 und die Profile Nr. 11 bis 20 zum Vektor X2 (siehe hierzu Abbildung 7). Zusätzlich wurde die Inverse der gemeinsamen Varianz-Kovarianzmatrix $C^{-1,2}$ berechnet. Die Mahalanobis-Distanz D2 (Mahalanobis et al., 1949):

$$D2 = (X1 - X2)' \cdot C^{-1,2} \cdot (X1 - X2)$$

Die Mahalanobis-Distanz D_2 beschreibt die Unähnlichkeit (Distanz) zwischen den Profilen in den beiden Profilblöcken. Schritt für Schritt wurden entlang des kortikalen Bandes die Profilblöcke entlang der Traversen von 1 bis n analysiert. Je unterschiedlicher die Profilblöcke waren, desto größer war die Mahalanobis-Distanz D_2 . Wenn ein Profilblock in Areal A und ein Profilblock in Areal B zu liegen kam, dann erreichte D_2 ein lokales Maximum. Da die Mahalanobis-Distanz D_2 Maxima an sich abrupt ändernden laminären Mustern zeigt, ist an diesen Stellen eine Arealgrenze zu vermuten (siehe Abbildung 8). Aber auch Schnittartefakte, atypische Zellcluster oder große Blutgefäße können zu einem lokalen Maximum führen, so dass der Identifizierung der Artefakte eine große Bedeutung zukommt, als zunächst richtig erkannte Arealgrenzen als falsch positive Arealgrenzen ausschließen zu können. Außerdem wurden Grenzen nur dann akzeptiert, wenn sie sich in mehreren, aufeinander folgenden Schnitten an vergleichbaren Positionen reproduzieren ließen. Traten in einer Distanz von 1,28mm (entspricht einem Analyseblock) mehrere Maxima auf, so wurde der höhere Wert anerkannt und der kleinere Wert nicht akzeptiert. Zur Berechnung der statistischen Signifikanz wurde der Hotelling T²-Test (T²) mit einer Bonferronikorrektur für multiple Vergleiche angewandt:

$$T^2 = (D_2 / (1/b_1 + 1/b_2)) \quad (b_1 = b_2, \text{ Anzahl der Profile pro Profilblock})$$

Aus den Profilen einer ROI berechnet der Algorithmus die Mahalanobis-Distanzen für verschiedene zunehmende Blockweiten im Bereich von $b = 8$ bis $b = 26$ und stellt graphisch die Positionen signifikanter Maxima ($p < 0,05$) als Funktion von b graphisch dar (siehe Abbildung 8). Bevor die ermittelten Positionen als Arealgrenzen anerkannt wurden, mussten sie nochmals mit den histologischen Schnitten bezüglich ihres zytoarchitektonischen Musters überprüft und als architektonisch relevante Grenzen angesehen werden.

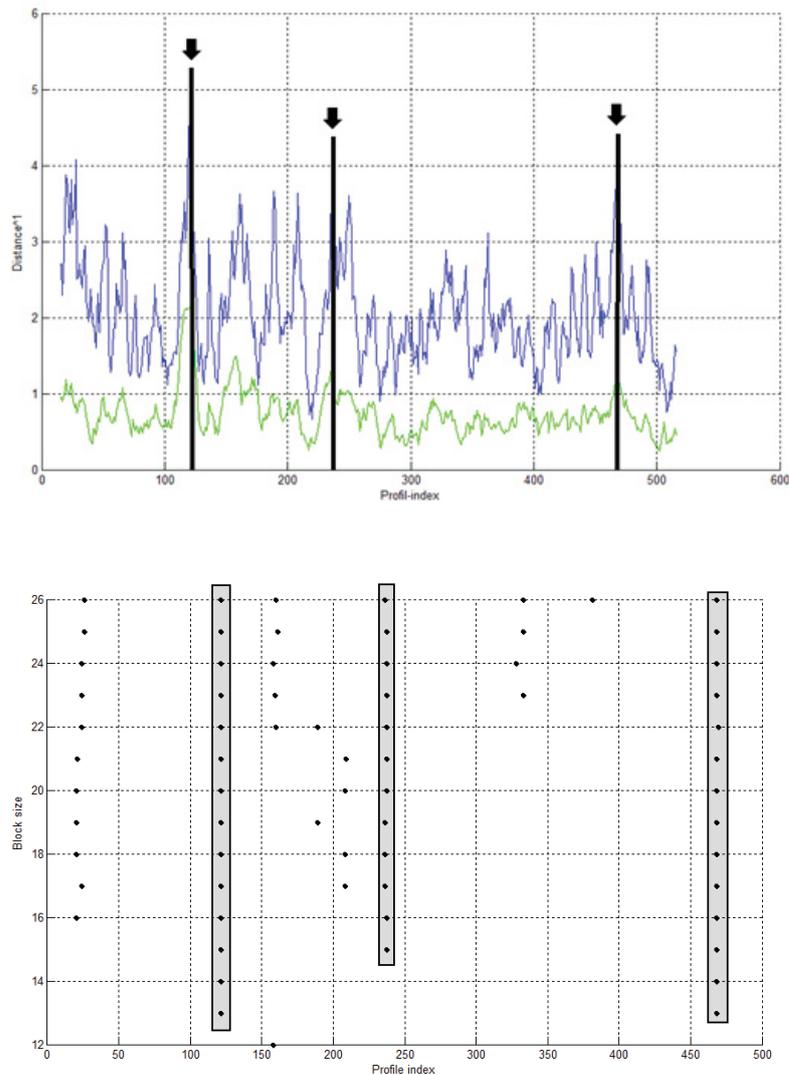


Abb. 8: Mahalanobis-Distanz. Gehirn Bc 9, Schnittnummer 6181, linke Hemisphäre. **Abb. 8 oben:** Die Mahalanobis-Distanz zeigt in den Position 121, 236 und 468 signifikante Maxima an. Nach der Sichtung der histologischen Schnitten wurden diese als architektonisch relevante Grenzen anerkannt. **Abb. 8 unten:** Die signifikanten Maxima (Abszisse) wurden gegen die verschiedenen Blockweiten (Ordinate) geplottet.

2.4 Berechnung der Arealvolumina, Clusteranalyse und MDS

Nachdem die Arealgrenzen bestimmt wurden, konnten diese mit dem Programm *Section Tracer (in-house software)* auf die mit der CCD Kamera digitalisierten Bilder der einzelnen histologischen Schnitte eingezeichnet werden. Eingezeichnet wurde jeder sechzigste Schnitt. Die Berechnung der Arealvolumina erfolgte dann mit folgender Formel (Amunts et al., 2007):

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

V ist das Volumen des entsprechenden Areals und hat die Einheit mm^3 .

s ist die Distanz zwischen zwei gemessenen Schnitten (jeder sechzigste Schnitt = 1,2mm).

T beschreibt die Schnittdicke (0.020 mm).

x ist die Breite eines Pixels (0.02116mm).

y ist die Höhe eines Pixels (0.02116mm).

$\sum A_i$ fasst die Zahl der Pixel des Areals im Schnitt i zusammen ($1 < i < n$, n = Anzahl der Schnitte mit dem untersuchten Areal in der Schnittserie).

F ist der individuelle Schrumpfungsfaktor des Gehirns.

Der individuelle Schrumpfungsfaktor wird berechnet als Quotient zwischen dem Frischvolumen (Hirngewicht x 1,033) und dem Volumen nach der Anfertigung der histologischen Schnitte (Kretschmann und Wingert, 1971).

Die Volumenberechnung erfolgte für jedes einzelne Gehirn vor der Transformation und Anpassung an das Referenzgehirn mit den digitalisierten histologischen Schnitten und dem MR-Volumen jeweils derselben Gehirne. Der Vorteil der MR-Volumina liegt darin, dass sie vor der histologischen Präparation gewonnen wurden und Artefakte im rekonstruierten histologischen Volumen dadurch korrigiert werden können.

Die ermittelten Volumina wurden anschließend verglichen auf intraareale, Seiten- und Geschlechtsunterschiede. Mit Streudiagrammen, der Varianzanalyse ANOVA (*analysis of variance*) und dem t-Test wurden diese Ergebnisse auf Signifikanz überprüft.

Zur weiteren Veranschaulichung der Ähnlichkeit bzw. Unähnlichkeit der Areale, wurden eine hierarchische Clusteranalyse und ein Multidimensionales Scaling-Verfahren (MDS) angewendet. Die Euklidische Distanz wurde als Abstandsmaß für beide Analysen verwendet. Die Clusteranalyse ist eine Visualisierungsform, bei der Areale hierarchisch geordnet zu Clustern zusammengefasst werden, die sich am ähnlichsten sind. Je größer die Distanz zwischen zwei Arealen ist, desto unähnlicher sind sich die Areale. Je geringer die Distanz zwischen zwei Arealen ist, desto ähnlicher sind sie sich. Dementsprechend bilden die Areale früher oder später eine Gruppe in der hierarchischen

Clusteranalyse. Die Visualisierung erfolgt mittels Dendogramm (Schleicher et al. 2000; Schleicher et al. 2005).

2.5 Erstellung der zytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarten: Probability Map (PM) und Maximum Probability Map (MPM)

Durch die Verarbeitung a) der digitalisierten Fotos der Paraffinblockoberfläche, b) den digitalisierten Bildern der angefärbten histologischen Schnitte und c) dem MR Volumen jeweils derselben Gehirne wurden die histologischen Volumina der Gehirne 3D-rekonstruiert (Mohlberg et al., 2003; Amunts et al., 2004). Mittels eines nicht-linearen, elastischen Registrierungsalgorithmus (Henn et al., 1997) wurden die rekonstruierten Gehirne in das T1-gewichtete individuelle Referenzgehirn des „Montreal Neurological Institute“ (MNI) (Evans et al., 1992, Collins et al., 1994) räumlich normalisiert. Weil der Ursprung des MNI-Referenzraums nicht mit der Lokalisation der vorderen Kommissur (Commissura anterior) übereinstimmt (Talairach und Tournoux, 1988), musste der Ursprung der zytoarchitektonischen Karte um 4mm weiter kaudal (y-Achse) und 5mm weiter dorsal (z-Achse) in den anatomischen MNI-Raum korrigiert werden (Amunts et al., 2005). Somit wird die vordere Kommissur als anatomische Referenz im Koordinatensystem beibehalten. Durch räumliche Normalisierung wurden die korrespondierenden Areale aus verschiedenen Gehirnen überlagert und eine Wahrscheinlichkeitskarte (*Probability Map, PM*) für jedes Areal generiert (Zilles et al., 2002). Diese Karte beschreibt für jeden Voxel des Referenzgehirns, wie viele individuelle Gehirne mit dem entsprechenden zytoarchitektonischem Areal in dem jeweiligen Voxel des Referenzraums überlappen (Eickhoff, Paus, et al. 2007). Eine spektrale Farbsequenz gibt den Grad der Überlappung an. Kommt es in einem Voxel zu einer Überlappung des zytoarchitektonischen Areals aller zehn Gehirne, dann wird dieser Bereich mit der Farbe Rot kodiert. Wird ein Voxel nur durch den Beitrag von einem Gehirn repräsentiert, dann wird dieser Bereich mit der Farbe Blau kodiert. Die Wahrscheinlichkeitskarten spiegeln die interindividuelle Variabilität des ermittelten Areals wieder.

Die interindividuelle Variabilität führt zu unterschiedlichen Überlappungsgraden. Ein Areal kann z.B. eine Wahrscheinlichkeit von 70% in einem Voxel aufweisen, gleichzeitig können zwei benachbarte Areale jeweils eine Wahrscheinlichkeit von 30% in einem Voxel aufweisen. Damit die hier gewonnenen Daten aber mit funktionellen Daten verglichen werden können, muss jeder Voxel

eindeutig zu einem Areal zugeordnet werden können. Gelöst wird dieses Problem durch die Erstellung von maximalen Wahrscheinlichkeitskarten (*Maximum Probability Map, MPM*). Diese ermöglichen die nichtüberlappende Unterteilung des menschlichen Gehirns. Die MPMs spiegeln am ehesten das wahre Volumen der Areale und ihre Lokalisation wider. Zur genauen Beschreibung siehe Eickhoff et al. (2005, 2006).

2.6 Ethikvotum

Die Ethikkommission der Universität Rostock hat der Durchführung dieser Arbeit zugestimmt. Aktenzeichen A 2016-0083.

3 Ergebnisse

Mithilfe der untersucherunabhängigen Kartierungsmethode konnte im lateralen orbitofrontalen Cortex ein neues zytoarchitektonisches Areal identifiziert werden. Dieses wurde als Fo5 bezeichnet, da es das fünfte „5“ mit diesem Verfahren ermittelte Areal in dieser Region, „Fo“ ist und innerhalb der von Brodmann beschriebenen Area 47 liegt. Das laminäre Verteilungsmuster der Zellkörper zeigt rechts- und linkshemisphärisch eine signifikante Differenz zwischen den angrenzenden Gebieten in allen zehn Gehirnen.

3.1 Zytoarchitektonik des Areals Fo5

Die mikroskopische Untersuchung der histologischen Präparate zeigte in allen zehn Gehirnen für beide Hemisphären einen Kortexabschnitt, der lichtmikroskopisch durch zwei bandförmig verlaufende dunkle Streifen charakterisiert ist. Die beiden Streifen wurden durch dicht gepackte und große Zellen in der Lamina IIIc und der hohen Zelldichte in Lamina VI hervorgehoben (siehe Abbildung 9). Fo5 zeigt ein typisches laminäres Verteilungsmuster, das bei allen untersuchten Gehirnen in beiden Hemisphären identifiziert werden konnte.

Das Areal Fo5 hat eine dünne Lamina I. An diese schließt sich die ebenfalls schmale Lamina II mit geringer Zelldichte an. Charakteristisch für das Areal Fo5 ist eine breite Lamina III mit einem dreischichtigen Aufbau: Sublamina IIIa, IIIb und IIIc. Von IIIa über IIIb nach IIIc nimmt die Dichte und die Größe der Zellen deutlich zu. Sublamina IIIa hat wenige und kleine Zellen. Sublamina IIIb hat im Vergleich zu IIIa dichter gepackte und mittelgroße Zellen. Sublamina IIIc hat große, dicht gepackte Zellen, die im Lichtmikroskop ein durchgehend dunkles Band erzeugen. Lamina IV ist granuliert und durchgehend gut erkennbar (granulärer Cortex). Schicht V lässt sich in eine zellreichere Va mit mittelgroßen Zellen wie in IIIb und eine zellärmere Vb gliedern. An die zellärmere Vb schließt sich die Lamina VI an. Diese ist im Allgemeinen zellreicher als Schicht V und weniger gut abgrenzbar zur weißen Substanz. Sie erzeugt lichtmikroskopisch das zweite dunkle Band.

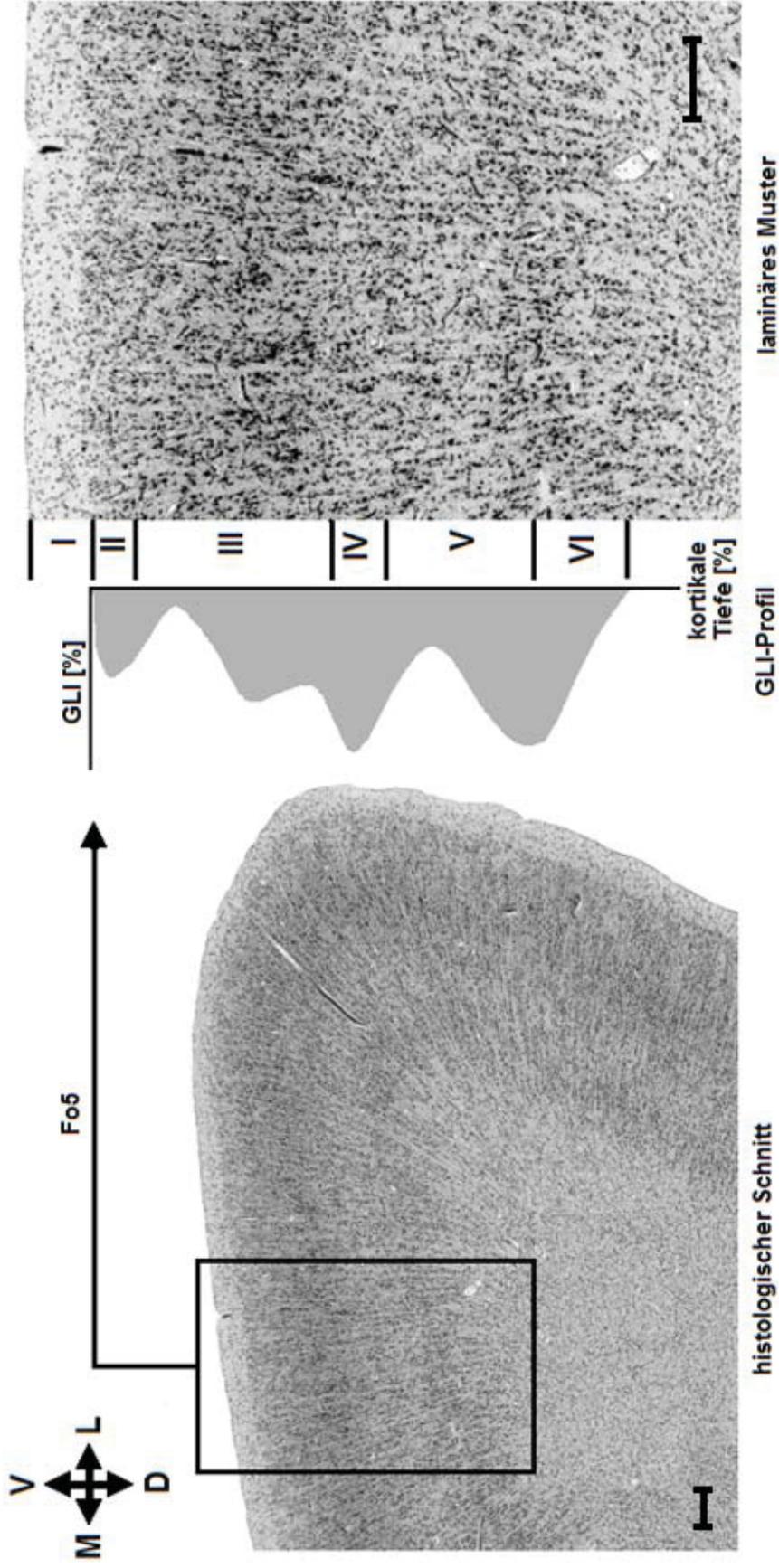


Abb. 9: Zellaufbau der Area Fo5 in einem histologischen Schnitt. Gehirn Bc 1, Schnittnummer 5671, linke Hemisphäre. Die mikroskopische Untersuchung des histologischen Schnitts (Bild links) zeigt lichtmikroskopisch zwei bandförmig verlaufende dunkle Streifen, hervorgerufen durch die dicht gepackten und großen Zellen in der Lamina IIIc und der hohen Zelldichte in Lamina VI. Dieses spiegelt sich im GLI-Profil (Bild Mitte) der untersuchten Region wieder. Die römischen Zahlen (Bild rechts) stehen für die kortikalen Schichten. V = ventral, L = lateral, D = dorsal, M = medial. Maßstab histologischer Schnitt: 500 μ m. Maßstab laminäres Muster: 250 μ m.

3.2 Zytoarchitektonische Grenzen zwischen der Area Fo5 und den benachbarten Arealen

Im folgenden Abschnitt werden die zytoarchitektonischen Unterschiede und Grenzen zwischen dem Areal Fo5 und seinen Nachbararealen dargestellt. Mit der untersucherunabhängigen Methode wurden die genauen Positionen der Grenzen zwischen den Arealen reproduzierbar ermittelt. Die statistische Signifikanz der Grenzen wurde mit der Mahalanobis-Distanzfunktion getestet (siehe Material und Methoden). Um die Maxima der Mahalanobis-Distanzfunktion als zytoarchitektonische Grenzen zu akzeptieren, mussten diese in drei angrenzenden histologischen Schnitten an vergleichbaren Stellen aufgefunden und Artefakte ausgeschlossen werden.

3.2.1 Ventral benachbartes Areal

Das ventral zu Fo5 grenzende Areal lässt sich durch folgende Merkmale davon abgrenzen: Lamina II ist deutlich erkennbar und sehr zellreich. Schicht III kann in zwei Sublamina unterteilt werden. Sublamina IIIa hat kleine, dicht gepackte Zellen. Sublamina IIIb ist ebenfalls dicht gepackt mit Zellen, die größer sind als in IIIa. Lamina IV ist wie Schicht II gut erkennbar und hat viele, dicht gepackte Körnerzellen. An diese schließt sich die im Vergleich zu Lamina VI zellärmere Lamina V an. Lamina V ist gut von Lamina VI abgrenzbar. Die zellreichere Lamina VI lässt sich besser zur weißen Substanz abgrenzen, als in Areal Fo5.

In Abbildung 10 sind dargestellt das histologische Präparat und die *Region of interest*, das histologische Bild mit der ermittelten Grenze zwischen Fo5 und dem ventral angrenzenden Areal sowie die dazugehörige Mahalanobis-Distanzfunktion und ein weiterer Plott, der die signifikanten Maxima pro Blockweite angibt.

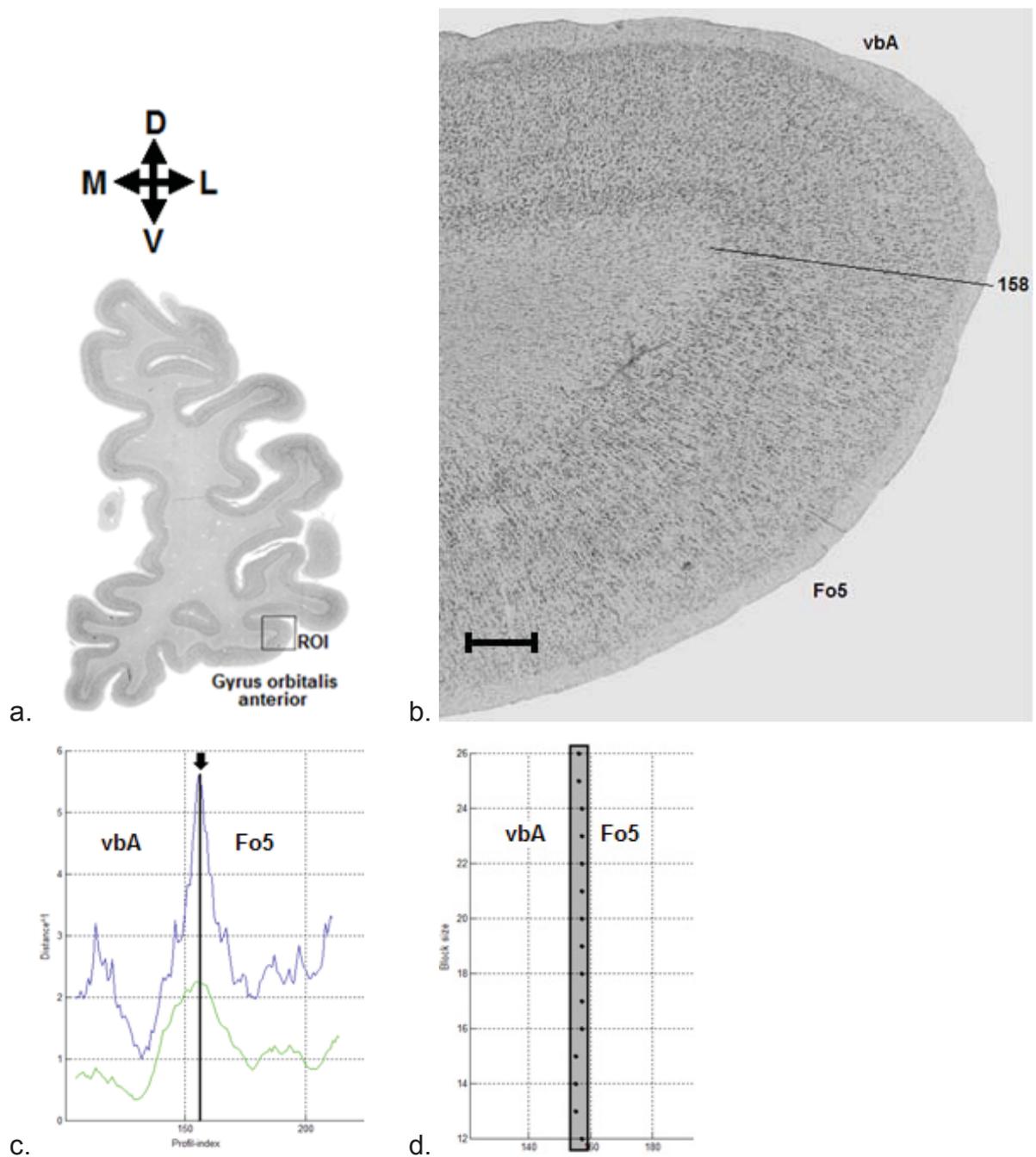


Abb. 10: Ermittlung von Arealgrenzen zum ventral benachbarten Areal (vbA). Gehirn Bc 14, Schnittnummer 6046, rechte Hemisphäre. **a:** Histologischer Schnitt mit ROI. **b:** Histologisches Bild mit der ermittelten Grenze in Position 158. **c:** Mahalanobis-Distanzfunktion mit signifikantem Maximum in Position 158. **d:** Darstellung der für verschiedene Blockweiten (block size) ermittelten signifikanten Mahalanobis-Abstände in Abhängigkeit der Lage des Profils (Profil index). ROI = Region of interest, V = ventral, L = lateral, D = dorsal, M = medial. Maßstab histologischer Schnitt: 500µm.

3.2.2 Medial benachbartes Areal

Das medial zu Fo5 grenzende Areal lässt sich durch folgende Merkmale davon abgrenzen: Die Lamina II hat eine höhere Zelldichte und ist breiter als im Areal Fo5. Lamina III entspricht Schicht III in Fo5, die Sublamina IIIa beginnt aber hier mit einer höheren Zelldichte, als Sublamina IIIa in Fo5. Die Lamina IV ist auch hier durchgehend und gut erkennbar (granulärer Cortex). Lamina V entspricht weitestgehend Schicht V in Fo5, ist aber besser abgrenzbar zu Lamina VI. Lamina VI ist im medial benachbarten Areal viel zellreicher als Schicht V und besser abgrenzbar zur weißen Substanz als in Fo5.

Mit der untersucherunabhängigen Methode wurden die Grenzen zwischen den beiden Arealen ermittelt. Die statistische Signifikanz der Grenzen wurde mit der Mahalanobis-Distanzfunktion getestet (siehe Material und Methoden). Um die Maxima der Mahalanobis-Distanzfunktion als zytoarchitektonische Grenzen zu akzeptieren, mussten diese in drei angrenzenden histologischen Schnitten an vergleichbaren Stellen aufgefunden und Artefakte ausgeschlossen werden.

Die Abbildungen 11 bis 13 zeigen drei koronare histologische Schnitte des Gehirns Bc 13. In allen drei Schnitten konnte eine Grenze zwischen dem Areal Fo5 und dem medial angrenzenden Areal klar identifiziert werden. Über die drei Schnitte konnte man den Verlauf der Grenze gut verfolgen. Die Grenze zwischen den beiden Arealen lag fast immer im Bereich des Gyrus orbitalis lateralis und Sulcus orbitalis lateralis.

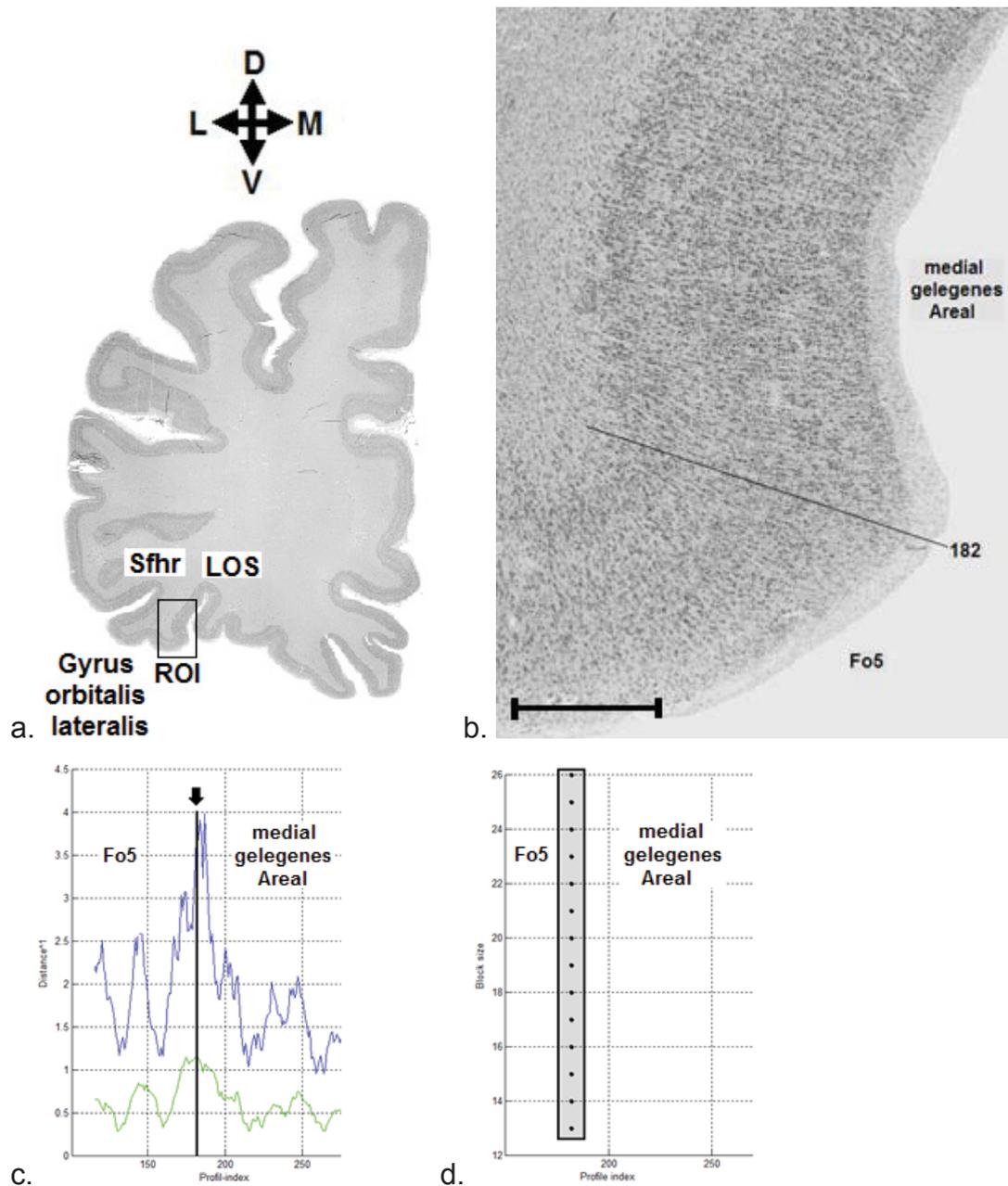


Abb. 11: Ermittlung von Arealgrenzen zum medial benachbarten Areal. Gehirn Bc 13, Schnittnummer 5296, linke Hemisphäre. **a:** Histologischer Schnitt mit ROI. **b:** Histologisches Bild mit der ermittelten Grenze in Position 182. **c:** Mahalanobis-Distanzfunktion: signifikantes Maximum in Position 182. **d:** Darstellung der für verschiedene Blockweiten (block size) ermittelten signifikanten Mahalanobis-Abstände in Abhängigkeit der Lage des Profils (Profil index). ROI = Region of interest, Sfhr = Silvian fissur Ramus horizontalis, LOS = Sulcus orbitalis lateralis, D = dorsal, L = lateral, V = ventral, M = medial. Maßstab histologischer Schnitt: 1mm.

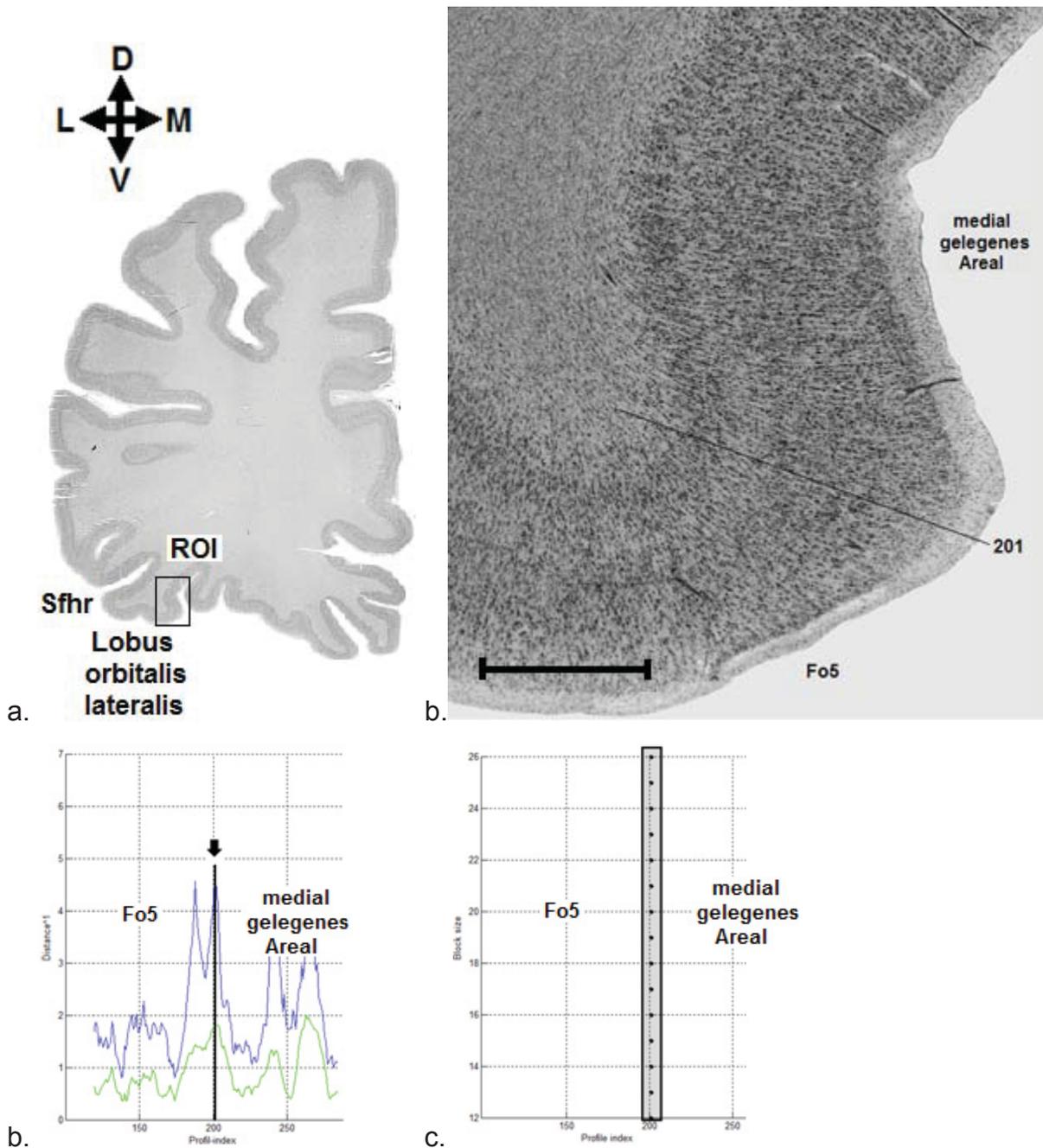


Abb. 12: Ermittlung von Arealgrenzen zum medial benachbarten Areal. Gehirn Bc 13, Schnittnummer 5356, linke Hemisphäre. **a:** Histologischer Schnitt mit ROI. **b:** Histologisches Bild mit der ermittelten Grenze in Position 201. **c:** Mahalanobis-Distanzfunktion: signifikantes Maximum in Position 201. **d:** Darstellung der für verschiedene Blockweiten (block size) ermittelten signifikanten Mahalanobis-Abstände in Abhängigkeit der Lage des Profils (Profil index). ROI = Region of interest, Sfhr = Silvan fissur Ramus horizontalis, D = dorsal, L = lateral, V = ventral, M = medial. Maßstab histologischer Schnitt: 1mm.

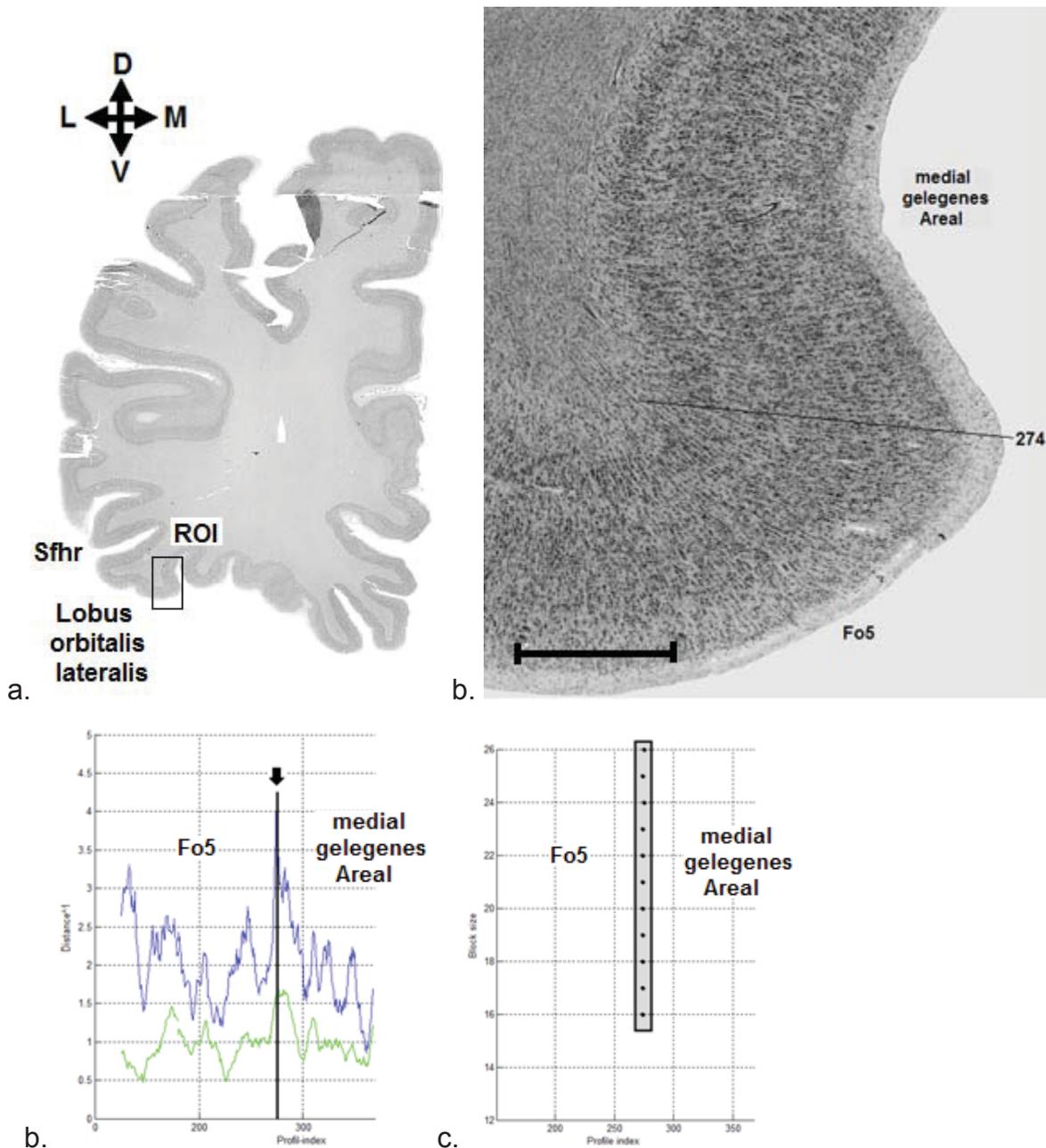


Abb. 13: Ermittlung von Arealgrenzen zum medial benachbarten Areal. Gehirn Bc 13, Schnittnummer 5416, linke Hemisphäre. **a:** Histologischer Schnitt mit ROI. **b:** Histologisches Bild mit der ermittelten Grenze in Position 274. **c:** Mahalanobis-Distanzfunktion: signifikantes Maximum in Position 274. **d:** Darstellung der für verschiedene Blockweiten (block size) ermittelten signifikanten Mahalanobis-Abstände in Abhängigkeit der Lage des Profils (Profil index). ROI = Region of interest, Sfhr = Sylvian fissur Ramus horizontalis, D = dorsal, L = lateral, V = ventral, M = medial. Maßstab histologischer Schnitt: 1mm.

3.2.3 Dorsal benachbarte Areale

Nach dorsal ist das Areal Fo5 mit zwei Arealen benachbart. Nach dorsomedial grenzt ein Areal, das auch charakterisiert ist durch eine sublamierte Schicht III. Sublamina IIIa und IIIb sind jedoch zellarm und enthalten nur sehr kleine Zellen. Sublamina IIIc ist zellreicher und enthält größere Pyramidenzellen. Lamina IV ist klar von Lamina III und Lamina V abgrenzbar und deutlich granuliert. Schicht V ist schwächer unterteilt in Sublamina Va und Vb. Sie ist zellärmer und schwer von Schicht VI abgrenzbar.

Nach dorsolateral grenzt ein Areal mit kleineren und viel dichteren Zellen als in Fo5. Lamina II ist dichter mit Zellen gepackt. Die Lamina III ist auch hier sehr breit und sublamiert in IIIa, IIIb und IIIc. Die Zunahme der Zelldichte und der Zellgröße ist nicht so stark ausgeprägt wie in Fo5. Dieses Areal ist charakterisiert durch sehr große Pyramidenzellen in Lamina IIIc und durch eine klar erkennbare Lamina IV. Lamina V ist unterteilbar in eine zellreichere Sublamina Va und eine zellärmere Sublamina Vb. Lamina VI ist schmal, zellreicher und gut zur weißen Substanz abgrenzbar.

Die Abbildungen 14 bis 16 zeigen drei koronare histologische Schnitte des Gehirns Bc 1. In allen drei Schnitten konnte eine Grenze zwischen Fo5 und den beiden dorsal angrenzenden Arealen klar identifiziert werden. Über die drei Schnitte konnte man den Verlauf der Grenze gut verfolgen. In den Abbildungen 17-19 sind dargestellt die Mahalanobis-Distanzfunktion mit den dazugehörigen signifikanten Maxima und ein Plott mit Darstellung der für verschiedene Blockweiten (*Block size*) ermittelten signifikanten Mahalanobis-Abstände in Abhängigkeit der Lage des Profils (*Profil index*).

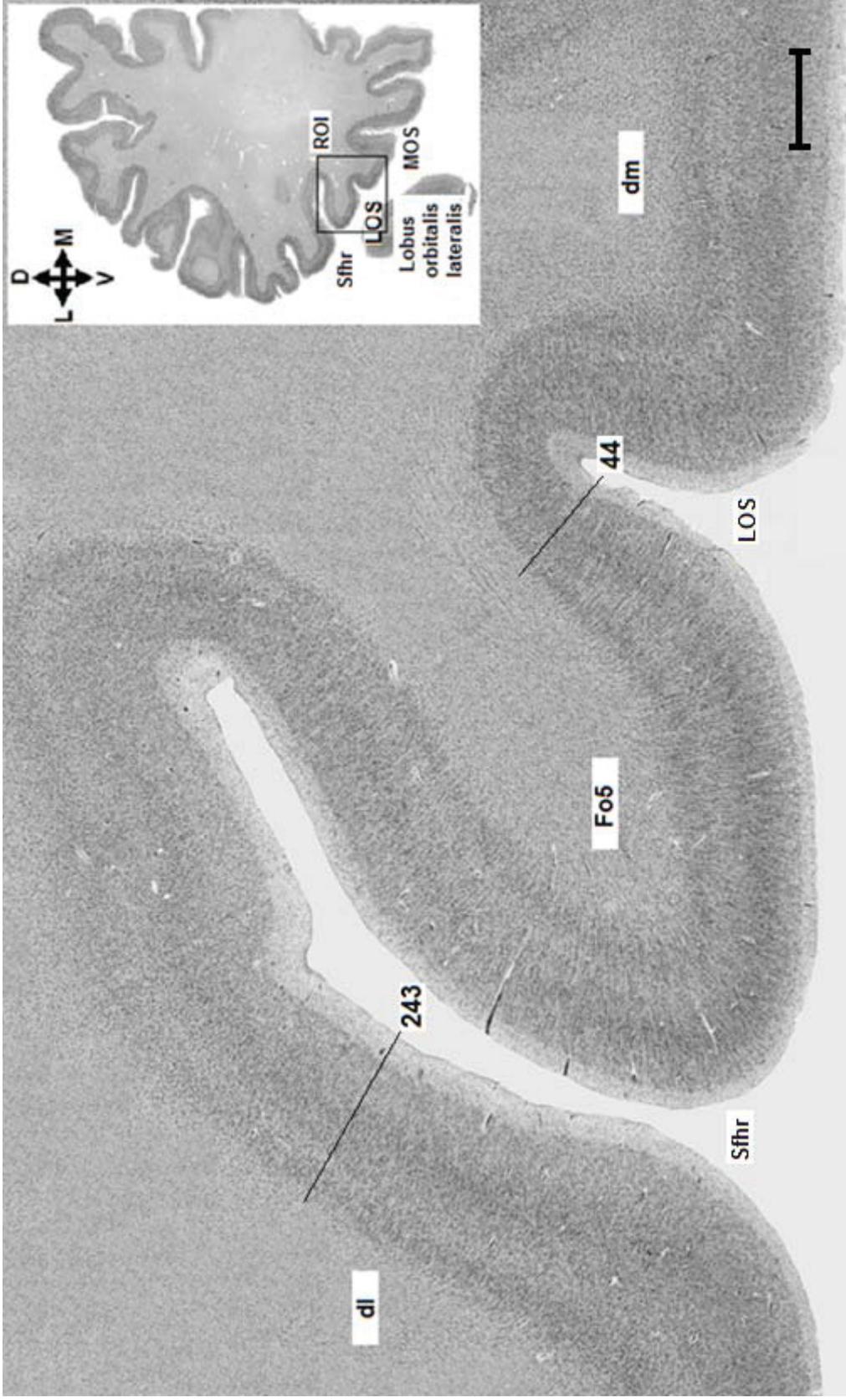


Abb. 14: Ermittlung von Arealgrenzen zu dorsal benachbarten Arealen. Gehirn Bc 1, Schnittnummer 5551, linke Hemisphäre. Histologisches Bild mit den ermittelten Grenzen nach dorsolateral (dl) in Position 44 und nach dorsolateral (dl) in Position 243. ROI = Region of interest, Sfhr = Silvian fissure Ramus horizontalis, LOS = Sulcus orbitalis lateralis, MOS = Sulcus orbitalis medialis, D = dorsal, M = medial, V = ventral, L = lateral. Maßstab histologischer Schnitt: 1 mm.



Abb. 15: Ermittlung von Arealgrenzen zu dorsal benachbarten Arealen. Gehirn Bc 1, Schnittnummer 5611, linke Hemisphäre. Histologisches Bild mit den ermittelten Grenzen nach dorsolateral (dl) in Position 85 und nach dorsolateral (dl) in Position 294. ROI = Region of interest, Sfhr = Silvian fissur Ramus horizontalis, MOS = Sulcus orbitalis medialis, D = dorsal, M = medial, V = ventral, L = lateral. Maßstab histologischer Schnitt: 1mm.

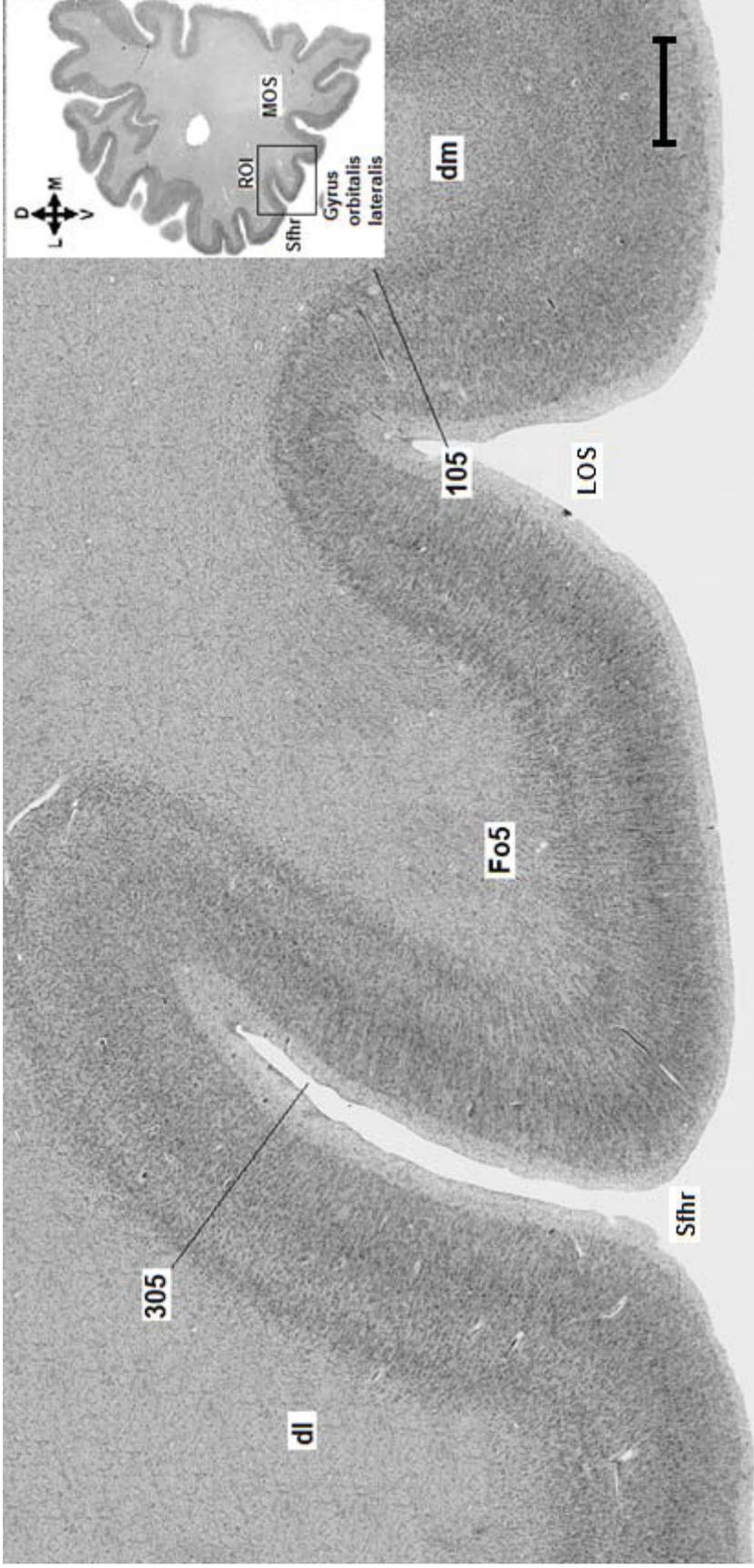


Abb. 16: Ermittlung von Arealgrenzen zu dorsal benachbarten Arealen. Gehirn Bc 1, Schnittnummer 5671, linke Hemisphäre. Histologisches Bild mit den ermittelten Grenzen nach dorsolateral (dl) in Position 105 und nach dorsomedial (dm) in Position 305. ROI = Region of interest, Sfhr = Sylvian fissur Ramus horizontalis, MOS = Sulcus orbitalis medialis, D = dorsal, M = medial, V = ventral, L = lateral. Maßstab histologischer Schnitt: 1mm.

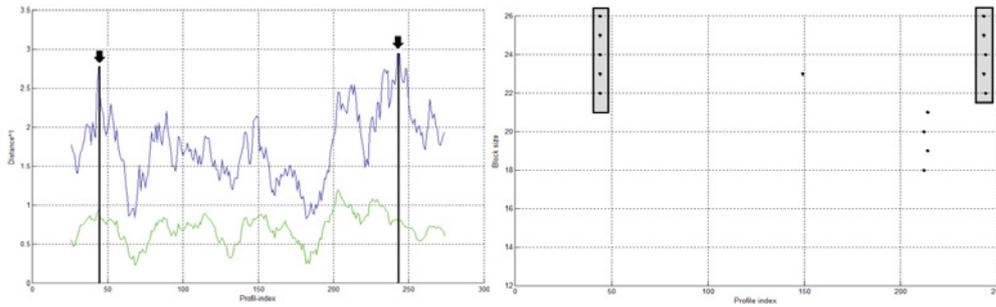


Abb. 17: Gehirn Bc 1, Schnittnummer 5551, linke Hemisphäre. Mahalanobis-Distanzfunktion (links) und Plott (rechts): signifikante Maxima in Position 44 und 243.

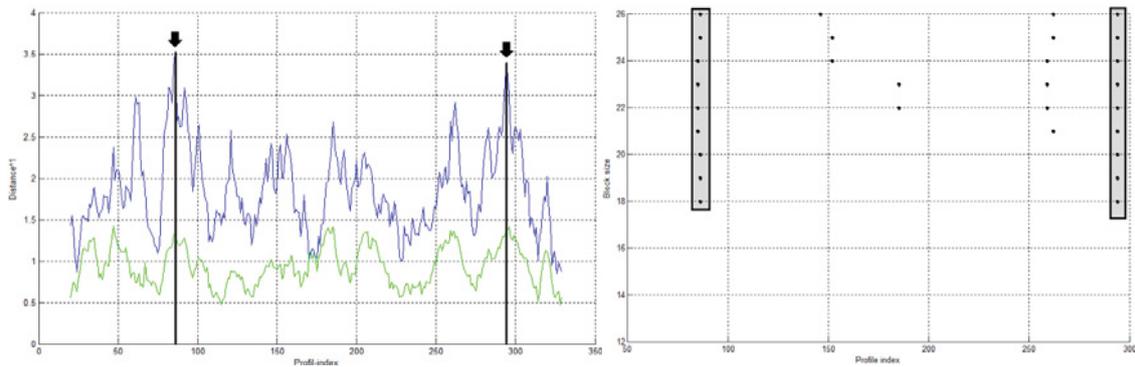


Abb. 18: Gehirn Bc 1, Schnittnummer 5611, linke Hemisphäre. Mahalanobis-Distanzfunktion (links) und Plott (rechts): signifikante Maxima in Position 85 und 294.

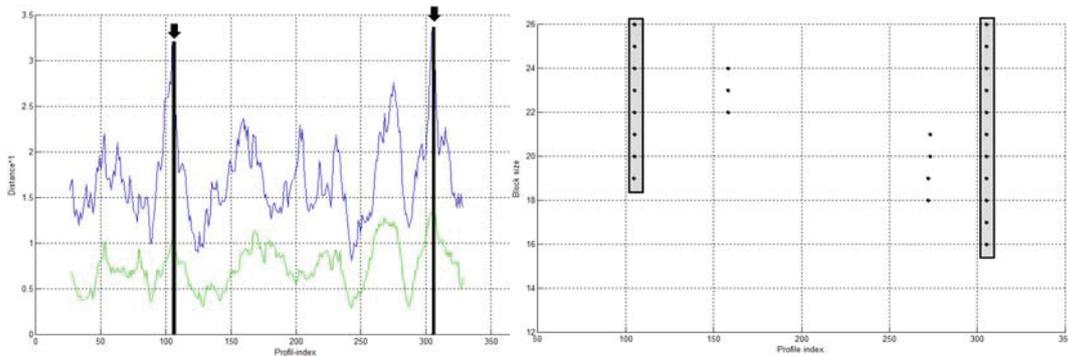


Abb. 19: Gehirn Bc 1, Schnittnummer 5671, linke Hemisphäre. Mahalanobis-Distanzfunktion (links) und Plott (rechts): signifikante Maxima in Position 105 und 305.

3.2.4 Lateral benachbartes Areal

An Areal Fo5 grenzt lateral ein Areal, das charakterisiert durch folgende Merkmale ist: Der Kortex ist im Allgemeinen breiter und die Schichten sind untereinander gut abgrenzbar. Die Zellgröße ist relativ homogen. Lamina IV ist besonders ausgeprägt. Lamina III und Lamina V können unterteilt werden in zwei Sublamina. Diese sind aber schlecht voneinander abgrenzbar aufgrund der ähnlichen Zellgröße und Zellpackungsdichte. Lamina VI ist gut zur weißen Substanz abgrenzbar.

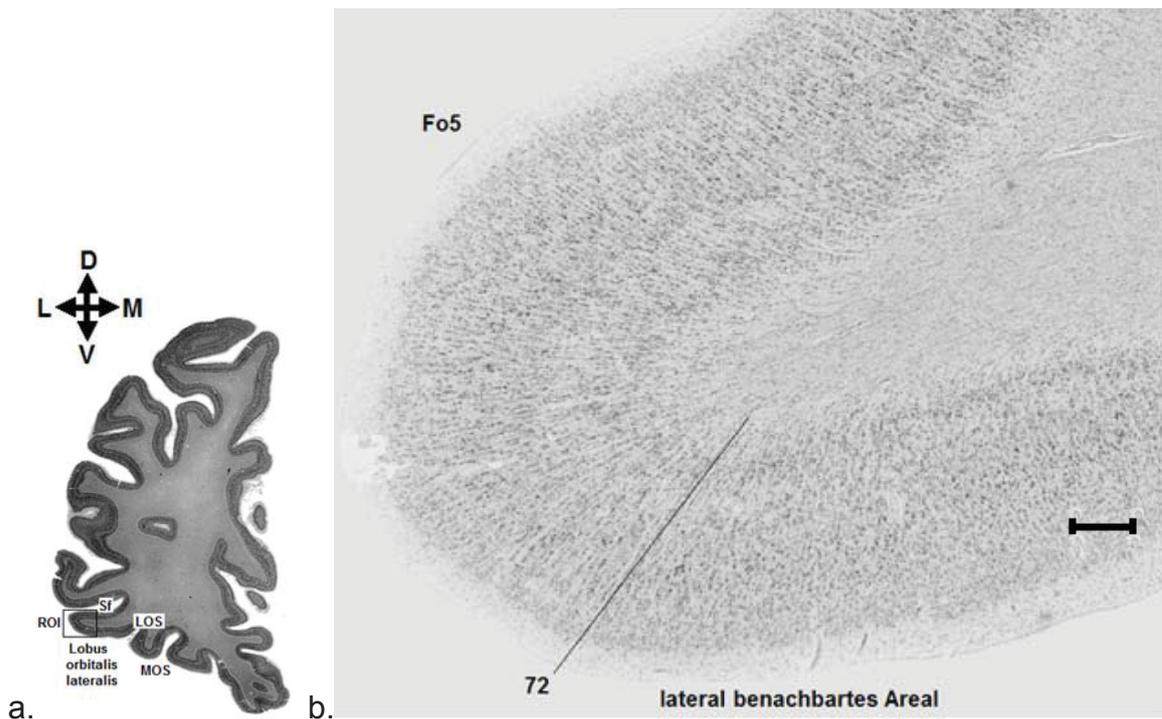


Abb. 20: Ermittlung von Arealgrenzen zum lateral benachbarten Areal. Gehirn Bc 7, Schnittnummer 5986, linke Hemisphäre. **a:** Histologischer Schnitt mit ROI. **b:** Histologisches Bild mit der ermittelten Grenze in Position 72. ROI = Region of interest, Sf = Silvian fissur, LOS = Sulcus orbitalis lateralis, MOS = Sulcus orbitalis medialis, D = dorsal, M = medial, V = ventral, L = lateral. Maßstab histologischer Schnitt: 500µm.

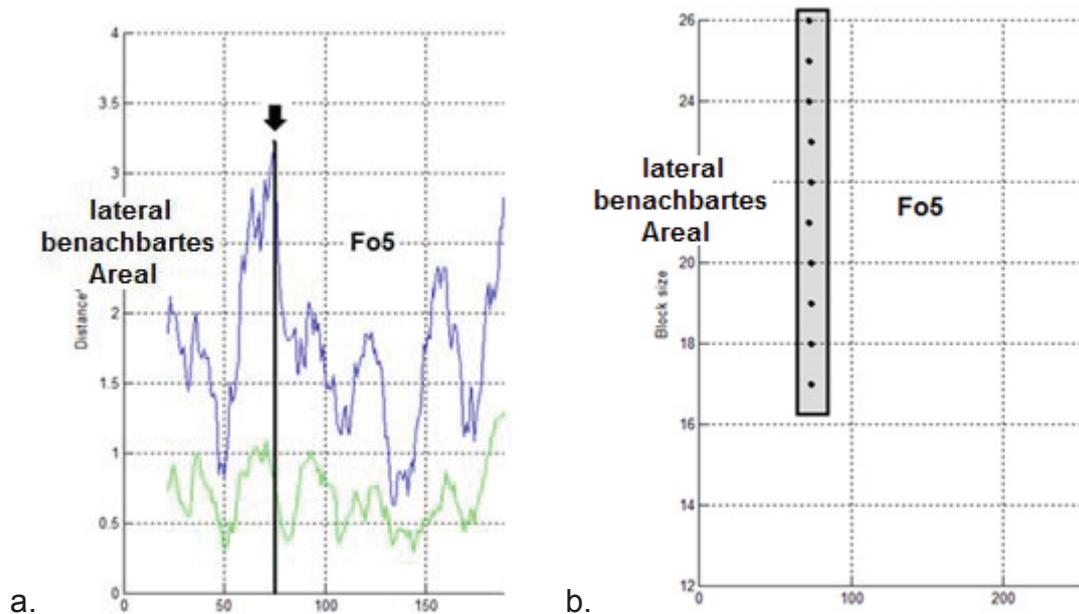


Abb. 21: Untersucherunabhängige Ermittlung von Arealgrenzen. Gehirn Bc 7, Schnittnummer 5986, rechte Hemisphäre. **a:** Mahalanobis-Distanzfunktion: signifikantes Maximum in Position 72. **b:** Darstellung der für verschiedene Blockweiten (block size) ermittelten signifikanten Mahalanobis-Abstände in Abhängigkeit der Lage des Profils (Profil index)

3.3 Zytoarchitektonische Variabilität: interareale, interhemisphärische und interindividuelle Unterschiede

Das identifizierte Areal wurde auf interareale, interhemisphärische und interindividuelle Variabilität bezüglich der Zytoarchitektur weiter quantitativ analysiert. Dafür wurden pro Gehirn (N=10), pro Hemisphäre (2) und pro Areal (2) die mittleren GLI-Profile (insgesamt 40) aus einer Profilvereihe (8 Profile aus 3 Hirnschnitten, also insgesamt 24) berechnet. Nach Ermittlung der mittleren GLI-Profile, wurden diese gegen die kortikale Tiefe aufgetragen (Abbildung 22). Zur besseren Veranschaulichung wurde das medial benachbarte Areal hier als weiteres Beispiel verwendet.

GLI-Profil von Fo5 hat drei lokale Maxima. Das GLI-Profil vom medial benachbarten Areal vier. Beide teilen sich zwei Maxima. Diese liegen in Lamina II und Lamina IV. Fo5 hat ein lokales Maximum in Lamina IIIc. Die weiteren zwei Maxima vom medial benachbarten Areal liegen am Übergang Lamina IIIc und IV sowie in Schicht V. Die GLI-Profile spiegeln die laminäre Verteilung der Zellen im lichtmikroskopischen Bild gut wider und zeigen die charakteristischen Merkmale für die untersuchten Areale.

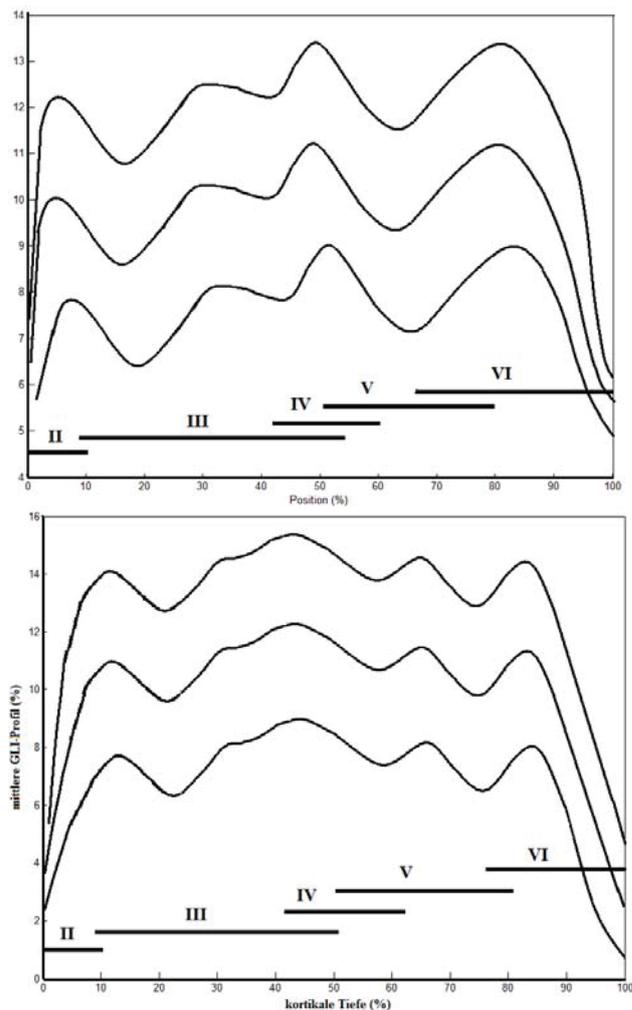


Abb. 22: Interareale Variabilität. GLI-Profil von Fo5 (**oben**) und dem medial benachbarten Areal (**unten**). Charakteristisch für Fo5 und das medial benachbarte Areal sind die zellreiche Lamina IIIc und Lamina VI. Das medial angrenzende Areal unterscheidet sich von Fo5 durch eine zellreiche Lamina II und IIIa. Abszisse: mittlere G.L.I.-Profile in %, Ordinate: kortikale Tiefe in %.

Durch die Untersuchung des lateralen orbitofrontalen Cortex zeigte sich, wie bereits durch die histologischen Untersuchungen und die untersucherunabhängige Methode ermittelt, verschiedene Cluster. In Abbildung 23 wurden zur Veranschaulichung zwei Cluster abgebildet. Cluster 1 umfasst das Areal Fo5, die Euklidische Distanz beträgt 0,2. Cluster 2 umfasst das medial zu Fo5 benachbarte Areal mit einer Euklidischen Distanz von 0,4. Auf einer höheren Ebene werden die zwei Cluster zu einem Gesamtcluster zusammengefasst. Die Intercluster-Distanz beträgt 1,0. Die niedrige Intercluster-Distanz zeigt, wie ähnlich sich die zwei Areale sind.

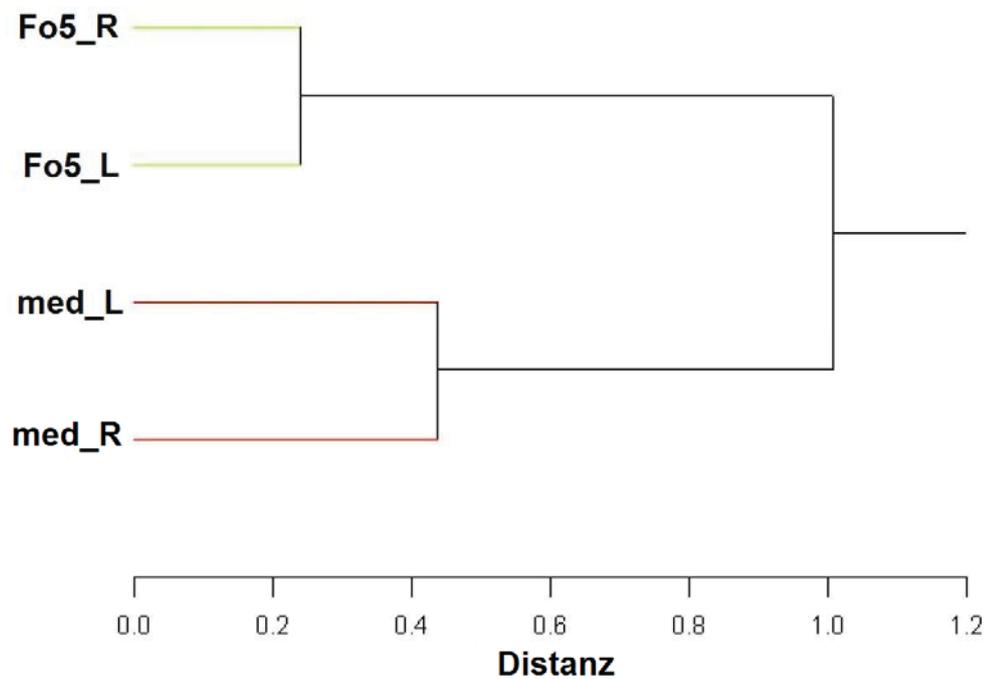


Abb. 23: Clustertree. Die Clusteranalyse zeigt zwei große Cluster: Cluster 1 umfasst Fo5 der rechten und linken Hemisphäre (grün). Cluster 2 umfasst das medial benachbarte Areal der rechten und linken Hemisphäre (rot). Die Euklidische Distanz ist sehr klein als Zeichen der Ähnlichkeit der beiden Areale. Deshalb bilden sie früh eine Gruppe. med = medial benachbartes Areal, _R = rechte Hemisphäre, _L = linke Hemisphäre.

Die Multidimensionale Scaling-Analyse (MDS) ermöglicht die Darstellung in mehreren Dimensionen. Dieses Verfahren zeigt qualitativ, beim Vergleich von dem neu ermittelten Areal Fo5 und dem medial benachbartem Areal, ebenfalls eine Unterteilung in zwei verschiedene Gruppen: Fo5 (rechte [Fo5_R] und linke Hemisphäre [Fo5_L]) und das medial benachbarte Areal (rechte [med_R] + linke Hemisphäre [med_L]). Das Ergebnis dieser Auswertung wurde in Abbildung 24 mit einer kanonischen Analyse graphisch dargestellt. In der Abbildung zeigen die Kreise die 95%-Konfidenzintervalle an.

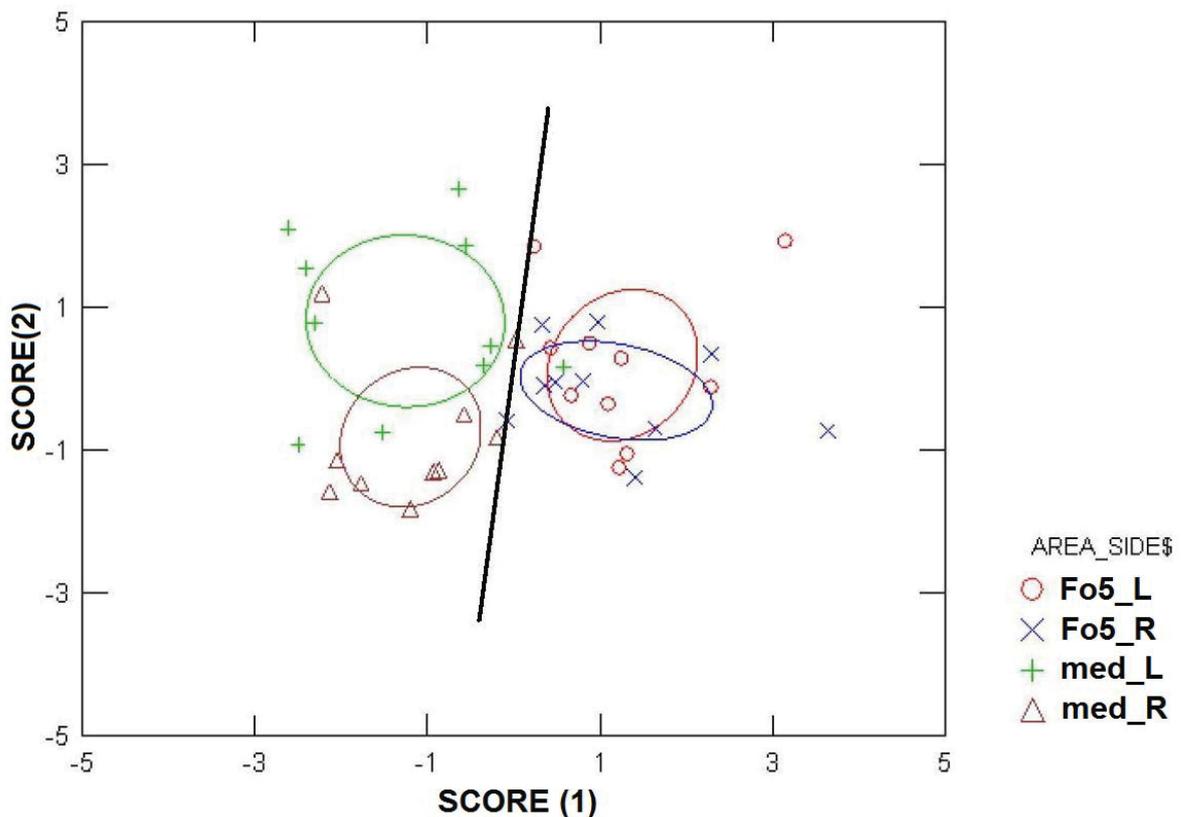


Abb. 24: Multidimensionale Scaling-Analyse (MDS). In die kanonische Analyse gehen die Areale Fo5 und das medial benachbarte Areal (je 2) und alle Hemisphären (= 20) einzeln ein. Daraus resultieren vier Umkreisungen. Die Kreise zeigen die 95%-Konfidenzintervalle an. Da es sich bei Fo5 rechts und links um das gleiche Areal handelt überlappen diese. Statistisch zeigte sich daher keine interhemisphärische Signifikanz ($p > 0,05$). Die interareale Variabilität war signifikant ($p > 0,05$): Da es sich bei dem medial benachbarten Areal um ein eigenständiges Areal handelt überlappen die Kreise der Areale nicht miteinander.

Die interareale Variabilität, Fo5 vs. medial benachbartes Areal, war statistisch signifikant ($p < 0,05$). Die 95%-Konfidenzintervalle von Fo5 und dem medial benachbartem Areal überlappen sich nicht.

Die interhemisphärische Variabilität, Fo5 linkshemisphärisch vs. Fo5 rechtshemisphärisch, war statistisch nicht signifikant ($p > 0,05$). Die 95%-Konfidenzintervalle der Areale Fo5 rechtshemisphärisch [Fo5_R] und linkshemisphärisch [Fo5_L] überlappen sich. Gleiches wurde auch für das medial benachbarte Areal ermittelt. Die 95%-Konfidenzintervalle des medial benachbarten Areals rechtshemisphärisch [med_R] und linkshemisphärisch [med_L] überlappen ebenfalls.

3.4 Topographische Variabilität und Probability Map (PM)

Die mit der untersucherunabhängigen Methode definierten Grenzen wurden mit der Software "section tracer" auf korrespondierende digitalisierte Koronarschnitte für jedes histologische Präparat und pro Hemisphäre übertragen. Diese Bilder wurden dann 3D-rekonstruiert und für jedes der zehn Gehirne erfolgte die Erstellung einer individuellen Karte mit Normalisierung der zehn Einzelgehirne im Raum des Referenzgehirns. Durch die räumliche Überlagerung der zehn normalisierten Einzelgehirne im Raum des Referenzgehirns entstanden die Wahrscheinlichkeitskarten (*Probability Map*, PM) des Areals Fo5 (Abbildungen 25). Durch die Wahrscheinlichkeitskarten kann man feststellen, wie häufig das Areal Fo5 in einem entsprechenden Voxel im Raum zu finden ist. Dabei dient die farbliche Kodierung als Maß für die verschiedenen Überlappungsstufen. Die Farbe Dunkelrot entspricht einer maximalen Überlagerung, d.h. hier liegen 10 von 10 Gehirnen. In den dunkelblauen Bereichen liegt 1 Gehirn von 10 Gehirnen. In Abbildung 25 erkennt man, dass für Areal Fo5 maximale Überlagerungen bestehen (10 von 10 Gehirnen), für die rechte und die linke Hemisphäre. Die höchste maximale Überlagerung zeigte sich in der rechten Hemisphäre des Areal Fo5 mit 196 Voxeln. Die Wahrscheinlichkeitskarte von Areal Fo5 zeigt, dass dieses Areal sich über ein großes Volumen ausdehnt (7496 bis 11017 Voxel). Die Quantifizierung und statistische Testung der Größendifferenz erfolgte durch Volumenuntersuchungen (siehe Abschnitt 3.6).

Die Probability Map zeigt auf einen Blick die interindividuelle Variabilität der Arealausdehnung aller untersuchten Gehirne. Die topographische Variabilität von Areal Fo5 wurde durch die Bestimmung der Positionen der Arealschwerpunkte und der Ausdehnung der Areale in den Koordinaten des anatomischen MNI-Referenzraums (aMNI) erfasst.

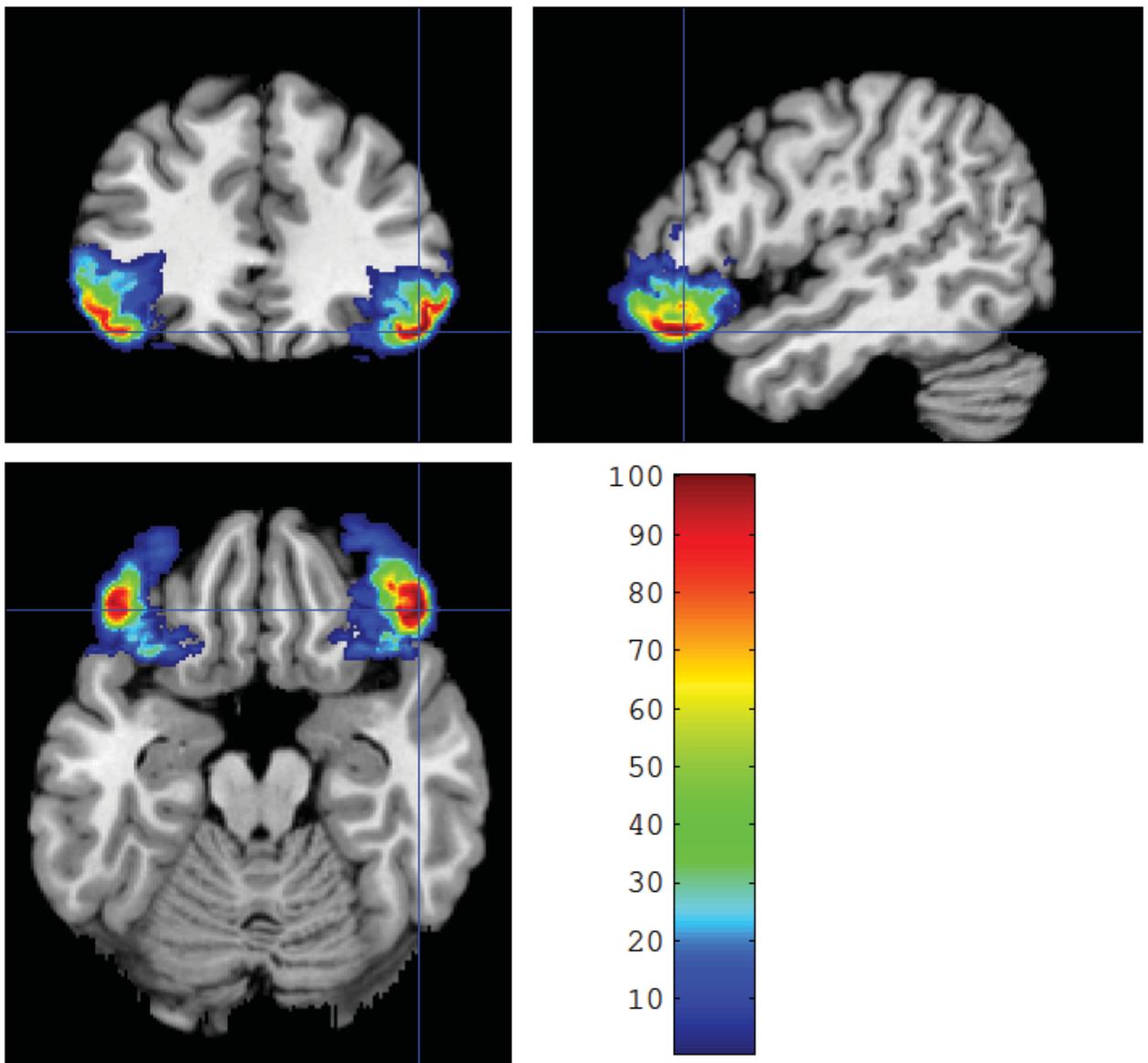


Abb. 25: Probability Map (PM). Durch die räumliche Überlagerung der zehn normalisierten Einzelgehirne im Raum des Referenzgehirns entsteht die Probability Map (PM). Dargestellt ist die PM von dem neu identifizierten Areal Fo5. Die farbliche Kodierung dient als Maß für die verschiedenen Überlappungs-stufen. Die Farbe Dunkelrot entspricht einer maximalen Überlagerung, d.h. hier liegen 10 von 10 Gehirnen (100%). In den dunkelblauen Bereichen liegt 1 Gehirn von 10 Gehirnen (10%). In beiden Hemisphären liegen maximale Überlagerungen vor. Oben links: koronar, oben links: sagittal, unten links: horizontal.

Die Analyse der Lage der Arealschwerpunkte bezogen auf Hemisphäre zeigte keine (frontale Ebene) bis geringe (sagittale und horizontale Ebene) Variabilität. Die Lage des Arealschwerpunktes für Fo5 war in der frontalen Ebene (y) für die rechte und linke Hemisphäre gleich (siehe Tabelle 3).

Areal	a-MNI		
	X	Y	Z
Fo5_L	-43	32	-8
Fo5_R	46	32	-9

Tabelle 3: Arealsschwerpunkte für die linke (_L) und die rechte (_R) Hemisphäre in der sagittalen (x), frontalen (y) und horizontalen (z) Ebene ausgerichtet in den Koordinaten des anatomischen MNI-Referenzraums (a-MNI). _L = linke Hemisphäre, _R = rechte Hemisphäre.

Die Analyse der Ausdehnung des Areals Fo5 zeigt eine höhere topographische Variabilität. Fo5 unterscheidet sich bezüglich seiner rostro-kaudalen und medio-lateralen Ausdehnung. Am weitesten nach rostral reicht Fo5 der linken Hemisphäre. Am weitesten nach lateral dehnt sich Fo5 der linken Hemisphäre aus.

Ein Blick auf die absolute Distanz der Arealausdehnung zeigt in der sagittalen und horizontalen Ebene kaum einen Unterschied. Die größte Differenz in der absoluten Distanz zeigt das Areal in der frontalen Ebene (siehe Tabelle 4).

Areal	frontal von	frontal bis	Frontal Distanz	horiz. Von	horiz. Bis	horiz. Distanz	sag. Von	sag. bis	sag. Distanz
Fo5_L	50	21	29	-17	1	18	-55	-36	19
Fo5_R	47	22	25	-19	0	19	59	38	19

Tabelle 4. Arealausdehnung für beide Hemisphären in der sagittalen (x), frontalen (y) und horizontalen (z) Ebene, ausgerichtet in den Koordinaten des anatomischen MNI-Referenzraums. _L = linke Hemisphäre, _R = rechte Hemisphäre, horiz. = horizontal, sag. = sagittal.

3.5 Maximum Probability Map (MPM) und Lokalisation der Area Fo5 in Bezug auf benachbarte Gyri und Sulci

Durch die interindividuelle Variabilität der Arealausdehnung kommt es zu einer gewissen Überlappung der Wahrscheinlichkeitskarten benachbarter Areale insbesondere in den Voxeln mit geringen Wahrscheinlichkeiten (10%-30%). Aus diesem Grund wird für alle kortikalen Areale (und Kerngebiete) eine maximale Wahrscheinlichkeitskarte (*Maximum Probability Map*, MPM) berechnet (Eickhoff et al., 2005; Abbildung 26). Die MPM gewährleistet eine zusammenhängende, nichtüberlappende Unterteilung der Hirnrinde. Dadurch kann man jeden Voxel eindeutig zu einem Areal zuordnen. Die MPMs sind damit eine vereinfachte

Darstellung der Areale und ihrer Lokalisation, ähnlich der von Brodmann, aber auf der Kartierung von 10 Gehirnen basierend.

Der orbitofrontale Cortex dehnt sich aus über den Gyrus rectus, den Gyrus orbitalis medialis, die Gyri orbitalis anterior et posterior und den Gyrus orbitalis lateralis. Besonders im Bereich der Gyri orbitalis anterior et posterior ist eine sehr hohe Variabilität in Bezug auf die Anzahl der Gyri und dementsprechend der Sulci zu verzeichnen. Trotzdem konnten in allen zehn untersuchten post-mortem Gehirnen ein Gyrus orbitalis medialis und Gyrus orbitalis lateralis klar identifiziert werden sowie deren Sulci (Sulcus orbitalis medialis und Sulcus orbitalis lateralis). Deshalb richtet sich die Beschreibung der Lage des Areals Fo5 nach anatomischen Landmarken.

Die laterale Grenze von Fo5 kam immer in der Fissura lateralis Sylvii bzw. dem Ramus horizontalis der Fissura lateralis zu liegen, sowohl rechts- als auch linkshemisphärisch. Dabei reichte sie nie bis in die Tiefe der Fissura lateralis, sondern maximal bis zur Hälfte der Sulcusausdehnung, also mittig zwischen Gyrus und Sulcusgrund. In den vorderen Bereichen reichte die laterale Grenze meistens bis zum Übergang am Ramus horizontalis der Fissura lateralis und dem Gyrus orbitalis lateralis. Fo5 kam immer auf der Kuppe von Gyrus orbitalis lateralis zu liegen. Die mediale Grenze war sehr variabel: Sie lag (a) am Übergang Gyrus orbitalis lateralis und Sulcus orbitalis lateralis, (b) im Sulcus orbitalis lateralis oder (c) auf dem Gyrus orbitalis anterior et posterior bzw. Sulcus interorbitalis.

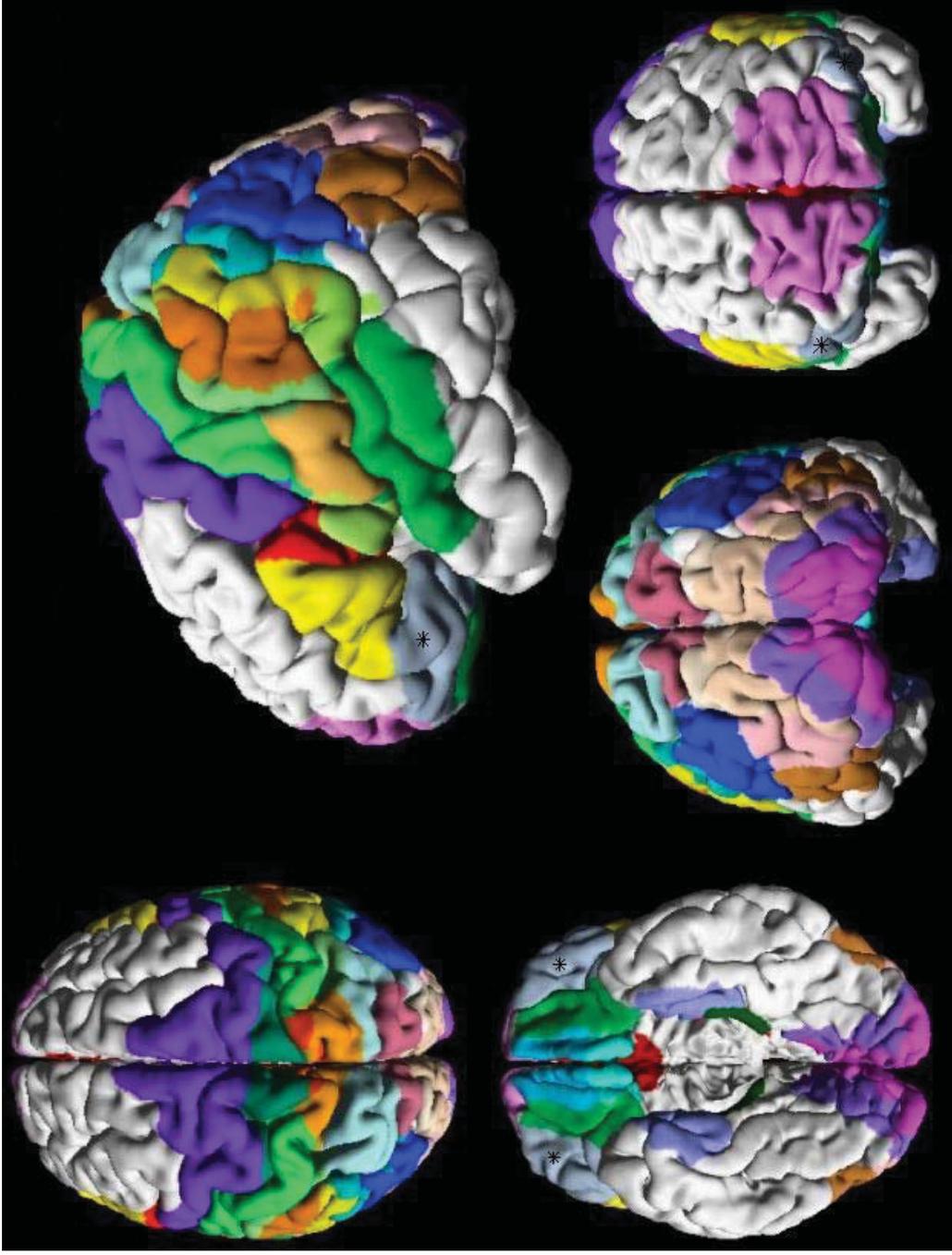


Abb. 26: Maximum Probability Map. MPM für alle bisher in unserer Gruppe mit der untersucherunabhängigen Methode kartierten Arealen aus verschiedenen Blickrichtungen (Amunts, K., Zilles, K., 2015). Das hier neu identifizierte Areal Fo5 ist Teil des grauen Bereichs * (zur Vereinfachung und besseren Darstellung wurden mehrere Areale mit einer Farbe zusammengefasst).

3.6 Volumetrische Variabilität: interhemisphärische, interindividuelle und geschlechtsspezifische Unterschiede

Ein weiterer Aspekt der Variabilität betraf den Vergleich der Volumina. Die Ermittlung der Volumina des Areals Fo5 erfolgte in jedem der zehn post-mortem Gehirne und nach Hemisphären getrennt. Nach Amunts et al. 2005 wurde eine individuelle Korrektur für die durch die histologische Verarbeitung entstehende Schrumpfung durchgeführt.

Insgesamt zeigte sich eine beträchtliche Variabilität interindividuell und interhemisphärisch (siehe Tabelle 5). Das Volumen von Fo5 variierte zwischen 1590 und 3088 mm³ in der rechten und zwischen 1187 und 3919 mm³ in der linken Hemisphäre. Zwischen dem kleinsten und dem größten Volumen lag ein Faktor von über drei. Fo5 hat rechts im Durchschnitt ein Volumen von 2335 ± 609 mm³ (Mittelwert ± Standardabweichung) und links ein Volumen von 2144 ± 877 mm³. Ein Vergleich der Mittelwerte zeigt, dass das Volumen auf der rechten Hemisphäre im Durchschnitt größer ist.

Nr.	Fo5_L	Fo5_R	Fo5	HG (g)	M/W
Bc 9	1684,0	1918,6	3602,6	1110	W
Bc 14	2493,9	3088,8	5582,7	1113	W
Bc 5	1186,8	1666,9	2853,8	1142	W
Bc 8	1622,8	1534,9	3157,7	1216	W
Bc 13	1883,2	2655,1	4538,3	1234	M
Bc 1	1640,3	1590,3	3230,6	1350	W
Bc 3	1487,2	2501,9	3989,1	1360	M
Bc 11	3354,5	2893,4	6247,8	1381	M
Bc 7	2225,4	2456,4	4681,8	1437	M
Bc 6	3919,1	3044,2	6963,3	1757	M
Mean	2144,3	2335,0	4484,8		
Std	877,3	± 609,4			

Tabelle 5: Volumentabelle. Angegeben sind die Volumina der rechten und linken Hemisphäre sowie das Gesamtvolumen nach Korrektur mit dem Schrumpfungsfaktor. Die Volumeneinheit ist mm³. Nr. = Hirnnummer, Mean = Mittelwert, Std = Standardabweichung, HG(g) = Hirngewicht in Gramm, M = männlich, W = weiblich, _L = links, _R = rechts.

Es ist bekannt, dass das Volumen der Hirnrinde (Cortex cerebri) des Erwachsenen (Zilles, 1972), das Hemisphärenvolumen, also Rinde und Mark (Skullerud, 1985), sowie das allgemeine Hirngewicht global und auch abhängig vom Geschlecht variieren. Diese Faktoren könnten dazu führen, dass die ermittelten Volumina, wie bereits beschrieben, beträchtlich variieren. Um eine Korrelation zwischen den ermittelten Volumina und dem Hirngewicht zu analysieren, wurden daher Streudiagramme (Abbildung 27 und 28) erstellt und das Bestimmtheitsmaß (R^2) der eingefügten Funktion ermittelt. Eine Korrelationsanalyse wurde durchgeführt für die linke Hemisphäre, die rechte Hemisphäre und das Gesamtvolumen von Fo5. Eine statistisch signifikante Korrelation zwischen Hirngewicht und Arealvolumen konnte nicht festgestellt werden. Auch die Untersuchungen der Volumina auf interindividuelle, interhemisphärische und geschlechtsspezifische Merkmale zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede ($p > 0,05$). In beiden Hemisphären zeigte Fo5 einen annähernd gleichen Mittelwert (Abbildung 29). Daraus lässt sich ableiten, dass die Größe der Area Fo5 unabhängig von diesen Faktoren in seiner Größe variiert.

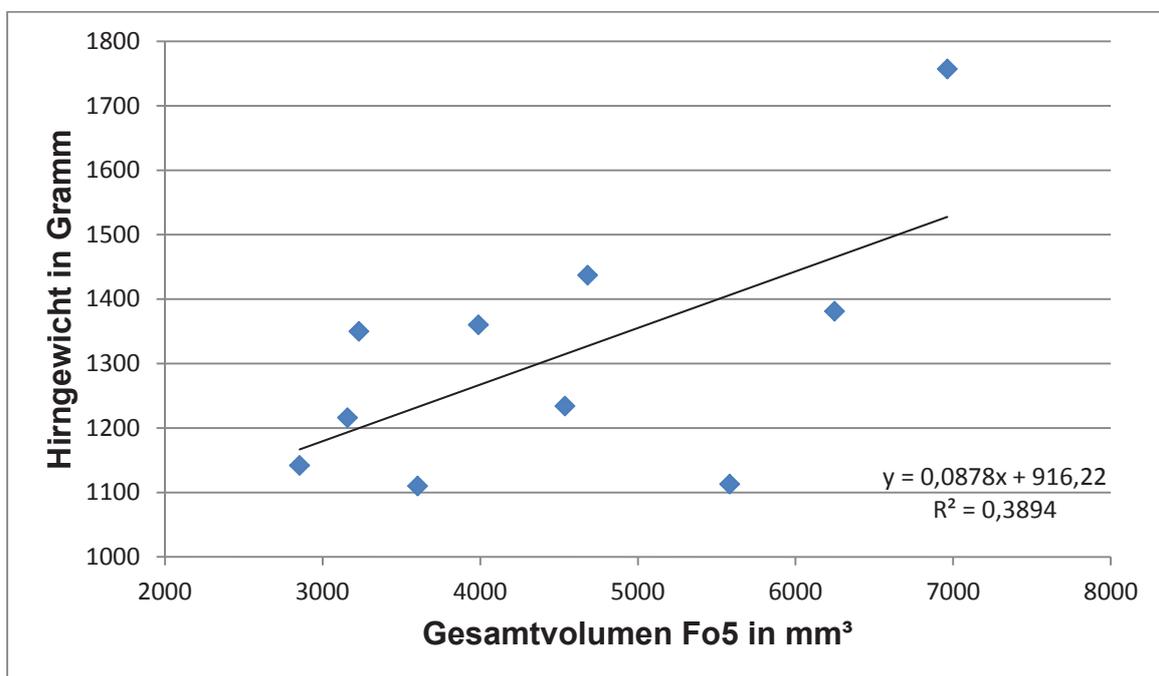


Abb. 27: Korrelationsanalyse zwischen dem Hirngewicht in Gramm und dem Volumen in mm³ der Area Fo5 beider Hemisphäre. Es zeigte sich bei einem Bestimmtheitsmaß R^2 von 0,38 keine statistisch signifikante Korrelation zwischen Hirngewicht und Arealvolumen.

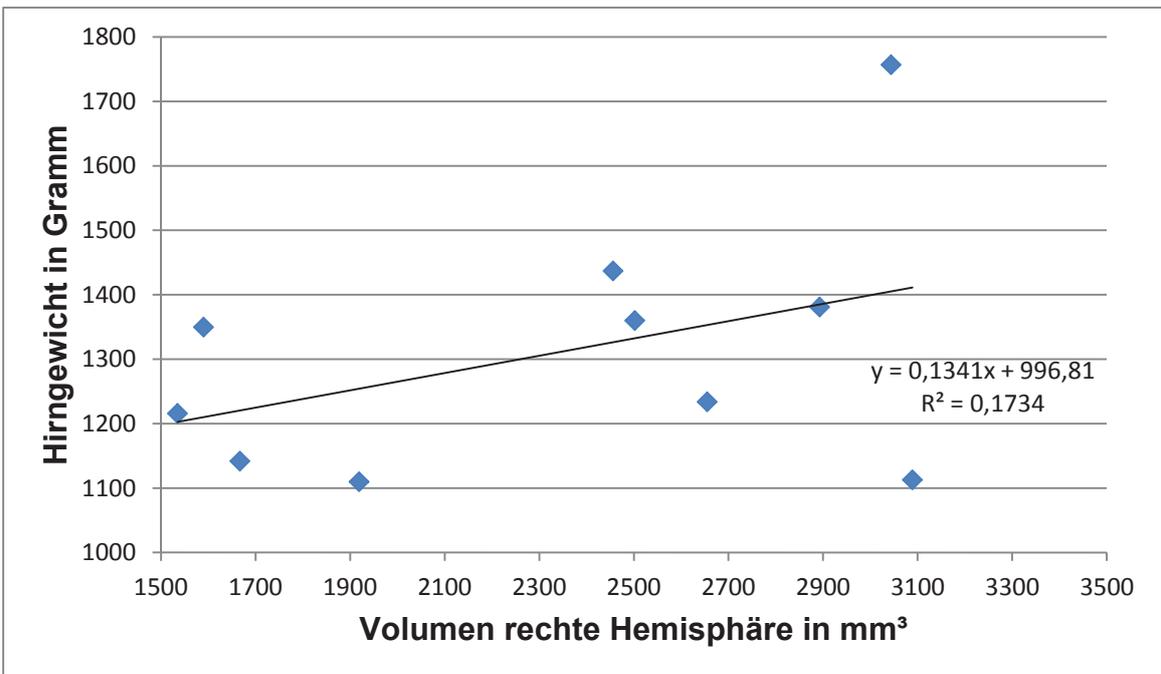
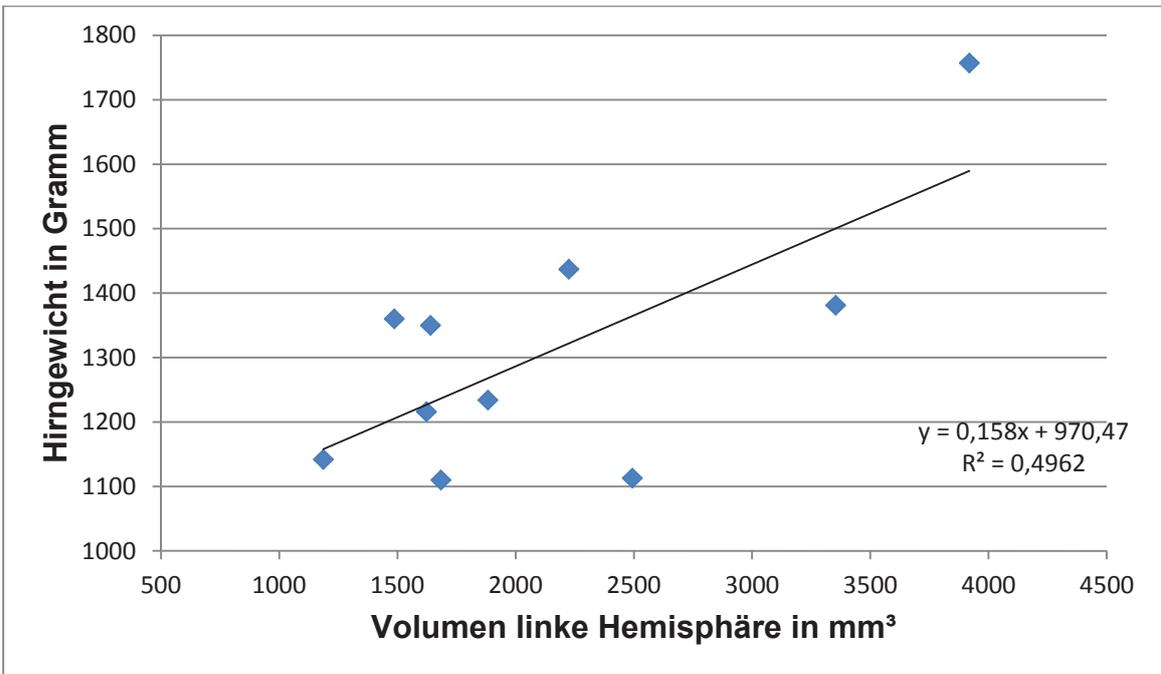


Abb. 28: Korrelationsanalyse zwischen dem Hirngewicht in Gramm und dem Volumen in mm³ der Area Fo5 der linken (obere Abbildung) und der rechten (untere Abbildung) Hemisphäre. Es zeigte sich keine statistisch signifikante Korrelation zwischen Hirngewicht und Arealvolumen.

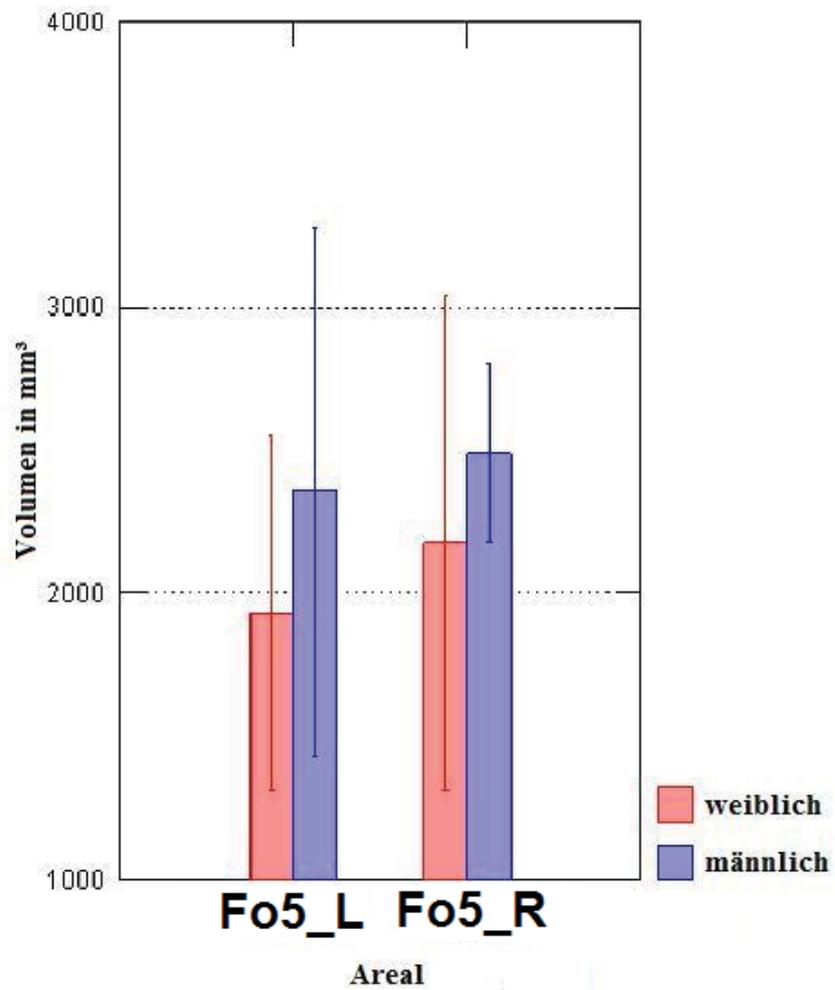


Abb. 29: Geschlechtsspezifische Unterschiede im Volumen. Mittelwerte und Standardabweichungen der Volumina beider Hemisphären. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant ($p > 0.05$). _L = links, _R = rechts.

4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde zur Bestimmung von Arealgrenzen im Cortex cerebri im menschlichen Gehirn eine untersucherunabhängige Methode angewandt. Im Vergleich zur traditionellen Bestimmung der Arealgrenzen durch reine visuelle Inspektion hat die untersucherunabhängige Methode mehrere Vorteile:

- a) Die Position und die Signifikanz der Grenzen können statistisch getestet werden, die Grenzen sind objektivierbar.
- b) Die Methode ist empfindlich genug, um intraareale Unterteilungen der kortikalen Areale zu ermitteln.

Es ist möglich, durch reine visuelle Inspektion Grenzen zwischen einigen, aber nur wenigen Arealen zu bestimmen. Dies trifft insbesondere für die Grenze zwischen dem somatosensorischen Cortex und dem primär motorischen Cortex sowie für die Grenze zwischen den primären und sekundären visuellen Arealen zu. Daher sind für diese Grenzen die Diskrepanzen zwischen den verschiedenen Beobachtern auch nur geringfügig. Für den deutlich größeren Anteil an zytoarchitektonischen Arealen, dazu gehört auch die Areal Fo5, trifft dies aber nicht zu. Ein Vergleich der bis dato entstandenen Hirnkarten spiegelt dies sehr gut wider. Die zytoarchitektonischen Areale variieren erheblich, sowohl in der Lokalisation der Grenzen in Bezug auf das Sulcus-Muster als auch in ihrer Ausdehnung.

Die untersucherunabhängige Methode wurde bereits erfolgreich in zahlreichen Studien im Bereich sämtlicher Hirnrindengebiete beim Menschen angewandt (Geyer et al., 1996, 1999, 2000a; Amunts et al., 1999; Amunts et al., 2000; Grefkes et al., 2001; Morosan et al., 2001; Rademacher et al., 2001a, b; Geyer, 2004; Caspers et al., 2006; Choi et al., 2006; Eickhoff et al., 2006; Malikovic et al., 2007; Kujovic, 2008; Scheperjans et al., 2008; Kurth et al., 2010; Bludau et al. 2014; Henssen et al., 2016; Malikovic et al., 2016; Lorenz et al., 2017).

4.1 Vergleich der ermittelten Daten mit den „klassischen“ Hirnkarten

In der Vergangenheit sind zahlreiche, zum Teil detaillierte Hirnkarten des menschlichen Gehirns entstanden. Ein Vergleich dieser Hirnkarten zeigt, dass eine sehr hohe Variabilität besteht bezüglich der Arealausdehnung und –lokalisierung in Bezug auf benachbarte Gyri und Sulci. Dies liegt daran, dass die Bestimmung von

zytoarchitektonischen Arealgrenzen zu einem großen Teil von der Erfahrung und den Fähigkeiten der Beobachter abhängig ist, Änderungen des laminaren Musters zu erkennen. Zur Grenzbestimmung wählten die Beobachter eigene „subjektive“ Kriterien aus, und dementsprechend entstanden die unterschiedlichen Hirnkarten. Im folgenden Textabschnitt wird das ermittelte Areal Fo5 mit den äquivalenten Arealen der „klassischen“ Hirnkarten verglichen in ihrer Lokalisation, Ausdehnung und der „charakteristischen“ Zytoarchitektur.

4.1.1 Vergleich mit von Economo und Koskinas (1925)

Das Areal Fo5 entspricht lateralen Teilen der Area FF bei von Economo und Koskinas. Von Economo und Koskinas ordnen die Area FF der Area orbitalis der Regio orbitalis zu. Der erste Buchstabe F zeigt, dass Area FF im Frontallappen liegt. Der zweite Buchstabe resultiert aus der alphabetischen Benennung der im Frontallappen identifizierten Areale. Die Area FF umfasst die ganze Pars orbitalis des Gyrus frontalis inferior, deren Begrenzung zur Pars triangularis durch eine Furche (Fortsetzung der Margo ant. insulae) gebildet wird. Nach medial reicht sie bis an den Sulcus olfactorius heran, ohne denselben jedoch ganz zu erreichen. Nach rostral lässt sich Area FF durch den Querbalken des H-förmigen Sulcus orbitalis begrenzen, den die Area FF meist jedoch überschreitet. Nach lateral wird das Areal vom lateralen Längsbalken des H-förmigen Sulcus orbitalis begrenzt. Nach dorsal schiebt sich Area FF aus der Sylvischen Fissur aufsteigend den Gyri transversus insulae zwischen (Abbildung 30). Makroskopisch liegt die Grenze in der Tiefe der hinteren Wand der Margo ant. insulae. Wenn man die Hirnbasis von unten betrachtet, ist die Area FF teilweise vom Temporalpol überdeckt. Die äußere Grenze der Area Fo5 stimmt mit denen von Area FF nicht überein. Nach ventral reicht sie deutlich über den Querbalken des H-förmigen Sulcus orbitalis. Nach lateral reicht sie deutlich über den lateralen Längsbalken des H-förmigen Sulcus orbitalis hinaus. Die mediale Grenze ist mit der von Economo und Koskinas nicht vereinbar, weil Fo5 nicht bis zum Sulcus olfactorius reicht, sondern maximal bis auf den Gyrus orbitalis posterior. Die dorsallaterale Grenze stimmt mit der von Economo und Koskinas überein.

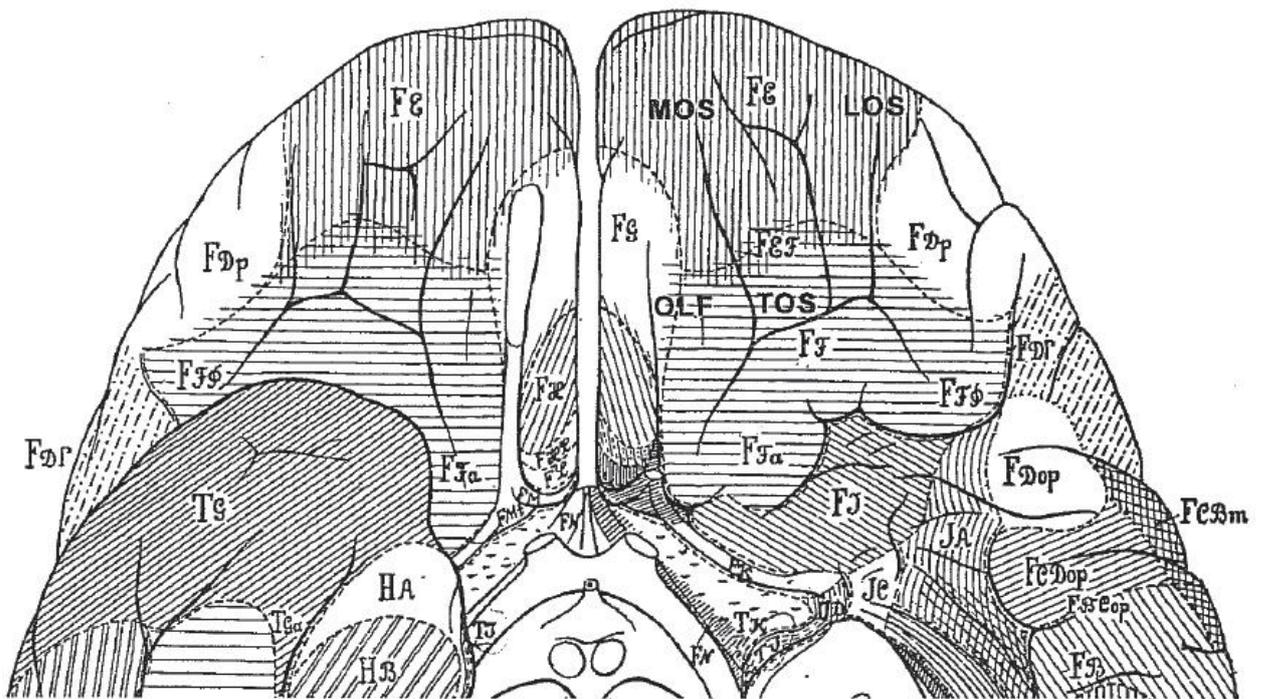


Abb. 30: Orbitale Ansicht des Frontalpols der Karte von von Economo und Koskinas. Das Areal Fo5 entspricht lateralen Teilen der Area FF.

Von Economo und Koskinas betonen, dass die Grenzen zwischen Area FF und den angrenzenden Arealen häufig nicht abrupt sind. Zwischen den Arealen gibt es Übergangszonen, die mikroskopisch zytoarchitektonische Charakteristika von zwei Arealen erkennen lassen. Area FFI ist eine Übergangszone im dorsalen Bereich von Area FF. Dieser Kortexabschnitt lässt zytoarchitektonische Merkmale von Area FF und der Inselrinde erkennen.

Makroskopisch fällt nach von Economo und Koskinas die Area FF schon mit bloßem Auge besehen gegenüber den Nachbararealen dadurch auf, dass sie breiter und die Grenze gegen das Mark ziemlich unscharf ist. Der letzten Aussage kann sich diese Arbeit anschließen.

Mikroskopisch teilen von Economo und Koskinas Area FF in zwei Subareale ein: granulär und agranulär. Der granuläre Bereich mit einer deutlich erkennbaren Schicht IV wird als FFg bezeichnet. Weiter dorsal und medial nimmt die IV. Schicht immer mehr ab und verschwindet schließlich sogar ganz. Dieser agranuläre Bereich wird als FFa bezeichnet. Von Economo und Koskinas weisen aber auch darauf hin, dass der Körnerverlust individuell recht verschieden ist und betonen, dass bei vielen Hirnen die Area FF doch in ihrer ganzen Ausdehnung die Körner behält. In dieser Arbeit wurde in keinem der zehn untersuchten Gehirne ein Verschwinden der Lamina IV beobachtet.

Das mikroskopische Bild der horizontalen Schichten von Area FF wurde von Economo und Koskinas (1925, Seite 375-378) wie folgt beschrieben:

I. Die Molekularschicht ist an den vorderen granulären Partien absolut und relativ von normaler Breite, an den agrulären hinteren Partien jedoch verbreitert sich dieselbe nicht unbedeutend und ist auch an der Windungswand immer ziemlich breit.

II. Die äußere Körnerschicht ist äußerst schmal, schon in FFG ist sie schmaler und zellärmer, und in FFa fehlt sie an der Kuppe zum Teil ganz oder weist wenigstens Lücken in ihrer Kontinuität auf.

III. Die Pyramidenzellschicht ist sehr breit. Die Zellen nehmen hier der Tiefe nach regelmäßig proportional an Größe zu. Sublamina IIIa hat kleine Zellen. Sublamina IIIb ist unterteilbar in einen oberen Teil von IIIb und einen unteren Teil von IIIb. Der untere Teil von IIIb hat die größten Zellen. Eine Schicht IIIc wird nicht beschrieben. Je weiter man sie kaudalwärts mikroskopisch verfolgt, desto mehr nehmen die Elemente der III. Schicht sowohl an Färbbarkeit, als auch an Größe ab.

IV. Die innere Körnerschicht ist schmal, eher zellarm und enthält kleine Zellen.

V. Die ganglionäre Schicht zeigt mehrere Besonderheiten:

a) Lamina V ist breiter als in den Nachbararealen

b) im Vergleich zu den anderen Schichten der Area FF ist Lamina V ziemlich zellreich und ihre Zellen sind groß und färben sich recht dunkel an

c) diese Eigentümlichkeiten der V. Schicht nehmen von der Konvexität her und von der polaren Gegend orbital-, basal- und kaudalwärts an Deutlichkeit noch zu

d) weiter kaudalwärts sind die Zellen stellenweise größer als die der III. Schicht

e) Lamina V kann unterteilt werden in eine zellreichere oberflächlichere Schicht Va und eine zellärmere tiefere Schicht Vb, dieser Unterschied ist polarwärts deutlicher als kaudal

f) die untere Grenze von Schicht V ist überhaupt ungenau

VI. Die Spindelzellenschicht ist recht breit und wird noch dadurch viel breiter, dass ihr unterer Teil VIb nur recht allmählich ins Mark übergeht.

Nach von Economo und Koskinas ist für Area FF allgemein charakteristisch, dass sie sich von den Nachbararealen durch eine relativ breite Rinde auszeichnet, dass die Zellen der III. Schicht wieder eine deutlichere Pyramidenform bekommen als in der Regio frontalis, und dass die Zellen der VI. Schicht wieder schlanker

werden und die ganze Schicht an Bedeutung gewinnt, während die IV. Schicht an Bedeutung allmählich verliert.

Auch in dieser Arbeit zeigte sich, wie von Economo und Koskinas beschrieben, eine sehr breite Lamina III, deren Zellen der Tiefe nach recht schön und regelmäßig proportional an Größe zunehmen. Den Beschreibungen der übrigen Schichten – IV, V (a, b, e, f), VI – kann ebenfalls zugestimmt werden. Die Ansicht, dass die Lamina IV „allmählich an Bedeutung verliert“, kann angesichts dieser Arbeit jedoch nicht geteilt werden. Lediglich in einigen Hirnrindenabschnitten erschien sie deutlich verschmälert bis dysgranulär.

Neben regionalen Änderungen und Übergangsbildungen haben von Economo und Koskinas eine Modifikation der Formation FF beschrieben: FFΦ. Area FFΦ wird auf der Pars praetriangularis lokalisiert. Dieser Bereich müsste eigentlich als Übergangszone FFED bezeichnet werden, da sie zytoarchitektonische Charakteristika von den Arealen FE und FD zeigt. Von Economo und Koskinas selbst sagen, dass dieser Bereich eigentlich am meisten noch der Area FE ähnlich sieht, ordnen Area FFΦ aber trotzdem der Area FF zu, da es oft durch das zungenförmige Stück von FD, welches lateral von FE über die laterale Mantelkante an die Orbitalfläche zieht, getrennt wird.

4.1.2 Vergleich mit Brodmann (1909)

Die Area Fo5 entspricht Teilen der Area 47 bei Brodmann (BA 47, Abbildung 31). Er ordnet das Gebiet der Area orbitalis zu. Die äußeren Grenzen von BA 47 bezogen auf die Gyri und Sulci ähneln in etwa der von von Economo und Koskinas beschriebenen Area FF: nach medial und lateral reicht Feld 47 über den Sulcus orbitalis medialis et lateralis hinaus. Nach dorsal wird Feld 47 von der Inselrinde begrenzt und nach ventral durch die Felder 10 und 11. Dabei reicht sie nach ventral deutlich über den Sulcus interorbitalis hinaus.

Nach zytoarchitektonischen Kriterien weist die Regio frontalis gut entwickelte große Pyramidenzellen in der III. und V. Schicht auf. Brodmann beschreibt Area 47 als sehr heterogen und weist auf weitere Unterteilungen hin. Leider hat Brodmann keine näheren Details über den wirklichen Zellaufbau dieser Gegend beim Menschen gegeben. Er beschreibt lediglich eine gewisse tektonische Verwandtschaft mit den Feldern 44 und 46. Die drei Areale fasst er zu einer Subregio subfrontalis zusammen. Diese nimmt den ganzen Gyrus frontalis inferior ein.

Brodmann hat ebenfalls wie von Economo und Koskinas bei seinen Rindenmessungen unter den frontalen Gebieten für die Area orbitalis höhere Zahlen gefunden als für die benachbarten Gebiete.

Die vorliegende Studie zur Area Fo5 geht über diese Arbeit hinaus und ist ein wichtiger Befund in Hinblick auf eine neue Parzellierung der BA47 und benachbarter Areale.

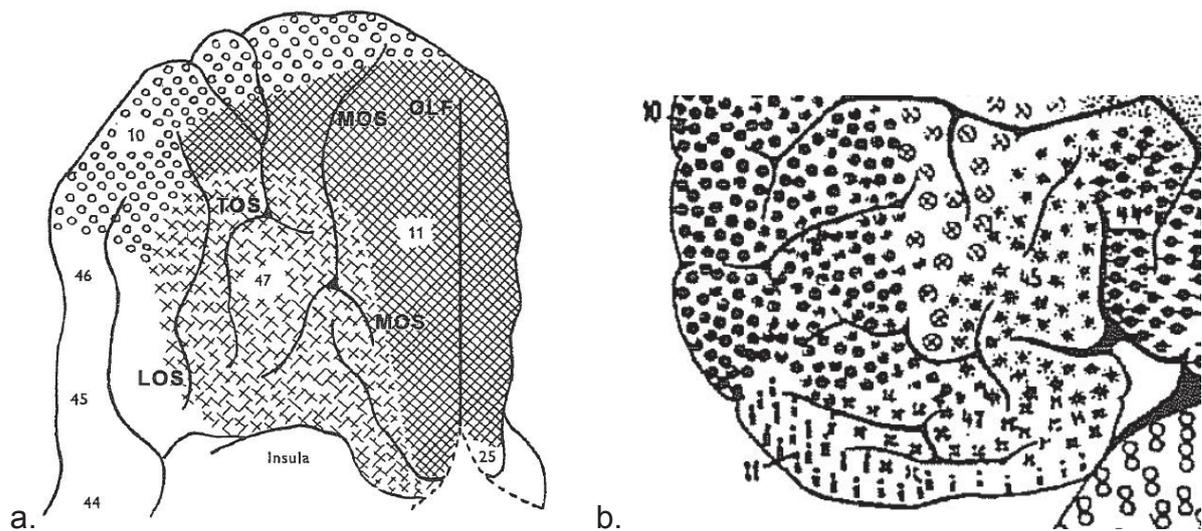


Abb. 31: Teilansicht Hirnkarte nach Brodmann. Ansicht von orbital (a) und Seitenansicht (b).

4.1.3 Vergleich mit weiteren Hirnkarten

Kononova (1935) aus der Russischen Schule von Sarkisov teilt den Gyrus frontalis inferior in drei Areale ein, die sie nach Brodmann mit Area 44, 45 und 47 benennt. Sie lokalisiert die Area 47, wie der Großteil der Beobachter, in der Pars orbitalis des Gyrus frontalis inferior. Kononova schreibt den drei Arealen eine ähnliche Zytoarchitektur zu: Vorkommen von mittelgroßen Zellen, eine breite Lamina III mit drei Sublaminae, die sich an der Zellgröße orientiert, eine zweilagige Schicht V mit einer zellichten Lamina Va und einer zellarmen Lamina Vb und eine Schicht VI, die charakterisiert ist durch einen allmählichen Übergang zur weißen Substanz. Diese Kriterien sind sehr gut mit der Zytoarchitektonik der Area Fo5 vereinbar. Kononova teilt die Area 47 in insgesamt fünf Subareale ein und schreibt aber nur der Subarea 47³ eine Sublamina IIIc mit auffallend großen Pyramidenzellen zu. Dabei entsprechen nur die Subareale 47¹ und 47² der von von Economo und Koskinas definierten Area FF.. Diese, sagt Kononova, hätten eine eher schwach entwickelte Lamina IV. Kononovas Studien basieren auf der

Untersuchung von insgesamt 18 Hemisphären. Zusätzlich beschreibt sie eine hohe Variabilität im Bereich des Gyrus frontalis inferior nicht nur interindividuell, sondern auch interhemisphärisch. Die Variabilität betrifft makroskopische und mikroskopische Aspekte, die Lokalisation der Areale und ihre Ausdehnung.

Betz (1881) führte als wichtigstes Charakteristikum der Pars orbitalis des Gyrus frontalis inferior an, dass je weiter man nach dorsal geht, die Körnerzellen der Lamina IV an Größe und Zahl abnehmen und im Gegensatz dazu diese in der Lamina III und V auffallend zunehmen. Auch Ngowyangs (1934b) Beschreibung schließt sich der von Betz an. Er beobachtete, dass der Kortex in den weiter vorne gelegenen Bereichen dicker ist und nach dorsal hin sich verschmälert. In dickeren Kortexabschnitten finden sich viele, aber kleine Zellen und in schmalen Kortexabschnitten dementsprechend wenige, aber große Zellen.

Bailey und von Bonin (1951) geben eine generelle Beschreibung des Frontallappens. In den vorderen Gebieten ist die Lamina IV breit und klar zu erkennen, je weiter man nach hinten kommt, desto undeutlicher wird sie und verschwindet schließlich ganz. In der Tiefe der Lamina III und in der Schicht V befinden sich sehr große Pyramidenzellen, dies fällt besonders im Gyrus frontalis inferior auf. Die Karte von Bailey und von Bonin entspricht nicht den „klassischen Hirnkarten“, die gekennzeichnet sind durch zahlreiche Areale und Subareale auf ihrer Oberfläche, bezeichnet nach einer eigens entwickelten Nomenklatur. Die Oberfläche ihrer Hirnkarte ist farblich kodiert. Die Area Fo5 kommt dabei in einem farblich mit Pink kodierten Bereich zu liegen. Pinkfarbene Gebiete kennzeichnen einen klar geschichteten Kortex („eulaminate cortex“). Die Anwendung von statistischen Methoden und dem hier verwendeten untersucherunabhängigen Verfahren zeigt deutlich, dass der von Bailey und von Bonin verfolgte Konzept nicht tragfähig ist – Grenzen zwischen Arealen des präfrontalen Cortex lassen sich statistisch signifikant nachweisen, wie in der vorliegenden Arbeit, aber auch ähnlichen Arbeiten unserer Arbeitsgruppe beschrieben (Amunts et al., 1999; Bludau et al. 2014; Henssen et al. 2016).

Fo5 kommt in Teilen der Area 47 bei Sarkissov et al. (1955) zu liegen. Die Autoren der russischen Schule übernahmen die Nomenklatur von Brodmann und teilten die Area 47 in fünf Subareale ein. Das Areal liegt zum größten Teil in der Pars orbitalis des Gyrus orbitalis inferior.

Petrides und Pandya (2004) beschreiben ein Areal vor der Area 45 als Area 47/12 (siehe unten). Diese hat im Vergleich zur Area 45, von der sie klar

abgrenzbar ist, eine breite Schicht III, wie in Area Fo5, aber in IIIC sind nur mittelgroße Zellen. Die Lamina IV ist nicht so breit wie in Area 45. Die Lamina V und VI besitzen mittelgroße bis kleine Zellen. Sie sind viel prominenter als in Area 45. Sie sagen, dass die Lamina IV in den lateralen Bereichen schwach entwickelt ist und in den orbitalen Bereichen besser. Sie gehen daher von einer Zweiteilung von Area 47/12 aus.

Somit ist ersichtlich, dass die äquivalenten Areale zu Area Fo5 zum größten Teil die Pars orbitalis des Gyrus frontalis inferior bedecken. Auch Hammarberg (1885), Campbell (1905), Flechsig (1920) und Beck (1949) teilen diese Auffassung. Über die genauen zytoarchitektonischen Merkmale herrschte in der Vergangenheit allgemeine Übereinstimmung:

- Die Lamina II wird als schmal beschrieben. Sie ist in Area Fo5 ebenfalls schmal im Gegensatz zu den anderen Schichten und hat eine geringe Zelldichte.
- Die Lamina III ist breit und Sublamina IIIc hat große Pyramidenzellen. Auch in dieser Arbeit zeigte sich eine breite Lamina III mit großen Zellen in IIIc.
- Die Lamina IV ist schmal und zellarm. In Area Fo5 ist Lamina IV schmal aber durchgehend gut erkennbar.
- Die Lamina V ist zellreich und kann unterteilt werden in eine zellreichere oberflächlichere Schicht Va und eine zellärmere tiefere Schicht Vb. Diese Beschreibung trifft auf Lamina V in Area Fo5 auch zu.
- Die Lamina VI ist dünn und klar zu identifizieren, aber die Deutlichkeit nimmt nach dorsal hin ab, diese bezieht sich auf den gesamten Frontallappen. Ihr Übergang zur weißen Substanz ist unscharf, genau wie in Fo5, jedoch zeigt sich nach dorsal hin keine Abnahme der Deutlichkeit. Lamina VI ist in Area Fo5 gut sichtbar.

4.2 Vergleich mit Hirnkarten von Affen

Auch wenn es deutliche Unterschiede im Bau des Frontalcortex zu dem von nicht-menschlichen Primaten gibt, sollen die entsprechenden Befunde hier jedoch kurz erwähnt werden um Korrespondenzen aufzuzeigen und Unterschiede zu beschreiben. Der präfrontale Cortex beim Affen enthält granuläre, dysgranuläre und agranuläre Gebiete (Öngür und Price, 2000). Die posterioren orbitalen und medialen Bereiche haben einen 5-schichtigen Kortex. Die weiter zentral gelegenen orbitalen Gebiete werden als dysgranulär mit einer beginnenden Lamina IV beschrieben. Die am weitesten rostroorbital und medial gelegenen Areale werden

als granulär beschrieben und weisen eine deutliche Schichtung auf. Anhand dieser und weiterer Kriterien wurde der PFC in mehrere Areale und Subareale unterteilt.

Petrides und Pandya (1994) beschreiben im lateroorbitalen Cortexbereich des präfrontalen Cortex ein Areal, welches sie als Area 47/12 bezeichnen. Um die Namen der Areale ihrer Hirnkarte des Affen einheitlich zu gestalten, hätten sie aber auch einfach nur Area 12 sagen können. Sie wählten absichtlich diese Arealbezeichnung, um die Übereinstimmung dieses Areals mit Brodmanns Area 47 beim Menschen zu verdeutlichen. Wie oben bereits beschrieben kommt Area Fo5 in lateralen Bereichen der BA 47 zu liegen. Man könnte behaupten, dass es im Affenhirn einen korrespondierenden Kortexabschnitt für Fo5 gibt. Dies wiederum könnte zu der Annahme führen, dass die Hirnkarten beim Menschen und Affen im lateroorbitalen PFC vergleichbar wären. Die gleiche Annahme wurde bereits für die visuellen Areale (Kujovic, 2008) und für die Areale im Parietallappen (Caspers, 2008) beim Menschen und Affen diskutiert.

Auch von Brodmann existieren Hirnkarten des Affen. Er machte darauf aufmerksam, dass die Karten beim Menschen und Affen nicht identisch und dass Homologien vor allem im Frontallappen unklar sind (Brodmann, 1909). Es gibt aber auch gegenteilige Meinungen. Petrides und Pandya (1994) sowie Semendeferi (1998) beschreiben Ähnlichkeiten im Bereich des orbitalen Cortex beim Menschen und nicht-menschlichen Primaten. Die ausgedehnten Parallelen in der Organisation des PFC beim Menschen und Affen lässt aber vermuten, dass die zytoarchitektonischen Areale beim Affen, die anatomisch und physiologisch identifiziert wurden, ihr Gegenstück beim Menschen doch haben (Öngür und Price, 2000). Um solche Fragen abschließend zu beantworten, müssen funktionelle Studien, die ein vergleichbares Paradigma in beiden Spezies verwenden, mit einbezogen werden.

Auch Walker (1940) identifizierte bei Makaken im lateroorbitalen Cortexbereich des PFC eine Area 12. Die Lokalisation entspricht der Lokalisation der Area 47/12 bei Petrides und Pandya. Carmichael und Price (1994) gingen weiter und untersuchten anhand von neun unterschiedlichen Färbemethoden den PFC, um zytoarchitektonische Areale zu ermitteln. Ein Blick auf ihre Karte zeigt, dass die Hirnkarte des Affen von Carmichael und Price nahezu identisch ist mit der Karte von Walker. Die Areale wurden lediglich in weitere Subareale unterteilt. Die Area 12 wurde in vier Subareale gegliedert (12r, 12l, 12m und 12o).

In einer Studie von Öngür und Price (2000) wurde die Area 47/12 - die Nomenklatur wurde von Petrides und Pandya übernommen - in drei Subareale eingeteilt (47/12m, 47/12l, 47/12r). Die Area 47/12 liegt auch hier im lateroorbitalen Cortex des PFC.

Ein Vergleich der Hirnkarten des Affen zeigt, wie auch im menschlichen Gehirn, homologe Areale, die in ihrer Ausdehnung und Lokalisation zu benachbarten Landmarken variieren. Ob Homologien, vor allem auch in der Funktion, zwischen den Arealen beim Affen und Menschen bestehen, muss in zukünftigen Studien weiter untersucht werden.

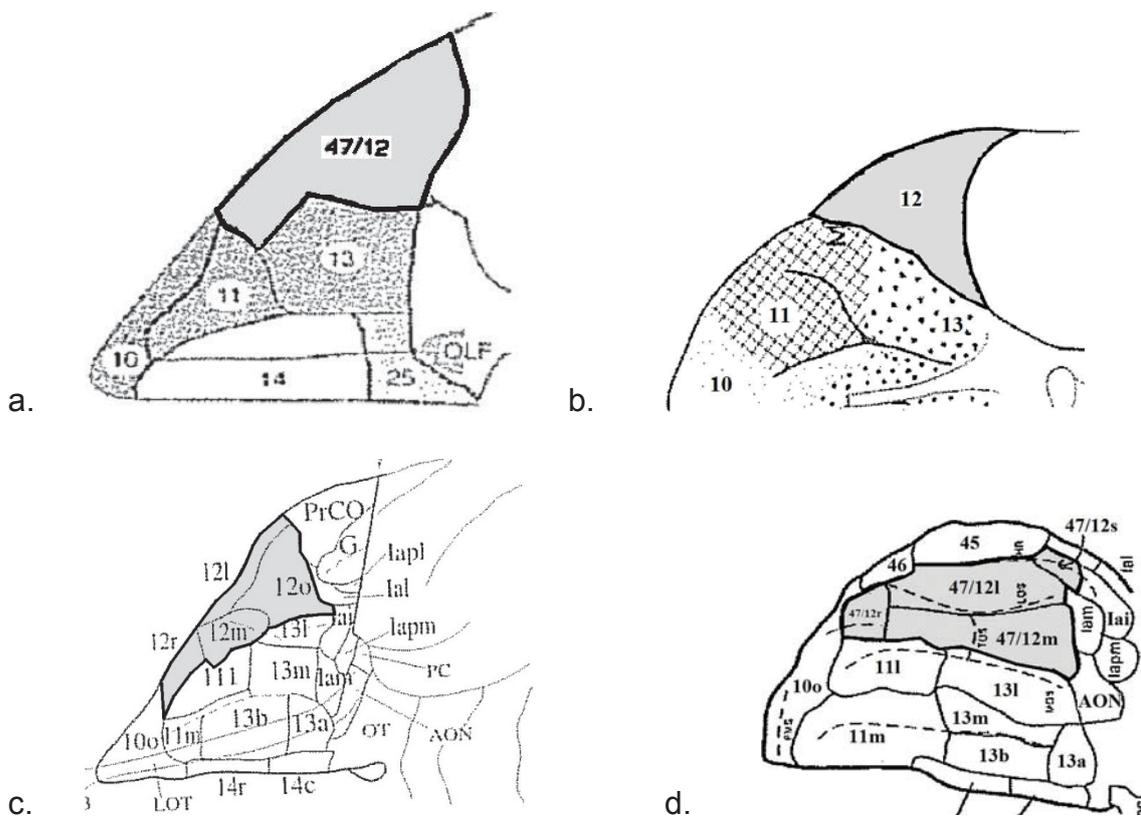


Abb. 32: Hirnkarte des Affen. Ansicht von orbital. a) Petrides und Pandya (1994), b) Walker (1940), c) Carmichael und Price (1994) und d) Öngür und Price (2000). Man beachte auch hier die topographische Variabilität sowie die Subarealisierung.

4.3 Zytoarchitektonische, topographische und volumetrische Variabilität

Neben einer Variabilität der kortikalen Gliederung und Architektur zwischen den Spezies gibt es auch innerhalb des menschlichen Gehirns große individuelle Unterschiede in Zytoarchitektur, Topographie und Volumen.

Schon früher wurde vermutet, dass es einen Zusammenhang zwischen Zytoarchitektur und Hirnfunktion gibt. So haben frühe Arbeiten von Vogt und

Förster versucht, reizphysiologische Experimente während neurochirurgischer Eingriffe mit architektonischen Organisationsprinzipien zu korrelieren (z.B. Vogt 1926). Um aus dem Bau des Kortex auf dessen Funktion schließen zu können, reichen jedoch Studien an Patienten nicht aus und man muss den Zusammenhang durch weitere funktionell bildgebende Studien untersuchen. Die zytoarchitektonischen Unterschiede in der Area Fo5 waren in Bezug auf interindividuelle und interhemisphärische Variabilität nicht signifikant.

In Bezug auf die Lokalisation und die Ausdehnung zeigt Areal Fo5 interindividuelle und interhemisphärische Variabilität im Referenzraum. Mit den Wahrscheinlichkeitskarten und der Bestimmung der Arealschwerpunkte konnte die hohe topographische Variabilität visualisiert werden. Diese Parameter können in Studien einfließen, die Befunde aus der Neurobildgebung mit den Karten gegenüberstellen.

Eine Quelle der Variabilität ist die unterschiedliche Makroanatomie des Gehirns, d.h. die Variabilität von Gyri und Sulci im Bereich des orbitofrontalen Cortex. Die genauen Entstehungsmechanismen für diese gyrale und sulcale Variabilität konnten noch nicht geklärt werden und es werden verschiedene Modelle diskutiert (für einen Überblick siehe z.B. Zilles et al., 2013). Unterschiede im Sulcuspuster betreffen auch Unterschiede zwischen den Hemisphären eines Gehirns. Ein weiterer Grund für die topographische Variabilität ist der unterschiedliche rostrale Beginn der Hemisphären. Der rechte Frontalpol beginnt früher als der linke Pol bzw. umgekehrt. Dies führt dazu, dass die Arealschwerpunkte der Hemisphären nicht identisch miteinander sind. Ein weiteres Kriterium für die topographische Variabilität von Arealen ist vermutlich ihre Größe. Kleinere Gebiete könnten einer größeren Streuung in ihrer exakten Lokalisation unterliegen und aufgrund dessen eine höhere Variabilität aufweisen als größere Gebiete (Rademacher et al., 1993).

Es konnte außerdem gezeigt werden, dass die Area Fo5 eine hohe volumetrische Variabilität aufweist; interhemisphärisch, intraareal und interindividuell. Statistisch gesehen war diese Variabilität aber nicht signifikant. Es gab:

- keine signifikanten volumetrischen Asymmetrien zugunsten der linken oder rechten Hemisphäre und
- keine geschlechtsspezifischen volumetrischen Asymmetrien.

Daraus könnte man schlussfolgern, dass die Faktoren Geschlecht, Hirngewicht, Hemisphärenvolumen und Kortexoberfläche (unter anderem) für dieses Areal funktionell nicht relevant sind. In der Literatur wurden ebenfalls keine entsprechenden Daten gefunden. Das Areal Fo5 ist ein Kortexabschnitt, das interindividuell unabhängig seine Ausdehnung in rechter und linker Hemisphäre erreicht. Andere Areale weisen solche Unterschiede auf. So wurde eine funktionelle und zytoarchitektonische Asymmetrie zum Beispiel für die Areale 44 und 45 (Broca's Sprachregion) ermittelt (Amunts et al., 1999, Amunts et al. 2010). Geschlechtsspezifische volumetrische Asymmetrien wurden im Bereich des Parietallappens ermittelt, wobei die Daten widersprüchlich sind (Caspers, 2008).

4.4 Schlussfolgerungen

In der vorliegenden Arbeit wurde mithilfe der untersucherunabhängigen Methode im lateralen orbitofrontalen Cortex ein neues Areal identifiziert und als Fo5 benannt. Das ermittelte Areal Fo5 wurde auf zweidimensionale Hirnschnitte übertragen, aus denen dann dreidimensionale Wahrscheinlichkeitskarten berechnet und in das MNI-Referenzgehirn übertragen wurden. Da funktionelle Studien die Lokalisation einer Aktivierung im MNI-Raum angeben, sind die zytoarchitektonischen und funktionellen Daten direkt miteinander vergleichbar. In Zukunft können zum Beispiel Aktivierungen in fMRI-Studien mit einer höheren Präzision Arealen zugordnet werden. Der direkte Vergleich zytoarchitektonischer und funktioneller Karten bietet Raum für weitere Studien zur Erforschung von Struktur-Funktion-Beziehungen der menschlichen Hirnrinde im Bereich des orbitofrontalen Cortex.

5 Literatur- und Quellenverzeichnis

Aharon, I., Etcoff, N., Ariely, D., Chabris, C.F., O'Connor, E., Breiter, H.C. (2001). Beautiful faces have variable reward value: fMRI and behavioural evidence. *Neuron*, 32, 537–551.

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

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

Amunts, K., Weiss, P. H., Mohlberg, H., Pieperhoff, P., Eickhoff, S., Gurd, J. M., Marshall, J. C., Shah, N. J., Fink, G. R., Zilles, K. (2004). Analysis of neural mechanisms underlying verbal fluency in cytoarchitecturally defined stereotaxic space-the roles of Brodmann areas 44 and 45. *Neuroimage* 22: 42-56.

Amunts, K., Kedo, O., Kindler, M., Pieperhoff, P., Mohlberg, H., Shah, N.J., Habel, U., Schneider, F., Zilles, K. (2005). Cytoarchitectonic mapping of the human amygdala, hippocampal region and entorhinal cortex: intersubject variability and probability maps. *Anat Embryol (Berl)*. 210:343--352.

Amunts, K., Schleicher, A., Zilles, K. (2007). Cytoarchitecture of the cerebral cortex—more than localization. *Neuroimage*, 37, pp. 1061-1065.

Amunts, K., Lenzen, M., Friederici, A.D., Schleicher, A., Morosan, P., Palomero-Gallagher, N., Zilles, K. (2010). Broca's region: novel organizational principles and multiple receptor mapping. *PLoS Biol*. pii: e1000489. doi: 10.1371/journal.pbio.1000489.

Amunts, K., Zilles, K. (2015). Architectonic mapping of the human brain beyond Brodmann. *Neuron*, 88: 1086-1107.

Bailey, P., Bonin, G. (1951). *The Isocortex of Man*. Univ. of Illinois Press, Urbana.

Barbas, H. (1988). Anatomic organization of basoventral and mediodorsal visual recipient prefrontal regions in the rhesus monkey. *Journal of Comparative Neurology*, 276, 313-342.

Barbas, H. (1993). Organization of cortical afferent input to the orbitofrontal area in the rhesus monkey. *Neuroscience*, 56, 841-864

Barbas, H. (1995). Anatomic basis of cognitive-emotional interactions in the primate prefrontal cortex. *Neuroscience and Biobehavioural Reviews*, 19, 499-510.

Barbas, H., Pandya, D.N. (1987). Architecture and frontal cortical connections of the premotor cortex (area 6) in the rhesus monkey. *J Comp Neurol* 256, 211–228.

Barbas, H., Pandya, D.N. (1989); Architecture and intrinsic connections of the prefrontal cortex in the rhesus monkey. *Journal of Comparative Neurology*, 286, 353-375.

Baylis, L.L., Gaffan, D. (1991). Amygdalectomy and ventromedial prefrontal ablation produce similar deficits in food choice and in simple object discrimination learning for an unseen reward. *Experimental Brain Research*, 86, 617-622.

Baylis, L.L., Rolls, E.T., Baylis, G.C. (1994). Afferent connections of the orbitofrontal cortex taste area of the primate. *Neuroscience*, 64, 801-812.

Beck, E. (1949). A cytoarchitectural investigation into the boundaries of cortical areas 13 and 14 in the human brain. *J Anat* 83, 147-157.

Berlin (1858). *Beitrag zur Strukturlehre der Großhirnwindungen*. Dissert. Erlangen 1858.

Betz, V. (1874). Anatomischer Nachweis zweier Gehirncentra. *Zentralblatt für die medizinischen Wissenschaften* 12, 578-580, 595-599.

Betz, W. (1881). Über die feinere Struktur der Grosshirnrinde des Menschen. *Centrbl. f. md. Wissensch.* 19:193-95; 209-13; 231-34.

Bludau, S., Eickhoff, S.B., Mohlberg, H., Caspers, S., Laird, A.R., Fox, P.T., Schleicher, A., Zilles, K., Amunts, K. (2014). Cytoarchitecture, probability maps and functions of the human frontal pole. *Neuroimage.* 93 Pt 2:260-75.

Braak, H. (1980). *Architectonics of the Human Telencephalic Cortex.* Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg/New York.

Breiter, H.C., Aharon, I., Kahneman, D., Dale, A., Shizgal, P. (2001). Functional imaging of neural responses to expectancy and experience of monetary gains and losses. *Neuron*, 30, 619–639.

Brodal (1969). *Neurological anatomy in relation to clinical medicine*, 2nd edn. Oxford University Press, London.

Brodmann, K. (1903). Beiträge zur histologischen Lokalisation der Großhirnrinde. II. Der Calcarinustyp. *J Psychol Neurol.* II, 133-159.

Brodmann, K. (1905). Beiträge zur histologischen Lokalisation der Großhirnrinde. V. Über den allgemeinen Bauplan des Cortex pallii bei den Mammaliern und zwei homologe Rindenfelder im Besonderen. Zugleich ein Beitrag zur Furchenlehre. *J Psychol Neurol* VI, 275–303.

Brodmann, K. (1908). Beiträge zur histologischen Lokalisation der Großhirnrinde. VI. Die Cortextgliederung des Menschen. *J Psychol Neurol* X: 231–246.

Brodmann, K. (1909). Vergleichende Lokalisationslehre der Großhirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues. Barth, Leipzig.

Brodmann, K. (1912). Neue Ergebnisse über die vergleichende histologische Lokalisation der Großhirnrinde mit besonderer Berücksichtigung des Stirnhirns. *Anat Anz* 41: 157–216.

- Brodmann, K. (1919). Beiträge zur histologischen Lokalisation der Großhirnrinde. I. Die Regio Rolandica. Beiträge zur histologischen Lokalisation der Großhirnrinde II.
- Butter, C.M. (1969). Persistence in extinction and in discrimination reversal tasks following selective prefrontal ablations in *Macaca mulatta*. *Physiology and Behavior*, 4, 163-171.
- Butter, C.M., McDonald, J.A., Snyder, D.R. (1969). Orality, preference behavior, and reinforcement value of non-food objects in monkeys with orbital frontal lesions. *Science*, 164, 1306-1307.
- Butter, C.M., Snyder, D.R., McDonald, J.A. (1970). Effects of orbitofrontal lesions on aversive and aggressive behaviors in rhesus monkeys. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 72, 132-144.
- Butter, C. M., Snyder, D. R. (1972). Alterations in aversive and aggressive behaviors following orbitofrontal lesions in rhesus monkeys. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, 32, 525–565.
- Campbell, A.W. (1905). *Histological Studies on the Localisation of Cerebral Function*. Cambridge Univ Press, Cambridge, UK. 360 pp.
- Carmichael, S.T., Clugnet, M.-C., Price, J.L. (1994). Central olfactory connections in the macaque monkey. *Journal of Comparative Neurology*, 346, 403-434.
- Carmichael, S.T., Price, J.L. (1994). Architectonic subdivision of the orbital and medial prefrontal cortex in the macaque monkey. *J Comp Neurol* 346:366-402.
- Carmichael, S.T., Price, J.L. (1995). Sensory and premotor connections of the orbital and medial prefrontal cortex of macaque monkeys. *Journal of Comparative Neurology*, 363, 642-644.
- Carmichael, S.T., Price, J.L. (1995a). Limbic connections of the orbital and medial prefrontal cortex in macaque monkeys. *Journal of Comparative Neurology*, 363, 615-641.

Carmichael, S.T., Price, J.L. (1996). Connectional networks within the orbital and medial prefrontal cortex of macaque monkeys. *Journal of Comparative Neurology*, 371, 179-207.

Caspers, S., Geyer, S., Schleicher, A., Mohlberg, H., Amunts, K., Zilles, K. (2006). The human inferior parietal cortex: Cytoarchitectonic parcellation and interindividual variability. *Neuroimage* 33, 430-448.

Cavada, C., Goldman-Rakic, P. S. (1989b). Posterior parietal cortex in rhesus monkey. II. Evidence for segregated corticocortical networks linking sensory and limbic areas with the frontal lobe. *J Comp Neurol.* 287, 422–445.

Choi, H.J., Zilles, K., Mohlberg, H., Schleicher, A., Fink, G.R., Armstrong, E., Amunts, K. (2006). Cytoarchitectonic Identification and Probabilistic Mapping of Two Distinct Areas within the Anterior Ventral Bank of the Human Intraparietal Sulcus. *Journal of Comparative Neurology*, 495:53–69.

Collins, D.L., Neelin, P., Peters, T.M., Evans, A.C. (1994). Automatic 3D intersubject registration of MR volumetric data in standardized Talairach space. *J Comput Assisted Tomogr* 18:192--205.

Compton, R.J. (2003). The interface between emotion and attention: A review of evidence from psychology and neuroscience. *Behavioural and Cognitive Neuroscience Reviews*, 2, 115–129.

Cools, R., Clark, L., Owen, A.M., Robbins, T.W. (2002). Defining the neural mechanisms of probabilistic reversal learning using event-related functional magnetic resonance imaging. *Journal of Neuroscience*, 22, 4563–4567.

Damasio, A.R. (1994). *Descartes' error*. New York: Putnam.

Diekhof, E.K., Gruber, O. (2008). Die funktionelle Organisation des frontalen Kortex Teil 1: Grundlegende Erkenntnisse aus den systemischen Neurowissenschaften. *Fortschr Neurol Psychiat.* 76: 49-61.

Diekhof, E.K., Falkai, F., Gruber, O. (2009). Functional interactions guiding adaptive processing of behavioural significance. *Human Brain Mapping*, 30, 3325–3331.

Diekhof, E.K., Falkai, P., Gruber, O. (2011). The orbitofrontal cortex and its role in the assignment of behavioural significance. *Neuropsychologia*. 2011 Jan 22. [Epub ahead of print].

Eickhoff, S.B., Stephan, K.E., Mohlberg, H., Grefkes, C., Fink, G.R., Amunts, K., Zilles, K. (2005). A new SPM toolbox for combining probabilistic cytoarchitectonic maps and functional imaging data. *Neuroimage*. 25:1325--1335.

Eickhoff, S.B., Amunts, K., Mohlberg, H., Zilles, K. (2006). The Human Parietal Operculum. II. Stereotaxic Maps and Correlation with Functional Imaging Results.

Eickhoff, S.B., Heim, S., Zilles, K., Amunts, K. (2006). Testing anatomically specified hypotheses in functional imaging using cytoarchitectonic maps. *Neuroimage*. 32:570-582.

Eickhoff, S.B., Paus, T., Caspers, S., Grosbras, M.H., Evans, A.C., Zilles, K., Amunts, K. (2007). Assignment of functional activations to probabilistic cytoarchitectonic areas revisited. *Neuroimage*. 36:511--521.

Elliott, R., Frith, C.D., Dolan, R.J. (2000), Dissociable functions in the medial and lateral orbitofrontal cortex: evidence from human neuroimaging studies. *Cereb Cortex*; 10: 308–317.

Elliott, R., Newman, J.L., Longe, O.A., Deakin, J.F. (2003). Differential response patterns in the striatum and orbitofrontal cortex to financial reward in humans: A parametric functional magnetic resonance imaging study. *Journal of Neuroscience*, 23, 303–307.

Evans, A. C., Marrett, S., Neelin, P., Collins, L., Worsley, K., Dai, W., Milot, S., Meyer, E., Bub, D. (1992). Anatomical mapping of functional activation in stereotactic coordinate space. *Neuroimage* 1: 43-53.

Flechsig, P. (1920). Anatomie des Menschlichen Gehirns und Rückenmarks auf myelogenetischer Grundlage. Thieme, Leipzig.

Fletcher, P., Happé, F., Frith, U., Baker, S.C., Dolan, R.J., Frackowiak, R.S., and Frith, C.D. (1995). Other minds in the brain: A functional imaging study of “theory of mind” in story comprehension. *Cognition* 57, 109–128.

Francis, S., Rolls, E.T., Bowtell, R., McGlone, F., O’Doherty, J., Browning, A., Clare, S., Smith, E. (1999). The representations of the pleasantness of touch in the human brain, and its relation to taste and olfactory areas. *NeuroReport* 10:453-459.

Frey, S., Kostopoulos, P., Petrides, M. (2000). Orbitofrontal involvement in the processing of unpleasant auditory information. *European Journal of Neuroscience*, 12, 3709–3712.

Frith, C.D., Frith, U. (1999). Interacting minds - A biological basis. *Science* 286, 1692–1695.

Fröstl, H. (2005). Frontalhirn. Funktionen und Erkrankungen. 2. Auflage. Springer Verlag.

Fuster, J.M. (1997). The prefrontal cortex (3rd ed.) New York: Raven Press.

Geyer, S. (2004). The microstructural border between the motor and the cognitive domain in the human cerebral cortex. *Advances in Anatomy Embryology and Cell Biology*, vol. 174. Springer, Berlin.

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

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

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

Gilbert, A.N., Wysocki, C.J. (1992). Hand preference and age in United States. *Neuropsychologia* 30: 601–608.

Gottfried, J.A., O'Doherty, J., Dolan, R.J. (2002). Appetitive and aversive olfactory learning in humans studied using event-related functional magnetic resonance imaging. *Journal of Neuroscience*, 22, 10829–10837.

Grefkes, C., Geyer, S., Schormann, T., Roland, P. Zilles, K. (2001). Human somatosensory Area 2: Observer-Independent Cytoarchitectonic Mapping, Interindividual Variability, and Population Map. *Neuroimage* 14. 617-631.

Gruber, O., Diekhof, E.K., Falkai, P. (2008). Die funktionelle Organisation des frontalen Kortex Teil 2: Relevanz für neuropsychiatrische Störungsbilder. *Fortschr Neurol Psychiat.* 76: 174-187.

Gruber, O., Diekhof, E.K., Kirchenbauer, L., Goschke, T. (2010). A neural system for evaluating the behavioural relevance of salient events outside the current focus of attention. *Brain Research*, 1351, 212–221.

Hammarberg (1885). *Studien über Klinik und Pathologie der Idiotie*. Uppsala.

Hayashi, T., Ji Hyun, Ko., Strafella, A.P., Dagher, A. (2013). Dorsolateral prefrontal and orbitofrontal cortex interactions during self-control of cigarette craving. University of Oxford, Oxford, United Kingdom. 10.1073./pnas.

Hecaen, H., Albert, M.L. (1978). *Human neuropsychology*. New York: Wiley.

Henn, S., Schormann, T., Engler, K., Zilles, K., Witsch, K. (1997). Elastische Anpassung in der digitalen Bildverarbeitung auf mehreren Auflösungsstufen mit Hilfe von Mehrgitterverfahren. In: Paulus E, Wahl FM, editors. *Mustererkennung*. Berlin (DE): Springer. p. 392--399.

Henssen, A., Zilles, K., Palomero-Gallagher, N., Schleicher, A., Mohlberg, H., Gerboga, F., Eickhoff, S.B., Bludau, S., Amunts, K. (2016). Cytoarchitecture and probability maps of the human medial orbitofrontal cortex. *Cortex*. 75:87-112.

Hopf, A., 1956. Über die Verteilung myeloarchitektonischer Merkmale in der Stirnhirnrinde beim Menschen. *J. Hirnforsch.* 2, 311–333.

Hornak, J., Bramham, J. Rolls, E.T., Morris, R.G., O'Doherty, J., Bullock, P.R., Polkey, C.E. (2003). Changes in emotion after circumscribed surgical lesions of the orbitofrontal and cingulate cortices. *Brain*, 126, 1691-1712.

Hornak, J., Rolls, E.T., Wade, D. (1996). Face and voice expression identification in patients with emotional and behavioural changes following ventral lobe damage. *Neuropsychologia*, 34, 247-261.

Insausti, R., Amaral, D.G., Cowan, W.M. (1987). The entorhinal cortex of the monkey. II. Cortical afferents. *Journal of Comparative Neurology*, 264, 356-395.

Jakob, A. (1926). Referententeil. Die Cytoarchitektonik der Hirnrinde des erwachsenen Menschen. Von C. Freiherrn von Economo und G.N. Koskinas. *Klin Wochenschr (Berl)*. 5, 37-38.

Johnson, T.N., Rosvold, H.E., Mishkin, M. (1968). Projections from behaviorally defined sectors of the prefrontal cortex to the basal ganglia, septum and diencephalon of the monkey. *Experimental Neurology*, 21, 20-34.

Jones, B., Mishkin, M. (1972). Limbic lesions and the problem of stimulus-reinforcement associations. *Experimental Neurology*, 36, 362-377.

Kemp, J.M., Powell, T.P.S. (1970). The cortico-striate projections in the monkey. *Brain*, 93, 525-546.

Kveraga, K., Ghuman, A.S., Bar, M. (2007). Top-down predictions in the cognitive brain. *Brain and Cognition*, 65, 145–168.

Kievit, J., Kuypers, H. G. J. M. (1977). Organization of the thalamocortical connexions to the frontal lobe in the rhesus monkey. *Exp. Brain Res.* 29, 299-322.

Kolb, B., Wishaw, I.Q. (1996). *Fundamentals of human neuropsychology* (4th ed.). New York: Freeman.

Kononova, E. (1935). Variability of structure of the cerebral cortex. Lower frontal convolution of an adult. *Contributions from the Brain Institute, Moscow.* 1:49-116.

Krawczyk, D.C. (2002). Contributions of the prefrontal cortex to the neural basis of human decision making. *Neurosci Biobehav Rev*; 26: 631–664

Kretschmann, H.J., Wingert, F. 1971. *Computeranwendungen bei Wachstumsproblemen in Biologie und Medizin.* Berlin-Heidelberg-New York: Springer.

Kringelbach, M.L. (2005). The human orbitofrontal cortex: linking reward to hedonic experience. *Nat Rev Neurosci*; 6: 691–702

Kringelbach, M.L., O’Doherty, J., Rolls, E.T., Andrews, C. (2003). Activation of the human orbitofrontal cortex to a liquid food stimulus is correlated with its subjective pleasantness. *Cereb Cortex*; 13: 1064–1071.

Kringelbach, M.L., Rolls, E.T. (2004). The functional neuroanatomy of the human orbitofrontal cortex: evidence from neuroimaging and neuropsychology. *Prog Neurobiol*; 72: 341–372.

Kujovic, M. (2008). *Zytoarchitektonische Analyse des dorsalen extrastriären Kortex im menschlichen Gehirn.* Düsseldorf.

Kurth, F., Eickhoff, S., Schleicher, A., Hoemke, L., Zilles, K., Amunts, K. (2010). Cytoarchitecture and Probabilistic Maps of the Human Posterior Insular Cortex. *Cerebral Cortex* 2010; 20:1448-1461.

Lorenz, S., Weiner, K.S., Caspers, J., Mohlberg, H., Schleicher, A., Bludau, S., Eickhoff, S.B., Grill-Spector, K., Zilles, K., Amunts, K. (2017). Two New Cytoarchitectonic Areas on the Human Mid-Fusiform Gyrus. *Cereb Cortex*. 27(1):373-385.

Lu, M. T., Preston, J. R., Strick, P. L. (1994). Interconnections between the prefrontal cortex and the premotor areas in the frontal lobe. *J Comp Neurol*. 341, 375–392.

Mahalanobis, P.C., Majumda, D.N., Rao, D.C. (1949). Anthropometric survey of the united provinces. A statistical study. *Sankhya*. 9:89--324.

Malikovic, A., Amunts, K., Schleicher, A., Mohlberg, H., Kujovic, M., Palomero-Gallagher, N., Eickhoff, S.B., Zilles, K. (2016). Cytoarchitecture of the human lateral occipital cortex: mapping of two extrastriate areas hOc4la and hOc4lp. *Brain Struct Funct*. 221(4):1877-97.

Malikovic, M., Amunts, K., Schleicher, A., Mohlberg, H., Eickhoff, S.B., Wilms, M., Palomero-Gallagher, N., Armstrong, E., Zilles, K. (2007). Cytoarchitectonic Analysis of the Human Extrastriate Cortex in the Region of V5/ MT1: A Probabilistic, Stereotaxic Map of Area hOc5. *Cerebral Cortex*; 17: 562-574.

McLean, P.D. (1990). *The triune brain in evolution: Role in paleocerebral functions*. Plenum, New York, pp 519-563.

Merker, B. (1983). Silver staining of cell bodies by means of physical development. *J. Neurosci. Meth*. 9:235-241

Meynert, T. (1872). *Der Bau der Gross-Hirnrinde und seine örtlichen Verschiedenheiten, nebst einem pathologisch-anatomischen Corollarium*. Neuwied, JH Heuser'sche Verlagsbuchhandlung, pp 1-68.

Milner, B., Petrides, M. (1984). Behavioural effects of frontal lobe lesions in man. *Trends Neurosci* 7: 403–407.

Mohlberg, H., Lerch, J., Amunts, K., Evans, A.C., Zilles, K. 2003. Probabilistic cytoarchitectonic maps transformed into MNI space. *Neuroimage (Proceedings of the Ninths International Conference on Functional Mapping of the Human Brain)*

Moll, J., de Oliveira-Souza, R., Bramati, I.E., Grafman, J. (2002). Functional networks in emotional moral and nonmoral social judgements. *NeuroImage* 16, 696–703.

Mora, F., Avrith, D.B., Phillips, A.G., Rolls, E. T. (1979). Effects of satiety on self-stimulation of the orbitofrontal cortex in the monkey. *Neuroscience Letters*, 13, 141–145.

Morecraft, R.J., Geula, C., Mesulam, M.-M. (1992). Cytoarchitecture and neural afferents of orbitofrontal cortex in the brain of the monkey. *Journal of Comparative Neurology*, 323, 341-358.

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

Morris, J.S., Dolan, R.J. (2001). Involvement of human amygdala and orbitofrontal cortex in hunger-enhanced memory for food stimuli. *Journal of Neuroscience*, 21, 5304–5310.

Nauta, W.J.H. (1964). Some efferent connections of the prefrontal cortex in the monkey. In J.M. Warren und K. Akert (Eds.), *The frontal granular cortex and behavior* (pp. 397-407). New York: McGraw Hill.

Nauta, W.J.H. (1971). The problem of the frontal lobe: a reinterpretation. *J Psychiatr Res* 8:167-187.

Ngowyang, G. (1934b). Die Cytoarchitektonik des menschlichen Stirnhirns. I. Teil: Cytoarchitektonische Felderung der Regio granularis und Regio dysgranularis. *Monogr. 7. Nat. Res. Inst. Psychol. Acad. Sincia*. Pp. 1-54.

O'Doherty, J., Critchley, H., Deichmann, R., Dolan, R.J. (2003). Dissociating valence of outcome from behavioral control in human orbital and ventral prefrontal cortices. *J Neurosci*; 23: 931–7939.

O'Doherty, J., Kringelbach, M.L., Rolls, E.T., Hornak, J., Andrews, C. (2001). Abstract reward and punishment representations in the human orbitofrontal cortex. *Nat Neurosci*; 4: 95–102.

O'Doherty, J., Rolls, E. T., Francis, S., Bowtell, R., McGlone, F., Kobal, G., Renner, B., Ahne, G. (2000). Sensory-specific satiety related olfactory activation of the human orbitofrontal cortex. *NeuroReport*, 11, 893–897.

O'Doherty, J., Rolls, E.T., Francis, S., McGlone, F., Bowtell, R. (2001b). The representation of pleasant and aversive taste in the human brain. *Journal of Neurophysiology*, 85, 1315–1321.

O'Neill, M., Schulz, W. (2015). Economic risk coding by single neurons in the orbitofrontal cortex. *J Physiol Paris*. 109(1-3): 70–77.

Öngür, D., Price, J.L. (2000). The organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex of rats, monkeys and humans. *Cerebral Cortex*, 10, 206-219.

Öngür, D., Heckers, S. (2004). A role for glia in the action of electroconvulsive therapy. *Harv Rev Psychiatry*. 2004 Sep-Oct;12(5):253-62.

Padoa-Schioppa, C., Conen, K.E. (2017). Orbitofrontal Cortex: A Neural Circuit for Economic Decisions. *Neuron*. 96 (4): 736–754.

Pandya, D.N., Yeterian, E.H. (1996). Comparison of prefrontal architecture and connections. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London, Series B*, 351, 1423-1431.

Pandya, D.N., Yeterian, E. (1998). Comparison of prefrontal architecture and connections. In: Roberts AC, Robbins TW, Weiskrantz L (eds). *The prefrontal cortex*. Oxford University Press, Oxford, pp 51–66.

Petrides, M., Pandya, D. (1984). Projections to the frontal cortex from the posterior parietal region in the rhesus monkey. *J Comp Neurol.* 228, 105–116.

Petrides, M., Pandya, D.N. (1994). Comparative cytoarchitectonic analysis of the human and the macaque frontal cortex. In: *Handbook of neuropsychology*, Vol. 9 (Boller, F., Grafman, J., eds), pp 17-58. Amsterdam: Elsevier.

Petrides, M., Pandya, D.N. (2004). The frontal cortex. In: Paxinos G, Mai J (eds). *The human nervous system*. Elsevier, Amsterdam, pp 950–972.

Preuss, T.M., Goldman-Rakic, P.S. (1990). Myelo- and cytoarchitecture of the granular frontal cortex and surrounding regions in the strepsirrhine primate Galago and the anthropoid primate Macaca. *J Comp Neurol* 310: 439–474.

Price, J.L., Carmichael, S.T., Carnes, K.M., Clugnet, M.-C., Kuroda, M., Ray, J.P. (1991). Olfactory input to the prefrontal cortex. In J.L. Davis and H. Eichenbaum (Eds.), *Olfaction: A model system for computational neuroscience* (pp. 101-120). Cambridge, Mass: MIT Press.

Rademacher, J., Caviness, J., Steinmetz, H. und Galaburda, A.M. (1993). Topographical variation of the human primary cortices: Implications for neuroimaging, brain mapping, and neurobiology. *Cereb. Cortex* 3, 313-329.

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

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

Rademacher, J. (2001). *Die Kartierung des menschlichen Gehirns am Beispiel des praecentralen primär motorischen Systems*. Düsseldorf.

Rahmani, L., Bogaert, L. van, Théodoridès (1981). Constantin von Economo (1876-1931). *The man and the scientist* (book review). *Ann Sci.* 38, 224.

Rajkowska, G., Goldman-Rakic, P.S. (1995a). Cytoarchitectonic definition of prefrontal areas in the normal human cortex: I. Remapping of areas 9 and 46 using quantitative criteria. *Cereb Cortex* 5: 307–322.

Rajkowska, G., Goldman-Rakic, P.S. (1995b). Cytoarchitectonic definition of prefrontal areas in the normal human cortex: II. Variability in locations of areas 9 and 46 and relationship to the Talairach coordinate system. *Cereb Cortex* 5: 323–337.

Rolls, E. T. (1989). Information processing in the taste system of primates. *Journal of Experimental Biology*, 146, 141–164.

Rolls, E. T. (1994c). Neural processing related to feeding in primates. In C. R. Legg & D. A. Booth (Eds.), *Appetite: Neural and behavioural bases* (pp. 11–53). Oxford: Oxford University Press.

Rolls, E. T. (1995a). Central taste anatomy and neurophysiology. In R. L. Doty (Ed.), *Handbook of olfaction and gustation* (pp. 549–573). New York: Dekker.

Rolls, E. T. (1997a). Taste and olfactory processing in the brain and its relation to the control of eating. *Critical Reviews in Neurobiology*, 11, 263–287.

Rolls, E.T. (1999, 1999a). *The brain and emotion*. Oxford: Oxford University Press.

Rolls, E.T. (2000). The Orbitofrontal Cortex and Reward. *Cerebral Cortex*, 10, 284-294.

Rolls, E. T. (2000b). Taste, olfactory, visual and somatosensory representations of the sensory properties of foods in the brain, and their relation to the control of food intake. In H.-R. Berthoud & R. J. Seeley (Eds.), *Neural and metabolic control of macronutrient intake* (pp. 247–262). Boca-Raton, Florida: CRC Press.

Rolls, E.T. (2004). The functions of the orbitofrontal cortex. *Brain and Cognition*, 55, 11-29.

Rolls, E.T., Baylis, L.L., (1994). Gustatory, olfactory and visual convergence within the primate orbitofrontal cortex. *Journal of Neuroscience*, 14, 5437-5452.

- Rolls, E.T., Francis, S., Bowtell, R., Browning, D., Clare, S., Smith, E., McGlone, F. (1997a). Taste and olfactory activation of the orbitofrontal cortex. *Neuroimage*, 5, S199.
- Rolls, E.T., Hornak, J., Wade, D., McGrath, J. (1994). Emotion-related learning in patients with social social and emotional changes associated with frontal lobe damage. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatrie*, 57, 1518-1524.
- Rolls, E.T., Kringelbach, M.L., De Araujo, I.E (2003b). Different representations of pleasant and unpleasant odours in the human brain. *Eur J Neurosci*; 18: 695–703.
- Rolls, E.T., O’Doherty, J., Kringelbach, M. L., Francis, S., Bowtell, R., & McGlone, F. (2003a). Representations of pleasant and painful touch in the human orbitofrontal and cingulate cortices. *Cerebral Cortex*, 13, 308–317.
- Rolls, E.T., Rolls, J. H. (1997). Olfactory sensory-specific satiety in humans. *Physiology and Behavior*, 61, 461–473.
- Rolls, E.T., Scott, T. R. (2003). Central taste anatomy and neurophysiology. In R. L. Doty (Ed.), *Handbook of olfaction and gustation* (2nd ed.). New York: Dekker.
- Rolls, E.T., Yaxley, S., Skienkiewicz, Z.J. (1989). Hunger modulates the responses to gustatory stimuli of single neurons in the caudolateral orbitofrontal cortex of the macaque monkey. *European Journal of Neuroscience*, 1, 53-60.
- Rolls, E.T., Yaxley, S., Skienkiewicz, Z.J. (1990). Gustatory responses of single neurons in the orbitofrontal cortex of the macaque monkey. *Journal of Neurophysiology*, 64, 1055-1066.
- Rose, M. (1935). Cytoarchitektonik und Myeloarchitektonik der Grosshirnrinde; in Bumke O, Förster O (eds): *Handbuch der Neurologie*, Bd 1: Allgemeine Neurologie I - Anatomie. Berlin, Springer, pp588-778.
- Sanides, F. (1962). *Die Architektonik des menschlichen Stirnhirns*. Springer Verlag, Berlin, New York.

Sarkissov, S.A., Filimonoff, I.N., und Preobraschenkaya, N.S. (1949). Cytoarchitecture of the Human Cortex Cerebra. Medgiz, Moscow. [In Russian].

Sarkissov, S.A., Filiminoff, I.N., Kononowa, E.P., Preobraschenskaja, I.S., Kukuew, L.A. (1955). Atlas of the Cytoarchitectonics of the Human Cerebral Cortex. Medgiz, Moscow.

Sawaguchi, T., Goldman-Rakic, P.S. (1991). D1 dopamine receptors in prefrontal cortex: Involvement in working memory. *Science* 251: 947–950.

Scheinkost, D., Stoica, T., Saksa, J., Papademitris, X., Constable, R.T., Pittenger, C., Hampson, M. (2013). Orbitofrontal cortex neurofeedback produced lasting changes in contamination anxiety and resting-state connectivity. University of Oxford, Oxford, United Kingdom. PNAS.

Scheperjans, F., Eickhoff, S.B., Hoemke, L., Mohlberg, H., Hermann, K. Amunts, K., Zilles, K. (2008). Probabilistic Maps, Morphometry, and Variability of Cytoarchitectonic Areas in the Human Superior Parietal Cortex. *Cerebral Cortex* September;18:2141--2157

Schlapp, M. (1898). Der Zellenbau der Großhirnrinde des Affen *Macacus cynomolgus*. *Arch. f. Psychiatrie und Nervenkrankheiten* Bd. 30; 583-607.

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

Schleicher, A., Palomero-Gallagher, N., Morosan, P., Eickhoff, S. B., Kowalski, T., de Vos, K., Amunts, K., Zilles, K. (2005). Quantitative architectural analysis: a new approach to cortical mapping. *Anat. Embryol.* 210(5-6): 373-86.

Schleicher, A., Zilles, K. (1990). A quantitative approach to cytoarchitectonics: analysis of structural inhomogeneities in nervous tissue using an image analyser. *J Microsc.* 157: 367-381.

Schleicher, A., Amunts, K., Geyer, S., Morosan, P., Zilles, K. (1998). Observer-Independent Method for Microstructural Parcellation of Cerebral Cortex: A Quantitative Approach to Cytoarchitectonics. *Neuroimage* 9, 165-177.

Schleicher, A., Amunts, K., Geyer, S., Morosan, P., und Zilles, K. (1999). Observer-independent method for microstructural parcellation of cerebral cortex: A quantitative approach to cytoarchitectonics. *Neuroimage* 9: 165-177.

Schleicher, A., Palomero-Gallagher, N., Morosan, P., Eickhoff, S. B., Kowalski, T., de Vos, K., Amunts, K., Zilles, K. (2005). Quantitative architectural analysis: a new approach to cortical mapping. *Anat. Embryol.* 210(5-6): 373-86.

Schnider, A., Treyer, V., Buck, A. (2005). The human orbitofrontal cortex monitors outcome when norewardisatstake. *Neuropsychologia*, 43, 316– 323.

Schoenbaum, G., Setlow, B. (2001). Integrating orbitofrontal cortex into prefrontal theory: common processing themes across species and subdivisions. *Learn Mem*; 8: 134–147.

Schultz, W., Tremblay, L., Hollerman, J.R. (2000). Reward processing in primate orbitofrontal cortex and basal ganglia. *Cerebral Cortex*, 10, 272–284.

Scott, T. R., Yaxley, S., Sienkiewicz, Z. J., & Rolls, E. T. (1986). Gustatory responses in the frontal opercular cortex of the alert cynomolgus monkey. *Journal of Neurophysiology*, 56, 876–890.

Selemon, D.L., Goldman-Rakic, P.S. (1985). Longitudinal topography and interdigitation of cortico-striatal projections in the rhesus monkey. *J Neurosci.* 5, 776–794.

Selemon, D.L., Goldman-Rakic, P.S. (1988). Common cortical and subcortical target areas of the dorsolateral prefrontal and posterior parietal cortices in the rhesus monkey: evidence for a distributed neural network subserving spatially guided behavior. *J Neurosci* 8: 4049–4068.

Seltzer, B., Pandya, D.N. (1989). Frontal lobe connections of the superior temporal sulcus in the rhesus monkey. *Journal of Comparative Neurology*, 281, 97-113.

Semendeferi, K., Armstrong, E., Schleicher, A., Zilles, K., Van Hoesen, G.W. (1998). Limbic frontal cortex in hominoids: a comparative study of area 13. *Am J Physiol Anthropol* 106:129-155.

Semendeferi, K., Armstrong, E., Schleicher, A., Zilles, K., Van Hoesen, G.W. (2001). Prefrontal cortex in humans and apes: A comparative study of area 10. *Am J Phys Anthropol*. 114, 221–241.

Shimamura, A.P. (2000). The role of the prefrontal cortex in dynamic filtering. *Psychobiology*, 28, 207–218.

Skullerud, K. (1985). Variations in the size of the human brain. *Acta Neurol Scand* 71: 1–94.

Small, D.M., Zald, D.H., Jones-Gotman, M., Zatorre, R.J., Pardo, J.V., Frey, S., Petrides, M. (1999). Human cortical gustatory areas: A review of functional neuroimaging data. *NeuroReport* 10: 7–14.

Smith, E.G. (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. *J. Anat Physiol (Lond)* 41, 237-254.

Stopper, C.M., Green, E.B., Floresco, S.B. (2014). Selective involvement by the medial orbitofrontal cortex in biasing risky, but not impulsive, choice. *Cereb Cortex*. 24(1):154-62.

Strasburger, E.H., (1937). Die myeloarchitektonische Gliederung des Stirnhirns beim Menschen und Schimpansen. *J. Psychol. Neurol.* 47, 461 und 565.

Strotzer, M. (2009). One Century of Brain Mapping Using Brodmann Areas. *Clinical Neuroradiology*. No.3. 19:179-86.

Talairach, J., Tournoux, P. (1988). Coplanar stereotaxic atlas of the human brain. Stuttgart, Germany: Thieme.

Tower, D., Young, O. (1973). The activities of butyryl cholinesterase and carbonic anhydrase, the rate of anaerobic glycolysis, and the question of a constant density of glial cells in cerebral cortices of various mammalian species from mouse to whale. *J. Neurochem.* 20, 269-278.

Triarhou, L. C. (2007). The Economo-Koskinas Atlas Revisited: Cytoarchitectonics and Functional Context. *Stereotact Funct Neurosurg.* 85, 195-203.

Triarhou, L. C. (2007). A Proposed Number System for the 107 Cortical Areas of Economo and Koskinas and Brodmann Area Correlations. *Stereotact Funct Neurosurg.* 85, 204-215.

Valenstein, E.S. (1974). Brain control. A critical examination of brain stimulation and psychosurgery. New York: Wiley.

von Economo, C., Koskinas, G.N. (1925). Die Cytoarchitektonik der Hirnrinde des Erwachsenen Menschen. Textband und Atlas. Springer-Verlag, Wien-Berlin.

Vogt, C. (1910). Die myeloarchitektonische Felderung des menschlichen Stirnhirns. *J. Psychol. Neurol.* 15, 221-238.

Vogt, C., und Vogt, O. (1907). Zur Kenntnis der elektrisch erregbaren Hirnrindengebiete bei den Säugetieren. *Journal für Psychologie und Neurologie.* 8, 280-450.

Vogt, C., und Vogt, O. (1919). Allgemeinere Ergebnisse unserer Hirnforschung. *J. Psychol. Neurol.* 25, 292-398

Vogt, C., und Vogt, O. (1926). Die vergleichend-architektonische und die vergleichend-reizphysiologische Felderung der Grosshirnrinde unter besonderer Berücksichtigung der menschlichen. *Die Naturwissenschaften.* 14, 1190-1194.

Vogt, C., und Vogt, O. (1938). Sitz und Wesen der Krankheiten II. *J Psychol Neur.* 48, 169-324.

Walker, A.E. (1940). A cytoarchitectural study of the prefrontal area of the macaque monkey. *J Comp Neurol* 73:59-86.

Wree, A., Schleicher, A. und Zilles, K. (1982). Estimation of volume fractions in nervous tissue with an image analyzer. *J. Neurosci. Methods* 6: 29-43.

Yaxley, S., Rolls, E.T., & Sienkiewicz, Z.J. (1990). Gustatory responses of single neurons in the insula of the macaque monkey. *Journal of Neurophysiology*, 63, 689–700.

Zilles, K. (1972). Biometrische Analyse der Frischvolumina verschiedener prosencephaler Hirnregionen von 78 menschlichen, adulten Gehirnen. *Gegenbaurs Morphol Jahrb* 118: 234–273.

Zilles, K. (2006). *Neurobiologie psychischer Störungen. Kapitel 2: Architektur und funktionelle Neuroanatomie der Hirnrinde des Menschen.* 1. Auflage. Springer Verlag. Seite 75-140.

Zilles, K., Armstrong, E., Schlaug, G., Schleicher, A. (1986a). Quantitative cytoarchitecture of the posterior cingulate cortex in primates. *J Comp Neurol*, 235: 514-524.

Zilles, K., Werner, R., Büsching, U., Schleicher, A. (1986b). Ontogenesis of the laminar structures in area 17 and 18 of the human visual cortex. A quantitative study. *Anat Embryol.* 174: 129-144.

Zilles, K., Armstrong, E., Moser, K.H., Schleicher, A., Stephan, H. (1989). Gyrification in the cerebral cortex of primates. *Brain Behav Evol* 34: 143–150.

Zilles, K., Schleicher, A., Palomero-Gallagher, N., Amunts, K. (2002). Quantitative analysis of cyto- and receptor architecture of the human brain. In: Mazziotta J, Toga A, editors. *Brain mapping: the methods.* 2nd ed. San Diego (CA): Elsevier. p. 573--602.

Zilles, K., Palomero-Gallagher, N., Amunts, K. (2013). Development of cortical folding during evolution and ontogeny. *Trends Neurosci*, 36(5): 275-284.

Danksagung

Als erstes möchte ich mich ganz herzlich bei meiner Doktormutter Frau Universitätsprofessorin Dr. med. Katrin Amunts für die Ermöglichung dieser wissenschaftlichen Arbeit bedanken. Sie hat sich immer wieder Zeit genommen und mir wertvolle Ratschläge gegeben. Für die hervorragende Betreuung bin ich zu großem Dank verpflichtet.

Einen sehr großen und herzlichen Dank möchte ich Herrn Dr. ing. Axel Schleicher aussprechen. Ohne seine ständige Hilfsbereitschaft wäre die Durchführung dieser Arbeit nicht möglich gewesen. Er stand jederzeit bei den mathematisch-statistischen Fragestellungen bereit und hat mir darüber hinaus vielfältige Anregungen gegeben. Ich danke ihm herzlich für seine unendliche Geduld.

Ein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. med. Dr. rer. pol. Svenja Caspers, Herrn Prof. Dr. med. Simon Eickhoff, Herrn Rene Hübbers, Herrn Diplom-Physiker Hartmut Mohlberg, Frau Dr. Evelyn Oermann, Herrn Ulrich Opfermann-Emmerich und Frau Dr. rer. nat. Nicola Palomero-Gallagher sowie allen Mitarbeitern des C.&O. Vogt-Instituts für Hirnforschung für die tolle Zusammenarbeit und sehr gute Atmosphäre im Institut.

Ein ganz großer besonderer und herzlicher Dank gilt meinem ehemaligen Biologielehrer Herrn Dr. rer. nat. Michael Wilfert für das Korrekturlesen dieser Arbeit. Auch in schweren Zeiten hat er mich immer wieder motiviert weiterzumachen und den Glauben an mich nicht verloren. Ich bin ihm unendlich dankbar.

Ganz herzlich bedanke ich mich bei meinen Eltern Namik und Negül Gerboga. Sie haben mir das Medizinstudium und damit auch die Dissertationsarbeit erst ermöglicht. Lieben Dank an meine drei Schwestern Emine, Hafize und Tugba Gerboga für ihre wärmenden Worte. Wie schön, dass es euch gibt.

Ein großes liebevolles Dankeschön geht an meine Freundinnen und Freunde Naghme Chamsaz, Garnet Cherry, Jacqueline Enza Manzillo, Cornelia Sämann, Jan Skiera und Sonja Tigges, die immer ein offenes Ohr für mich hatten und haben. Sie haben mich immer wieder motiviert weiterzumachen und den Glauben an mich nicht verloren.