

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

**Zytoarchitektonische und funktionelle  
Abgrenzung des anterioren Sulcus intraparietalis  
im Menschen**

Dissertation

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

Hi-Jae Choi

2006

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

gez.: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Bernd Nürnberg  
Dekan

Referent: Univ.-Prof. Dr. med. K. Zilles

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. med. G. Reifenberger

## Danksagung

Als erstes möchte ich mich bei Herrn Universitätsprofessor Dr. med. Karl Zilles für die Überlassung des Dissertationsthemas bedanken. Die Bearbeitung dieses Themas hat mir die Gelegenheit geboten, Einblicke und Techniken zu erlangen, die von einzigartiger Handhabung sind. Ich habe von seinem reichen Gedankengut und den sich daraus anschließenden intensiven und lehrreichen Diskussionen überaus profitiert und werde ihn stets als Mentor in Erinnerung behalten.

Frau Universitätsprofessorin Dr. med. Katrin Amunts danke ich für ihr Engagement bei dem zytoarchitektonischen Teil dieser Arbeit. Ihre Ratschläge, sowohl wissenschaftlicher als auch privater Art waren mir eine große Unterstützung.

Bei Herrn Universitätsprofessor Dr. med. Gereon R. Fink möchte ich mich für die Möglichkeit bedanken, die funktionelle Studie durchgeführt zu haben. Die u.a. äußerst produktiven Diskussionen sowohl mit ihm als auch mit der gesamten Kog.-Neuro-Gruppe in Jülich waren mir immer eine große Hilfe und Motivation zugleich.

Bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Dr. med. Christian Grefkes, der mich während der fMRT-Studie betreute und mir zu jedem Zeitpunkt der Studie in vorbildlicher Weise ein Ansprechpartner war.

Für die fachliche Betreuung und Hilfestellung in der statistischen Auswertung sowie der Erstellung der Wahrscheinlichkeitskarten gilt mein herzlichster Dank Herrn Dr. ing. Axel Schleicher und Herrn Dr. rer.nat. Hartmut Mohlberg.

Den Weggefährten, Herrn Filip Scheperjans und Herrn Dr. med. Simon Eickhoff, danke ich für die anregenden gegenseitigen Diskussionen unserer Arbeiten.

Desweiteren möchte ich mich bei Frau Ursula Blohm, Frau Christine Rüngeler-Opfermann, Frau Ferdag Kocaer, Herrn Oliver Haumann, Frau Barbara Elghahwagi und Frau Gabriele Oefler für ihre Hilfsbereitschaft und kompetente Assistenz bei der Ausführung meiner Arbeit bedanken.

Letztlich bedanke ich mich bei Herrn Pastor Werner Heiliger und Herrn Sebastian Heiroth, die durch ihre geistige Unterstützung und ihre unerschütterliche Freundschaft zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

## **Widmung**

Diese Promotion ist in tief empfundener Dankbarkeit meiner Mutter,  
Eun-Suk Song, gewidmet.

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Danksagung</b> .....	II
<b>Abkürzungen</b> .....	VII
<b>1. Einführung</b> .....	1
1.1. Der Sulcus intraparietalis im geschichtlichen Kontext: Erkenntnisse und Widersprüche .....	2
1.2. Mensch und Makake: Gemeinsamkeiten und Unterschiede des IPS .....	6
1.3. Fragestellungen und Zielsetzungen .....	9
1.4. Gliederung der Arbeit .....	10
<b>2. Material und Methoden</b> .....	13
<b>2.1. Experimenteller Teil I: Histologische Abgrenzung</b> .....	13
2.1.1. Histologische Präparation .....	13
2.1.2. Definition der ‚Region of Interest‘ .....	16
2.1.3. Untersucher-unabhängige Grenzfindung .....	18
2.1.4. Statistische Analyse .....	21
2.1.5. Voluminaberechnung .....	21
2.1.6. Erstellen der Flatmaps .....	21
2.1.7. 3D-Rekonstruktion der postmortem Gehirne bis zum Erstellen der Wahrscheinlichkeitskarten .....	22
<b>2.2. Experimenteller Teil II: Funktionelle Studie</b> .....	23
2.2.1. Probanden.....	23
2.2.2. Stimuli .....	24
2.2.3. Experimentelles Design .....	25
2.2.4. Datengenerierung .....	29
2.2.5. MR-Datenverarbeitung .....	30
2.2.6. Statistische Analyse .....	30
2.2.7. Lokalisation der Aktivierungen .....	31

<b><u>3.</u></b>	<b><u>Ergebnisse</u></b> .....	32
<b>3.1.</b>	<b><i>Experimenteller Teil I: Histologische Abgrenzung</i></b> .....	32
3.1.1.	Zytoarchitektonische Eigenschaften von hIP1 und hIP2 .....	32
3.1.2.	GLI-Profile und ihre statistische Auswertung .....	34
3.1.3.	Volumina von hIP1 und hIP2 .....	36
3.1.4.	Topographie der Areale hIP1 und hIP2 .....	36
3.1.5.	Wahrscheinlichkeitskarten .....	44
<b>3.2.</b>	<b><i>Experimenteller Teil II: Funktionelle Studie</i></b> .....	48
3.2.1.	Verhaltensdaten .....	48
3.2.2.	Neurale Aktivität während polymodaler Aufgabenstellungen (VT) .....	48
3.2.3.	Neurale Aktivität während der Kontroll- aufgaben (VV) .....	51
<b><u>4.</u></b>	<b><u>Diskussion</u></b> .....	
4.1.	Kriterien der zytoarchitektonischen Abgrenzung .....	53
4.2.	Verlaufsmuster des IPS .....	57
4.3.	Topographische Variabilität von hIP1 und hIP2 .....	58
4.4.	Unterschiede zwischen hIP1 und hIP2 .....	59
4.5.	Funktionelle Polymodalität: Lokalisation und Bedeutung des IPS ...	60
4.6.	Homologie zwischen Mensch und Makake?.....	62
4.7.	Ungeklärte Fragen: Der Ausblick .....	65
<b><u>5.</u></b>	<b><u>Zusammenfassung</u></b> .....	67
<b><u>6.</u></b>	<b><u>Literaturverzeichnis</u></b> .....	68
<b><u>7.</u></b>	<b><u>Lebenslauf</u></b> .....	77

## Abkürzungen

AIP	Anteriores Intraparietales Areal
BRA	Bewegungsrichtungsaufgabe
ANOVA	Analysis of Variance (= Varianzanalyse)
BOLD	Blood Oxygen Level Dependent
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
CIP ( $\approx$ PIP)	Caudales ( $\approx$ Posteriores) Intraparietales Areal
CA	Commissura anterior
CP	Commissura posterior
EPI	echo-planar imaging
etc.	et cetera
evtl.	eventuell
FVA	Formverarbeitungsaufgabe
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
ggfs.	gegebenenfalls
GLI	Grey Level Index
hIP1	humanes Intraparietales Areal 1
hIP2	humanes Intraparietales Areal 2
i.e.	id est
IMPS	Sulcus intermedius primus
IPS	Sulcus intraparietalis
LIP	Laterales Intraparietales Areal
LP	Lobus parietalis
LPI	Lobulus parietalis Inferior
LPS	Lobulus parietalis Superior
MIP	Mediales Intraparietales Areal
PET	Positronenemissionstomographie
PIP ( $\approx$ CIP)	Posteriores ( $\approx$ Caudales) Intraparietales Areal
PCS	Sulcus postcentralis
POS	Sulcus parietooccipitalis
PPC	Cortex parietalis posterior



ROI	Region of Interest
T	taktiler Enkodieren / Wiedererkennen
u.a.	unter anderem
V	visuelles Enkodieren / Wiedererkennen
VIP	Ventrales Intraparietales Areal
vs.	versus
z.B.	zum Beispiel

# **1. Einführung**

## **O LEBEN LEBEN, WUNDERLICHE ZEIT**

O Leben Leben, wunderliche Zeit,  
von Widerspruch zu Widerspruche reichend;  
im Gange oft so schlecht so schwer so schleichend  
und dann auf einmal, mit unsäglich weit  
entspannten Flügeln, einem Engel gleichend:  
o unerklärlichste, o Lebenszeit.

Von allen groß gewagten Existenzen  
kann Eine glühender und kühner sein?  
Wir stehn und stemmen uns an unsre Grenzen  
und reißen ein Unkenntliches herein.

*Rainer Maria Rilke*

Mit diesen Worten soll die vorliegende Arbeit begonnen werden, nicht ohne einen Blick auf die Anfänge der Hirnkartierung zu werfen, die im Wesentlichen von Hirnforschern geprägt wurden, deren stete Neugier und Beharrlichkeit zu Erkenntnissen führten, die das Fundament der heutigen Hirnforschung bilden.

Die Erkenntnis, dass trotz der äußerlich zu beobachtenden Unüberschaubarkeit des Gehirns, das mit seinen zahlreichen Windungen und Furchen zunächst als bloße Laune der Natur mit geringen Gesetzmäßigkeiten und hoher Variabilität im Erscheinungsbild gewertet werden konnte, ein im Gegenteil auf verschiedenen Ebenen höchst-strukturiertes und in seiner Komplexität kaum zu erfassendes Organ zu sein schien und immer noch als ein solches erscheint, hat zu Forschungsarbeiten in verschiedensten Bereichen, sei es in der makroskopischen oder mikroskopischen Anatomie, Elektrophysiologie, funktionellen Bildgebung, Rezeptorautoradiographie, Neurophysiologie und Biochemie etc. angeregt. So beginnt diese Arbeit mit einem Rückblick auf die Anfänge der Hirnkartierung.

## 1.1. Der Sulcus intraparietalis im geschichtlichen Kontext: Erkenntnisse und Widersprüche

Nachdem u.a. Cuvier und Meckel im Gehirn der Nonprimaten eine Systematik der Gyrfizierung und des Sulcismusters erkannt hatten, stellte Luigi Rolando darüberhinaus fest, dass auch im menschlichen Gehirn Gesetzmäßigkeiten im makroskopischen Erscheinungsbild zu finden waren (Rolando 1831), insbesondere die von Broca später benannte Region des Limbus. Eine weitere Beobachtung erfolgte von Jules Gabriel François Baillarger 1845, nämlich, dass größere Gehirne einen höheren Gyrfizierungsgrad durchwandern als kleinere Gehirne (Baillarger 1845a; Baillarger 1845b). Eine Unterteilung des Gehirns selbst in Allocortex vs. Neocortex nahm Theodor Meynert vor (Meynert 1868), welche von Vogt als Allocortex und Isocortex bezeichnet wurden.

In den Anfängen auf mikroskopischer Untersuchungsebene hatte Baillarger eine Schrift in der Académie Royale de Médecine (1840) veröffentlicht, in der er von seiner Beobachtung, den sechs alternierenden feinen weißen und grauen Streifen in der zur Oberfläche gewandten Seite, dem *Cortex*, beschrieb (Baillarger 1840). Anhand dieser Schichten nahm der zur damaligen Zeit in Kairo lebende Elliot Smith 1907 erstmals eine Abgrenzung des Kortex in 40 Areale vor (Smith 1907). Paul Flechsig unterschied 36 kortikale Areale anhand ihrer Myeloarchitektur (Flechsig 1920). Bei all diesen frühen Arbeiten sollte nicht vergessen werden, dass ein deutlich limitierender Faktor im methodischen Bereich zu finden war und somit von der Fixationslösung, dem Mikrotom, der histologischen Präparation, der Färbung und natürlich den individuell zugrunde liegenden Kriterien zur Arealabgrenzung abhängig war. Dies änderte sich schlagartig mit einer Reihe neu erworbener Erkenntnisse. So erkannte Vicq d'Azyr beispielsweise im Alkohol ein geeignetes Gewebefixativ (Duprat-Duverger 1805) bis Blum 1893 die Formaldehyd-Fixation (Blum 1893) vorstellte. Die Technik der Paraffineinbettung wurde von Edwin Klebs 1869 (Klebs 1869) eingeführt, und die ersten qualitativ hochwertigen Serienschnitte per Hand erfolgten von Benedict Stilling 1842 (Stilling 1842). Zu Zeiten Forels fand sich dann auch das erste tatsächlich einsetzbare Mikrotom.

Die Färbungstechnik der histologischen Schnitte entwickelte sich ebenfalls in vielfältiger Weise weiter. Ein sehr beliebtes Anfärbungsmittel der Nervenzellen war für längere Zeit Carmine, welches abhängig ist von der Fixation in Kaliumdichromat. Nissl stellte dann aber 1885 seine Methylenfärbung vor. Der Progress in der methodischen Differenzierung und Optimierung führte zu neuen Erkenntnissen. All dieses mag wohl zusätzlich eine Rolle gespielt haben, als Brodmann seine Abgrenzungen an einer horizontalen Schnittserie der linken Hemisphäre eines individuellen Gehirns vornahm und insgesamt 52 Einzelareale beschrieb (Brodmann 1909). Das Resultat war die Erstellung der wohl bis dato bekanntesten Hirnkarte (Abb. 1A).

Während Wissenschaft auch immer dem Einfluss der epochalen kulturell zeitgemäßen Gesinnung unterliegt, war es zu Brodmanns Zeiten eher üblich, Arealeinteilungen nicht zu klein zu fassen. Überparzellierungen wurden sehr kritisch hinterfragt. Besonders dieser Sachverhalt hat sich in den letzten Jahrzehnten stark verändert. Denn mit Hilfe der u.a. elektrophysiologischen Studien am nicht-menschlichen Primaten sowie den verschiedenen funktionellen Bildgebungsstudien beim Menschen zeigt sich eine funktionell differenziertere Einteilung des Gehirns, als Brodmanns Hirnkarte suggeriert.

So wurde der *Sulcus intraparietalis* (IPS) primär als strukturelle Landmarke in den früheren Landkarten angesehen, der zunächst dazu dienen sollte, den Parietallappen in den *Lobulus parietalis superior* (LPS) und *Lobulus parietalis inferior* (LPI) zu unterteilen. Mit ihm wurde nicht in erster Linie ein Bereich zahlreicher verschiedener Areale assoziiert. Dies trifft im Besonderen auf die Brodmann-Karte (1909) zu, welche verbreitet als anatomische Referenz-Karte hinsichtlich funktioneller sowie struktureller Studien zitiert wird. Brodmann (Abb. 1A) unterteilte den *Cortex parietalis posterior* (PPC) in zwei Regionen; nämlich die dorsale Region (oder LPS) mit seinen Arealen 5 und 7 und die ventrale Region (oder LPI) mit den Arealen 39 und 40. In seiner Karte stimmte die Grenze beider Bereiche ungefähr mit dem Verlauf des IPS überein (Brodmann 1909). Der IPS selbst allerdings bzw. sein anteriorer Anteil wurde zu seiner Area 2 gefasst. Aktuelle zytoarchitektonische Abgrenzungen aber zeigen, dass Area 2 sich auf den PCS beschränkt und nicht bis in den IPS reicht (Grefkes *et al.* 2001).

In einer weiteren Unterteilung des *Lobus parietalis* (LP) und dem zugehörigen IPS hatten von Economo und Koskinas (1925) den LPS in ihr Areal PE und den LPI, in die Areale PF und PG unterteilt (Abb. 1B). Zusätzlich beschrieben sie im Bereich des inferioren Anteils des PCS ein Areal namens PD, wobei sie dieses weiter unterteilten in das Areal PD<sub>E</sub>, das sich bis in den anterioren Anteil des IPS erstrecken sollte. Zusätzlich beschrieben sie aber die Zytoarchitektur des IPS wiederum als Teil der Area PE, PE<sub>D</sub>. Die Namensgebung gibt den Ähnlichkeitsgrad zu vorher beschriebenen Arealen wieder, d.h. PD<sub>E</sub> zeigte eine große Ähnlichkeit zum Areal PD, wobei eine gewisse Ähnlichkeit zum Areal PE nicht geleugnet werden konnte. Umgekehrt galt dies auch für PE<sub>D</sub>, wobei die Ähnlichkeit diesmal zu PE größer war als zu PD.

Eine weitaus feinere Parzellierung wurde von Gerhardt (1940, Abb. 1C) vorgenommen, die im LPS das Areal 86 mit 3 Subarealen abgrenzte. Der LPI wurde von ihr in die *Areae* 88, 89, 90 und weitere etwa 10 Subareale unterteilt. Im Gegensatz zu ihren Kollegen unterschied sie innerhalb des IPS insgesamt neun Areale. Gerhardts Arbeit allerdings basierte auf der Parzellierung einer einzigen Hemisphäre und ihre Abgrenzungen konnten aufgrund der zum Teil sehr eigenwilligen Art zytoarchitektonischer Beschreibung nicht reproduziert werden und spielen daher bei der Interpretation aktueller funktioneller Aktivierungsstudien im IPS keine wesentliche Rolle. Näheres zu diesen drei Abgrenzungen im Vergleich und im Zusammenhang mit weiteren Abgrenzungen siehe Zilles und Palomero-Gallagher (2001) und Zilles (2004). Die beiden zuletzt genannten Aspekte stellen die Hauptproblematik bei der Auswertung und Interpretation der früheren Hirnkarten mit neueren Daten dar. Denn die Grenzfindung von Arealen basierte ausschließlich auf subjektiv empfundenen Kriterien, deren Reproduzierbarkeit nur bedingt untersucht wurde. Oft erfolgte die Abgrenzung auf lediglich einer Hemisphäre eines Gehirns wie auch in allen drei genannten Beispielen (Abb. 1) der Fall war. Somit war eine dezidierte Aussage über die Lokalisation, Ausdehnung, Volumina sowie jegliche Aussage über die Variabilität eines Areals nicht möglich. Doch sind es u.a. diese Informationen, die notwendig wären, um in einem weiteren Schritt Vergleiche zwischen diesen Ergebnissen mit denen aus anderen methodischen Verfahren, sei es funktioneller oder biochemischer Art,



## 1.2. Mensch und Makake: Gemeinsamkeiten und Unterschiede des IPS

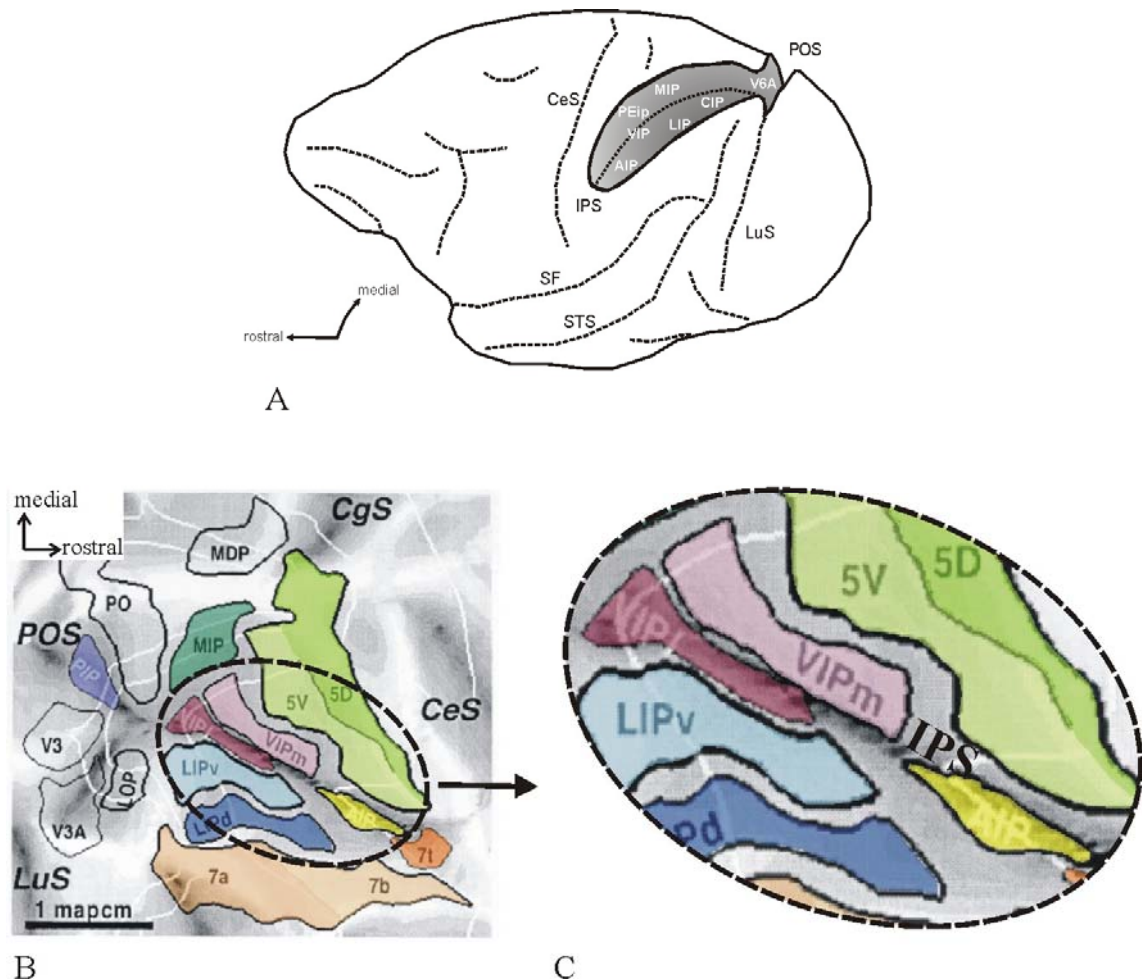
Um ein tieferes Verständnis des zytoarchitektonischen aber auch funktionellen Aufbaus des IPS im Menschen zu gewinnen, ist es unumgänglich, auf experimentelle Arbeiten am nicht-menschlichen Primatengehirn zu verweisen. Elektrophysiologische Studien im Makakengehirn gaben Aufschluss über Aktivierungsmuster im parietalen Kortex (Ungerleider und Desimone 1986), die sich selektiv für die Verarbeitung polymodaler Arbeitsprozesse zeigten. Insbesondere der Kortex im IPS offenbarte durch Einzel-Neuron-Ableitungen beim nicht-menschlichen Primaten unterschiedliche Aktivierungsmuster (Andersen *et al.* 1997; Duhamel *et al.* 1998), besonders während poly- oder multimodaler Wahrnehmung und Handlungen im Raum, d.h. während Aufgabenstellungen, die das Zusammenspiel verschiedener sensomotorischer Systeme erforderten (Hyvarinen und Poranen A. 1974; Mountcastle *et al.* 1975). Somit ergaben sich Unterteilungen in zahlreiche intraparietale Areale. Neurophysiologische wie auch histologische Studien am IPS des Makaken enthüllten somit einen höchst komplexen Aufbau dieser Region (Abb. 2A). So identifizierte man anhand seiner funktionellen Eigenschaften im IPS das ‚Anteriore Intraparietale Areal‘ (AIP; (Taira *et al.* 1990; Gallese *et al.* 1994; Sakata *et al.* 1995; Sakata *et al.* 1998; Murata *et al.* 1996; Murata *et al.* 2000), welches am weitesten anterior im IPS gelegen ist und mit dem eigentlichen Erfassen einer Form auf taktiler sowie visueller Ebene, d.h. visuell kontrollierten Handmanipulationen, assoziiert ist. Das ‚Ventrale Intraparietale Areal‘ (VIP) zeigt sich selektiv für Bewegungsabläufe im Raum, insbesondere bezogen auf den eigenen Körper und dabei wiederum speziell Kopf-bezogene Bewegungen (Maunsell und Van Essen 1983; Ungerleider und Desimone 1986; Cavada und Goldman-Rakic 1989; Colby und Goldberg 1999), d.h. Wahrnehmung von Bewegung im Raum taktiler, visueller und vestibulärer Art (Colby *et al.* 1993; Bremmer *et al.* 1998; Duhamel, Colby, and Goldberg 1998; Schlack *et al.* 2003; Bremmer *et al.* 2002; Bremmer *et al.* 1995; Schlack *et al.* 2002). Im Makaken beobachtete man, dass AIP anterior und lateral von VIP gelegen war (Abb. 2B, C) (Matelli und Luppino 2001; Cavada 2001; Lewis und Van Essen

2000b). Doch existieren noch zahlreiche weitere intraparietale Areale (Grefkes und Fink 2005), wie z.B. das ‚Mediale Intraparietale Areal‘ (MIP) (Eskandar und Assad 1999; Eskandar und Assad 2002; Cohen und Andersen 2002), das das gezielte Greifen nach einem Objekt, das sog. ‚reaching‘ prozessiert. Das ‚Laterale Intraparietale Areal‘ (LIP) ist bei Sakkaden involviert (Mazzoni *et al.* 1996; Gnadt und Andersen 1988; Cohen *et al.* 2004; Barash *et al.* 1991a; Barash *et al.* 1991b; Andersen *et al.* 1992). Das ‚Posteriore Intraparietale Areal‘ (PIP), welches auch das ‚Caudale Intraparietale Areal‘ (CIP) genannt wird, scheint bei der Verarbeitung von dreidimensionalen Informationen (Shikata *et al.* 1996; Sakata *et al.* 1998; Taira *et al.* 2000; Tsutsui *et al.* 2003) maßgeblich beteiligt zu sein. Die räumliche Anordnung dieser Areale und ihre gegenseitige Lagebeziehung zueinander wurden beim Makaken intensiv untersucht, wodurch darüberhinaus weitere Unterteilungen dieser Areale diskutiert wurden, wie einen medialen und lateralen Anteil von Area VIP (VIPm / VIPl) und ein dorsales und ventrales Subareal von LIP (LIPv / LIPd) (Abb. 2B; (Lewis und Van Essen 2000a; Lewis und Van Essen 2000b).

Funktionelle Bildgebungsstudien im Menschen zeigten während ähnlicher funktioneller Aufgabenstellungen Aktivierungen innerhalb des IPS im Menschen, d.h. AIP (Jäncke *et al.* 2001; Grefkes *et al.* 2002; Binkofski *et al.* 1998), VIP (Bremmer *et al.* 2001), MIP (Chaminade und Decety 2002; Grefkes *et al.* 2004), LIP (Heide *et al.* 2001; Koyama *et al.* 2004) und PIP (Taira *et al.* 1998; Faillenot *et al.* 1999; Faillenot *et al.* 2001). Während Untersuchungen im Hinblick auf bestehende Homologien unter den Primaten wenig abwegig erscheinen, gibt es wiederum Charakteristika, die besonders dem Menschen eigen zu sein scheinen, die ebenfalls im IPS lokalisiert sind und human-spezifisch genannt werden können. Die Vergleichbarkeit zwischen dem IPS beim Menschen und dem IPS beim Makaken ist daher nur bis zu einem gewissen Grade möglich. Nicht nur besitzt der IPS beim Menschen zusätzliche bzw. weiter entwickelte Areale (Vanduffel *et al.* 2002) als die beim Makaken beschriebenen, wie beispielsweise die Verarbeitung numerischer Prozesse (Pinel *et al.* 1999), sondern auch in seinem sulcalen Verlauf unterscheidet sich der IPS beim Menschen deutlich von dem des Makaken durch seine zahlreichen Seitenäste in der Tiefe und die gering-volumigen Areale (Ono *et al.* 1990; Grefkes und Fink 2005; Choi *et al.* 2006). Es gibt daher Unterschiede, die



trotz der funktionellen Homologie zwischen Mensch und Makake wie durch Aktivierungen in ähnlichen Regionen im IPS gezeigt, noch ungeklärt sind und überdies ungewiss ist, inwieweit die Homologie tatsächlich reicht, d.h. sowohl auf funktioneller als auch auf anatomischer Ebene.



**Abbildung 2** Organisation des IPS im Makaken. (A) zeigt eine Übersicht des Makakenhirns von links lateral. Der IPS ist eröffnet und zeigt in schematischer Weise die Anordnung der intraparietal gelegenen Areale innerhalb des IPS. (B) Die modifizierte Flatmap von Lewis und Van Essen (2000a) zeigt anatomische Lagebeziehungen der Areale zueinander innerhalb des Parietallappens und insbesondere im *Sulcus intraparietalis*. (C) zeigt den anterioren IPS in einer stärkeren Vergrößerung. Es sei insbesondere auf die Lage und gegenseitige Beziehung der Areale AIP und VIP im ventralen anterioren IPS hingewiesen. VIP ist außerdem nochmals in einen medialen (VIPm) und einen lateralen Abschnitt (VIPl) unterteilt. AIP liegt posterior von Area 7l und Lateral von Area 5V (ventral). Area VIP liegt posterior von AIP. Sein Nachbar medialwärts ist 5V gefolgt von Area MIP weiter kaudal. CeS – *Sulcus centralis*, CgS – *Sulcus Cingulus*, POS – *Sulcus parietooccipitalis*, LuS – *Sulcus lunatus*, MIP – mediales intraparietales Areal, LIPv/d – ventraler/dorsaler Teil des lateralen intraparietalen Areals, PIP – posteriores intraparietales Areal.

### 1.3. Fragestellungen und Zielsetzungen

Unterschiede der kortikalen Architektur trennen den humanen vom nicht-humanen Primaten (Haug 1987), wie beispielsweise für den Temporallappen (Buxhoeveden *et al.* 1996) und den Frontallappen (Petrides und Pandya 1994; Semendeferi *et al.* 2001; Sherwood *et al.* 2004; Petrides *et al.* 2005) beschrieben. Trotz des wachsenden Interesses gegenüber dem IPS, vor allem hinsichtlich seiner funktionellen Eigenschaften, ist die Datenlage bezüglich zytoarchitektonischer Abgrenzungen im selbigen Gebiet begrenzt. Eine der zu untersuchenden Eigenschaften ist daher die anatomische Einteilung des anterioren IPS anhand der Zytoarchitektur mittels morphometrischer Analyse. Dabei ist besonders im Hinblick auf die Problematik, die sich bei den historischen Hirnkarten ergab, die Grundvoraussetzung, dass die Grenzfindung auf mathematisch messbaren und statistisch begründeten Eigenschaften und nicht auf rein subjektiv empfundenen Kriterien beruht.

Gegenstand der vorliegenden Dissertation war daher die Fragestellung, ob der rostrale Anteil des menschlichen *Sulcus intraparietalis* (IPS) aufgrund seiner kortikal-strukturellen Verhältnisse nach konsistenten Kriterien in einzelne Areale unterteilt werden kann, welche sich reproduzieren lassen, um dabei die Frage nach der genauen Lokalisation, Volumengröße, Variabilität, etc. zu klären.

Darüberhinaus zeichnet sich der anteriore IPS, wie bereits angesprochen, durch seine Vielseitigkeit der beobachteten funktionellen Eigenschaften seiner vermeintlichen Areale aus. Die funktionelle Bildgebung ergab Aktivierungen in und um Bereiche, die im starken Zusammenhang mit dem IPS stehen, so auch visuo-räumliche wie auch visuo-motorische Vorgänge (Johnson *et al.* 1996; Coull und Frith 1998; Faillenot, *et al.* 1999; Harris *et al.* 2000; de Jong *et al.* 2001; Cohen und Andersen 2002; Eskandar und Assad 2002), demnach Vorgänge, die die crossmodale Informationsverarbeitung erfordern. Grefkes *et al.* (2002) hatten in ihrer funktionellen MRT-Studie das Paradigma der Formverarbeitung so gewählt, dass sie mittels einer crossmodalen Aufgabenstellung das menschliche Äquivalent hAIP zum Areal AIP beim Makaken aktivierten. Dieses war im anterioren IPS auf der lateralen

Wand lokalisiert. Als Folge stellte sich in dieser Arbeit die Frage, ob die crossmodale Arbeitsprozessierung des IPS auf die Formverarbeitung limitiert ist, oder ob dieses Areal generell als eine Art visuotaktilen Integrationszentrum verstanden werden muss, dass bei jeglicher Art crossmodaler (visuotaktilen) Aufgaben aktiviert wird.

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

Die vorliegende Arbeit gliedert sich in zwei Experimente, die beide als Ziel hatten, Eigenschaften des IPS näher zu untersuchen. Das erste Experiment befasste sich mit der zytoarchitektonischen Abgrenzung dieser Region, auf dem Grey Level Index (GLI) (Zilles *et al.* 1986) basierend. Der GLI erlaubt dem Untersucher eine zytoarchitektonische Grenze an der Stelle zu definieren, an der unter Zuhilfenahme eines mathematischen Algorithmus, eine Grenze quantifiziert werden kann (Schleicher *et al.* 1999) und somit Untersucher-unabhängig ist. Der GLI ist demnach ein areal-spezifisches Maß und gibt Charakteristika eines Areals wieder. Zytoarchitektonische Abgrenzungen im anterioren IPS wurden vom Untersucher in zehn postmortem Gehirnen auf beiden Hemisphären vorgenommen. Grenzen wurden automatisiert mit Hilfe des GLI detektiert. Die ermittelten Daten wurden anschließend zur Generierung stereotaktischer zytoarchitektonischer Wahrscheinlichkeitskarten herangezogen. Die postmortem Gehirne mit den abgegrenzten Arealen wurden schließlich an ein Standardreferenzgehirn angepasst und innerhalb dessen überlagert. So entstand eine Wahrscheinlichkeitskarte der abgegrenzten Areale, die für jedes Voxel diejenige Wahrscheinlichkeit angibt, mit der das jeweilige Areal vorhanden sein wird. Desweiteren geben diese Karten Aufschluss über die Position im IPS und über die Volumengröße sowie deren Variabilität. Um jedwede Art von Missverständnissen in Bezug auf voreilige Interpretationen im Sinne von bereits funktionell beschriebenen Arealen zu vermeiden, wurden die in dieser Arbeit zytoarchitektonisch abgegrenzten Areale als humanes Intraparietales Areal 1 (hIP1) und humanes Intraparietales Areal 2 (hIP2) nach Auftreten in medio-

lateraler Reihenfolge benannt.

Ein weiterer rein anatomischer und nicht unerheblicher Fokus lag auf dem Verlaufsmuster des IPS. Zwar sind in der Literatur Beobachtungen bzgl. des höchst variablen Verlaufs des IPS beschrieben (Cunningham 1882; Retzius 1896; Connolly 1950; Ebeling und Steinmetz 1995) mit Angaben über Anzahl der abgehenden Segmente (Ono *et al.* 1990), jedoch wurde nicht gezielt nach den Ursachen dieser hohen Variabilität gesucht.

Der zweite experimentelle Teil war eine funktionelle Bildgebungsstudie, wobei mittels der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) der IPS im Hinblick auf seine Aktivierungsmuster untersucht werden sollte. Ausgangspunkt war hierbei die Tatsache, dass der IPS zahlreiche Areale aufweist, die mit polymodalem Aktivierungsmuster assoziiert sind. In einer vorangegangenen Studie konnte das Areal hAIP anhand seiner crossmodalen Informationsverarbeitung während einer Formverarbeitungsaufgabe identifiziert werden. In Anlehnung an diese Studie sollte mit einem modifizierten Paradigma untersucht werden, ob die Region des vermuteten hAIP nur bei crossmodaler Aufgabenstellung die Formverarbeitung betreffend oder bei visuotaktilen Denkvorgängen generell aktiviert würde, welches eine Erweiterung des Aufgabenbereichs von hAIP darstellen würde. Die fMRT-Studie bestand daher aus zwei experimentellen Aufgaben, deren Foci sich deutlich voneinander unterschieden, die allerdings einen visuotaktilen und damit crossmodalen Informationstransfer gemein hatten, um die jeweilige Aufgabe korrekt beantworten zu können. Die beiden zugehörigen Kontrollaufgaben dagegen waren intramodal. Zusätzlich gab es noch eine sog. low-level-baseline, welche lediglich ein schwarzer Bildschirm war.

Das Experiment umfasste 15 männliche Rechtshänder. Die erste experimentelle Aufgabe war die Formverarbeitungsaufgabe (FVA). Während dieser Aufgabe, wurden die Probanden aufgefordert, sich auf die Form eines Objekts zu konzentrieren. Sie sollten zunächst ein abstraktes Objekt visuell (V) enkodieren, um es dann im weiteren Verlauf mit einem Objekt, das ihnen in die Hand gelegt wurde und das sie mit den Fingern ertasten sollten (ohne visuelle Kontrolle), zu vergleichen und beurteilen, ob das zuvor visuell präsentierte Objekt übereinstimmte mit dem Objekt, das die Probanden im Anschluss taktil (T) erfasst hatten. Parallel hierzu wurde während der zweiten experimentellen

Aufgabe, der Bewegungsrichtungsaufgabe (BRA), auf einem Monitor eine Bewegung von weißen Bildpunkten (in Form eines Sternfeldes) im Raum simuliert, das sich entweder auf den Betrachter hin oder von ihm weg bewegte. Dieser visuelle Stimulus (V) sollte verglichen werden, mit dem folgenden taktilen (T) Reiz, bei dem mit einem breitbasigen Pinsel die Handinnenfläche ebenfalls entweder zum Probanden hin oder von ihm weg bestrichen wurde. Im Gegensatz zu den experimentellen Aufgaben, die einen crossmodalen Informationstransfer zwischen dem visuellen und sensomotorischen System (VT) in sich bargen, waren die Kontrollaufgaben unimodal, d.h. innerhalb des visuellen Systems (VV), konzipiert. Während beider Kontrollaufgaben sollte der Proband seine Aufmerksamkeit dem Einprägen von Farbkombinationen widmen. So wurden ihm sowohl während der Enkodierungsphase wie auch in der Wiedererkennungsphase Objekte präsentiert, wobei sie sich explizit nicht auf die Form sondern auf die präsentierte Farbkombination konzentrieren sollten, um sie mit einem zweiten Objekt und den damit assoziierten Farben zu vergleichen. Ebenso wurden während der BRA-Aufgabe nacheinander zwei sich bewegende Sternfelder, wie bereits von der experimentellen Aufgabe bekannt, gezeigt, deren Bewegungsrichtungen diesmal ignoriert werden sollte, so dass der Fokus dem Vergleich der enthaltenen festen vier Quadrate und den darin enthaltenen Füllfarben galt. Bei jeder einzelnen Aufgabenstellung wurde vom Probanden außerdem eine Antwort verlangt, d.h. nachdem er ggfs. mit der rechten Hand taktile Reize erhielt (in den Bedingungen VT), war er aufgefordert, per Knopfdruck mit dem linken Zeigefinger zu antworten „ja, identisch“ bzw. mit dem linken Mittelfinger „nein, verschieden“. Die Arbeitshypothese war, dass FVA gezielt die Region aktivieren würde, in der hAIP zu vermuten war. Es sollte aber ferner geklärt werden, ob die Aktivierung selektiv und damit allein auf die Formverarbeitung limitiert ist, oder ob der anteriore IPS generell bei crossmodalen visuotaktilen Arbeitsprozessen involviert und somit auch während der Bewegungsrichtungsverarbeitung aktiviert wird.

## **2. Material und Methoden**

### ***2.1. Experimenteller Teil I: Histologische Abgrenzung***

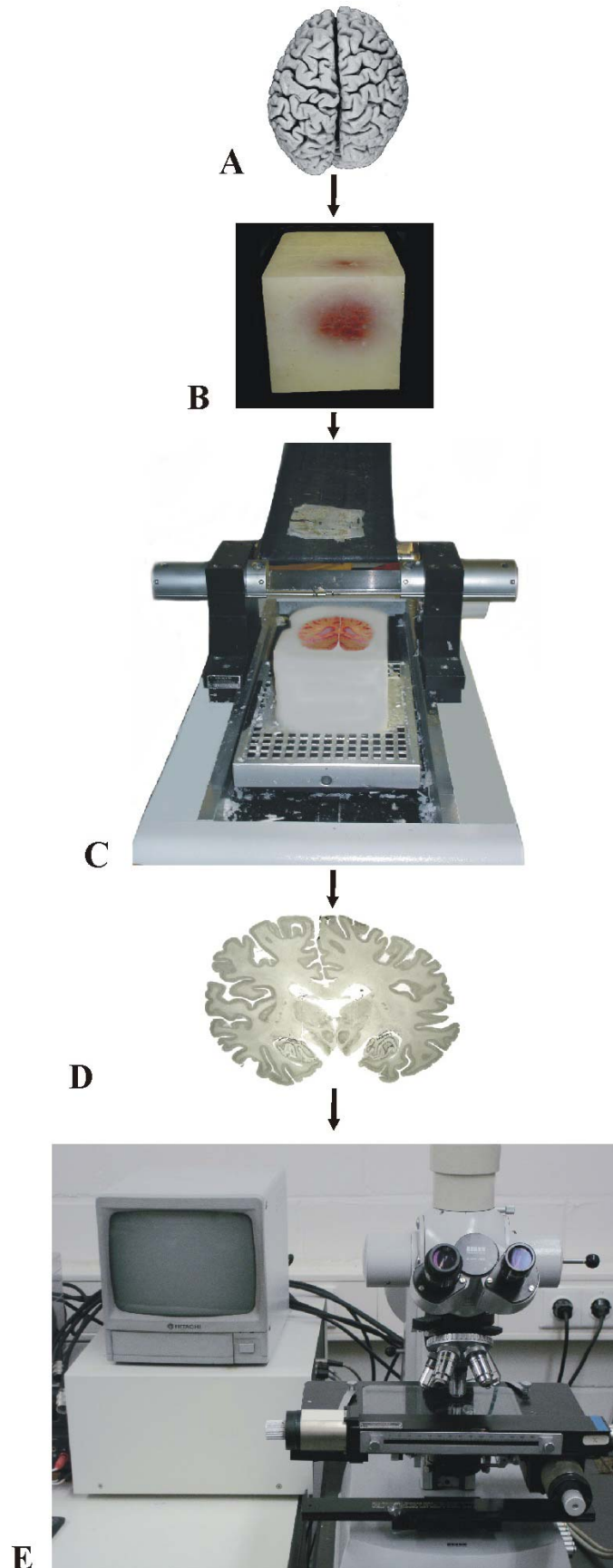
#### **2.1.1. Histologische Präparation**

Es wurden zehn postmortem Gehirne untersucht (fünf Männer, fünf Frauen; Altersspanne zwischen 37 und 86 Jahren; Tabelle 1). Die Gehirne entstammten dem Körperspenderprogramm der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf mit Erlaubnis des hiesigen Ethikkommittees. Es kamen lediglich Gehirne von Körperspendern in Betracht, deren Krankheitsanamnese keinerlei neurologische oder psychiatrische Erkrankungen aufwies. Art der Todesursache sind in Tabelle 1 angegeben.

<b>Gehirn-Nr.</b>	<b>Alter (Jahre)</b>	<b>Geschlecht</b>	<b>Todesursache</b>	<b>Fixation</b>
1	43	w	Cor pulmonale	Formalin
2	37	m	Akute Rechtsherzinsuffizienz	Formalin
3	54	m	Myokardinfarkt	Formalin
4	56	m	Rektalkarzinom	Formalin
5	75	m	Toxische Glomerulonephritis	Formalin
6	39	m	Tod durch Ertrinken	Formalin
7	85	w	Mesenterialinfarkt	Bodian
8	59	w	Kardiorespiratorische Insuffizienz	Formalin
9	79	w	Kardiorespiratorische Insuffizienz	Bodian
10	86	w	Kardiorespiratorische Insuffizienz	Formalin

**Tabelle 1** Postmortem Gehirne; w, weiblich; m, männlich

Nach Entnahme der Gehirne wurden diese in Behälter mit Fixationslösung, entweder 4%-iges Formaldehyd, oder Bodian (100 ml Bodian: 90 ml 80%-iges Ethanol, 5 ml 37%-iges Formaldehyd, 5 ml Eisessig), über einen Zeitraum von fünf Monaten aufbewahrt. Während dieser Zeit hingen die Gehirne an den *Arteriae vertebrales*, um Kompressionsschäden und



**Abbildung 3** (A) zeigt das postmortem Gehirn nach der Fixation und nach der Entfernung der Meningen. (B) Danach wird das Gehirn in Paraffin eingebettet und (C) anschließend auf dem Großschnittmikrotom in Serie geschnitten. (D) zeigt einen angefärbten, fertigen histologischen Schnitt, auf dem die Abgrenzungen stattfanden. (E) Zuletzt wurde dann die entsprechende ROI auf dem Histoschnitt mit Hilfe des Mikroskops mäanderförmig eingezogen.

Distorsionen und damit verbunden Artefaktbildungen des Gewebes zu vermeiden. Nach der Fixation wurden die Meningen entfernt und anschließend Aufnahmen des ganzen Gehirns mittels des Magnetresonanztomographen (Siemens; 1,5 T; Erlangen, Deutschland) in der anatomisch gewichteten 3D FLASH-Sequenz (Parameter: siehe Tabelle 2) erstellt. Solch eine Sequenz beinhaltete für jedes Gehirn 128 Einzelbilder in sagittaler Ebene mit einer

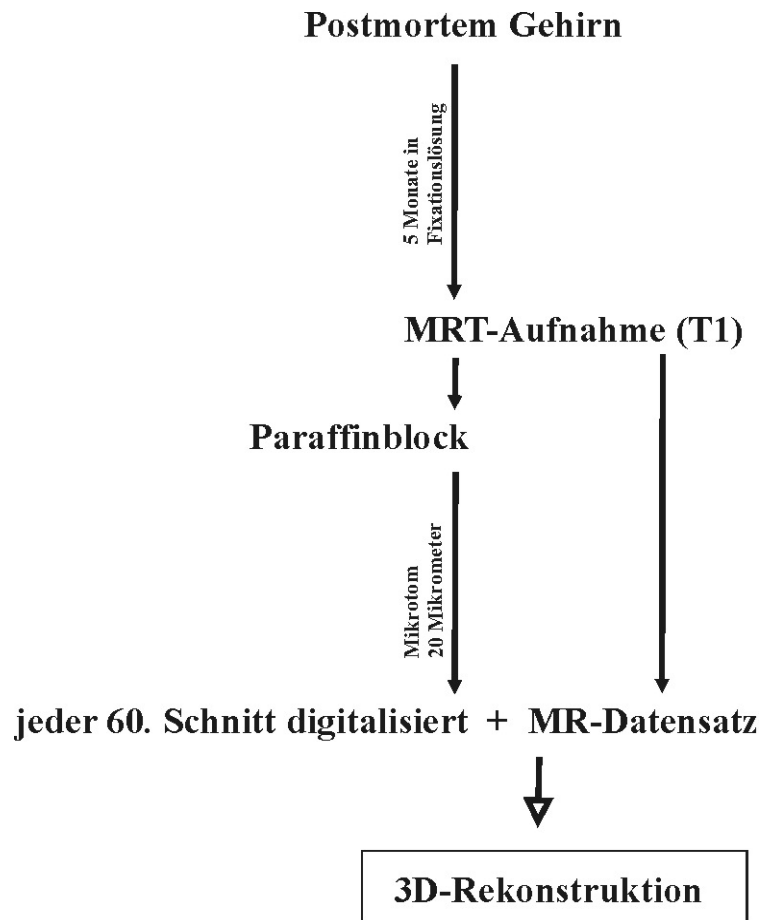
Parameter für die	T1-Sequenz
TE	5 ms
TR	40 ms
Flip Winkel	40°
Schichtdicke	1,17 mm
Auflösung in Schicht	1,0 x 1,0 mm

**Tabelle 2** Parameter der T1-gewichteten MRT-Aufnahmen der postmortem Gehirne

räumlichen Auflösung von 1 x 1 x 1,17 mm und einer Tiefe von acht Bits. Diese Aufnahmen dienten als anatomische Referenzaufnahmen für die spätere 3D-Rekonstruktion der postmortem Gehirne (s.u.). Bevor dann jedes Gehirn als ganzes in Paraffin eingebettet werden konnte, wurde es zuerst in aufsteigender Alkoholreihe dehydriert. Der sich anschließende Paraffinblock wurde mit dem Großschnittmikrotom in koronarer Ausrichtung in Serie geschnitten (Abb. 3; Schichtdicke: 20 µm), so dass pro Gehirn etwa 6000-7000 Schnitte resultierten. Während dieses Schneidevorgangs wurde jeder 60. Schnitt mit Hilfe einer CCD-Kamera (XC-75 Sony/Japan; Bildmatrix: 256 x 256 Pixel; Farbtiefe 8 bit [256 Graustufen]) digital aufgenommen (Abb. 4). Diese so entstandenen Aufnahmen waren die sog. ‚blockface images‘. Auch sie wurden als Referenz für die spätere digitale Rekonstruktion der Gehirne verwendet.

Im weiteren Verlauf wurde jeder 15. Schnitt auf einem Objektträger aufgezogen und die histologischen Schnitte mit einer nach Merker (Merker 1983) modifizierten Nissl-Färbung verarbeitet. Zellkörper erschienen somit schwarz und Neuropil weißlich-braun.



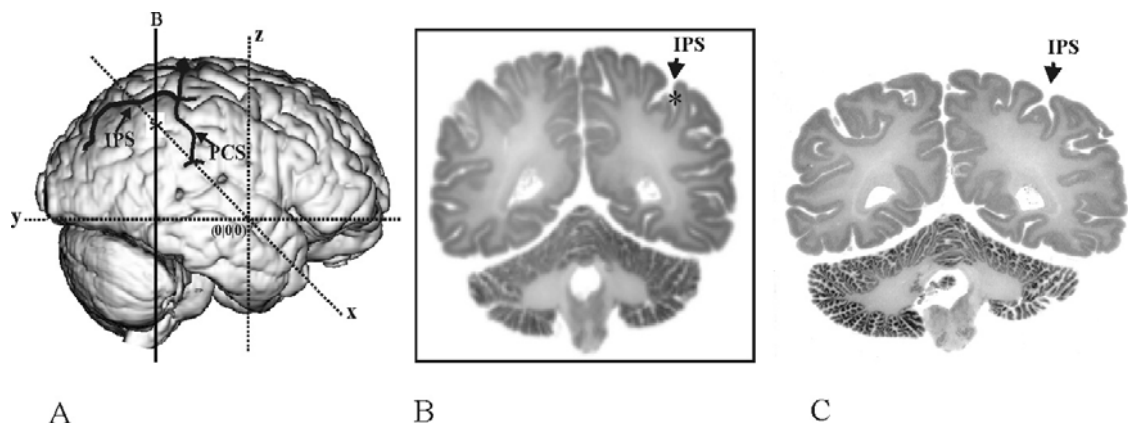


**Abbildung 4** Schematische Darstellung der Präparation von postmortem Gehirnen

### 2.1.2. Definition der ‚Region of Interest‘

Die zytoarchitektonische Analyse erfolgte an den in Serie geschnittenen koronaren histologischen Schnitten. Auf diesen Schnitten wurde als erstes der anatomische IPS identifiziert und dann im folgenden Schritt wurden rechteckige sog. ‚Regions of Interest‘ (ROI) eingezeichnet, welche die vollständige Ausdehnung des Sulcus in medio-lateraler Ausrichtung beinhalteten. Der IPS ist *per definitionem* derjenige Sulcus, der fast senkrecht zum PCS verläuft und den *Lobus parietalis* in den superioren und inferioren *Lobulus parietalis* unterteilt. Dabei ist der IPS in den überwiegenden Fällen mit dem PCS verbunden. Um

den anterioren Beginn des IPS zu lokalisieren, musste daher häufig die Schnittstelle zwischen IPS und PCS aufgesucht werden. Zur Auffindung dieser Schnittstelle wurden mit Hilfe der MR-Datensätze der postmortem Gehirne, die vor der histologischen Präparation angefertigt worden waren sowie den Bildaufnahmen, die während des Schneidens entstanden, 3D-Rekonstruktionen angefertigt (Abb. 5A,B). Diese Rekonstruktionen waren Ausgangspunkt, um die Schnitte der entsprechenden Schnitthöhe und dem zugehörigen Histoschnitt zuzuordnen (Abb. 5C). Da der Schnittwinkel zum Teil erheblich von der Senkrechten zur *Commissura anterior – Commissura posterior – Linie* (CA-CP) abwich, waren Schnittnummern allein nicht ausreichend.



**Abbildung 5** (A) zeigt die 3D-Rekonstruktion eines individuellen postmortem Gehirns von rechts lateral. Eingezeichnet ist das Koordinatensystem mit dem Schnittpunkt der drei Achsen bei CA (0/0/0) nach Talairach & Tournoux (1988); (\*) kennzeichnet die ROI in der Tiefe des IPS. (B) zeigt den zugehörigen rekonstruierten Schnitt und (C) den Originalhistoschnitt.

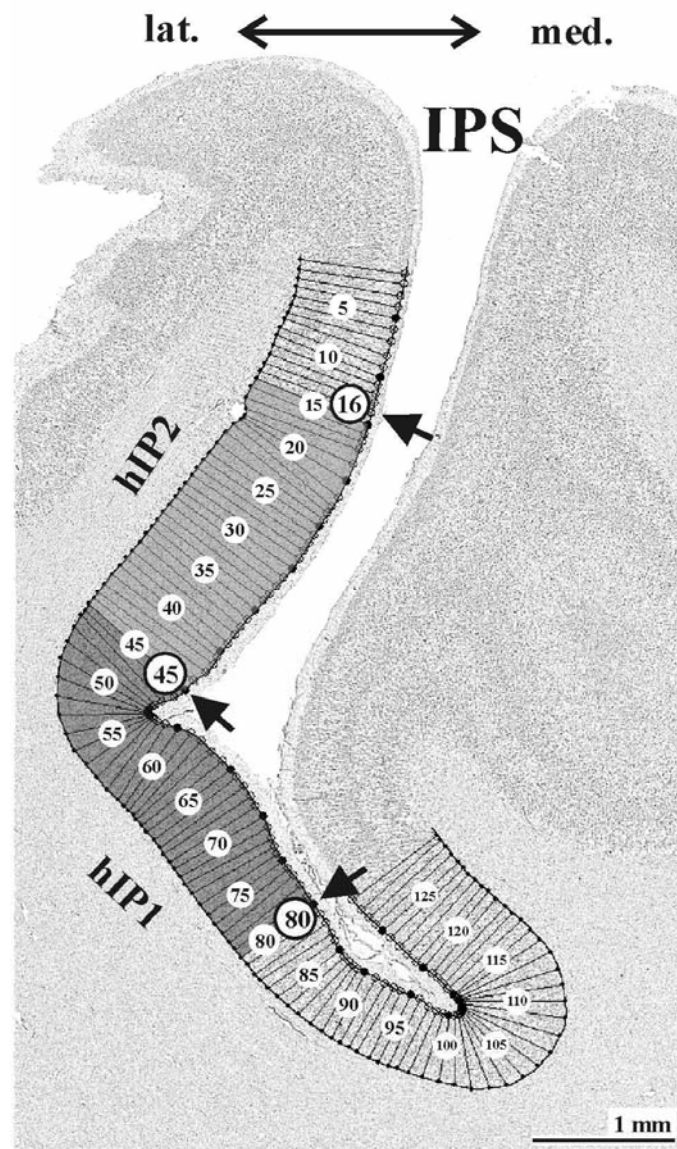
Nach Auffinden dieser Landmarke wurden ‚Regions of Interest‘ (ROI) interaktiv auf den histologischen Schnitten selbst eingezeichnet, deren Fläche abhängig von der Kortexdicke und dem sulcalen Verlauf des IPS zwischen 4 – 5 cm<sup>2</sup> variierte. Die ROIs wurden im Anschluss unter Zuhilfenahme eines motorisierten computergesteuerten Mikroskops (Universal microscope, Fa. Zeiss/Oberkochen) mit digitaler Kamera (XC-75 Sony/Japan), das mit automatischer Scan- und Fokussierungsfunktion ausgestattet war, digitalisiert.

15-20 histologische Objektträger wurden mit dieser Vorrichtung als mäanderförmige Sequenz (Vergrößerungsfaktor: 6,3 x 10) eingezogen. Jeder Sequenz folgte dann das Generieren eines Übersichtsbildes der gesamten ROI.

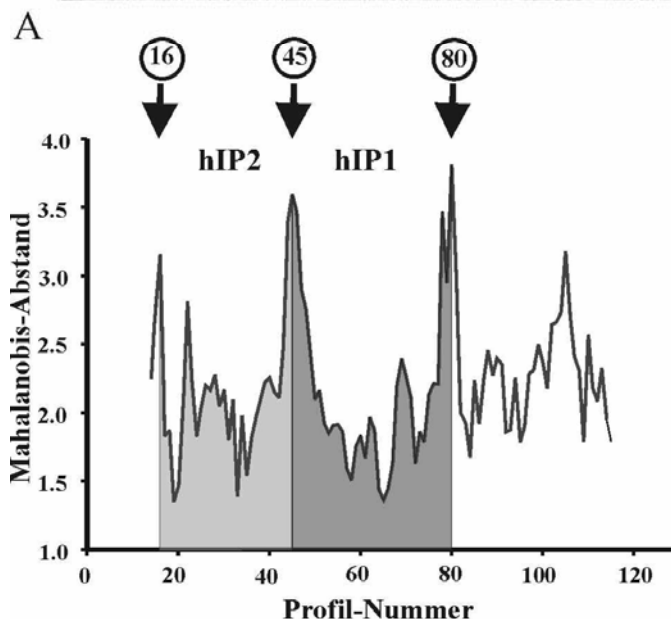
Mit der Software ‚KS400‘ (Version 3,0; Firma Zeiss) wurden die eingezogenen Einzelbilder in sog. ‚Grey-Level-Index‘- (GLI-) Bilder umgewandelt. Die Besonderheit der GLI-Bilder besteht in der Konversion jedes Unterfeldes, das eine Abmessung von 20 x 20 µm umfasst, nach adaptiver Schwellenwertbestimmung für dieses Unterfeld in ein volumetrisches Maß von Somata in Relation zum Gesamtgewebe von Gehirngewebe (Wree *et al.* 1982). Neuropil wird damit der Grauwert 0 zugewiesen und erscheint im GLI-Bild schwarz, wohingegen Zellsomata den Grauwert 255 erhalten und im GLI-Bild weiß dargestellt werden. Für die Grenzfindung irrelevante Informationen, wie z.B. Färbungsinhomogenitäten innerhalb eines oder zwischen mehreren Schnitten, die bei der subjektiv empfundenen Abgrenzung indirekt beeinflussen können, wurden selektiv herausgefiltert und auf ein Minimum reduziert. So wurden kortikale Grenzen aufgrund von Unterschieden des GLI detektiert und in der sich anschließenden multivariaten statistischen Analyse (Schleicher, *et al.* 1999; Schleicher und Zilles 1990; Zilles *et al.* 2002) innerhalb der zu untersuchenden Region definiert.

### **2.1.3. Untersucher - unabhängige Grenzfindung**

Der eigentliche Messbereich auf dem GLI-Bild musste in einem interaktiven Arbeitsschritt definiert werden. Hierzu wurden mit einem digitalen Grafiktablett und der Computermaus zwei Konturlinien eingezeichnet. Da die Lamina I aufgrund der geringen Zellzahl für die Grenzfindung vernachlässigbar war, wurde die äußere Konturlinie zwischen den Laminae I und II gezogen und die innere Konturlinie an der Rinden-/Markgrenze. Nachdem auf beiden Konturlinien die Anfangspunkte, die in etwa senkrecht zueinander liegen sollten, markiert waren, wurden in äquidistanten Abständen von 128 µm automatisch Profile senkrecht zur inneren und äußeren Konturlinie gelegt. Jeder dieser Profile wurde in aufsteigender Reihenfolge nummeriert (Abb. 6A). Um eine quantitative Analyse und vor allem einen Vergleich der GLI-Profile miteinander zu ermöglichen, die sich u.a. in der Kortexdicke unterschieden, wurde jedes durch lineare Interpolation zu einer kortikalen Tiefe von 100 % normalisiert. Die GLI-Verteilung eines Profils wurde in der jeweiligen Profilkurve wiedergegeben,



**Abbildung 6** Eine Untersucher-unabhängige Grenzfindung von zytoarchitektonischen Arealen (Schleicher et al., 1999) wurde an GLI-Daten (hier farblich invertiertes GLI-Bild) in kortikalen ROIs (A) durchgeführt. Dunkle Pixel korrespondieren zu hohen GLI-Werten (große Volumenanteile von Zellkörpern), wobei helle Pixel geringen GLI-Werten entsprechen (kleine Volumenanteile). GLI-Profile wurden entlang von senkrechten Verbindungs-linien zwischen innerer und äußerer Konturlinie extrahiert und in aufsteigender Abfolge nummeriert (in diesem Beispiel 1 bis 129). Zehn Parameter bzw. Formeigenschaften, die auf Zentralmomenten basierten, wurden danach von jedem Profil extrahiert. Nach Applikation der multivariaten Distanzfunktion nach Mahalanobis (Formel 1) wurden an denjenigen Positionen Grenzen definiert, an denen signifikante Unterschiede in der Form verzeichnet wurden. (B) zeigt die Mahalanobis – Distanzfunktion für benachbarte Profilblöcke, die jeweils 14 Profile enthielten. Signifikante Distanzwerte wurden an den Positionen 16, 45 und 80 detektiert, auf die mit Pfeilen hingewiesen ist (A) und (B). Diese Positionen markieren die Grenzen von hIP2 und hIP1.



B

die in Form eines Vektors beschrieben wurde, welcher auf Zentralmomenten basierte (Pearson 1936; Dixon *et al.* 1988) und sich aus folgenden zehn Parametern ergab: Der gemittelte GLI-Wert, der Schwerpunkt des Profils im Hinblick auf seine kortikale Tiefe, dessen Standardabweichung, die Stauchung und die Kurtosis, sowie die entsprechenden Absolutwerte aus der jeweiligen ersten Ableitung (Schleicher *et al.* 1999; Amunts *et al.* 1999). Jeder dieser Parameter wurde anschließend einer Z-Transformation unterzogen, um jedem gleiches Gewicht beizumessen (Dixon *et al.* 1988). Zur Verbesserung des Signal-zu-Rausch-Verhältnisses und der damit verbundenen Verringerung der Artefaktanfälligkeit wurden Vektoren benachbarter Einzelprofile in  $b$  Blockweiten ( $8 \leq b \leq 20$ ) zusammengefasst. Für jedes dieser Blockweiten ergab sich ein Mittelwertsvektor  $\bar{X}$ . Diese Vektoren wurden dann anhand ihrer Mahalanobis-Abstände ( $D^2$ , (Mahalanobis *et al.* 1949)) analysiert.

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

(Formel 1)

Die statistische Signifikanz wurde im Anschluss mit dem Hotelling-T-Test ( $\alpha = 0,05$ ; Abb. 6) untersucht.

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

(Formel 2)

Um multiple Vergleiche anstellen zu können, wurden P-Werte der Bonferroni-Korrektur unterzogen.

Da die Blockweite  $b$  zwischen 8 und 20 variierte, konnten nur diejenigen Grenzen von Arealen detektiert werden, welche größer waren als die Blockweite  $b$  (für  $b = 8$  bedeutet dies,  $8 \times 128 \mu\text{m}$  [Abstand zwischen den Profilen] = 1,024 mm. Die mit der Untersucher-unabhängigen Methode lokalisierten Grenzen wurden danach im Anschluss mit dem zytoarchitektonischen Bild verglichen (Abb. 9).

#### **2.1.4. Statistische Analyse**

Die Analyse der Areal-, Gehirn-, Hemisphären-, und links-rechts-spezifischen zytoarchitektonischen Unterschiede zwischen hIP1 und hIP2 basierte auf einer Stichprobe von mindestens sechs histologischen Schnitten und 25-30 Profilen pro Areal, pro Hemisphäre und pro Gehirn. Mittlere Profile von hIP2 und hIP1 pro Gehirn und Hemisphäre (Abb. 9B, C) wurden berechnet, welche in einer Gesamtzahl von 40 mittleren Profilen resultierte (2 Areale x 10 Gehirne x 2 Hemisphären). Mittlere Profile sind charakteristisch für hIP2 und hIP1. Nachdem Profile mit den entsprechenden histologischen Schnitten überlagert wurden, wurde die relative Dicke der einzelnen Kortexschichten II bis VI auf den Profilen markiert. Die relative Breite jeder Schicht wurde innerhalb eines Areals und zwischen den Arealen verglichen sowie auch die hemisphärischen Unterschiede mittels einer ANOVA (zehn Gehirne, zwei Hemisphären, zwei Areale, fünf Schichten; Abhängigkeitsvariable: Schichtdicke; Hauptfaktor: Hemisphäre;  $\alpha = 0.05$ ) untersucht wurden (Tabelle 4). Jegliche Tests wurden einer Bonferroni-Korrektur unterzogen, um diverse Vergleiche anstellen zu können.

#### **2.1.5. Voluminaberechnung**

Die Volumina (Abb. 10) der Areale hIP1 und hIP2 (zwei Areale x zehn Gehirne x zwei Hemisphären) wurden durch ein stereologisches Verfahren histologischer Schnitte nach dem Prinzip von Cavalieri (Uylings *et al.* 1986; Amunts *et al.* 1999) bestimmt. Je nach rostro-kaudaler Ausdehnung des einzelnen Areals in den individuellen Gehirnen schwankte die hierfür zu analysierende Anzahl der im gleichen Abstand zueinander stehenden histologischen Schnitte zwischen 10 und 17 pro Hemisphäre. Rechts-links-Unterschiede der Volumina sowie Unterschiede zwischen den Arealen (hIP1 vs. hIP2) wurden mittels eines gepaarten T-Tests untersucht.

#### **2.1.6. Erstellen der Flatmaps**

Der IPS wie auch der PCS wurden gemäß der Definition von Ono *et al.* (1990) identifiziert. Der sulcale Verlauf des IPS ist gekennzeichnet durch seine Komplexität vor allem in der Tiefe des Sulcus, wo er zahlreiche kleine Äste und

Erhebungen aufweist, die oberflächlich nicht zu erkennen sind. Die präzise Topographie der Areale in der Tiefe des IPS wurde u.a. durch sog. Flatmaps (Abb. 13D) gezeigt. Sie wurden in folgender Weise erstellt: (i) Für jeden 60. histologischen Schnitt wurde eine vertikale Linie gezeichnet; (ii) auf dieser Linie wurden Abstände vom Sulcusgrund bis zur Gyri- und Gyruskuppe, von der Ausdehnung des Gyri auf der Oberfläche des Gehirns und von der medialen bis zur lateralen Grenze der Areale HIP1 und HIP2 mit verschiedenen Markierungen übertragen; (iii) im folgenden wurden die entsprechenden Markierungen miteinander verbunden. Diese so erstellten Flatmaps spiegeln somit in zweidimensionaler Darstellungsweise die strukturellen Verhältnisse im IPS, d.h. die Tiefe des Sulcusgrund, die freie Oberfläche der Gyri und die kortikalen Areale innerhalb einer Schnittserie wider (Abb. 13B).

### **2.1.7. 3D-Rekonstruktion der postmortem Gehirn bis zum Erstellen der Wahrscheinlichkeitskarten**

Nach Fertigstellung der histologischen Objektträger wurde ein drittes Mal ein Bilderdatensatz erstellt. Diesmal wurde jeder fertige 60. histologische Schnitt mit einer CCD-Kamera (256 x 256 Pixel; Farbtiefe: 8 Bit entspricht 256 Graustufen) auf einem Leuchtpult mit Hilfe der KS400-Software digitalisiert. Jeder eingezogene Schnitt wurde an seinem Nachbarschnitt in horizontaler und vertikaler Achse ausgerichtet. Mit diesem Datensatz zusammen mit den Blockfacebildern und dem anatomischen MR-Datensatz konnte dann eine dreidimensionale Rekonstruktion des postmortem Gehirns erfolgen. Hierfür wurden lineare sowie nicht-lineare Transformationen durchgeführt (Mohlberg *et al.* 2003). Dabei fungierte der MR-Datensatz deshalb als anatomische Referenz, weil dieser vor jeglicher histologischer Prozessierung erstellt worden war und somit die geringsten Artefakte aufwies. Es wurde daher zur Korrektur von Artefakten der anderen Datensätze (wie z.B. Kompression, Schrumpfung, Gewebsverlust beim Schneiden, etc.) benötigt. Nach der erstellten Rekonstruktion wurden auf den zugehörigen transformierten digitalen Einzelaufnahmen die identifizierten Arealgrenzen übertragen und auf jedem Schnitt mit der KS400-Software interaktiv eingezeichnet. Schließlich wurden die Datensätze eines jeden einzelnen Gehirns mit den eingezeichneten

abgegrenzten Arealen aneinander angeglichen und an das T1-gewichtete sog. MNI (Montreal Neurological Institute) – Gehirn normalisiert (Evans *et al.* 1993; Collins *et al.* 1994; Holmes *et al.* 1998), indem eine affine, lineare Transformation und ein elastischer, nicht-linearer Algorithmus (Mohlberg *et al.*, 2003; Amunts *et al.* 2004) angewendet wurden. Die CA-CP-Linie, welche in Höhe des Interhemisphärenspaltes liegt, wurde auf die transformierten Gehirne projiziert mit dem Ursprung (0/0/0) bei CA nach der Definition von Talairach & Tournoux (1988; entspricht dem anatomischen MNI-Raum), wobei eine einfache Translation genutzt wurde, um Daten bzw. Koordinaten entsprechend aneinander anzugleichen.

Die nach zytoarchitektonischen Kriterien abgegrenzten Areale wurden so in dreidimensionalen Voxels rekonstruiert und an den gemeinsamen Referenzraum angeglichen. Zytoarchitektonische Wahrscheinlichkeitskarten (Abb. 14A, B; (Roland und Zilles 1994) wurden berechnet, indem die abgegrenzten Areale aller zehn untersuchten Gehirne in einen gemeinsamen Referenzraum gebracht wurden, wobei jeder Voxel die Häufigkeit des abgegrenzten Areals reflektiert, d.h. für jeden Voxel wurde dann die Wahrscheinlichkeit (%) angegeben, mit der ein Areal vorhanden sein würde. Ausgehend von diesen Karten konnten zudem 40 % - Karten erstellt werden (Abb. 14C-E), die wiederum diejenigen Voxel anzeigen, in denen mindestens vier Gehirne Überlagerungen zeigen.

## **2.2. Experimenteller Teil II: Funktionelle Studie**

### **2.2.1. Probanden**

Fünfzehn Probanden, deren medizinische Anamnese weder neurologische noch psychiatrische Auffälligkeiten aufwies, erklärten sich bereit, an der Studie teilzunehmen. Die Altersspanne lag zwischen 22 und 34 Jahren (mittleres Alter: 27,1 Jahre). Eingeschlossen in die Studie wurden nur männliche Probanden, die nach eigenen Angaben ausschließlich Rechtshänder waren. Diese Vorgehensweise erlaubte eine Minimierung der geschlechtsspezifischen Unterschiede in Form und Größe der Gehirne sowie



links-rechts Form- oder Größenunterschiede bei der Frage der Händigkeit. Die Erlaubnis zur Durchführung der Studie wurde von der Ethikkommission der Aachener Universitätsklinik erteilt.

### **2.2.2. Stimuli**

Die Objekte für die taktile Formverarbeitungsaufgabe ähneln denen, die in der Studie von Grefkes et al. (2002; Abb. 7A, C) verwendet worden waren. Die Stimuli bestanden aus hölzernen Kugeln (Durchmesser: 15mm), die zu abstrakten Objektformen mit mindestens vier und maximal 18 Kugeln zusammengeleimt worden waren, so dass sie von ihrer Größe her gut mit der Hand erfasst werden konnten, d.h. maximal eine Ausdehnung von 45 mm x 45 mm x 30 mm hatten. Von jedem Objekt wurden vor einem weißen Hintergrund Digitalaufnahmen gemacht, die das Objekt aus zwei verschiedenen Blickwinkeln in etwa 30 cm Entfernung zeigten (Olympus C-1400 L, Olympus Image Systems, CA/USA; 144dpi, 1280 x 1024 Pixel, Farbtiefe 24-bit) und anschließend wurden diese im PCX-Format (150 dpi, 352 x 352 Pixel, Farbtiefe 8-bit) gespeichert. Auf jeder dieser Fotografien wurden vier zufällig ausgewählte Kugeln angefärbt, während die restlichen in ihrer natürlichen Holzfarbe belassen wurden. Mögliche Farben, mit denen angefärbt wurde, waren: gelb (R: 97, G: 50, B: 73), magenta (R: 92, G: 92, B: 0), grün (R: 0, G: 75, B: 0), hellblau (R: 0, G: 91, B: 91), dunkelblau (R: 15, G: 15, B: 96). Es gab keine Restriktionen bzgl. der Farbkombinationen, d.h. alle vier Kugeln konnten in der gleichen Farbe oder in jeweils verschiedenen Farben angefärbt sein. Anschließend wurden die digitalen Fotografien in ihrer Helligkeit und im Kontrast optimiert. Für jegliche Farbverarbeitung wurde die Software Corel Photopaint (Version 11, Corel Corp., Kanada) genutzt.

Jedes Objekt wurde einem weiteren Objekt zugeordnet, welches ihm zwar ähnelte, jedoch nicht identisch mit ihm war. Die Fotografien wurden auf einem Bildschirm mit einem Durchmesser von 29 cm präsentiert (horizontaler Blickwinkel: 60°, vertikaler Blickwinkel: 30°), der zum Probanden über einen Spiegel aus ca. 25 cm Entfernung projiziert wurde (Entfernung Mattscheibe zu Spiegel: 14 cm; Entfernung Spiegel zu Proband: 11 cm).

### 2.2.3. Experimentelles Design

Die Studie bestand aus einem 2 x 2 quasi-faktoriellen Design (Tabelle 3) mit dem Faktor ‚Aufgabenstellung‘ (d.h. FVA vs. BRA) und dem Faktor ‚Modalität‘ (d.h. polymodal vs. unimodal).

Während des Formverarbeitungsparadigmas (Abb. 7A) sollten sich die Probanden die Form eines Objektes visuell (V) einprägen und dabei die Farbkombinationen der Kugeln ignorieren. In der sich anschließenden Wiedererkennungsphase wurde den Probanden ein Objekt in ihre rechte Hand gelegt, wobei sie zuvor instruiert worden waren, das Objekt nach Erhalt schnellstmöglich mit allen fünf Fingern und der Handinnenfläche ohne Sichtkontrolle zu ertasten. Es bestand die Aufgabe zu entscheiden, ob beide präsentierten Objekte identisch waren oder verschieden. Somit erforderte die Aufgabe („Bedingung 1“) visuelles Einprägen und taktiles Wiedererkennen (= VT). Die zugehörige Kontrollaufgabe (FVA<sub>Kontrolle</sub>; Abb. 7C) befasste sich mit dem Einprägen von Farbkombinationen der Objekte. Es wurden auch diesmal in der ersten Phase die Fotografien gezeigt, jedoch mit der Aufgabenstellung, auf die Farben und nicht die Form des Objektes zu achten. In der folgenden Phase wurde im Gegensatz zur Bedingung 1 wiederholt eine Fotografie gezeigt, deren Farbkombinationen mit der vorherigen verglichen werden sollte. Somit erforderte die Kontrollaufgabe visuelles Enkodieren und visuelles Wiedererkennen (VV).

Während des Bewegungsrichtungsparadigmas (Abb. 7B), das parallel zur Formverarbeitung im Modus VT, also polymodal, aufgebaut war, wurde dem Probanden eine Anordnung von weißen Punkten präsentiert, die sich entweder vom Zentrum des Bildes weg oder sich auf das Zentrum zu bewegen. Somit entstand der Eindruck eines sich bewegenden Sternfeldes. Gleichzeitig wurden um das Zentrum des Sternfeldes im Abstand von 2 cm vier farbige Quadrate gezeigt, die jeweils in den gleichen fünf möglichen Farben wie in der Formverarbeitungsaufgabe (dunkelblau, hellblau, grün, magenta oder gelb) angefärbt waren. Auch hierbei wurden die Probanden aufgefordert, sich allein auf die Richtung der Bewegung und nicht die Farbkombination der Quadrate zu konzentrieren. Die Bewegungsrichtung sollte im Anschluss mit der Bewegungsrichtung eines taktilen Stimulus verglichen werden, welcher über

einen breitbasigen Pinsel mit weichen Borsten (Abmessungen 0,5 x 5 cm) auf die rechte Handinnenfläche der Probanden mit einer Frequenz von ca. 1,5 Hz appliziert wurde. Dabei bewegten sich die Borsten entweder nach proximal oder nach distal. Die BRA<sub>Kontrolle</sub> (Abb. 7D) war in Analogie zur FVA<sub>Kontrolle</sub> eine Farbdiskriminationsaufgabe, bei der die Probanden auf die Farbkombination der auf dem Sternfeld gezeigten vier Quadrate achten sollten: Es wurden zweimal in Folge auf dem Bildschirm ein sich bewegendes Sternfeld gezeigt, wobei die Bewegungsrichtung nun irrelevant war und allein die Farbkombinationen entscheidend.

Während aller Aufgaben waren die Probanden angehalten worden, ein Kreuz in der Mitte des Bildschirms zu fixieren, um identische Augenbewegungsmuster während jeder Bedingung zu gewährleisten. Außerdem ging es in jeder Aufgabenstellung um einen Vergleich des Stimulus, der in der Enkodierungsphase gezeigt wurde, mit dem Stimulus, der in der Wiedererkennungsphase gezeigt wurde. Die Antworten bezogen sich immer auf die Fragestellung: „Identisch? – Ja oder nein“. Dabei wurde die Antwort „ja, identisch“ mit einem Knopfdruck des linken Zeigefingers signalisiert, wohingegen, die Antwort „nein, verschieden“ mit dem Knopfdruck des rechten Zeigefingers protokolliert wurde. Die Antwort sollte in der dafür vorgesehenen Phase schnellstmöglich gegeben werden. Überdies wurde außer den Kontrollparadigmen, die sog. ‚high-level-baselines‘ darstellten, auch eine ‚low-level-baseline‘ integriert, während derer die Probanden einen schwarzen Bildschirm ohne Fixationskreuz beobachten sollten. Dies ermöglichte eine Auswertung in mehrfacher Hinsicht, wie im Ergebnis-Teil näher erläutert wird.

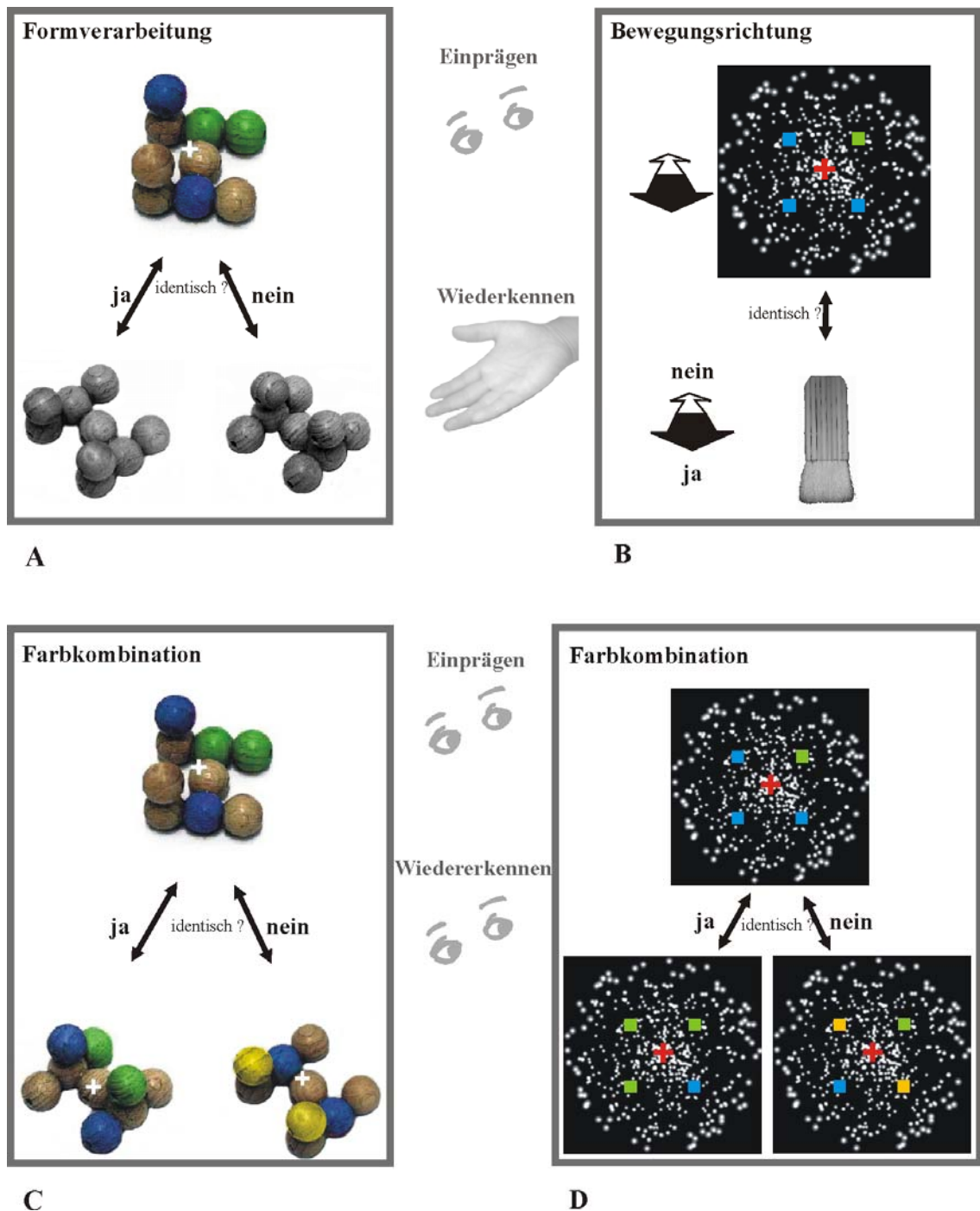
Die Studie fand in einem sog. Blockdesign statt, in dem die Stimuli nicht zufällig, sondern in Blöcken bestehend aus drei Stimuluspaaren präsentiert wurden. Zwölf Blöcke formten jeweils einen experimentellen Durchlauf („Run“) á ca. 9 Minuten. Insgesamt wurden von jedem Probanden während einer Sitzung vier experimentelle Durchläufe durchgeführt. Vor jedem Block wurde als erstes die ‚low-level-baseline‘ für 9000 ms (= 3 TR, ‚time of repetition‘) eingespielt. Es

		Wiedererkennen	
		Taktil	Visuell
Einprägen	Visuell	VT	VV
	Visuell	VT	VV

**Tabelle 3**

Studiendesign

folgte der Instruktionstext für 3000 ms (= 1 TR), der die folgende Aufgabe ankündigte. Außerdem wurden die Probanden daran erinnert, den Blick auf das Fixationskreuz zu richten sowie mit dem linken Zeigefinger (für „ja, identisch“) oder mit dem linken Mittelfinger (für „nein, verschieden“) zu antworten. Danach wurden die Probanden instruiert, den folgenden Stimulus visuell zu enkodieren (Instruktionstext „Einprägen!“; t = 1000 ms). Dann wurde der Stimulus 2000 ms lang auf dem Bildschirm gezeigt. Die sich anschließende Wiedererkennungsphase wurde eingeleitet mit der Ankündigung „Wiedererkennen!“ (t = 1000 ms). Dann wurde der zweite Stimulus für 2000 ms präsentiert mit der darauf folgenden Möglichkeit zu antworten („Antworten“; t = 1500 ms). Während aller Runs war der Experimentator neben dem Probanden zugegen, um zu entsprechender Zeit ein Objekt oder Bewegungen mit dem Pinsel an der Handfläche des Probanden durchzuführen. Getriggert wurde der Experimentator dabei durch einen Ton, der jeweils den Beginn und das Ende der Explorierphase kennzeichnete. Die explorierende rechte Hand des Probanden war in Supinationsstellung auf einem Luftkissen gelegen und so fixiert, dass außer den Fingerbewegungen weitere Bewegungen nicht ohne weiteres möglich waren. Um bei den Aktivierungen Lerneffekte zu vermeiden und den Probanden schon einmal die Möglichkeit zu geben, sich mit den Paradigmen vertraut zu machen, wurden vor dem eigentlichen Scannertermin an einem separaten Termin das Procedere, die Aufgaben und das Fixieren des Kreuzes eingeübt.



**Abbildung 7** (A) zeigt die Formverarbeitungsaufgabe (FVA) eines Objektes, welches visuell präsentiert wurde und anschließend mit einem zweiten Objekt verglichen werden sollte, das ertastet wurde. Dieses Objekt war entweder identisch oder verschieden mit dem vorangegangenen Objekt. (B) zeigt die Bewegungsrichtungsaufgabe (BRA) ebenfalls wie in (A) in der Ausführung VT, d.h. visuelle Präsentation des sich bewegenden Sternfelds im taktilen Vergleich zur Bewegungsrichtung des Pinsels. (C) ist die FVA<sub>Kontrolle</sub> in der Reihenfolge VV. Es wurden auf dem Bildschirm nacheinander Objekte gezeigt, deren Farbkombinationen miteinander verglichen werden sollten, ungeachtet der Form. (D) Ebenso verhielt es sich mit der BRA<sub>Kontrolle</sub>, bei der zwei sich bewegende Sternfelder gezeigt wurden, deren Farbkombinationen der Quadrate miteinander verglichen wurden.

## 2.2.4. Datengenerierung

Die funktionellen MR-Daten wurden mit dem 1,5 T Siemens Sonata Ganzkörperscanner in Form von sog. ‚echo-planar images‘ (EPI) aquiriert. Die EPI-Sequenz-Parameter waren: Gradient-echo EPI; TE = 66 ms; TR 3 s; Flip Winkel = 90°; 30 Schichten (horizontal) mit einer Schichtdicke von 4 mm; Zwischenraum der Schichten = 0,3 mm; FOV = 200 mm; in-plane Auflösung = 3,125 mm. Die Schichten umfassten das Gehirn vom Vertex bis zur unteren Grenze des *Cerebellums*. Sie waren parallel zur anterioren und posterioren Kommissur (CA-CP-Linie) angeordnet, die mittels eines midsagittalen Unterstützungsimages ermittelt wurde. Zusätzlich wurde eine hochauflösende anatomische Sequenz, die sog. 3D-MP-RAGE (3D-Magnetization-Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo) – Sequenz jedes Probanden angefertigt mit den folgenden Parametern: TE = 4,4 ms; TR = 11,4 ms; Flip Winkel = 15°; Inversionszeit (TI) = 300 ms; Matrix = 200 x 256; FOV = 230 und 128 Schichten (sagittal) mit einer Schichtdicke von 1,33 mm.

Das Experiment beinhaltete pro Proband vier Zeitserien mit jeweils 196 EPI-Bildern. Die ersten drei Sequenzen waren sog. ‚dummy images‘, die dem Scanner erlaubten, einen optimalen Aufnahmemodus zu erreichen, bevor das eigentliche Experiment begann und die für die spätere Analyse verworfen werden konnten. Die folgenden Serien enthielten 16 Zyklen einer jeweils 9 Sekunden langen (= 3 x TR) Baseline-Periode, 16 Zyklen á 3 Sekunden (1 x TR) Instruktionstext, 16 Zyklen á 24 Sekunden (8 x TR) Aktivierungsperiode (vier Bedingungen mit jeweils 3 Wiederholungen, d.h. insgesamt für jeden Block dreimalige Ausführung desselben Aufgabentypus) und eine Sequenz (1 x TR) schwarzen Bildschirms am Ende eines Runs. Die Reihenfolge der Aufgaben war pseudorandomisiert und ausbalanciert.

Augenbewegungen eines jeden Probanden wurden während des ganzen Experiments mit Hilfe eines Infrarot- und Video-basierten Augendetektors (ASL, 504, Distanz-angepaßte optische Module; Applied Science Laboratories, Bedford, MA) aufgenommen. Die Dauer der Augenfixation wurde unter Berücksichtigung der Umgebung des Fixationskreuzes, welches 10 % des Gesamtbildschirms ausmachte, berücksichtigt (Blickwinkel: 2° x 2°).

### 2.2.5. MR – Datenverarbeitung

Berechnungen sowie Datenauswertung wurden mit MATLAB 6.5 (The Mathworks INC, Natick, MA) und SPM2 (Statistical Parametric Mapping software, SPM; Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, UK; [http:// www.fil.ion.ucl.ac.uk](http://www.fil.ion.ucl.ac.uk)) ausgeführt. Die Auswertung wurde in der folgenden Weise prozessiert:

Nachdem die Dummy-EPI-Bilder eins bis drei verworfen wurden (s.o.), wurden die restlichen EPI-Bildsequenzen einer affinen Anpassung unterzogen (Ashburner und Friston 2003), um Kopfbewegungen zwischen den Scans auszugleichen. Danach wurde die hochaufgelöste anatomische T1-Sequenz des Probanden an das gemittelte EPI-Image koregistriert und dann im folgenden Schritt räumlich an die T1-Sequenz des MNI-Template (Montreal Neurological Institute; (Evans *et al.* 1992; Collins *et al.* 1994; Holmes *et al.* 1998) ) mit einer Voxelgröße von 1 x 1 x 1 mm normalisiert. Die bei diesem Schritt ermittelten Normalisierungsparameter wurden auf die EPI-Bilder übertragen und in den Standard-stereotaktischen-Raum transformiert, allerdings bei einer Voxelgröße von diesmal 2 x 2 x 2 mm. Zuletzt wurden auf die Daten mit einem Gauss'schen Filter von 4 mm geglättet („Smoothing“, full-width half maximum [FWHM]). Diese Arbeitsschritte ermöglichten schließlich die statistische Auswertung nach der Theorie der Gauss'schen Felder, die für das allgemeine lineare Modell („General Linear Model“) wie in SPM2 vorausgesetzt werden. Auf diese Weise werden die strukturellen Unterschiede interindividueller Variabilität der Probanden auf makro- und mikroanatomischer Ebene kompensiert.

### 2.2.6. Statistische Analyse

Die statistische Analyse begann mit der Erstellung einer Design Matrix für jeden einzelnen Probanden, die in Form eines ‚Boxcar‘-Referenz-Vektors, der die Aufgabenstellungen sowie deren Reihenfolge beinhaltet, mit einer kanonischen Antwortkurve („hemodynamic response function“ [HRF]) erstellt wurde, um den ‚Blood oxygen level dependent‘ (BOLD) zu messen. Probandenspezifische niedrig-frequente Signalverschiebungen wurden mit Hilfe diskreter Kosinus-Basis-Funktionen herausgefiltert mit einer ‚cut-off‘-Periode von 280 s.

Temporäre Autokorrelationen zwischen den Scans wurden in Annäherung mit einem autoregressiven Model erster Ordnung bestimmt. In der sich anschließenden Analyse zweiter Ordnung wurden lineare Kontraste auf die Parameterannäherungen der einzelnen Aufgaben appliziert. Dies resultierte in einem einseitigen T-Test für jeden Voxel mit einem folgenden Zufallseffekt-Modell („random effects model“). Für die Haupteffekt-Analyse wurden nur diejenigen Voxels als signifikant angesehen, wenn sie die FWE- („family-wise-error“) Korrektur überstanden mit  $p < 0,05$ . Sie wurden dann gemäß der Gauss’schen Zufallsfelder interpretiert.

### **2.2.7. Lokalisation der Aktivierungen**

Die stereotaktischen Koordinaten der Voxel mit lokalen Maxima wurden innerhalb derjenigen Areale ermittelt, die eine relative signifikante Aktivierungsänderung zeigten, die mit den unterschiedlichen Aufgabenstellungen assoziiert werden konnten. Die anatomische Lage wurde durch die Überlagerung eines solchen mit dem gemittelten Gruppenhirn MR-Datensatz ermittelt. Das Gruppenhirn entstand aus den einzelnen MR-Datensequenzen der Probanden, die normalisiert und an den Standard-MNI-Raum transformiert wurden (Evans *et al.* 1994; Holmes *et al.* 1998).



## **Ergebnisse**

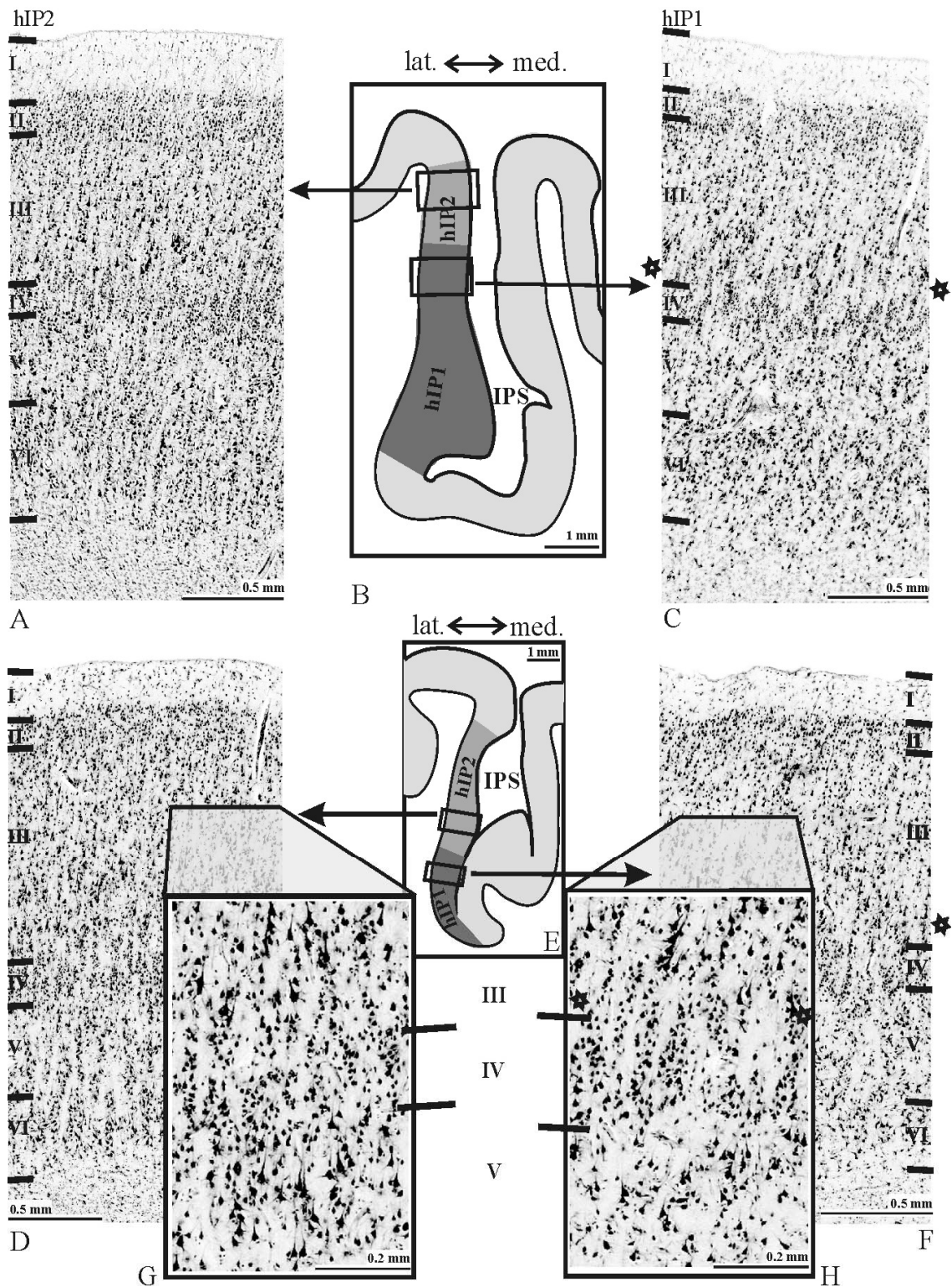
### **3.1. Experimenteller Teil I: Histologische Abgrenzung**

#### **3.1.1. Zytoarchitektonische Eigenschaften von hIP1 und hIP2**

Zwei zytoarchitektonische Areale hIP1 und hIP2 wurden innerhalb des IPS identifiziert. Ihr zytoarchitektonischer Aufbau zeigte folgende Eigenschaften: Area hIP1 (Abb. 8C, F): Lamina II ist recht schmal. Die Grenze zwischen den Laminae II und III ist subtil, da sich die Pyramidenzellen der Lamina III mit denen von Lamina II vermischen. Lamina III ist breit und hat große Pyramidenzellen in ihrer untersten Unterschicht. Zur Lamina IV hin fällt eine geringere Packungsdichte der Lamina III im Vergleich zum restlichen Erscheinungsbild auf. Dies führt zu einer deutlicheren Abhebung zur Lamina IV, die durch ihre hohe Packungsdichte der Granulazellen geprägt ist. Die durchschnittliche Größe der Pyramidenzellen in Lamina V ist geringer als diejenige in Lamina III. Sowohl die Zelldichte, als auch die Zellgröße nehmen zu Lamina VI hin ab. Lamina VI zeichnet sich durch eine dichtere Zellpackungsdichte als Lamina V aus. Die Grenze zur weißen Substanz ist markant.

Area hIP2 (Abb. 8A, D): Es fällt eine dicht gepackte Lamina II auf. Die Grenze zur Lamina III ist aufgrund von sich vermischenden Granulazellen unscharf. Die Größe der Pyramidenzellen variiert, wobei sowohl die durchschnittliche Größe der Pyramidenzellen, als auch die Zelldichte zur Lamina IV hin zunimmt. Die Grenze zwischen den Laminae III und IV ist deutlich. Lamina IV ist schmal und dicht besiedelt. Die Grenze zu Lamina V ist subtil, da sich größere Pyramidenzellen der Lamina V mit großen Granulazellen aus Lamina VI vermischen. Die Zelldichte der Pyramidenzellen nimmt besonders zu den Laminae IV und VI hin zu. Lamina VI ist etwa so breit wie Lamina V. Die Grenze zwischen den Laminae V und VI ist recht prominent. Die Zellpackungsdichte ist im oberen Anteil besonders hoch.

Hauptunterschiede zwischen den Arealen hIP1 und hIP2 kommen in der Zelldichte der Laminae III und V zu tragen: hIP1 hat eine geringere Zellpackungsdichte im unteren Anteil von Lamina III und im oberen Teil von



**Abbildung 8** Zytoarchitektur der Areale hIP2 und hIP1 und deren Unterschiede in zwei exemplarischen individuellen Gehirnen Nr.2 (A-C) und Nr.9 (D-F). Die rechteckigen Rahmen in den entsprechenden Übersichtsaufnahmen (B, E) kennzeichnen die Regionen, aus denen die mikroskopischen Aufnahmen entnommen sind. Besonders sollte auf die Unterschiede in der Zelldichte und Zellgröße in den Schichten III bis V zwischen beiden Arealen geachtet werden. hIP2 (G) zeigt einen größeren Volumenanteil von Zellkörpern (GLI) in den tiefen Subschichten der Schicht III und der oberen Schicht V als im Vergleich zu hIP1 (H). Außerdem zeigte sich in hIP1 eine Art Pufferzone zwischen den Schichten III und IV, auf die mit Sternchen hingewiesen ist (C, F, H). Römische Zahlen kennzeichnen die kortikalen Schichten.

Lamina V als hIP2. Außerdem sind die Pyramidenzellen im oberen Anteil von Lamina V in hIP1 kleiner als in hIP2 (vergleiche Abb. 8G vs. 8H).

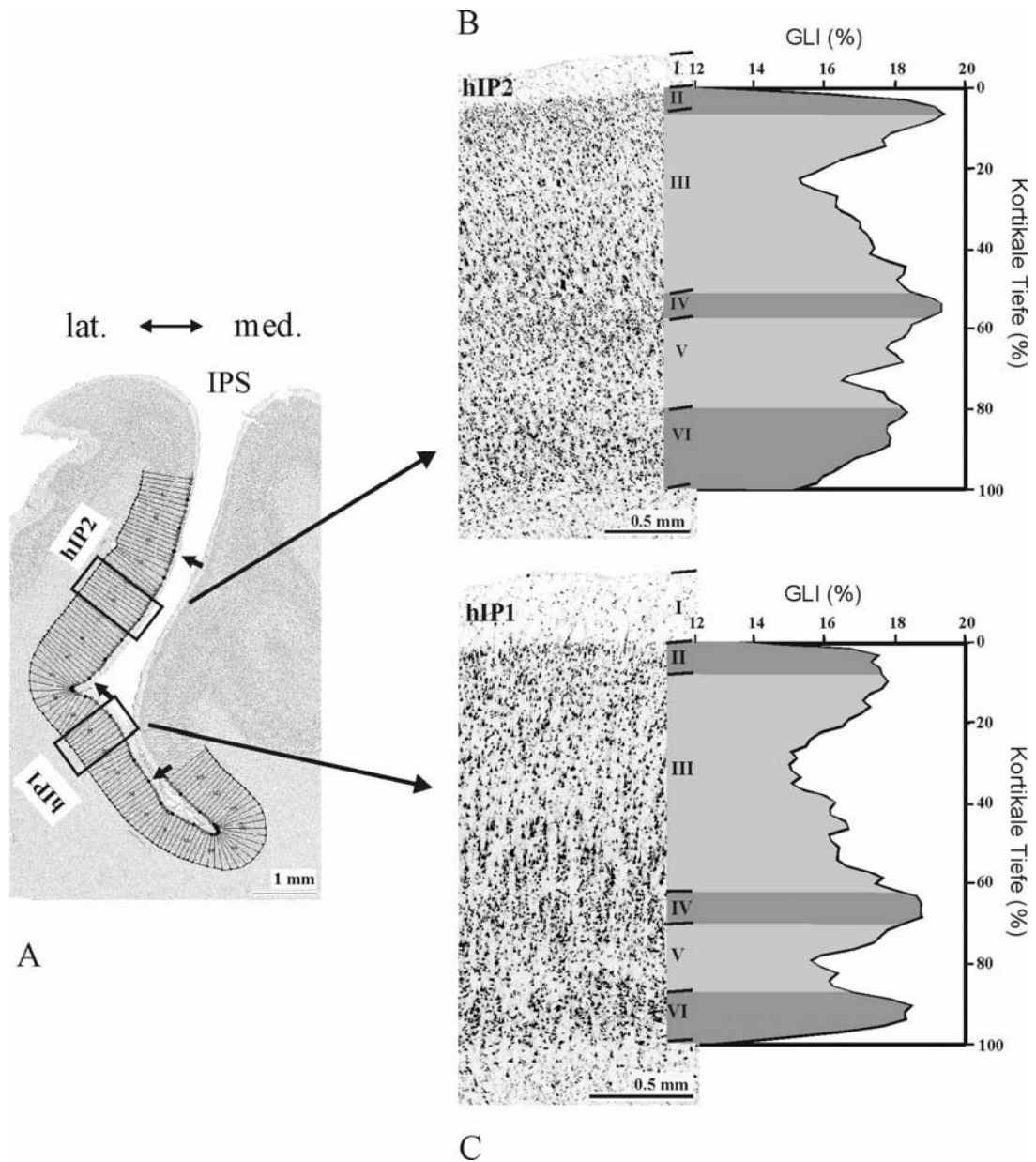
### 3.1.2. GLI-Profile und ihre statistische Auswertung

Unterschiede zwischen hIP1 und hIP2 wurden mit Hilfe von GLI-Profilen (Abb. 9) quantifiziert. Die GLI-Profile von hIP1 und hIP2 weisen jeweils drei lokale Maxima auf. Zwei dieser Maxima liegen an vergleichbarer Stelle, nämlich eines an der Grenze zwischen den Laminae II und III und das zweite Maximum in Lamina IV. Das dritte lokale Maximum findet sich bei hIP1 in Lamina VI, wobei es sich bei hIP2 an der Grenze zwischen den Laminae V und VI zeigt. Das erste lokale Maximum ist in den überwiegenden Fällen in hIP2 höher als in hIP1. Bei der Analyse jeder einzelnen Laminabreite der abgegrenzten Areale (Tabelle 4) zeigt sich, dass hIP2 eine signifikant schmalere Lamina III im Gegensatz zu hIP1 hat. Die Laminae IV, V und VI sind tendenziell breiter in hIP2 als in hIP1. Lamina II hat im Mittel eine nahezu identische Breite in beiden Arealen. Es wurde kein Effekt der Seitendifferenz der Schichtbreiten im Sinne von rechts-links Unterschieden beobachtet.

Lamina	hIP1		hIP2	
	links	rechts	links	rechts
II	8.4	8.9	8.0	9.3
<b>III</b>	<b>45.5</b>	<b>45.4</b>	<b>37.3</b>	<b>38.4</b>
IV	7.4	7.4	8.3	8.3
V	19.1	19.1	22.0	21.3
VI	19.6	19.2	24.4	22.7

**Tabelle 4** Relative Schichtdicke (%) der Laminae II bis VI von hIP1<sub>links/rechts</sub> und hIP2<sub>links/rechts</sub> (n = 10). Lamina III ist signifikant breiter in hIP1 verglichen mit hIP2.

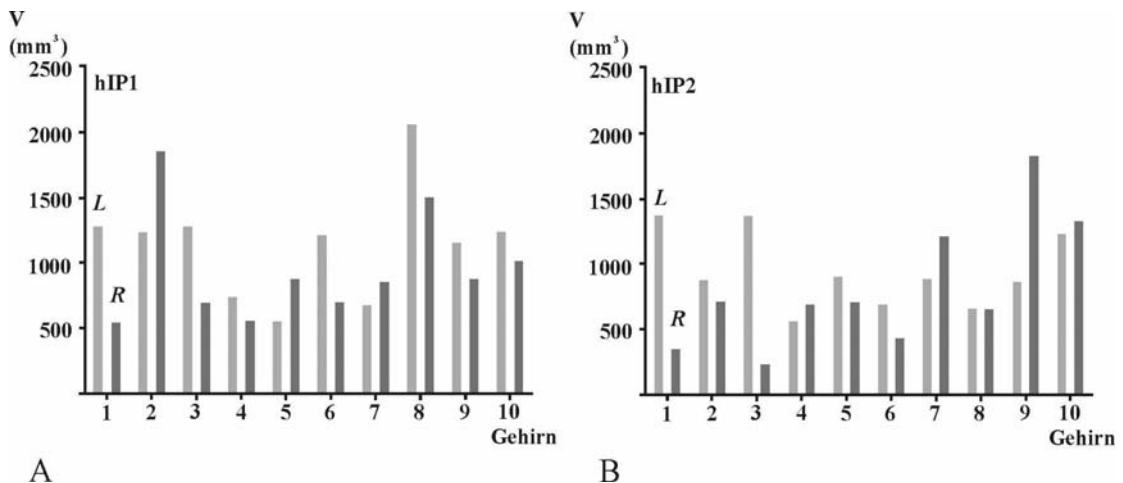
Zytoarchitektonische Unterschiede zwischen beiden Arealen ergaben sich in der Z-transformierten Vektorenanalyse (gemittelt über alle zehn Gehirne pro Areal und Hemisphäre). Die Areale hIP1 und hIP2 unterschieden sich mehr in ihren Merkmalen als die korrespondierenden Areale der rechten und linken Hemisphäre, d.h. hIP1<sub>links</sub> ähnelt mehr hIP1<sub>rechts</sub> als hIP2<sub>links/rechts</sub>, wie auch im umgekehrten Fall.



**Abbildung 9** Das mittlere GLI-Profil der Areae hIP2 und hIP1 als Maß für die inter-arealen Unterschiede einer individuellen linken Hemisphäre (Gehirn-Nr.9) und die korrespondierende Zytoarchitektur (hIP2: B; hIP1: C). Profile stammen aus ROIs wie in (A) beschrieben. Grenzen der Areale sind mit Pfeilen gekennzeichnet. (B,C) Die GLI-Profile visualisieren laminäre Veränderungen im Volumenanteil der Zellkörper von einer kortikalen Tiefe von 0 % (entspricht der laminären Grenze zwischen Schicht I und II) und 100 % (entspricht der Grenze zur weißen Substanz). Besonders zu beachten sind die Unterschiede in der Breite der Laminae III und VI: hIP2 hat eine schmalere Lamina III und eine breitere Lamina VI im Vergleich zu hIP1. Römische Zahlen bezeichnen die kortikalen Laminae.

### 3.1.3. Volumina von hIP1 und hIP2

Die Volumina beider Areale zeigten eine breite Spannweite zwischen den individuellen postmortem Gehirnen (Abb. 10). Bis zu einem Faktor von fünf unterschieden sich diese. Die Volumina von hIP1 der linken Hemisphäre schwankten zwischen  $530 \text{ mm}^3$  und  $2.050 \text{ mm}^3$  (Mittelwert:  $1.134 \text{ mm}^3$ , Standardabweichung =  $\pm 427$ ). Auf der rechten Hemisphäre maß man Volumina zwischen  $532 \text{ mm}^3$  und  $1.848 \text{ mm}^3$  (Mittelwert:  $939 \text{ mm}^3$ , Standardabweichung =  $\pm 422$ ). Die Volumina von hIP2 der linken Hemisphäre betragen  $548 \text{ mm}^3$  bis  $1.366 \text{ mm}^3$  (Mittelwert:  $932 \text{ mm}^3$ , Standardabweichung =  $\pm 290$ ) und  $341 \text{ mm}^3$  bis  $1.822 \text{ mm}^3$  (Mittelwert:  $807 \text{ mm}^3$ , Standardabweichung =  $\pm 497$ ) auf der rechten Hemisphäre. Es bestanden weder signifikante Unterschiede zwischen den Arealen untereinander noch links-rechts-Unterschiede.



**Abbildung 10** Volumina ( $\text{mm}^3$ ; Ordinate) von hIP1 (A) und hIP2 (B) von jedem postmortem Gehirn (Abszisse). Hellgrau – L: linke Hemisphäre; dunkelgrau – R: rechte Hemisphäre. Besonders sollte auf die hohe interindividuelle Variabilität der Volumina zwischen hIP1 und hIP2 geachtet werden. Die Volumina für hIP1 unterscheiden sich um den Faktor vier auf der linken Hemisphäre und um den Faktor drei auf der rechten Hemisphäre. Bei hIP2 variieren die Volumina um den Faktor drei auf der linken Hemisphäre und um den Faktor fünf auf der rechten Hemisphäre. Unterschiede zwischen den Hemisphären waren nicht signifikant.

### 3.1.4. Topographie der Areale hIP1 und hIP2

Drei Aspekte trugen hauptsächlich zur großen Variabilität der exakten Topographie der Areale hIP1 und hIP2 bei: (i) das Vorhandensein einer sulcalen Verbindung zwischen IPS und PCS ; (ii) die Anzahl der Segmente des

IPS (Tabelle 5) und (iii) die Lagebeziehung des hIP1 und hIP2 zu benachbarten Gebieten.

#### 1. Verbindung zwischen IPS und PCS

Der IPS und PCS waren auf acht linken und neun rechten Hemisphären miteinander verbunden (Abb. 11). In den restlichen drei Hemisphären zeigte sich keine Verbindung.

Bei einer Verbindung von IPS und PCS: Die genaue Analyse der histologischen Schnitte (Abb. 13B) zeigte, dass der sulcale Verlauf des IPS in der Tiefe des Sulcus nicht identisch war und zum Teil erheblich von dem Verlauf des IPS, wie auf der Gehirnoberfläche zu beobachten war, abwich (Abb. 13). Es ist zu sehen, dass der anteriore Teil des IPS einem Seitenast des PCS entspringt, wobei dieser im kaudalen Verlauf in den IPS übergeht. So deckt sich der tiefe eigentliche Verlauf des IPS nicht notwendigerweise mit dem oberflächlichen Verlauf. Es ist festzuhalten, dass der tatsächliche Beginn des IPS, wie in der Tiefe des Sulcus beobachtet, bis zu einer Strecke von 12 mm nach anterior abweichen kann im Gegensatz zu dem von außen beobachteten Verlauf (Abb. 13C). In dieser Art Übergangszone des PCS in den IPS verlaufen die beiden Areale hIP1 und hIP2, wobei hIP2 anterior zu hIP1 gelegen ist.

	Linke Hemisphäre	Rechte Hemisphäre
<b>Verbunden mit dem PCS</b>	80%	90%
<b>Anzahl der Segmente von IPS:</b>		
<i>1 Segment</i>	50%	50%
<i>2 Segmente</i>	40%	40%
<i>3 Segmente</i>	10%	10%
<b>Existenz des IMPS</b>	70%	80%

**Tabelle 5** Charakteristika des topologischen Musters des IPS (n = 10)

Überdies wird beobachtet, dass, durch den sulcalen Verlauf des IPS bedingt, hIP2 außerdem lateral von hIP1 zu liegen kommt (Abb. 13).

In den Fällen, in denen der PCS nicht mit dem IPS verbunden war (Abb. 12; A, D, linke Hemisphäre; 12B, rechte Hemisphäre), waren der sulcale Verlauf in der Tiefe wie derjenige auf der Oberfläche miteinander identisch. Beide Areale fanden sich im IPS, wo auch in einem solchen Falle das Areal hIP2 im anteriorsten Teil des IPS und auch lateral von hIP1 gelegen war (Abb. 12), in dem Bereich, in dem der *Gyrus supramarginalis* die laterale Wand des IPS formt.

## 2. Lagebeziehung der Areale hIP1 und hIP2 im Hinblick auf Sulci (IPS, PCS)

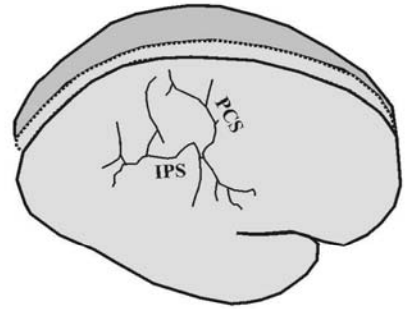
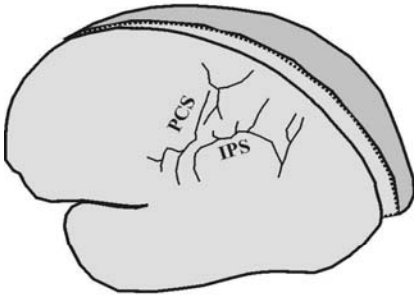
In sieben Gehirnen (Abb. 12A, B, H, I, J, linke Hemisphäre; 12A, F, G, H, I, rechte Hemisphäre) bestand der IPS aus nur einem Segment, d.h. er war durchgängig im Verlauf. Ungeachtet der Anzahl der Segmente, aus denen der IPS bestand, waren in allen Fällen hIP1 und hIP2 immer im meist anterioren Bereich des IPS anzutreffen (Abb. 12). hIP2 lag dabei immer anterior und lateral von hIP1. In den Fällen, in denen der IPS aus zwei oder mehr Segmenten bestand, (Abb. 12C, D, E, F, G, linke Hemisphäre; 12B, C, D, E, J, rechte Hemisphäre), welches bei sieben Gehirnen zutraf, waren hIP1 und hIP2 immer im am meisten anterior gelegenen Segment zu finden. Auch in diesen Fällen galt die zuvor beschriebene Lagebeziehung: hIP2 lag anterior und lateral von hIP1.

(i) Anteriorer Anteil von hIP2: In sieben linken Hemisphären (Abb. 12B, C, F, G, H, I, J) und sechs rechten Hemisphären (Abb. 12C, D, G, H, I, J) von insgesamt acht Gehirnen zeigte sich über Projektionen der jeweiligen Areale auf die Hirnoberfläche, dass hIP2 eher in dem Teil lokalisiert war, welcher oberflächlich gesehen zum PCS gehört (Ono *et al.* 1990) bzw. zum deszendierenden Anteil des IPS nach der Nomenklatur von Duvernoy und Vannson (1999). Weiter kaudal war dieser Sulcus dann Teil des IPS.

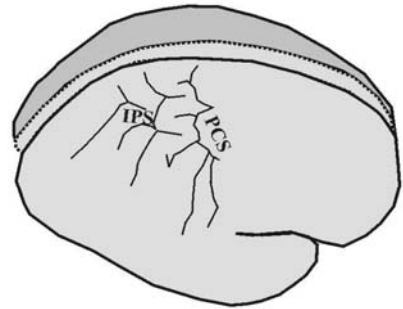
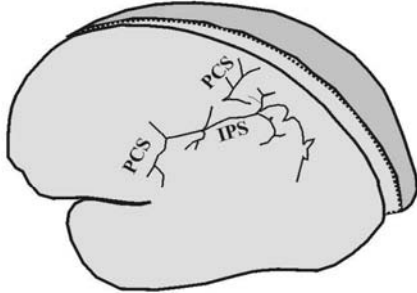
Posteriorer Abschnitt von hIP2: In zwei Hemisphären von zwei Gehirnen (Abb. 12J, linke Hemisphäre; 12H, rechte Hemisphäre) zeigten die Oberflächenprojektionen, dass das kaudale Ende von hIP2 im PCS zu liegen kam.

Links

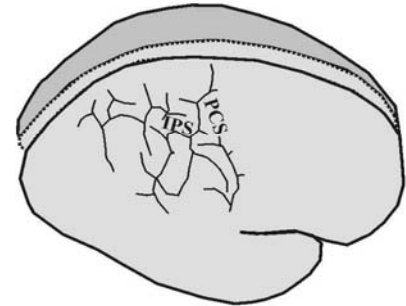
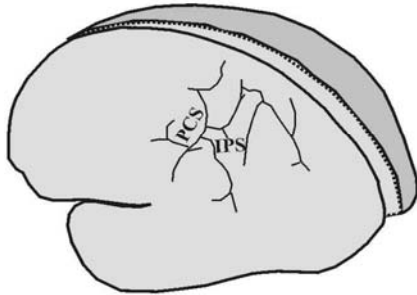
Rechts



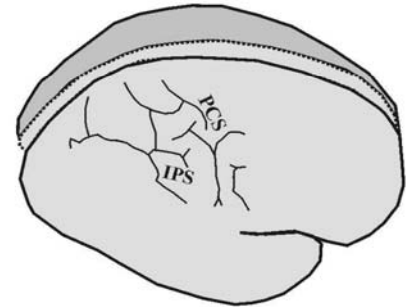
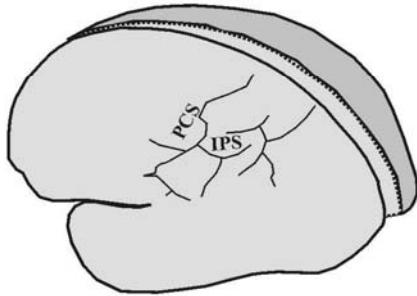
A



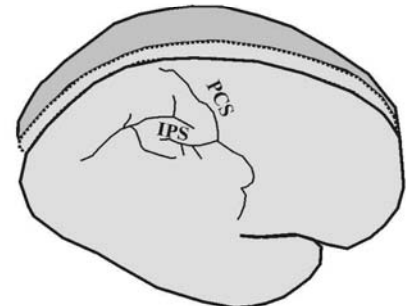
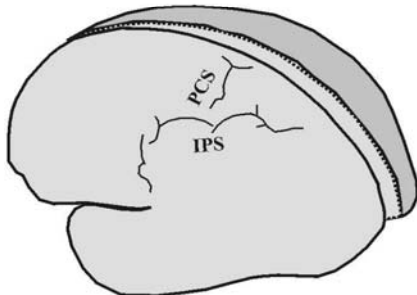
B



C



D

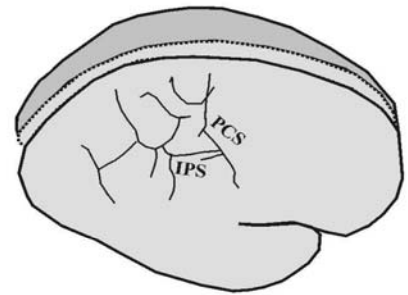
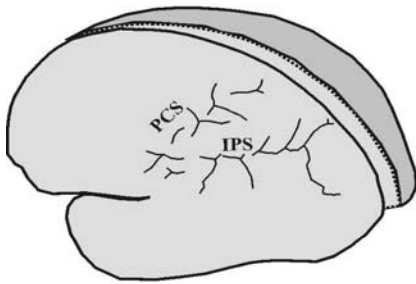


E

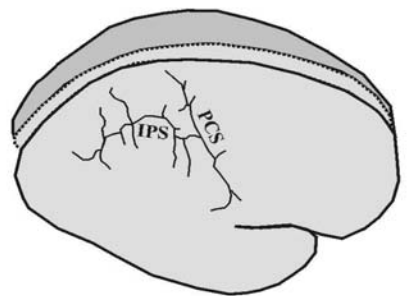
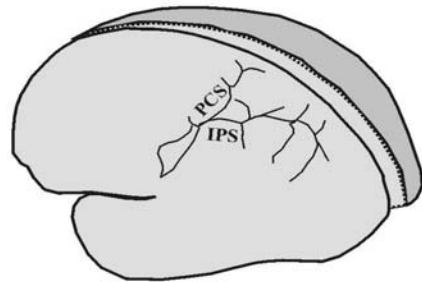


Links

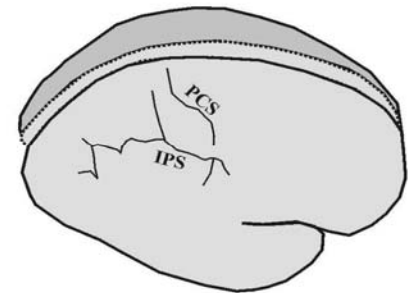
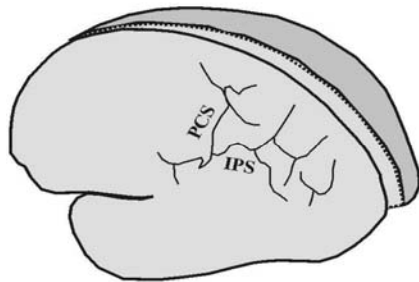
Rechts



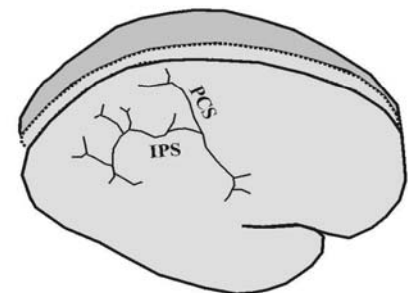
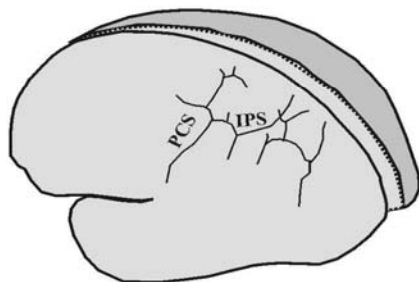
F



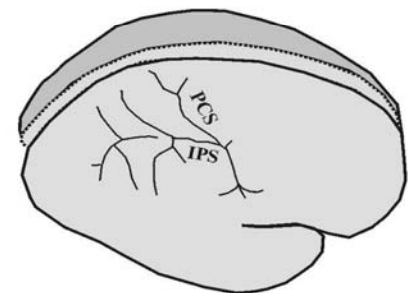
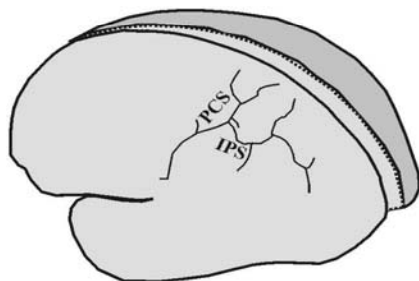
G



H



I



J

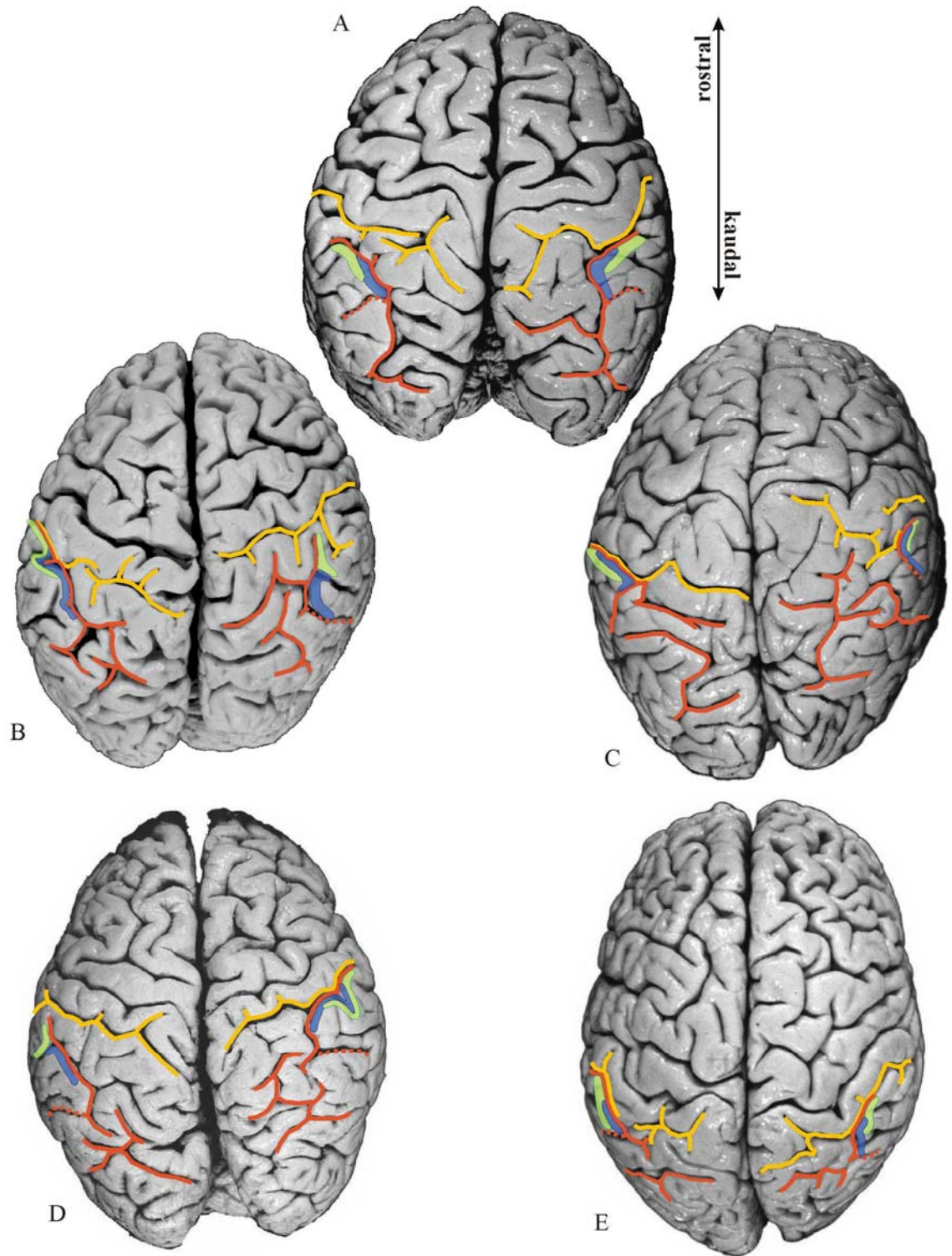
**Abbildung 11** Schematische Zeichnungen der untersuchten zehn postmortem Gehirne von links/rechts lateral, mit Darstellung des jeweiligen oberflächlichen sulcalen Musters vom IPS in Bezug zum PCS. Diese Darstellungsweise verdeutlicht bereits einen sehr variablen Verlauf des IPS.

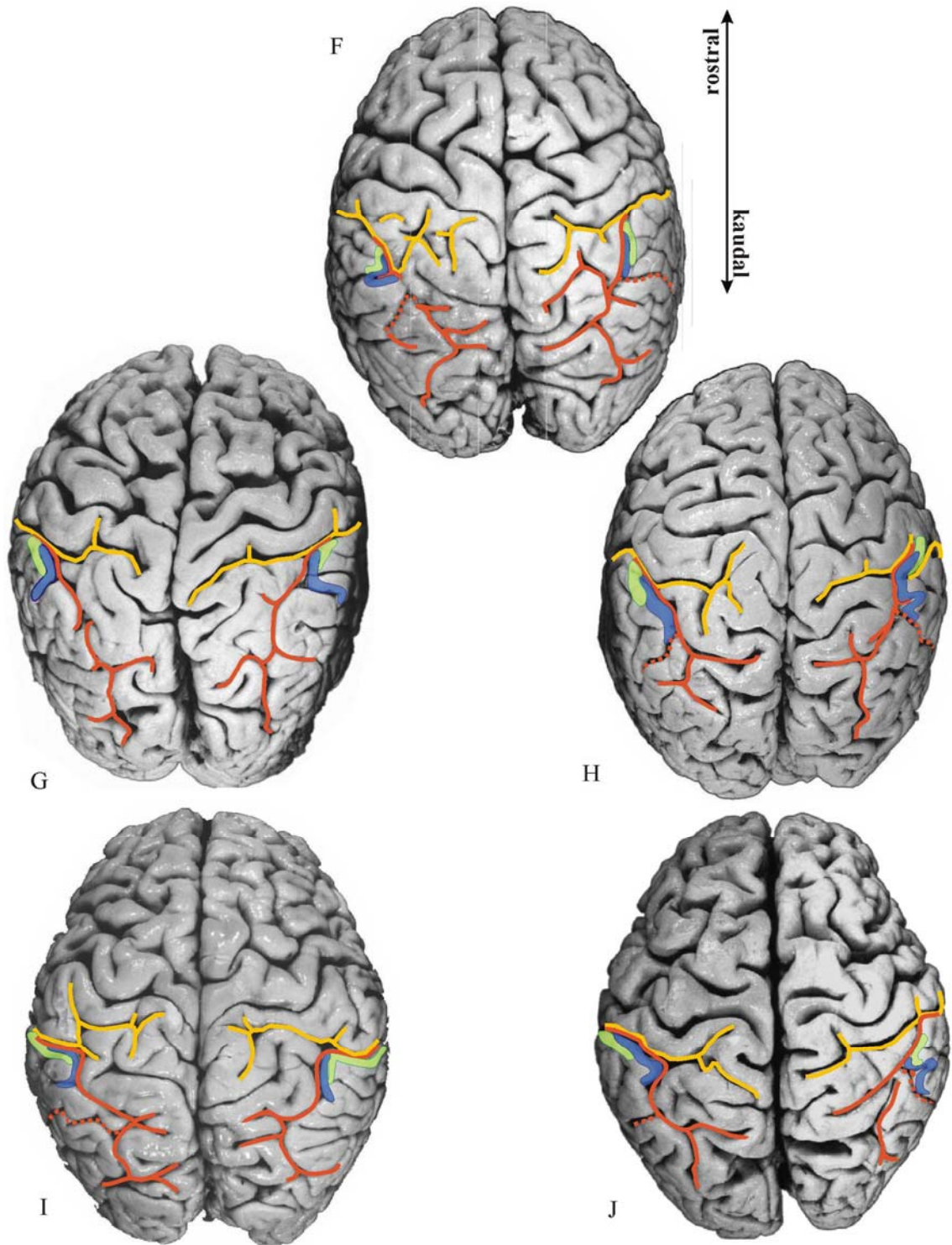
(ii) Anteriorer Bereich des hIP1: hIP1 erreichte mit seinem anterioren Ende in acht linken Hemisphären (Abb. 12B, C, E, F, G, H, I, J) und sechs rechten Hemisphären (Abb. 12A, C, D, E, G, H) von insgesamt zehn Gehirnen den PCS. In den restlichen Fällen, lag hIP1 in seinem gesamten Verlauf innerhalb des IPS.

Posteriorer Abschnitt von hIP1: In allen Fällen war der posteriore Abschnitt von hIP1 innerhalb des IPS.

### 3. Lagebeziehung von hIP2 und hIP1 zu benachbarten kortikalen Arealen hIP2:

hIP2: Der anteriore Teil dieses Areals war immer im Fundus des Sulcus gelegen. In einigen Fällen dehnte sich das Areal auch bis hin zur medialen Wand des IPS aus, bevor sich das Areal hIP1 abzeichnete. In sechs der zehn untersuchten Gehirne ließ sich ein direkter Vergleich mit einer vorangegangenen Studie durchführen, die zur Aufgabe hatte, Brodmanns Area 2 histologisch mit der hier beschriebenen identischen Methode abzugrenzen (Grefkes *et al.* 2001). In diesem Vergleich zeigte sich, dass der am weitesten anterior gelegene Anteil von hIP2 in direkter Nachbarschaft zu Brodmanns Area 2 in einer linken Hemisphäre und zwei rechten Hemisphären gelegen war. Diese räumliche Lagebeziehung wurde in rostro-kaudaler Richtung für etwa 1-2 mm beobachtet. Kaudal fanden sich zwei parietale Areale zwischen hIP2 und Brodmanns Area 2. Auf externen Quellen basierend (Brodmann1909) sind mögliche Kandidaten Brodmanns Area 5, 7 und/oder, wie beim Makaken beobachtet, das intraparietale Areal MIP (Lewis und Van Essen 2000b). Alle genannten Areale sind medial von hIP2 und anterior von hIP1 zu finden. Diese Art der Lagebeziehung zeigte sich in den verbleibenden fünf linken Hemisphären und vier rechten Hemisphären über den ganzen Verlauf von hIP2. Das Areal hIP2 fand sich entlang der lateralen Wand zur freien Oberfläche des LPI, teilweise bis zur Umschlagfalte reichend.





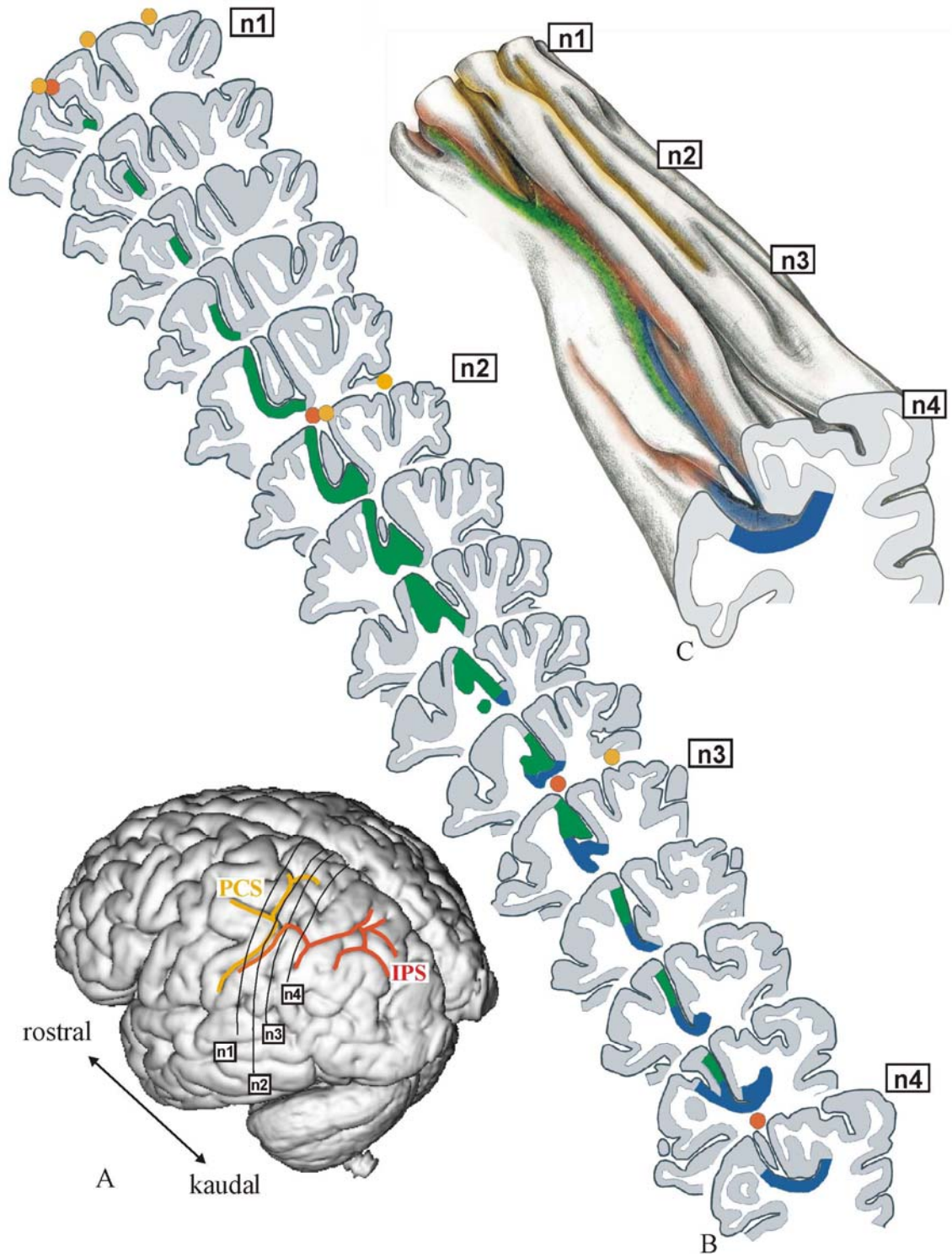
**Abbildung 12** Die abgegrenzten Areale HIP1 (blau) und HIP2 (grün) wurden auf Fotografien der dorsalen Ansichtsfläche der zehn untersuchten postmortemem Gehirne projiziert. Die beachtliche Variabilität des sulcalen Verlaufs des IPS (orange) und des PCS (gelb) und damit verbunden die hohe Variabilität der Lokalisation und Ausdehnung beider Areale zeigt sich besonders deutlich. Der IMPS (gepunktet, orange) ist der nach lateral abgehende Seitenast des IPS, der den Gyrus supramarginalis vom Gyrus angularis trennt. Bemerkenswert ist, dass HIP1 sich nicht kausal dieses Astes erstreckt.

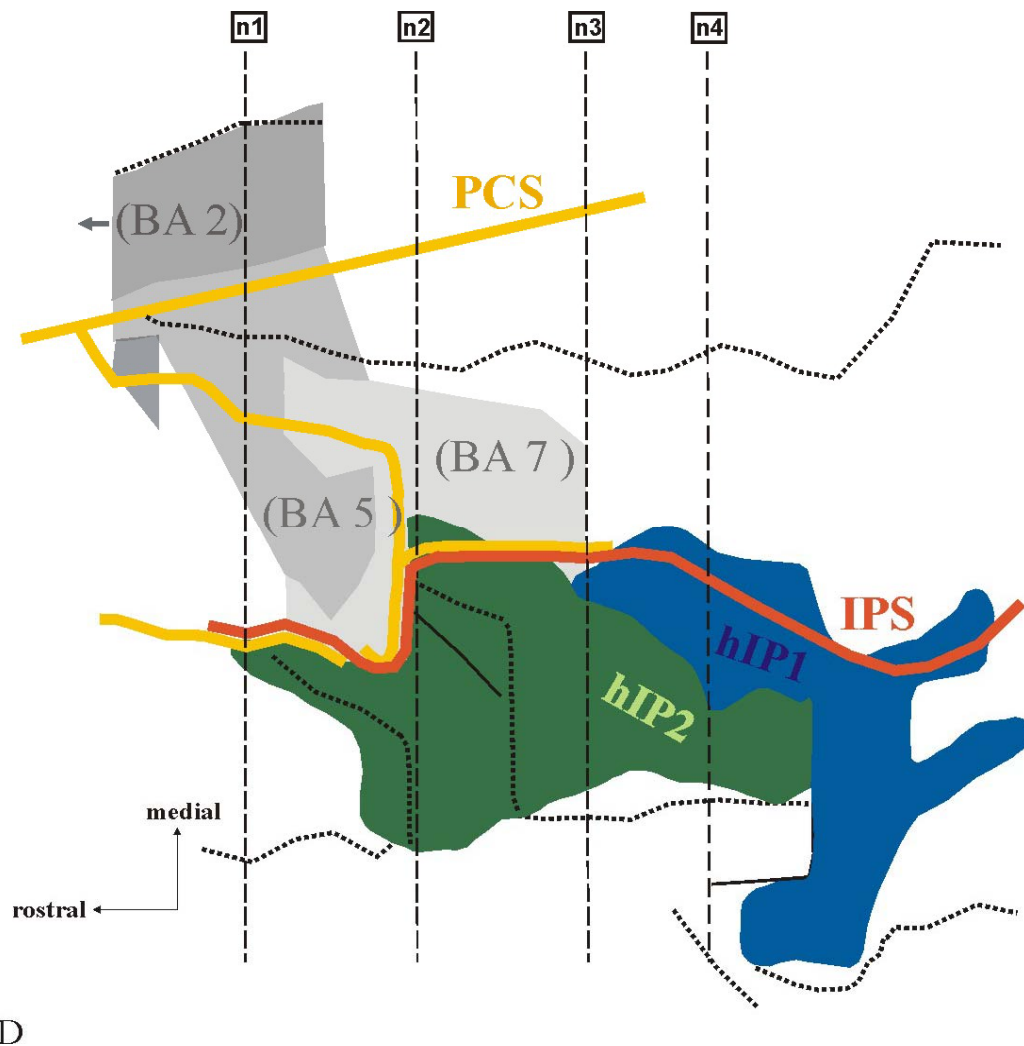
hIP1: hIP1 liegt kaudal und medial zu hIP2. Es ist im Fundus des IPS gelegen und erstreckt sich größtenteils auf die laterale Wand. Dabei erreicht es kaudalwärts die mediale Wand. Die kaudale Grenze von hIP1 bildet der *Sulcus intermedius primus* (IMPS) oder auch bekannt als der *Sulcus Jensen*. Der *Sulcus Jensen* ist derjenige dorsale Ast des IPS, der den LPI in den *Gyrus supramarginalis* und *Gyrus angularis* unterteilt. Es wurde in keinem der Fälle beobachtet, dass hIP1 sich weiter kaudalwärts, d.h. posterior des *Sulcus Jensen* hinweg, erstreckte.

### 3.1.5. Wahrscheinlichkeitskarten

Die Wahrscheinlichkeitskarten der Areale hIP1 (Abb. 14A) und hIP2 (Abb. 14B) quantifizierten die interindividuelle Variabilität der einzelnen Areale in Lokalisation, Größe und topographischer Lagebeziehung zwischen den beiden Arealen im stereotaktischen Raum. Die interindividuelle Variabilität der Ausdehnung und der genauen Lokalisation der beiden Areale in beiden Hemisphären war beträchtlich. Die Wahrscheinlichkeitskarte von hIP1 zeigte eine Überlappung von maximal sieben Gehirnen auf der linken Hemisphäre und ebenso auf der rechten Hemisphäre. Die Wahrscheinlichkeitskarte von hIP2 ergab eine Maximalüberlappung von sieben Gehirnen auf der linken Hemisphäre und fünf Gehirnen auf der rechten Hemisphäre. Gemäß des anatomischen MNI-Raums, fanden sich die Schwerpunkte der Areale bei (-39/-55/46) für hIP1 und bei (-47/-43/45) für hIP2 auf der linken Hemisphäre und bei (39/-53/47) für hIP1 und bei (45/-42/48) für hIP2 auf der rechten Hemisphäre. Auch diese Koordinaten weisen auf die posteriore und mediale Lage von hIP1 im Gegensatz zu hIP2 hin.

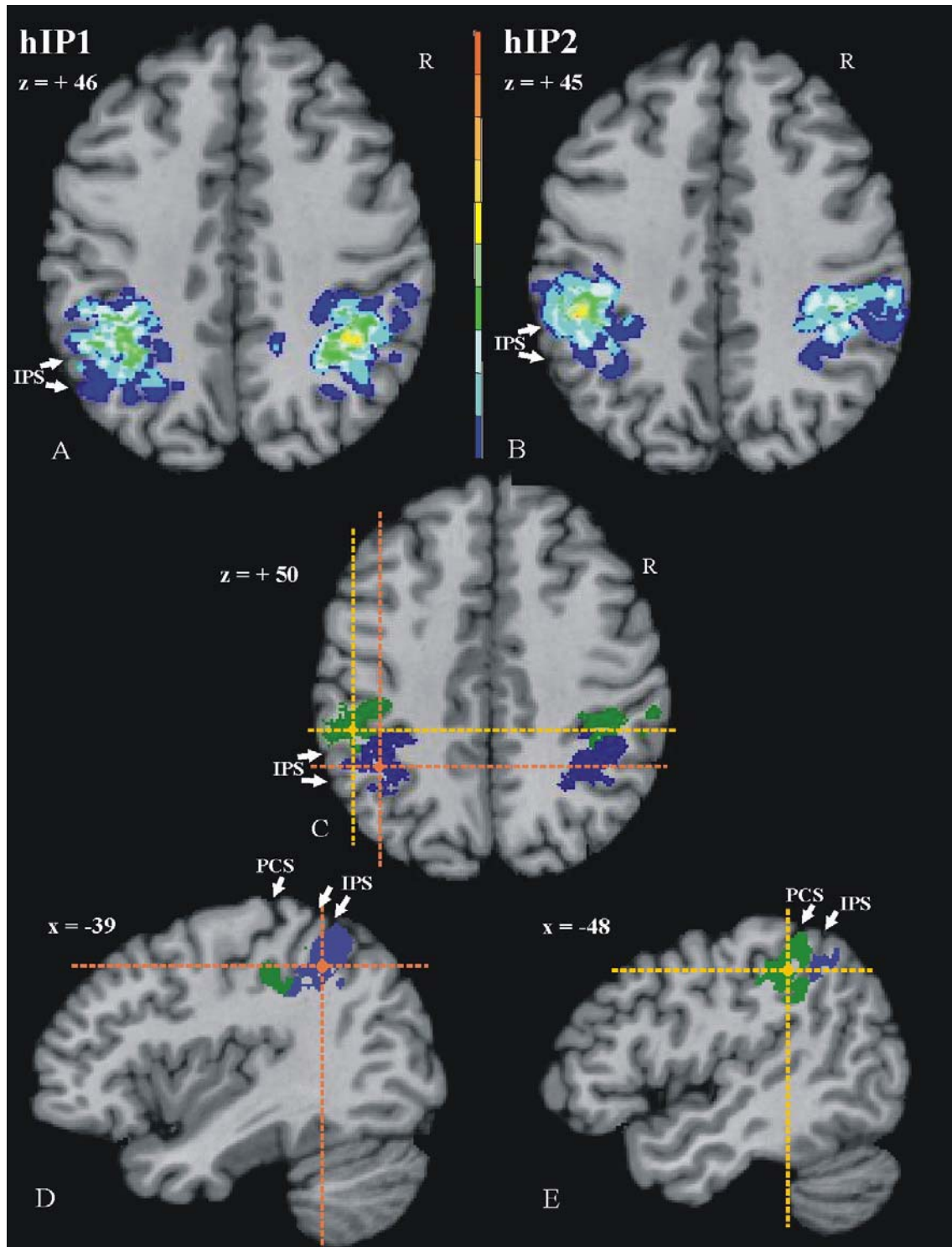






D

**Abbildung 13** Die Lokalisation der Areale hIP1 und hIP2 innerhalb eines individuellen Gehirns (Nr. 9, Tabelle 1). (A) zeigt die dreidimensionale Oberflächenrekonstruktion des postmortem Gehirns aus der Sicht von links posterior lateral. In diesem Beispiel sind PCS (gelb) und IPS (orange) miteinander verbunden. Die schwarzen Linien markieren die Lage von vier histologischen Schnitten (n1-n4), auf die auch in B-D verwiesen wird. (B) Umrisszeichnungen von 15 seriellen histologischen Schnitten (linke Hemisphäre), auf denen hIP1 (blau) und hIP2 (grün) eingezeichnet sind. (C) Die dreidimensionale Rekonstruktion ermöglicht einen Einblick des sulcalen Verlaufs von IPS und PCS in der Tiefe des Gehirns. Zahlreiche kleinere Äste und Erhebungen zeigen sich im IPS. Beide Sulci zeigen einen komplexen Verlauf, der nicht allein von der Oberflächenansicht zu erahnen ist. Der IPS entspringt von einem Seitenast des PCS und ist daher schon weit anterior, als von der Oberfläche sichtbar, existent. (D) Die Topographie von hIP2 und hIP1 ist auf einer sog. ‚Flatmap‘ dargestellt. Es zeigt sich, dass beide Areale auf der lateralen Wand des IPS lokalisiert sind. hIP2 ist rostral und lateral von hIP1 lokalisiert. Die angrenzenden Nachbarareale sind nach der Lokalisation zu urteilen möglicherweise Brodmanns Areae 2 (BA2; Grefkes et al. 2001), 5 (BA5) und 7 (BA7). Diese Areale sind unabhängig von hIP1 und hIP2 in dieser Lokalisation zu erwarten. – Durchgängige Linien weisen auf den Fundus des Sulcus hin, gestrichelte Linien auf die freie Oberfläche des Gyri



**Abbildung 14** Wahrscheinlichkeitskarten der linken Hemisphäre von Area HIP1 (A) bei  $z = +46$  und HIP2 bei  $z = +45$ . Die Karten sind im MNI-Raum mit CA als Ursprung (0/0/0) des Koordinatensystems gemäß des Koordinatensystems von Talairach und Tournoux (1988). Die Anzahl der überlappenden Gehirne ist farbkodiert und wird für jedes Voxel angezeigt. Die Farbskala erstreckt sich von dunkelblau (HIP1/HIP2 in einem von zehn Gehirnen vorhanden) bis dunkelrot (HIP1/HIP2 in allen zehn Gehirnen vorhanden). Die Karten spiegeln die hohe Variabilität der Lokalisation beider Areale wider. (C) Horizontalschnitte von 40 % - Karten von HIP1 (blau) und HIP2 (grün) bei  $z = +50$ . Kreuzmarkierungen zeigen den entsprechenden Sagittalschnitt an dieser Stelle von HIP1 (orange; D) bei  $x = -39$  und HIP2 (gelb; E) bei  $x = -48$ . Die Karten reflektieren ebenfalls die rostral und lateral betonte Lage von HIP2 im Vergleich zu HIP1. PCS, IPS – weiße Pfeile.



## 3.2. Experimenteller Teil II: Funktionelle Studie

### 3.2.1. Verhaltensdaten

Die Durchführung der einzelnen Aufgabenstellungen wurde hinsichtlich der Reaktionszeit innerhalb der Antwortphase und der Fehlerrate der gegebenen Antworten ausgewertet. Signifikante Unterschiede ergaben sich für die Reaktionszeit ( $p < 0,05$ ; ANOVA; SPSS Software) während der Formverarbeitung (mittlere Reaktionszeit = 657 ms, SD =  $\pm 150$  ms) verglichen mit beiden Kontrollaufgaben (FVA<sub>Kontrolle</sub>: mittlere Reaktionszeit = 530 ms, SD =  $\pm 109$  ms; BRA<sub>Kontrolle</sub>: mittlere Reaktionszeit = 515 ms; SD =  $\pm 109$  ms). Es gab keine signifikanten Unterschiede ( $p > 0,05$ ) zwischen den mittleren Reaktionszeiten der Formverarbeitung verglichen mit der Bewegungsrichtungsverarbeitung (gemittelte Reaktionszeit = 583 ms; SD =  $\pm 155$  ms) oder der Bewegungsrichtungsverarbeitung verglichen mit beiden Kontrollaufgaben ( $p > 0,05$ ).

Statistisch signifikante Unterschiede ( $p < 0,05$ ) in der Fehlerrate ergaben sich für die Formverarbeitung im Vergleich zu folgenden Paradigmen: Die Fehlerrate während der Formverarbeitung (falsche Antworten = 12 %; SD =  $\pm 7$  %) war signifikant erhöht im Gegensatz zur Fehlerrate bei der Bewegungsrichtungsverarbeitung (falsche Antworten = 3 %; SD =  $\pm 2$  %) und auch der Bewegungsrichtungs-Kontroll-Aufgabe (BRA<sub>Kontrolle</sub>: falsche Antworten = 8 %; SD =  $\pm 5$  %), nicht jedoch verglichen mit der Formverarbeitungs-Kontroll-Aufgabe (FVA<sub>Kontrolle</sub>: falsche Antworten = 11 %; SD =  $\pm 5$  %).

### 3.2.2. Neurale Aktivität während polymodaler Aufgabenstellungen (VT)

Die Formverarbeitung kontrastiert gegen die low-level-baseline (Abb. 15A, C, E, 16A) zeigte eine signifikante Zunahme der neuralen Aktivität im linken anterioren lateralen IPS (-46/-30/44;  $p < 0,05$ ;  $T = 13,43$ ; FWE-korrigiert). Weitere lokale Maxima fanden sich im rechten IPS (38/-40/48;  $p < 0,05$ ,  $T = 11,34$ ; FWE-korrigiert) allerdings weiter medial und posterior als im linken IPS und im rechten *Lobus occipitalis* sowie im *Cerebellum*. Unkorrigierte Daten

zeigten Aktivierungen im primären motorischen und primären somatosensorischen Kortex, i.e. im zentralen und postzentralen Sulcus.

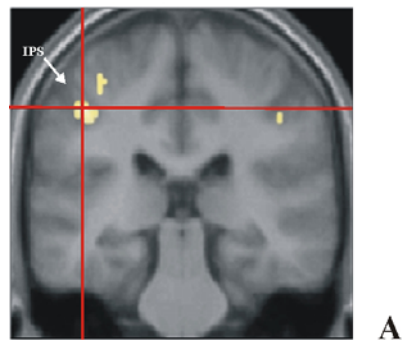
Die Formverarbeitung kontrastiert zur Kontrollaufgabe (high-level baseline, Abb. 16B;  $p < 0,05$ ; Schwellenwert bei  $T = 8,45$ ; FWE-korrigiert) zeigte ähnliche Aktivierungsmuster im linken anterioren IPS und im *Cerebellum*, nicht jedoch im rechten posterioren IPS und im *Lobus occipitalis*. Ähnlich war die Situation bei der direkten Gegenüberstellung der experimentellen Aufgaben, d.h. Formverarbeitung vs. Bewegungsrichtungsverarbeitung ( $p < 0,05$ ;  $T = 8,45$ ; FWE-korrigiert), wobei Aktivierungen im linken anterioren IPS und in der linken *Cerebellum*-Hälfte signifikant waren.

Die Bewegungsrichtungsverarbeitung kontrastiert gegen die low-level baseline (Abb. 15B, D, E, 16C;  $p < 0,05$ ;  $T = 13,22$ ; FWE-korrigiert) zeigte ein lokales Maximum in nahezu der identischen Region wie bei der Formverarbeitung im linken anterioren IPS (-42/-36/46), welches allerdings etwas weiter medial ( $x=-42$ ) und posterior ( $y = -36$ ) zum lokalen Maximum der Formverarbeitung (-46/-30/44, s.o.) gelegen war (Abb. 16A, C). Zusätzliche Aktivierungen ( $p < 0,05$ ;  $T = 9,52$ ; FWE-korrigiert) fanden sich im rechten anterioren IPS (40/-30/48) und im *Gyrus fusiformis* auf beiden Hemisphären.

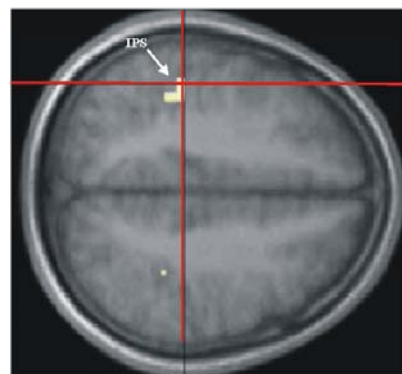
Die Bewegungsrichtungsverarbeitung in Gegenüberstellung zu ihrer Kontrollaufgabe (Abb. 16D) ergab erhöhte neurale Aktivierungen ( $p < 0,05$ ; Schwellenwert  $T = 8,45$ ; FWE-korrigiert) im linken IPS im linken *Gyrus temporalis superior* und im *Cerebellum*. Der direkte Vergleich zwischen Bewegungsrichtungsverarbeitung und der Formverarbeitung ( $p < 0,05$ ; Schwellenwert  $T = 8,45$ ; FWE-korrigiert) zeigte keine signifikanten Aktivierungen.

Die BOLD-Signaländerungen zeigten, dass die Aktivierungen innerhalb der intraparietalen Region während der experimentellen Aufgaben signifikant erhöht waren als während ihrer Kontrollaufgaben. Überdies zeigte sich, dass die Formverarbeitung zu einer größeren Veränderung im BOLD-Signal führte als die Bewegungsrichtungsverarbeitung. Signaländerungen während der Kontrollaufgaben ähnelten sich sehr, so dass kein signifikanter Unterschied zwischen ihnen bestand (Abb. 15G, H).

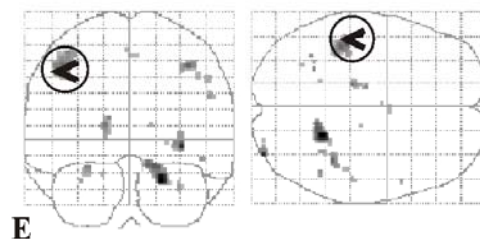
**FVA vs. Low-Level-Baseline**  
 (-46/-30/44) T = 13.43; FWE-korrigiert



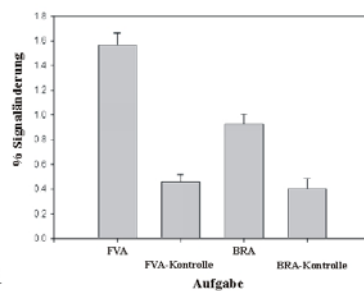
A



C

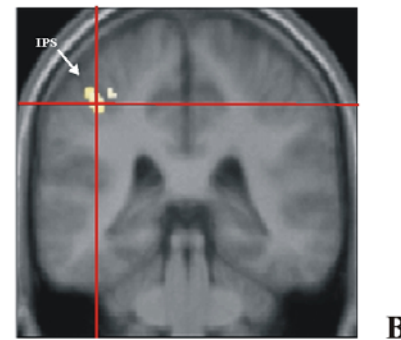


E

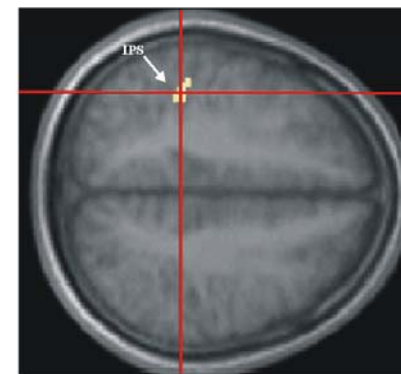


G

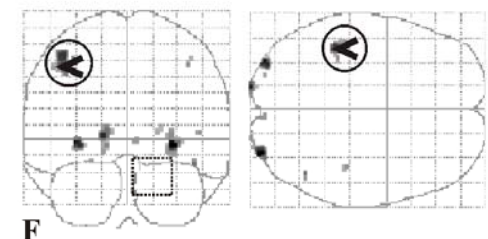
**BRA vs. Low-Level-Baseline**  
 (-42/-36/46) T = 13.22; FWE-korrigiert



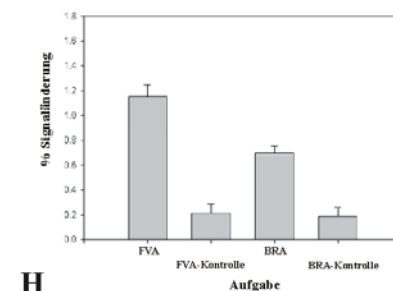
B



D



F



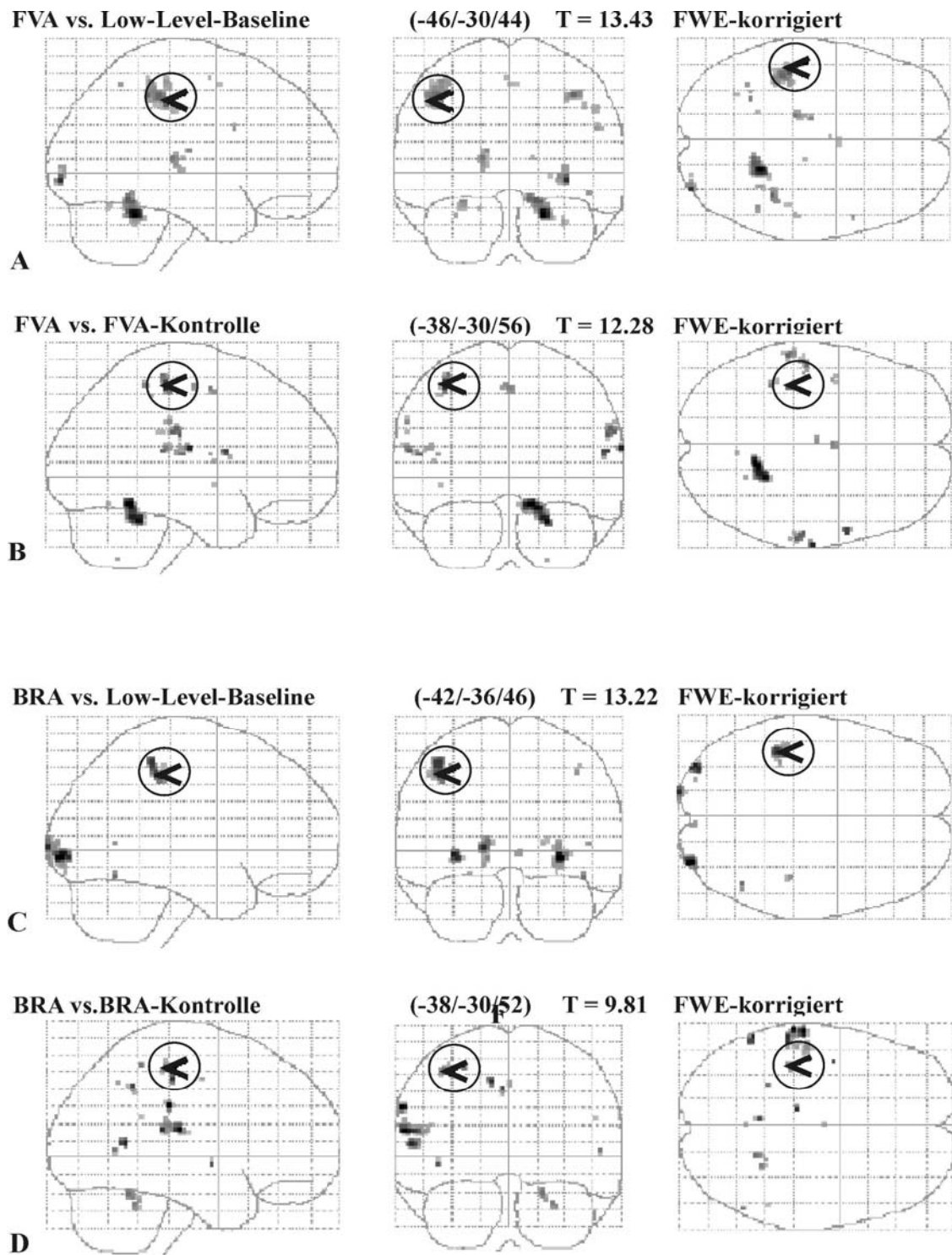
H

**Abbildung 15** Lokale Maxima im IPS – Aktivierungen der experimentellen Aufgaben im Kontrast zur Low-level-baseline. Lokales Maximum innerhalb des IPS wird für die Formverarbeitungsaufgabe bei (-46/-30/44;  $p < 0.05$ ,  $T = 13.43$ , FWE-korrigiert) in der Koronaransicht (A;  $x = -46$ ) und in der Horizontalansicht (C;  $z = 44$ ) gezeigt mit den entsprechenden Ansichten im SPM-Glasgehirn (E). Vergleichbare Daten sind für die Bewegungsrichtungsverarbeitung bei (-42/-36/46;  $p < 0.05$ ;  $T = 13.22$ , FWE-korrigiert) in der Koronaransicht (A;  $x = -42$ ) und in der Horizontalansicht (C;  $z = 46$ ) gezeigt, ebenfalls mit den entsprechenden Ansichten im Glasgehirn (F). Beide Maxima liegen in der ähnlichen Region, wobei zu bemerken ist, dass das lokale Maximum vom Kontrast BRA vs. Low-level-baseline weiter posterior und medial zum Kontrast von FVA vs. Low-level-baseline gelegen ist. (G) zeigt die BOLD-Signaländerung im entsprechenden lokalen Maximum von (A). Gleiches gilt für (H) in Bezug zu (B). Beide Graphen zeigen eine signifikante Signaländerung für die beiden experimentellen Aufgaben. Bei näherer Betrachtung fällt auf, dass FVA in beiden Fällen eine signifikant größere Signaländerung hervorruft als BRA, wohingegen Signaländerungen beider Kontrollaufgaben sich ähneln und sich statistisch nicht unterscheiden.

### 3.2.3. Neurale Aktivität während der Kontrollaufgaben (VV)

Die Formverarbeitungskontrollaufgabe kontrastiert zur low-level baseline (Abb. 15A, C, E, 16A;  $p < 0,05$ ; Schwellenwert  $T = 8,45$ ; FWE-korrigiert) zeigte Aktivierungen im rechten IPS (42/-38/50) mit  $T = 13,10$  und im *Lobus occipitalis* beider Hemisphären bei (34/-90/-2) mit  $T = 12,34$  und bei (-30/-88/-4) mit  $T = 11,09$ . Der Kontrast Formverarbeitungskontrollaufgabe gegen Formverarbeitung ( $p < 0,05$ ; Schwellenwert  $T = 8,45$ ; FWE-korrigiert) ergab bilaterale Aktivierungen im *Gyrus fusiformis*.

Die Bewegungsrichtungsaufgabe gegen die low-level baseline (Abb. 15B, D, F, 16C;  $p < 0,05$ ; Schwellenwert  $T = 8,45$ ; FWE-korrigiert) zeigte Aktivierungen im rechten IPS mit demselben lokalen Maximum wie beim Kontrast Formverarbeitungskontrollaufgabe vs. low-level-baseline beobachtet, d.h. bei (42/-38/50) mit  $T = 11,83$  sowie vergleichbare Aktivierungen im *Lobus occipitalis*. Die Bewegungsrichtungskontrollaufgabe kontrastiert gegen die Bewegungsrichtungsverarbeitung zeigte Aktivierungen ( $p < 0,05$ ; Schwellenwert  $T = 8,45$ ; FWE-korrigiert) im rechten *Lobus occipitalis*, die sich bei unkorrigierten Werten in Bereiche ausdehnen, in denen auch das Bewegungsareal V5/MT (Zeki et al., 1991, Watson et al., 1993) zu finden ist. Das Aktivierungsmuster generell unterschied sich allerdings deutlich vom Kontrast Formverarbeitungskontrollaufgabe vs. Formverarbeitung.



**Abbildung 16** Lokale Maxima verschiedener Kontraste werden gezeigt nach Applikation der FWE-Korrektur ( $p < 0.05$ ). Mit einem Kreis hervorgehobene Aktivierungen markieren lokale Maxima innerhalb des IPS.

## 4. Diskussion

### 4.1. Kriterien der zytoarchitektonischen Abgrenzung

Wie bereits eingangs darauf hingewiesen, divergierten die Meinungen früherer Hirnforscher deutlich voneinander im Hinblick auf zytoarchitektonische Abgrenzungen. Brodmann sah den anterioren Teil des IPS als Teil seiner Area 2 an und erklärte zu ihr:

„... Ihre Grenzen sind nicht durchweg scharfe und gleichbleibende; einerseits reicht sie nach vorn nicht immer genau bis zum *Angulus* der Windung, andererseits überschreitet sie nach hinten öfter den Fundus des *Sulcus postcentralis* und greift auf das obere Scheitelläppchen über. Namentlich im Verlaufe des *Sulcus interparietalis*, wo dieser sich in die Postzentalfurche fortsetzt, zieht ein schmaler Streifen ziemlich weit kaudalwärts. Elliot Smith hat diese bandförmige Zone ebenfalls beschrieben und ist geneigt, sie als ein besonderes Feld, „sensory band  $\beta$ “ aufzufassen, obwohl er zugeben muß, daß dessen Trennung sowohl von der Area postcentralis caudalis wie von der Area parietalis inferior nicht immer möglich ist. Zweifellos kommen gerade in diesem Punkte, wie auch in der Furchenbildung, erhebliche individuelle Variationen vor, welche noch ein besonderes Studium erfordern. Cytoarchitektonisch ist es meines Erachtens ohne große Willkür nicht gut angängig, diesen Streifen um die Interparietalfurche von Feld 2 zu trennen. ...“ (Brodmann 1909; Seite 132).

In dieser Beschreibung bzgl. der Ausdehnung seiner Area 2 nimmt Brodmann Bezug auf die Variabilität dieser Region, die auch von seinem Kollegen Elliot Smith bereits beschrieben worden war. Er räumt ein, dass aufgrund der „erhebliche[n] individuelle[n] Variationen“ ein eigenes Studium allein der Furchenbildung dieser Region sinnvoll erscheint. Allerdings scheint er sich recht sicher, dass sich Area 2 in den anterioren IPS fortsetzt.

Von Economo und Koskinas (1925) beschrieben diese Region in ihrem Areal PD<sub>E</sub>, welches ein Subareal vom Areal PD ist. Zu den Kriterien und der

Ausdehnung von diesem schreiben sie:

„... Doch sind alle diese [zytoarchitektonischen] Unterschiede [zwischen PE und PD] nicht immer so auffallend, und oft genug kann man zwischen der Wandformation, besonders der vorderen Partien des oberen Scheitellappens, die ebenfalls größere Pyramidenzellen in IIIc hat, und der PD-Formation überhaupt kaum unterscheiden, und tut am besten, hier von einer Übergangsbildung  $PD_E$  zu sprechen, ja sogar Wandformationen von Windungsabschnitten, die mitten im Gebiete des oberen Scheitellappens liegen, also mit der PD in keinem Zusammenhang sind, haben mit ihr ebenfalls größte Ähnlichkeit. Dort, wo die Grenze zwischen der Area postcentralis caudalis und der Area parietalis superior läuft, kann man also von einer Übergangsbildung  $PD_E$  sprechen; wo aber die Ähnlichkeit ohne kontinuierlichen Zusammenhang darin besteht, möge es genügen darauf hingewiesen zu haben ... – Beachtet man diese Kriterien und verfolgt an Hand derselben die Grenzgebiete der PD, so wird man merken, daß von der Höhe des Ansatzes des Sulcus interparietalis an, der Sulcus postcentralis ventralwärts, gegen die Operculargegend zu, die hintere Grenze der PD-Formation keineswegs in der Tiefe des Sulcus postcentralis liegt, sondern daß auch die hintere Wand und der hintere Kuppenrand desselben, die also schon zum Gyrus supramarginalis gehören, von dieser Formation (oder  $PD_E$ ) eingenommen werden. ... Dieser Streifen (PD) schiebt sich also längs des Sulcus interparietalis nach rückwärts, und zwar sowohl auf die obere als auch die untere Wand desselben und erstreckt sich an der oberen Wand sogar längs der Nebenfurchenwände dorsalwärts in den oberen Parietallappen zum Teil hinein. ...“ (von Economo und Koskinas 1925; S. 532).

Zur Area PE, welches sich hauptsächlich im LPS erstreckt, äußern sie sich folgendermaßen:

„... Schon wiederholt haben wir erwähnt, daß die Wandbildungen der vorderen Teile von  $PE_M$  vielfach schwer von PD (hintere Wand der

hinteren Zentralwindung) zu unterscheiden sind, ..., so daß wir bald mehr den Typus PE, bald mehr den Typus PD auch für dieselben Stellen bei ein und demselben Hirn zu erkennen meinen. So ist es wohl am besten, diese ungenügend unterscheidbaren Bildungen, bis wir nicht durch andere Methoden (Myeloarchitektonik oder Fibrilloarchitektonik usw.) sie besser unterscheiden können, vorderhand als PE<sub>D</sub> zu bezeichnen, Area parietalis superior (postcentralis); diese eigentümliche Mittelbildung überzieht nun nicht nur die hintere Wand des Sulcus postcentralis superior, d.h. die vordere Wand des Gyrus arcuatus anterior lobuli parietal. superioris, sondern auch die Wände der Nebensulci des Sulcus postcentralis superior im oberen Scheitelläppchen, auch dort, wo so ein kleiner Sulcus gar nicht mehr mit dem Sulcus postcentralis superior in Zusammenhang ist, sondern von ihm durch einen Windungszug getrennt erscheint. Ebenso zieht diese Formation PE<sub>D</sub>, ..., im Sulcus interparietalis ..., beide Wände, desselben überkleidend, die obere (zum Lobulus parietal. sup.) und die untere (Gyrus supramarginalis gehörige) bis in die Gegend des Sulcus Jensen ... und sogar noch weiter; die Nebensulci des Sulcus interparietalis, die sich in den Lob. pariet. superior hineinziehen, sind ebenfalls mit der Formation PE<sub>D</sub> ausgekleidet. Aber auch in den Sulcus postcentralis inferior nach Abgang des Sulcus interparietalis erstreckt sich PE<sub>D</sub> (oder PD<sub>E</sub>) lateralventralwärts weiter und überdeckt auch hier die hintere Wand des Sulcus postcentralis, also die vordere Wand und die vordere Lippe des Gyrus supramarginalis so weit, als der Sulcus postcentralis zieht, und hört erst mit ihm auf, also in der Operculargegend; es ist also die ganze vordere und ganze obere Wand des Gyrus supramarginalis von dieser Formation des oberen Parietalläppchens (P[ED]) überzogen ... Der Gyrus supramarginalis des unteren Parietalläppchens ist sonst sehr verschieden vom oberen Parietalläppchen gebaut, ..." (von Economo und Koskinas 1925; S. 554-555).

Diese Formulierungen sowohl von Brodmann als auch von von Economo und Koskinas verdeutlichen die prekäre Situation in der Übergangszone vom PCS in den IPS. Definitive Aussagen über das zytoarchitektonische



Erscheinungsbild können bedingt durch das unruhige sulcale Muster und dem damit verbundenen vielseitigen histologischen Aussehen anscheinend nicht getroffen werden. In Übereinstimmung zu diesem steht auch die von Gerhardt (1956) beschriebene Legende, die sie eingangs für Ihre Einteilungen verwendete. So erklärt sie:

„... Die Verwandtschaftsbeziehungen der Felder wurden in den Abbildungen wie folgt dargestellt: Doppelpfeile ... und dicke Strichlinien ... kennzeichnen die Grenzen zwischen den Feldergruppen und gegen die nicht zum I par [Isocortex parietalis] gehörigen Strukturen, einfache Pfeile sind Feldgrenzen, Striche und Strichlinien, schließlich Punktlinien bezeichnen den Grad der Selbständigkeit von Unterfeldern bzw. *li ad* [limitroph adaptierten] Gebieten (Gebieten, die an andere Felder stoßen). In Klammern stehende Zahlen geben an, welchem Nachbarfeld der betreffende Abschnitt genähert ist. Gebiete, die durch zwei durch einen Schrägen Strich verbundene Zahlen bezeichnet sind ..., zeigen die Merkmale beider Felder etwa in gleich starkem Ausmaß.“ (Gerhardt 1940; S. 368)

Diese Erklärung stiftet in sich schon eine gewisse Verwirrung beim Leser, da Gerhardt durch die Grenzen, die sie zieht, gleichzeitig eine Aussage über die Ähnlichkeitsverhältnisse zwischen den Arealen macht und damit die Kernproblematik der zytoarchitektonischen Abgrenzung indirekt zum Ausdruck bringt. Es stellt sich nämlich unwillkürlich die Frage danach, wie diese Ähnlichkeit definiert ist und ab welchem Ähnlichkeitsgrad eine Grenze ein eigenständiges Areal bzw. ein Subareal begrenzt. Grenzfindung unterlag demnach der Sichtweise des Untersuchers allein.

So ermöglicht die quantitative Algorithmus-basierende Methode der Grenzfindung, auf der diese Arbeit beruht, eine objektive Validierung von Zellgrenzen, die außerdem herangezogen wurde, um die Reproduzierbarkeit von Arealgrenzen sowie deren Arealcharakteristika zu untersuchen und in Form von statistischen Untersuchungen weiterzuverfolgen.

## 4.2. Verlaufsmuster des IPS

War der IPS meist als makroskopisch-anatomische Trennlinie zwischen dem oberen und unteren Parietallappchen beschrieben worden, so gab es doch häufig beiläufige Angaben über die extrem schwankende Tiefe des Sulcus intraparietalis, seine Variabilität im Verlauf und sulcalen Verästelungen. Um die Lokalisation, Ausdehnung und topographische Variabilität der abgegrenzten Areale hIP1 und hIP2 in der anterioren ventralen Wand des IPS beim Menschen zu verstehen, zeigte es sich daher unumgänglich und als äußerst aufschlussreich, als erstes den sulcalen Verlauf des IPS im Detail zu studieren.

Der *Sulcus intraparietalis*, dessen Verlauf grob als senkrecht zum Verlauf des *Sulcus postcentralis* beschrieben werden kann, zeigte allein schon zahlreiche Variationen in seiner Beziehung zu diesem. Als erstes stellte sich immer die Frage nach einer vermeintlichen Verbindung zwischen den beiden Sulci. Dies konnte nicht allein makroskopisch von den Dorsalansichten der Fotografien entschieden werden. Es war durchaus möglich, dass, obwohl die Oberflächenansicht keine eindeutige Verbindung erkennen ließ, dies anhand der histologischen Schnitte zu rekonstruieren war. Der IPS entsprang unter Umständen einem Seitenast des PCS, eine Art ‚Übergangszone‘ mit diesem bildend, d.h. in dieser Zone waren dann sowohl IPS als auch PCS in der Tiefe koexistent, obwohl oberflächlich, wenn überhaupt, allein ein Sulcus zu sehen war. Der Schnittpunkt beider Sulci war in einigen Fällen weiter ventral oder in anderen Fällen weiter dorsal gelegen. Anders und bis zu einem gewissen Grad weniger komplex ist die Situation beim nicht-menschlichen Primatengehirn, wo wir keinen PCS vorfinden (Paxinos *et al.* 1999). Der IPS beim Menschen kann eine unbestimmte Anzahl von Seitenästen exprimieren, die sich zum Teil erheblich in ihrer Lage, Länge und Tiefe voneinander unterscheiden und die vor allem nicht immer oberflächlich zu vermuten sind. So war der oberflächliche Verlauf des IPS nicht immer identisch mit dem tatsächlichen Verlauf. Erschwerend kam hinzu, dass der IPS aus bis zu drei Segmenten bestand. In diesen Fällen musste geklärt werden, ob der IPS tatsächlich unterbrochen war, oder, ob in der Tiefe nicht doch eine sulcale Verbindung mit den Einzelsegmenten bestand. Auch hierbei variierten Lage, Länge und Verlauf der

einzelnen Segmente, so dass auch nicht immer eindeutig war, welches der Hauptast und ob und welches der Nebenast war. Die Situation war besonders dann problematisch, wenn der Verlauf zweier Segmente partiell parallel zueinander besonders weit ventralwärts oder gleichermaßen dorsalwärts war und infrage gestellt werden musste, ob der IPS denn tatsächlich noch das obere vom unteren Parietalläppchen unterteilte. Die hohe Variabilität des sulcalen Verlaufsmusters zeigte schnell, dass ein ‚typischer Verlauf des IPS‘ nicht existierte, nicht auf der Oberfläche und noch weniger in der Tiefe des Sulcus. Diese komplexen Eigenheiten des individuellen sulcalen Verlaufs erschwerten das Nachverfolgen von Arealgrenzen, welches daher auch ein Grund gewesen sein mag, weshalb historische Kartierungen des Gehirns entweder in einer Simplifizierung des IPS (Brodmann 1909; von Economo und Koskinas 1925) oder einer Überparzellierung derselben Region (Gerhardt 1940) resultieren. Wenn man die methodischen Grenzen dieser Zeit beachtet, so kann man leicht nachvollziehen, dass Veränderungen im laminären Muster oft auch als Folge vom gyralen oder sulcalen Muster und nicht in erster Linie als histologisch bedingt angesehen wurden. Andererseits konnte Untersucherabhängig jedwede Veränderung des zytoarchitektonischen Aufbaus, und sei sie noch so klein, als definitive laminär bedingte Änderung und damit als Ausdruck eines eigenständigen Areals verstanden werden, ohne bzw. gering das sulcale Muster zu beachten.

### **4.3. Topographische Variabilität von hIP1 und hIP2**

Die bei dieser Arbeit angewendete Algorithmus-basierende Methode zum Detektieren von Arealgrenzen ermöglichte eine Abgrenzung zweier Areale hIP1 und hIP2 in allen untersuchten zehn postmortem Gehirnen. Beide Areale wiesen reproduzierbare konsistente histologische Charakteristika auf, sowie reproduzierbare konsistente topographische Eigenschaften zueinander. hIP2 fand sich innerhalb des am meist anterior gelegenen Abschnitts des IPS und dehnte sich auf der lateralen Wand des Sulcus aus. Es reichte allerdings nie über die Gyroskoppe hinaus.

hIP1 war posterior und medial von hIP2 gelegen, allerdings erstreckte auch dieses Areal sich vorwiegend auf der lateralen Wand des IPS. Die stereotaktischen Koordinaten der Schwerpunkte, die durch die Wahrscheinlichkeitskarten ermittelt wurden, zeigten außerdem, dass hIP2 tendenziell auch inferior zu hIP1 zu liegen kam. Dies mag allerdings durch den Verlauf der Sulci erklärt werden, da das anteriore Ende von IPS und damit verbunden der Hauptteil des Areals hIP2 oft im bzw. parallel zum inferioren Teil des PCS gelegen ist.

#### **4.4. Unterschiede zwischen hIP1 und hIP2**

Die histologische Analyse ergab signifikante Unterschiede zwischen den laminären Mustern beider Areale. Diese Unterschiede waren zum einen eine breitere und geringere Zelldichte der Lamina III in hIP1 als in hIP2 und zum zweiten ein höher gelegenes lokales Maximum im GLI-Profil in Höhe von Lamina II in hIP2 als in hIP1. Dies führte zu einer relativen Verschiebung von hIP2 im Gegensatz zu hIP1 in den oberen Laminae verglichen mit den unteren Laminae (vergleiche die zwei Profile, die in Abbildung 9 zu sehen sind; die Fläche unter dem GLI-Profil von hIP2 ist größer in den oberen Laminae als in hIP1). Solch eine Beobachtung zwischen den oberen und unteren Laminae zeigt sich auch in den Z-transformierten Parametern des gemittelten GLI-Wertes und dessen Standardabweichung (Zilles *et al.* 2002; Amunts *et al.* 2003). Geringere GLI-Werte in Lamina III in Kombination mit einer relativ größeren Breite ist ein Indikator für mehr Neuropil in hIP1 als in hIP2, d.h. mehr Raum für Synapsen, Dendriten und Axone. Dies kann im Sinne einer höheren interarealen und transcallosalen Konnektivität in hIP1 als in hIP2 interpretiert werden.

#### 4.5. Funktionelle Polymodalität: Lokalisation und Bedeutung des IPS

Vorangegangene funktionelle Studien führten zur begründeten Annahme, dass intraparietal gelegene Areale, die funktionell beim Makaken beschrieben waren, auch im IPS des Menschen existierten. Besonders bemerkenswert ist die Tatsache, dass die Areale im IPS polymodale Eigenschaften besitzen. Damit reagieren sie selektiv auf eine bestimmte Art von Stimulus, der jedoch nicht modalitätsabhängig ist, d.h. auf verschiedene Weise präsentiert werden kann und immer eine Aktivität dieses Areals hervorruft. Die fMRT-Studie von Grefkes et al. (2002) beinhaltete damals einen polymodalen Bildverarbeitungsstimulus, der eine crossmodale Informationsverarbeitung erforderte, um die Aufgabe korrekt lösen zu können. Das lokale Maximum der Aktivierung zeigte sich im linken IPS bei (-40/-42/36). Unter Berücksichtigung des Studiendesigns und der statistischen Auswertung wurde das Areal als das menschliche Korrelat zum Areal AIP des Makaken identifiziert und als hAIP (human AIP) bezeichnet. Diese Aufgabe wurde in der vorliegenden Studie in modifizierter Form angewandt.

Desweiteren interessierte in der vorliegenden Arbeit der Aspekt der crossmodalen Verarbeitung. Es stellte sich die Frage, ob die Region des anterioren IPS allein bei Formverarbeitungsprozessen aktiviert wird, welche im Experiment nun in Form einer crossmodalen, visuotaktilen, Aufgabe stimuliert wurde, oder ob crossmodales Prozessieren generell – ungeachtet der eigentlichen Aufgabenstellung – zu einer Aktivierung im anterioren IPS führt. Daher wurde in dieser Studie eine weitere visuotaktile Aufgabenstellung hinzugefügt, nämlich die Bewegungsrichtungsverarbeitung. Es sollte untersucht werden, ob trotz des unterschiedlichen Fokus (Bild- vs. Bewegungsverarbeitung) die einzige Gemeinsamkeit der beiden experimentellen Aufgaben - die Crossmodalität - eine gemeinsame Aktivierung im anterioren IPS zur Folge haben würde.

Beide Aufgaben kontrastiert zur low-level baseline zeigten detaillierte Aufgaben-spezifische Aktivierungsmuster, die jeweils einen indirekten Vergleich zwischen beiden Aufgabenstellungen und ihren lokalen Maxima zuließen.

Während sich bei der Formverarbeitung Aktivierungen im *Cerebellum* und teilweise innerhalb des visuellen Kortex fanden, zeigten sich bei der Bewegungsrichtungsverarbeitung bilaterale Aktivierungen in der Region, wo sich das visuelle Farbverarbeitungsareal V4 vermuten lässt (McKeefry und Zeki 1997). Diese Tatsache ließ auf eine stärkere Wahrnehmung der Farben während der Bewegungsrichtungskontrollaufgabe (vs. Low-level-baseline) schließen als bei der Formverarbeitungskontrollaufgabe. Eine mögliche Erklärung für dieses Teilergebnis mag in dem stärkeren Farbkontrast der Bewegungsaufgabe zum Hintergrund (schwarz) liegen, da sich die V4-Aktivierungen im direkten Kontrast  $FVA$  vs.  $FVA_{\text{Kontrolle}}$  nicht mehr detektieren lassen. Trotz der spezifischen Aktivierungsmuster war doch beiden experimentellen Aufgaben gemein, dass sie sehr starke Aktivierungen im anterioren IPS der linken Hemisphäre nachwiesen, wobei die aktivierte Region und ihre lokalen Maxima sehr ähnlich waren und sich nur geringfügig voneinander unterschieden. Weitere Aktivierungen während der Formverarbeitung waren im IPS der rechten Hemisphäre lokalisiert etwas weiter posterior als linksseitig. Generell zeigte die Formverarbeitung eine größere Veränderung im BOLD-Signal als die Bewegungsrichtungsverarbeitung. Hierfür gibt es zwei sich möglicherweise verstärkende Ursachen. Zum einen handelte es sich bei der FVA um eine aktiv-motorische Aufgabe, wohingegen die BRA eine passiv-perzeptive Aufgabe ist. Es ist bekannt, dass in assoziativen Kortizes aktive Aufgaben stärkere BOLD-Signalveränderungen hervorrufen können als passive. Zum Zweiten war die Fehlerrate bei FVA signifikant höher, so dass die Tatsache des höheren Schwierigkeitsgrades von FVA und der damit assoziierten verstärkten Rekrutierung neuraler Prozesse ein verstärktes BOLD-Signal erzeugt haben könnten. Der Vergleich zwischen den experimentellen Aufgabenbereichen mit den entsprechenden Kontrollaufgaben ergab Aktivierungen in nahezu der identischen Region, obwohl die Paradigmen der experimentellen Aufgabenstellungen sich deutlich voneinander unterschieden, nämlich Be-greifen vs. Bewegungsrichtung.

Seitdem die räumliche Aufmerksamkeit insbesondere hinsichtlich der Multimodalität Gegenstand eingehender Untersuchungen ist, sind zahlreiche Unterteilungen des Begriffs ‚Aufmerksamkeit‘ getroffen worden, die die Vielseitigkeit und die feinen Nuancen, die sie enthalten mag, in sich birgt (Nobre

*et al.* 1997; Gitelman *et al.* 1999; Corbetta *et al.* 1993), oder die Modalitätsspezifischen Aktivierungen adressiert (Nobre *et al.* 2000; Corbetta *et al.* 1998; Rizzolatti *et al.* 1987). Weitere Studien resultierten in der Erkenntnis, dass intensive crossmodale Verbindungen bei der normalen räumlichen Aufmerksamkeit existieren (Driver und Spence 1998), die wiederum einen gemeinsamen Kontrollmechanismus für die einzelnen Niveaus bei separater sensorischer Modalität der räumlichen Wahrnehmung aufweisen. Diese zeigt sich zumindest partiell im IPS lokalisiert (Macaluso *et al.* 2000), wohingegen plötzliche Wechsel der Modalität während einzelner Studien mit Aktivierungen im temporo-parietalen Übergang einhergehen.

Die Resultate der gegenwärtigen Studie zeigen, dass während beider experimenteller Aufgabenstellungen, die die visuotaktile Differenzierung von Form und die visuotaktile Differenzierung von Bewegung im Raum erforderten, Aktivierungen in einer ähnlichen Region innerhalb des anterioren IPS zu finden waren. Bei genauer Analyse der Aktivierungsmuster von Formverarbeitung / Bewegungsrichtungsverarbeitung vs. Low-level-baseline mit den lokalen Maxima nach FWE-Korrektur zeigte sich, dass das lokale Maximum der Formverarbeitung anterior und lateral vom lokalen Maximum der Bewegungsrichtungsverarbeitung gelegen war. So scheint die aktivierte Region ein Integrationszentrum polymodaler Informationsprozesse zu sein. Da die Unterschiede der Lokalisation zwischen den Aktivierungen sehr gering sind, ist eine definitive Aussage im Hinblick auf die Lagebeziehung zwischen den beiden lokalen Maxima nicht möglich. Tendenziell kann jedoch festgehalten werden, dass Formverarbeitung eher anterior-lateral und Bewegungsrichtungsverarbeitung eher posterior-medial zu finden sind.

#### **4.6. Homologie zwischen Mensch und Makake?**

Ein Vergleich mit dem Makakenhirn zeigt mehr als eine mögliche Interpretation der histologischen und funktionellen Daten.

Zunächst zu den histologischen Daten: Das Areal VIP beim Makaken wurde in einen medialen (VIPm) und einen lateralen (VIPl) Abschnitt (Lewis und

Van Essen 2000a; Lewis und Van Essen 2000b) eingeteilt. Eine ähnliche histologische Unterteilung von hIP1 (oder hIP2) konnte jedoch nicht vorgenommen werden. Wenigstens zwei Erklärungen sind denkbar: (i) Allein eine der zwei Areale beim Makaken, entweder VIPm oder VIPI, korreliert mit hIP1, wobei das andere Areal zu demjenigen Teil gehört, der noch nicht kartiert wurde. (ii) hIP1 und hIP2 korrespondieren zu VIPm und VIPI. In diesem zweiten Fall wäre hIP2 nicht das histologische Korrelat zu AIP. (iii) Es besteht keinerlei Beziehung zwischen den Arealen AIP und VIP und den Arealen hIP2 und hIP1. Jeder dieser Areale stellt somit ein eigenständiges Areal dar. Weitere Interpretationen und Kombinationen sind natürlich möglich.

Die Frage nach der Homologie ist hinsichtlich der funktionellen Studie nicht auf histologische Daten beschränkt. Da die Formverarbeitungsaufgabe den anterioren IPS aktiviert hat, liegt aufgrund der Datenlage und Lokalisation (Grefkes *et al.* 2002) die Vermutung nahe, dass hAIP währenddessen aktiviert wurde. Allerdings ist eine neu erworbene Erkenntnis dieser Studie, dass hAIP nicht nur beschränkt ist auf die Formverarbeitung, sondern ein Zentrum für generelle crossmodale visuotaktile Prozesse zu sein scheint. Obwohl im Makakenhirn keine weitere Unterteilung von AIP beschrieben wurde, muss dies nicht zwangsweise für hAIP gelten. Ein weiteres Areal, das im anterioren IPS beim Menschen beschrieben wurde, ist das Areal hVIP (Bremmer *et al.* 2001). Auch Bremmer hatte sich in seiner Studie den Aspekt der Polymodalität zu Nutzen gemacht und durch verschiedene sensomotorische Modalitäten Bewegung im Raum simuliert. Allerdings waren seine Stimuli unimodalen Ursprungs gewesen, so dass er durch eine ‚Conjunction‘-Analyse eine Aktivierung im anterioren IPS lokalisieren konnte, die er als hVIP interpretierte. Da auch in der gegenwärtigen Studie als zweiter crossmodaler Stimulus der Fokus auf der Bewegungsrichtung lag, kann nicht ausgeschlossen werden, dass die lokalen Maxima von FVA / BRA vs. Low-level-baseline auch dahingehend interpretiert werden können, dass während der Bewegungsrichtungsaufgabe auch hVIP aktiviert wurde. In diesem Fall können die lokalen Maxima einen Hinweis auf die gegenseitige Lagebeziehung von hAIP und hVIP geben und Grund zur Annahme geben, dass diese zwischen den Spezies erhalten bleibt, da hAIP dann anterior und lateral von hVIP gelegen ist.



Weitere Daten, die berücksichtigt werden sollten, zeigen, dass es zusätzlich zu visuo-motorischen und visuo-räumlichen Funktionen des IPS Studien beim Menschen gibt, die belegen, dass der IPS weitere Aktivierungen äußert als beim Makaken beschrieben, wie z.B. bei der Verarbeitung von numerischen Prozessen (Pinel *et al.* 1999; Pinel *et al.* 2001; Eger *et al.* 2002; Simon *et al.* 2002; Dehaene *et al.* 2003; Nieder 2004). Ferner zeigen funktionelle Studien Aktivierungen innerhalb des IPS bei Paradigmen, die auf das räumliche Arbeitsgedächtnis sowie das Objekt-Verarbeitungs-Gedächtnis zielen bzw. dieses untersuchen (Belger *et al.* 1998). All diese Verarbeitungsprozesse werden mehr oder minder auch mit kortikalen Arealen innerhalb des *Sulcus intraparietalis* in Verbindung gebracht, womit eine abweichende Organisation des IPS beim Menschen im Vergleich zum Makaken denkbar und sogar sehr wahrscheinlich wird (Grefkes und Fink, 2005).

Die besondere Problematik der Vergleichsmöglichkeit in dieser Region - auch innerhalb der beim Menschen erhobenen Daten - wird in den Wahrscheinlichkeitskarten verdeutlicht, nämlich die hohe Variabilität in Lokalisation und Ausdehnung der beiden Areale hIP1 und hIP2 im Referenzraum. Obwohl die Wahrscheinlichkeitskarten in erster Linie der Interpretation von Variabilität histologisch abgegrenzter Areale dienen, so reflektieren sie doch auch die Variabilität der sulcalen Struktur des IPS wie auch die der methodischen Aspekte vom nicht-linearen Registrierungsalgorithmus. Dieser entscheidende Punkt trifft nicht nur auf die zytoarchitektonische Studie zu, sondern auch auf funktionelle Bildgebungsstudien. Denn so zahlreich und vielseitig die intraparietalen Areale auch sein mögen, die zytoarchitektonische Arealabgrenzung hat auch gezeigt, wie gering die Volumina der einzelnen Areale sind – Faktoren, die alle die Komplexität erhöhen und den intermethodischen und interspezies Vergleich erschweren.

## 4.7. Ungeklärte Fragen: Der Ausblick

Um die aktuellen Daten und Resultate dieser Arbeit bzgl. der anterioren ventralen Wand des IPS beim Menschen adäquat auswerten zu können, wurden insbesondere drei Literaturquellen berücksichtigt: 1.) Historische zytoarchitektonische Abgrenzungen des IPS beim Menschen; 2.) Abgrenzungen und Einteilungen, die bereits beim Makaken beschrieben wurden und 3.) funktionelle Bildgebungsstudien (fMRT, PET), die bereits funktionell äquivalente Areale im IPS beim Menschen identifiziert hatten. So wertvoll die genannten Quellen auch waren, waren sie aufgrund ihrer verschiedenen methodischen Ansätze nicht geeignet, einen direkten Vergleich anzustellen. Rein formal ergeben sich Schwierigkeiten, wie z.B. der unterschiedliche sulcale Aufbau beim Makaken und beim Menschen, sowie die ungelösten Homologien zwischen kortikalen Arealen der verschiedenen Spezies. Auch die funktionellen Daten allein stellten insofern ein Problem dar, als dass die Interpretation der Aktivierungen zum größten Teil auf den stereotaktischen Koordinaten und die makroskopische Einteilung des Gehirns beruhten, nicht aber auf mikroskopisch histologisch definierten Arealen. So hätten die Lokalisation von hIP1 und hIP2 auf der lateralen Wand des anterioren IPS, ihre gegenseitige Lagebeziehung, wie auch ihre stereotaktische Lokalisation Grund zur Annahme gegeben, eine mögliche Interpretation beider Areale als histologische Korrelate zu VIP und AIP auf funktioneller Ebene zuzulassen. Die Schwierigkeit, die sich bei einer solchen Interpretation jedoch immer wieder stellt, ist die Tatsache, dass zum jetzigen Zeitpunkt noch keine Aussage über histologisch abgegrenzte Areale hinsichtlich ihrer funktionellen Korrelate, sowie über histologisch abgegrenzte Areale oder funktionell aktivierte Areale im Menschen und ihre Korrelate im Makaken gemacht werden kann. Die Lösung dieses Problems ist zu einem Großteil von der noch ungeklärten Homologie zwischen Mensch und Makake abhängig, die überhaupt erst dann auch nur ansatzweise geklärt werden kann, wenn der IPS des Menschen insgesamt kartiert würde. Wenn der gesamte IPS im Menschen zytoarchitektonisch entschlüsselt wäre, könnte man schon eine definitive Aussage über die Anzahl histologischer intraparietaler Areale machen.

Vergleiche mit der Situation im Makaken wären dann deutlich solider. Ebenso würde dies eine fundierte Vergleichbarkeit mit funktionellen Daten ermöglichen. Doch ist die Interpretation funktioneller Aktivierungen im Hinblick auf ihre histologischen Korrelate auch deutlich von der weiteren technischen Optimierung funktioneller Bildgebungsverfahren abhängig. Dies ist umso mehr der Fall, je kleiner die Aktivierung und je kleiner das zu vergleichende histologische Areal sind.

Diese Arbeit hat auf zytoarchitektonischer und funktioneller Ebene Ansätze gefunden, den Aufbau des anterioren IPS näher zu durchleuchten und den Grund für seine enorme Variabilität zu entschlüsseln. Als weitere Zielsetzungen spielen die vollständige Kartierung und die weitere Untersuchung funktioneller Eigenschaften des IPS eine führende Rolle, nicht zuletzt, um die Daten verschiedener methodischer Ansätze in einer kongruenten Form des Mappings zu vervollständigen und nicht zuletzt, um den hier abgegrenzten/aktivierten Arealen eine Zuordnung zu ermöglichen.

## 5. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Kartierung des anterioren Abschnitts des Sulcus intraparietalis (IPS). Es werden hierzu zwei verschiedene Ansätze verfolgt, so dass die Arbeit aus zwei Experimenten besteht.

Im ersten Experiment werden zehn postmortem Gehirne hinsichtlich ihrer Histologie untersucht. Es wird ein Untersucher-unabhängiges, Algorithmus-basierendes Verfahren angewandt, das der Identifizierung von Zellgrenzen dient. Mit Hilfe dieser Methode können zwei Areale, das humane intraparietale Areal 1 (hIP1) und das humane intraparietale Areal 2 (hIP2), im anterioren vorwiegend lateralen IPS abgegrenzt werden, welche sich in allen zehn postmortem Gehirnen mit den ihnen eigenen Zellbild-Charakteristika (relative Packungsdichte der einzelnen Laminae) reproduzieren lassen. Die individuellen Gehirne werden anschließend mit den eingezeichneten Arealen hIP1 und hIP2 an das Standardreferenzgehirn angepasst, mit der sich anschließenden Erstellung von Wahrscheinlichkeitskarten für jedes Areal. Es zeigt sich, dass hIP1 und hIP2 relativ kleine Kortexareale sind, die über eine auffällige Variabilität verfügen. Diese Tatsache ist nicht zuletzt durch den variablen Verlauf des Sulcus intraparietalis selbst begründet, den enormen Varianten seines sulcalen Musters, den abgehenden Ästen, den sulcalen Verbindungen und der Unterteilung in Einzelsegmente.

Das zweite Experiment stellt eine funktionelle MRT-Studie (fMRT) dar, die die funktionellen Eigenschaften des anterioren IPS weitergehend untersuchen soll. So knüpft das Experiment teilweise an eine bestehende Studie an, welche das menschliche Äquivalent (hAIP) zum Makakenareal AIP aktivierte. Da in dieser genannten Studie von hAIP, welches für das Erfassen eines Objektes und dessen Form spezifisch ist, ein crossmodaler, hier visuotaktiler, Informationstransfer ein entscheidender Faktor zur Aktivierung von hAIP war, interessiert nun in der gegenwärtigen Studie die Eigenschaft der Crossmodalität und die nähere Untersuchung von dieser. Es stellt sich die Frage, ob die crossmodale Eigenschaft von hAIP allein auf die Formerfassung beschränkt ist, oder ob es im erweiterten Sinne ein generelles Integrationszentrum crossmodaler Arbeitsvorgänge ist. Hierzu wurden 15 männliche Probanden für die fMRT-Studie rekrutiert. Ihre Hauptaufgabe bestand in der Durchführung zweier crossmodaler Aufgaben, die bis auf die visuotaktile Crossmodalität wenig gemein hatten. Das Resultat der aktuellen Studie bestätigt die letztgenannte Vermutung, nämlich, dass während beider experimentellen Aufgabenstellungen eine ähnliche Region im anterioren IPS aktiviert wird. Damit ergibt sich für hAIP eine erweiterte Aussage über sein Aktivitätsspektrum. Denn das anterior gelegene Areal hAIP ist somit nicht nur beschränkt auf Formverarbeitung, sondern spielt eine erheblich größere Rolle bei jeglicher Art von polymodalem Informationsaustausch. Ob und inwieweit die zytoarchitektonisch abgegrenzten Areale hIP1 und hIP2 als histologische Korrelate zu dem funktionell aktivierten Areal gewertet und interpretiert werden können, soll Gegenstand künftiger Untersuchungen sein.

In dieser Arbeit wird gezeigt, dass der anteriore Sulcus intraparietalis eine komplexere Region in anatomischer sowie funktioneller Hinsicht darstellt, als bisher bekannt.

## 6. Literaturverzeichnis

Amunts K, Schleicher A, Bürgel U, Mohlberg H, Uylings HB, Zilles K. Broca's region revisited: cytoarchitecture and intersubject variability. *J.Comp.Neurol.* 1999; 412: 319-341.

Amunts K, Schleicher A, Ditterich A, Zilles K. Broca's region: cytoarchitectonic asymmetry and developmental changes. *J.Comp Neurol.* 2003; 465: 72-89 [erratum in *J Comp Neurol* 467: 270].

Amunts K, Weiss PH, Mohlberg H *et al.* Analysis of neural mechanisms underlying verbal fluency in cytoarchitectonically defined stereotaxic space-The roles of Brodmann areas 44 and 45. *NeuroImage* 2004; 22: 42-56.

Andersen RA, Brotchie PR, Mazzoni P. Evidence for the lateral intraparietal area as the parietal eye field. *Curr.Opin.Neurobiol.* 1992; 2: 840-846.

Andersen RA, Snyder LH, Bradley DC, Xing J. Multimodal representation of space in the posterior parietal cortex and its use in planning movements. *Annu.Rev.Neurosci* 1997; 20: 303-330.

Ashburner J, Friston KJ. High-dimensional image warping. In: Frackowiak RS, Friston KJ, Frith CD *et al*, editors. *Human Brain Function.* Academic Press, 2003.

Baillarger JGF. *Mém.Acad.Roy.Méd.Paris* 1840; 8: 149-183.

Baillarger JGF. *Bull.Acad.méd.,Paris* 1845a; 10: 558.

Baillarger JGF. *Gaz.hôp.* 1845b; 18: 179.

Barash S, Bracewell RM, Fogassi L, Gnadt JW, Andersen RA. Saccade-related activity in the lateral intraparietal area. I. Temporal properties; comparison with area 7a. *J.Neurophysiol.* 1991a; 66: 1095-1108.

Barash S, Bracewell RM, Fogassi L, Gnadt JW, Andersen RA. Saccade-related activity in the lateral intraparietal area. II. Spatial properties. *J.Neurophysiol.* 1991b; 66: 1109-1124.

Belger A, Puce A, Krystal JH, Gore JC, Goldman-Rakic P, McCarthy G. Dissociation of mnemonic and perceptual processes during spatial and nonspatial working memory using fMRI. *Hum.Brain Mapp.* 1998; 6: 14-32.

Binkofski F, Dohle C, Posse S, Stephan KM, Heffer H, Seitz RJ, Freund HJ. Human anterior intraparietal area subserves prehension: a combined lesion and functional MRI activation study. *Neurology* 1998; 50: 1253-1259.

Blum. *Zschr.wissensch.Mikr.* 1893; 10: 314-315.

Bremmer F., Duhamel J R, Ben Hamed S. *Soc.Neurosci.Abstr.* 21(282).1995. Ref Type: Abstract.

Bremmer F, Pouget A, Hoffmann KP. Eye position encoding in the macaque posterior parietal cortex. *Eur.J.Neurosci.* 1998; 10: 153-160.

Bremmer F, Schlack A, Shah NJ, Zafiris O, Kubischik M, Hoffmann K, Zilles K, Fink GR. Polymodal motion processing in posterior parietal and premotor cortex: a human fMRI study strongly implies equivalencies between humans and monkeys. *Neuron* 2001; 29: 287-296.

Bremmer F, Klam F, Duhamel JR, Ben Hamed S, Graf W. Visual-vestibular interactive responses in the macaque ventral intraparietal area (VIP). *Eur.J.Neurosci.* 2002; 16: 1569-1586.

Brodman K. *Vergleichende Lokalisationslehre der Großhirnrinde.* Leipzig: Barth, 1909.

Buxhoeveden D, Lefkowitz W, Loats P, Armstrong E. The linear organization of cell columns in human and nonhuman anthropoid Tpt cortex. *Anat.Embryol.(Berl)* 1996; 194: 23-36.

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

Cavada C. The visual parietal areas in the macaque monkey: current structural knowledge and ignorance. *NeuroImage* 2001; 14: S21-S26.

Chaminade T, Decety J. Leader or follower? Involvement of the inferior parietal lobule in agency. *Neuroreport* 2002; 13: 1975-1978.

Choi HJ, Zilles K, Mohlberg H, Schleicher A, Fink GR, Armstrong E, Amunts K. Cytoarchitectonic identification and probabilistic mapping of two distinct areas within the anterior ventral bank of the human intraparietal sulcus. *J.Comp.Neurol.* 2006; 495: 53-69.

Cohen YE, Andersen RA. A common reference frame for movement plans in the posterior parietal cortex. *Nat.Rev.Neurosci.* 2002; 3: 553-562.

Cohen YE, Cohen IS, Gifford GW, III. Modulation of LIP activity by predictive auditory and visual cues. *Cereb.Cortex* 2004; 14: 1287-1301.

Colby CL, Duhamel JR, Goldberg ME. The analysis of visual space by the lateral intraparietal area of the monkey: the role of extraretinal signals. *Prog.Brain Res.* 1993; 95:307-16.: 307-316.

Colby CL, Goldberg ME. Space and attention in parietal cortex. *Annu.Rev.Neurosci* 1999; 22: 319-349.

Collins DL, Neelin P, Peters TM, Evans AC. Automatic 3D intersubject registration of MR volumetric data in standardized Talairach space. *J.Comput.Assist.Tomogr.* 1994; 18: 192-205.

Connolly CJ. External morphology of the primate brain. External morphology of the primate brain. Springfield: Thomas, 1950: 204-22.

Corbetta M, Miezin FM, Shulman GL, Petersen SE. A PET study of visuospatial attention. *J.Neurosci.* 1993; 13: 1202-1226.

Corbetta M, Akbudak E, Conturo TE *et al.* A common network of functional areas for attention and eye movements. *Neuron* 1998; 21: 761-773.

Coull JT, Frith CD. Differential activation of right superior parietal cortex and intraparietal sulcus by spatial and nonspatial attention. *Neuroimage.* 1998; 8: 176-187.

Cunningham DJ. Contribution to the surface anatomy of the cerebral hemispheres. Dublin: Royal Irish Academy, 1882.

de Jong BM, van der Graaf FH, Paans AM. Brain activation related to the representations of external space and body scheme in visuomotor control. *Neuroimage.* 2001; 14: 1128-1135.

Dehaene S, Piazza M, Pinel P, Cohen L. Three parietal circuits for number processing. *Cogn Neuropsychology* 2003; 20: 487-506.

Dixon WJ, Brown MB, Engelman L, Hill MA, Jennrich RI. BMDP: Statistical Software Manual. Berkely: Univ. of California Press, 1988.

Driver J, Spence C. Attention and the crossmodal construction of space. *Trends Cogn Sci.* 1998; 2: 254-262.

Duhamel JR, Colby CL, Goldberg ME. Ventral intraparietal area of the macaque: congruent visual and somatic response properties. *J.Neurophysiol.* 1998; 79: 126-136.

Duprat-Duverger. Oeuvres de Vicq d'Azyr. Paris: 1805.

Duvernoy HM and Vannson JL. The human brain - surface, three dimensional sectional anatomy with MRI, and blood supply. Wien: Springer, 1999.

Ebeling U, Steinmetz H. Anatomy of the parietal lobe: mapping the individual pattern. *Acta Neurochir.(Wien)* 1995; 136: 8-11.

Eger E, Sterzer P, Russ MO, Giraldo AL, Kleinschmidt A. A supramodal number representation in human intraparietal cortex. *Neuron* 2002; 37: 719-725.

Eskandar EN, Assad JA. Dissociation of visual, motor and predictive signals in parietal cortex during visual guidance. *Nat.Neurosci.* 1999; 2: 88-93.

Eskandar EN, Assad JA. Distinct nature of directional signals among parietal cortical areas during visual guidance. *J.Neurophysiol.* 2002; 88: 1777-1790.

Evans AC, Marrett S, Neelin P *et al.* Anatomical mapping of functional activation in stereotactic coordinate space. *NeuroImage* 1992; 1: 43-53.

Evans AC, Collins DL, Mills SR, Brown ED, Kelly RL, Peters TM. 3D statistical neuroanatomical models from 305 MRI volumes. IEEE conference record. Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference 1993; New York NY. USA.: 1813-1817.

Faillenot I, Decety J, Jeannerod M. Human brain activity related to the perception of spatial features of objects. *NeuroImage* 1999; 10: 114-124.

Faillenot I, Sunaert S, Van Hecke P, Orban GA. Orientation discrimination of objects and gratings compared: an fMRI study. *Eur.J.Neurosci.* 2001; 13: 585-596.

Flechsig P. Anatomie des menschlichen Gehirns und rückenmarks auf myelogenetischer Grundlage. Leipzig: Thieme, 1920.

Gallese V, Murata A, Kaseda M, Niki N, Sakata H. Deficit of hand preshaping after muscimol injection in monkey parietal cortex. *Neuroreport* 1994; 5: 1525-1529.

Gerhardt E. Die Cytoarchitektonik des Isocortex parietalis beim Menschen. *J.Psychol.Neurol.* 1940; 49: 367-419.

Gitelman DR, Nobre AC, Parrish TB, LaBar KS, Kim YH, Meyer JR, Mesulam M. A large-scale distributed network for covert spatial attention: Further anatomical delineation based on stringent behavioural and cognitive controls. *Brain* 1999; 122: 1093-1106.

Gnadt JW, Andersen RA. Memory related motor planning activity in posterior parietal cortex of macaque. *Exp.Brain Res.* 1988; 70: 216-220.

Grefkes C, Geyer S, Schormann T, Roland PE, Zilles K. Human somatosensory area 2: observer-independent cytoarchitectonic mapping, interindividual variability, and population map. *NeuroImage* 2001; 14: 617-631.

Grefkes C, Weiss PH, Zilles K, Fink GR. Crossmodal processing of object features in human anterior intraparietal cortex: an fMRI study implies equivalencies between humans and monkeys. *Neuron* 2002; 35: 173-184.

Grefkes C, Ritzl A, Zilles K, Fink GR. Human medial intraparietal cortex subserves visuomotor coordinate transformation. *Neuroimage.* 2004; 23: 1494-1506.

Grefkes C, Fink G. Functional organization of the intraparietal sulcus in humans and monkeys. *J.Anat.* 2005; 207: 3-17.

Harris IM, Egan GF, Sonkkila C, Tochon-Danguy HJ, Paxinos G, Watson JD. Selective right parietal lobe activation during mental rotation: a parametric PET study. *Brain* 2000; 123: 65-73.

Haug H. Brain sizes, surfaces, and neuronal sizes of the cortex cerebri: a stereological investigation of man and his variability and a comparison with



some mammals (primates, whales, marsupials, insectivores, and one elephant). *Am.J.Anat.* 1987; 180: 126-142.

Heide W, Binkofski F, Seitz RJ, Posse S, Nitschke MF, Freund HJ, Kompf D. Activation of frontoparietal cortices during memorized triple-step sequences of saccadic eye movements: an fMRI study. *Eur.J.Neurosci.* 2001; 13: 1177-1189.

Holmes CJ, Hoge R, Collins L, Woods R, Toga A, Evans AC. Enhancement of MR Images using registration for signal Averaging. *J.Comput.Assist.Tomogr.* 1998; 22: 324-333.

Hyvarinen J, Poranen A. Function of the parietal associative area 7 as revealed from cellular discharges in alert monkeys. *Brain* 1974; 97: 673-692.

Jäncke L, Kleinschmidt A, Mirzazade S, Shah NJ, Freund HJ. The role of the inferior parietal cortex in linking the tactile perception and manual construction of object shapes. *Cereb.Cortex* 2001; 11: 114-121.

Johnson PB, Ferraina S, Bianchi L, Caminiti R. Cortical networks for visual reaching: physiological and anatomical organization of frontal and parietal lobe arm regions. *Cereb.Cortex* 1996; 6: 102-119.

Klebs E. *Arch.micr.Anat.* 1869; 5: 164-166.

Koyama M, Hasegawa I, Osada T, Adachi Y, Nakahara K, Miyashita Y. Functional magnetic resonance imaging of macaque monkeys performing visually guided saccade tasks: comparison of cortical eye fields with humans. *Neuron* 2004; 41: 795-807.

Lewis JW, Van Essen DC. Corticocortical connections of visual, sensorimotor, and multimodal processing areas in the parietal lobe of the macaque monkey. *J.Comp Neurol.* 2000a; 428: 112-137.

Lewis JW, Van Essen DC. Mapping of architectonic subdivisions in the macaque monkey, with emphasis on parieto-occipital cortex. *J.Comp Neurol.* 2000b; 428: 79-111.

Macaluso E, Frith C, Driver J. Selective spatial attention in vision and touch: unimodal and multimodal mechanisms revealed by PET. *J.Neurophysiol.* 2000; 83: 3062-3075.

Mahalanobis PC, Majumda DN, Rao CR. Anthropometric survey of the united provinces. A statistical study. *Sankhya* 1949; 9: 89-324.

Matelli M, Luppino G. Parietofrontal circuits for action and space perception in the macaque monkey. *NeuroImage* 2001; 14: S27-S32. Review.

Maunsell JH, Van Essen DC. The connections of the middle temporal visual area (MT) and their relationship to a cortical hierarchy in the macaque monkey. *J.Neurosci.* 1983; 3: 2563-2586.

Mazzoni P, Bracewell RM, Barash S, Andersen RA. Motor intention activity in the macaque's lateral intraparietal area. I. Dissociation of motor plan from sensory memory. *J.Neurophysiol.* 1996; 76: 1439-1456.

McKeefry DJ, Zeki S. The position and topography of the human colour centre as revealed by functional magnetic resonance imaging. *Brain* 1997; 120: 2229-2242.

Merker B. Silver staining of cell bodies by means of physical development. *J.Neurosci.Methods* 1983; 9: 235-241.

Meynert T. Der Bau der Grosshirnrinde und seine örtlichen Verschiedenheiten, nebst einem pathologische-anatomischen Corollarium. Leipzig: Engelmann, 1868.

Mohlberg, H., Lerch, J., Amunts, K., Evans, A. C., Zilles, K. Probabilistic cytoarchitectonic maps transformed into MNI space. Abstract presented at 9th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain 2003, Available on CD-Rom. 2003. Ref Type: Abstract.

Mountcastle VB, Lynch JC, Georgopoulos AP, Sakata H, Acuna C. Posterior parietal association cortex of the monkey: command functions for operations in extrapersonal space. *J.Neurophysiol.* 1975; 38: 871-908.

Murata A, Gallese V, Kaseda M, Sakata H. Parietal neurons related to memory-guided hand manipulation. *J.Neurophysiol.* 1996; 75: 2180-2186.

Murata A, Gallese V, Luppino G, Kaseda M, Sakata H. Selectivity for the shape, size, and orientation of objects for grasping in neurons of monkey parietal area AIP. *J.Neurophysiol.* 2000; 83: 2580-2601.

Nieder A. The number domain - can we count on parietal cortex? *Neuron* 2004; 44: 407-409.

Nobre AC, Sebestyen GN, Gitelman DR, Mesulam MM, Frackowiak RS, Frith CD. Functional localization of the system for visuospatial attention using positron emission tomography. *Brain* 1997; 120: 515-533.

Nobre AC, Gitelman DR, Dias EC, Mesulam MM. Covert visual spatial orienting and saccades: Overlapping neural systems. *NeuroImage* 2000; 11: 210-216.

Ono M, Kubik S, Abernathy CD. Atlas of the cerebral sulci. Stuttgart: Thieme, 1990.

Paxinos G, Huang Y, Toga A. The Rhesus Monkey Brain in Stereotaxic Coordinates. Academic Press, 1999.

Pearson K. Method of moments and method of maximum likelihood. *Biometrika* 1936; 28: 34-59.

Petrides M, Pandya DN. Comparative architectonic analysis of the human and the macaque frontal cortex. In: Boller F, Grafman J, editors. Handbook of neuropsychology. New York: Elsevier, 1994: 17-58.

Petrides M, Cadoret G, Mackey S. Orofacial somatomotor responses in the macaque monkey homologue of Broca's area. *Nature* 2005; 435: 1235-1238.

Pinel P, Dehaene S, Riviere D, LeBihan D. Modulation of parietal activation by semantic distance in a number comparison task. *NeuroImage* 2001; 14: 1013-1026.

Pinel P, Le Clec'H., Van de Moortele PF, Naccache L, Le Bihan D, Dehaene S. Event-related fMRI analysis of the cerebral circuit for number comparison. *Neuroreport* 1999; 10: 1473-1479.

Retzius G. *Das Menschenhirn* Vol. I. Stockholm: Norstedt and Soener, 1896.

Rizzolatti G, Riggio L, Dascola I., Umiltà C. Reorienting attention across the horizontal and vertical meridians: Evidence in favor of a premotor theory of attention. *Neuropsychologia* 1987; 25: 40.

Roland PE, Zilles K. Brain atlases--a new research tool. *Trends Neurosci.* 1994; 17: 458-467.

Rolando L. *Della struttura degli emisferi cerebrali*. Torino: Mem.R.Accad.Sci., 1831.

Sakata H, Taira M, Murata A, Mine S. Neural mechanisms of visual guidance of hand action in the parietal cortex of the monkey. *Cereb.Cortex* 1995; 5: 429-438.

Sakata H, Taira M, Kusunoki M, Murata A, Tanaka Y, Tsutsui K. Neural coding of 3D features of objects for hand action in the parietal cortex of the monkey. *Philos.Trans.R.Soc.Lond B Biol.Sci.* 1998; 353: 1363-1373.

Schlack A, Hoffmann KP, Bremmer F. Interaction of linear vestibular and visual stimulation in the macaque ventral intraparietal area (VIP). *Eur.J.Neurosci.* 2002; 16: 1877-1886.

Schlack A, Hoffmann KP, Bremmer F. Selectivity of macaque ventral intraparietal area (area VIP) for smooth pursuit eye movements. *J.Physiol* 2003; 551: 551-561.

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

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

Semendeferi K, Amunts K, Armstrong E., Schleicher A, Zilles K, Van Hoesen GW. Prefrontal cortex in humans and apes: a comparative study of area 10. *Am.J.Phys.Anthropol.* 2001; 114: 224-241.

Sherwood CC, Holloway RL, Erwin JM, Schleicher A, Zilles K, Hof PR. Cortical orofacial motor representation in old world monkeys, great apes, and humans. I. Quantitative analysis of cytoarchitecture. *Brain Behav.Evol.* 2004; 63: 61-81.

Shikata E, Tanaka Y, Nakamura H, Taira M, Sakata H. Selectivity of the parietal visual neurons in 3D orientation of surface of stereoscopic stimuli. *Neuroreport* 1996; 7: 2389-2394.

Simon O, Mangin JF, Cohen L, Le Bihan D, Dehaene S. Topographical layout of hand, eye, calculation and language-related areas in the parietal lobe. *Neuron* 2002; 33: 475-487.

Smith E. *Anat.Physiol.* 1907; 41: 237-254.

Stilling B. *Untersuchungen über die Functionen des Rückenmarks und der Nerven.* Leipzig: Wigand, 1842.

Taira M, Mine S, Georgopoulos AP, Murata A, Sakata H. Parietal cortex neurons of the monkey related to the visual guidance of hand movement. *Exp.Brain.Res.* 1990; 83: 29-36.

Taira M, Kawashima R, Inoue K, Fukuda H. A PET study of axis orientation discrimination. *Neuroreport* 1998; 9: 283-288.

Taira M, Tsutsui KI, Jiang M, Yara K, Sakata H. Parietal neurons represent surface orientation from the gradient of binocular disparity. *J.Neurophysiol.* 2000; 83: 3140-3146.

Talairach J and Tournoux P. *Coplanar stereotaxic atlas of the human brain.* Stuttgart: Thieme, 1988.

Tsutsui K, Jiang M, Sakata H, Taira M. Short-term memory and perceptual decision for three-dimensional visual features in the caudal intraparietal sulcus (Area CIP). *J.Neurosci.* 2003; 23: 5486-5495.

Ungerleider LG, Desimone R. Cortical connections of visual area MT in the macaque. *J.Comp.Neurol.* 1986; 248: 190-222.

Uylings HBM, Eden GCv, Hofman MA. Morphometry of size/volume variables and comparison of their bivariate relations in the nervous system under different conditions. *J.Neurosci.Methods* 1986; 18: 19-37.

Vanduffel W, Fize D, Peuskens H, Denys K, Sunaert S, Todd JT, Orban GA. Extracting 3D from motion: Differences in human and monkey intraparietal cortex. *Science* 2002; 298: 413-415.

von Economo K, Koskinas G. *Die Cytoarchitektonik der Hirnrinde des erwachsenen Menschen.* Wien: Springer, 1925.

Watson JD, Myers R, Frackowiak RS, Hajnal JV, Woods RP, Mazziotta JC, Shipp S, Zeki S. *Cereb. Cortex* 1993; 3: 79-94.

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

Zeki S, Watson JD, Lueck CJ, Friston KJ, Frackowiak RS. A direct demonstration of functional specialization in human visual cortex. *J Neurosci.* 1991, 11: 641-649.

Zilles K, Armstrong E, Schlaug G, Schleicher A. Quantitative cytoarchitectonics of the posterior cingulate cortex in primates. *J.Comp.Neurol.* 1986; 253: 514-524.

Zilles K und Palomero-Gallagher N. Cyto-,myelo-, and receptor architectonics of the human parietal cortex. *NeuroImage* 14, 2001:S8-S20.

Zilles K, Schleicher A, Palomero-Gallagher N, Amunts K. Quantitative analysis of cyto- and receptor architecture of the human brain. In: *Brain Mapping: The Methods.* Toga AW, Mazziotta JC, Ed. Academic Press, 2002: 573-602.

Zilles K. Architecture of the human cerebral cortex: Regional and laminar organization. In: *The Human Nervous System.* Paxinos G, Mai J, Ed. Amsterdam: Elsevier Academic Press, 2004: 997-1055.

## 7. Lebenslauf

### Angaben zur Person

Name	Choi, Hi-Jae
Geburtsdatum	29.07.1979
Geburtsort	Seoul (Südkorea)

### Hochschulstudium

10/1999 – 11/2006	Studium der Medizin, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Seit Frühjahr 2001	Beginn der Dissertation am C. und O. Vogt-Institut für Hirnforschung
Juni 2002	Postervorstellung der Ergebnisse: HBM [Human Brain Mapping] Sendai/ Japan
Juni 2005	HBM Toronto / Kanada

### Schulbildung

1999	Abitur am St. Ursula-Gymnasium, Düsseldorf
------	--