

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

Zytoarchitektonische Charakterisierung  
und funktionelle Dekodierung  
des lateralen orbitofrontalen Kortex  
im humanen Gehirn

Dissertation

Zur Erlangung des Doktorgrades „Doctor rerum medicarum“  
(Dr. rer. med.)  
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von  
Magdalena Lucyna Wojtasik  
2020

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

gez.:

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

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

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

Gewidmet ist die vorliegende Dissertation meinen Eltern Christine M. Wojtasik (geb. Sowa) & Bogusław M. Wojtasik sowie Sergej N. Weber

**Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:**

Wojtasik, M., Bludau, S., Eickhoff, S. B., Mohlberg, H., Gerboga, F., Caspers, S., & Amunts, K. (2020). Cytoarchitectonic Characterization and Functional Decoding of Four New Areas in the Human Lateral Orbitofrontal Cortex. *Frontiers in Neuroanatomy*, 14(February), 1–18. <https://doi.org/10.3389/fnana.2020.00002>

## Zusammenfassung

Das Brodmann Areal 47 im lateralen orbitofrontalen Kortex zeigte bisher in zahlreichen Studien große makro- und mikroanatomische, sowie funktionelle Unterschiede. Einigkeit über eine mögliche interindividuelle Variabilität der Areale war bisher nicht gegeben, da Untersuchungen an einem bis wenigen Gehirnen keine Reproduzierbarkeit der Anzahl, des Volumens und der topographischen Lokalisation der Areale gewährleisten konnten. Eine kombinierte strukturelle und funktionelle Untersuchung der Areale des lateralen orbitofrontalen Kortex würde einen ersten Einblick in Interaktionen dieser Hirnregion mit anderen kortikalen und subkortikalen Strukturen als auch ihre interindividuelle Variabilität geben.

Mit einem betrachterunabhängigen, statistisch reproduzierbaren und computergestützten Ansatz können die Zytoarchitektur von kortikalen Arealen und ihre Grenzen zu Nachbararealen ermittelt werden. Die hierarchische Clusteranalyse gibt Aufschluss über mögliche strukturelle Gemeinsamkeiten innerhalb der Areale des lateralen orbitofrontalen Kortex und ihrer direkten Nachbarareale. Mittels affiner, nicht-linear elastischer Transformationen in einem Multiskalierungsverfahren an das anatomische Referenzgehirn des *Montreal Neurological Institute* Colin27 lässt sich die interindividuelle Variabilität der anatomischen Lokalisation und des Volumens der Areale berechnen und darstellen. Die dreidimensionalen Wahrscheinlichkeitskarten ermöglichen anhand ihrer ermittelten Schwerpunktkoordinaten einen Vergleich der zytoarchitektonisch identifizierten Areale mit funktionellen Bildgebungsstudien mittels der *BrainMap* Datenbank. Mit Hilfe der Meta-Analytischen Konnektivitätsmodellierung können Koaktivierungen der einzelnen Areale durch ihre funktionellen Konnektivitäten zu kortikalen als auch subkortikalen Hirnregionen ermittelt werden.

Vier neue Areale wurden im lateralen orbitofrontalen Kortex auf Grund ihrer zytoarchitektonischen Unterschieden identifiziert. Das Areal Fo4 wurde im Gyrus orbitalis anterior, Fo5 im vordersten Teil des Gyrus frontalis inferior, Fo6 im Gyrus orbitalis lateralis und Fo7 im Sulcus orbitalis lateralis lokalisiert. Strukturelle Gemeinsamkeiten zeigten sich aufgrund der Zellverteilung und -dichte einzelner kortikaler Schichten zwischen den Arealen Fo4 und Fo6 sowie Fo5 und Fo7. Die jeweiligen Wahrscheinlichkeitskarten der vier neuen Areale sind im *JuBrain Cytoarchitectonic Atlas* als auch im *BigBrain* integriert sowie öffentlich zugänglich. Funktionell konnte unter anderem eine Lateralisierung in eine Gedächtnis-orientierte und sprachverarbeitende linke Hemisphäre und eine Schmerz- und emotionsverarbeitende rechte Hemisphäre identifiziert werden. Die Areale des lateralen orbitofrontalen Kortex zeigten statistisch relevante Koaktivierungen mit den Arealen der Broca-Region, dem intraparietalen Sulcus, dem dorsolateralen Präfrontalkortex, der Insula, dem Hippocampus sowie der Amygdala. Innerhalb des lateralen orbitofrontalen Kortex konnte ein starkes Netzwerk aus interarealen Verbindungen festgestellt werden. Die Resultate der funktionellen Dekodierung über die funktionelle Einordnung der Areale des lateralen orbitofrontalen Kortex um ihre Koaktivierungen basieren auf ihren Konnektivitäten und erlauben funktionelle Zusammenhänge mit weiteren Hirnregionen. Die Karten der Areale Fo4, Fo5, Fo6 und Fo7 können nun als anatomische Referenz für weitere funktionelle Untersuchungen des lateralen OFC genutzt werden. Zukünftige Forschungsvorhaben können nun auf konkrete, strukturell charakteristische und lokal eingrenzbar Areale mit unterschiedlichen Funktionen zurückgreifen.

## Summary

The Brodmann area 47 in the lateral orbitofrontal cortex has shown large macro- and microanatomical as well as functional differences in numerous studies. There has not been consensus on a possible inter-individual variability of the areas since studies on one to a few brains could not ensure any reproducibility regarding number, volume, and topographic localization of the respective areas. A combined structural and functional study of the lateral orbitofrontal cortex would give a first insight into interactions of this brain region with other cortical and subcortical structures as well as its interindividual variability.

With an observer-independent, statistically reproducible, and computer-assisted approach, the cytoarchitecture of cortical areas and their borders to neighbouring areas can be determined. The hierarchical cluster analysis provides information on potential structural similarities within the areas of the lateral orbitofrontal cortex and their direct neighboring areas. By means of affine, non-linear elastic transformations in a multiscaling procedure to the anatomical reference brain of the Montreal Neurological Institute Colin27 the interindividual variability in the anatomical localization and volume of the areas can be calculated and visualized. The three-dimensional probability maps allow a comparison of the cytoarchitecturally identified areas with functional imaging studies using the BrainMap database. Meta-analytical connectivity modelling allows the determination of coactivations of individual areas by their functional connectivity to cortical as well as subcortical brain regions.

Four new areas were identified in the lateral orbitofrontal cortex due to their cytoarchitectonic differences. The area Fo4 was localized in the anterior orbital gyrus, Fo5 in the anterior inferior frontal gyrus, Fo6 in the lateral orbital gyrus and Fo7 in the lateral orbital sulcus. Structural similarities were observed due to the cell distribution and density of individual cortical layers between the areas Fo4 and Fo6 as well as Fo5 and Fo7. The respective probability maps of the four new areas are integrated in the JuBrain Cytoarchitectonic Atlas as well as in the BigBrain and are publicly available. Functionally among other features, a lateralization into a memory oriented and speech processing left hemisphere and a pain and emotion processing right hemisphere could be identified. The areas of the lateral orbitofrontal cortex showed statistically relevant coactivations with the Broca's region, the intraparietal sulcus, the dorsolateral prefrontal cortex, the insula, the hippocampus, and the amygdala. Furthermore, within the lateral orbitofrontal cortex a strong network of interareal connections has been determined.

The functional decoding data broaden the knowledge about the functional classification of the areas of the lateral orbitofrontal cortex by their coactivations based on their connectivity and allow functional relationships with other brain regions.

The maps of the areas Fo4, Fo5, Fo6, and Fo7 can now be used as an anatomical reference for further functional studies of the lateral OFC. Future research projects can now use concrete structurally characteristic and locally confineable areas with distinct functions.

## Abkürzungsverzeichnis

AAL	<i>Automated Anatomical Labeling</i>
ACC	<i>Anterior Cingulate Cortex</i>
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung
ALE	<i>Activation Likelihood Estimation</i>
BA	Brodmann Areal
CA	Commissura anterior
CCD	<i>Charge-Coupled Device</i>
DLPFC	Dorsolateraler Prefrontalkortex
DOI	<i>Digital Object Identifier</i>
dpi	<i>dots per inch</i>
ED	Euklidische Distanz
EEG	Elektroenzephalographie
$FD\rho$	Area frontalis granularis parvocellularis
FDR	<i>False Discovery Rate</i>
FEF	Übergangsbereich von Area frontopolaris zu Area orbitalis
FF	Area orbitalis granularis
$Ff\alpha$	Area orbitalis agranularis
$Ff\phi$	Area orbitalis praetriangularis
FLASH	<i>Fast Low-Angle Shot</i>
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
Fo	Fronto-orbital
Fp	Frontopolar
GF	Gyrus fusiformis
GFI	Gyrus frontalis inferior
GFM	Gyrus frontalis medialis
GLI	<i>Gray Level Index</i>
GOA	Gyrus orbitalis anterior
GOL	Gyrus orbitalis lateralis
GOM	Gyrus orbitalis medialis
GOP	Gyrus orbitalis posterior
GR	Gyrus rectus
GTM	Gyrus temporalis medialis
HATA	<i>Hippocampo-Amygdalar Transition Area</i>
hIP	humanes intraparietales Areal
hOC	humaner Okzipitalkortex

hPO	humaner Parietookzipitalkortex
Ins	Insula
IPS	Sulcus intraparietalis
LPI	Lobulus parietalis inferior
MA	<i>Modelled activation</i>
MACM	<i>Meta-Analytic Connectivity Modelling</i>
MEG	Magnetoenzephalographie
MNI	<i>Montreal Neurological Institute</i>
MPM	<i>Maximum Probability Map</i>
MRm	<i>Mid-Range Microscopy</i>
n.b.	nicht bekannt
NC	Nucleus caudatus
OFC	<i>Orbitofrontal Cortex</i>
OPN	Orbitales Präfrontales Netzwerk
p. op.	Pars opercularis
p. orb.	Pars orbitalis
p. tri.	Pars triangularis
PET	Positronenemissionstomographie
PF	Polus frontalis
PFm	Parietaler Fundus, mediale Wand
PGa	Gyrus parietalis anterior
Pre-SMA	Präsupplementärmotorisches Areal
ROI	<i>Region of Interest</i>
SFI	Sulcus frontalis inferior
SFM	Sulcus frontomarginalis
SMA	Supplementärmotorisches Areal
SOL	Sulcus orbitalis lateralis
SOM	Sulcus orbitalis medialis
SOT	Sulcus orbitalis transversus
SPM	<i>Statistical Parametric Mapping</i>
VOI	<i>Volume of Interest</i>
ZNS	Zentralnervensystem

# Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung .....	I
Summary .....	II
Abkürzungsverzeichnis .....	III
Abbildungsverzeichnis .....	VII
Tabellenverzeichnis .....	VIII
Anhangsverzeichnis .....	IX
1. Einleitung .....	1
1.1. Anatomie des lateralen orbitofrontalen Kortex – zytoarchitektonische Gliederung und makroskopische Landmarken .....	1
1.2. Funktion und Bedeutung des lateralen orbitofrontalen Kortex .....	5
1.3. Makroanatomische Veränderungen im lateralen orbitofrontalen Kortex .....	6
1.4. Der laterale OFC im nicht-menschlichen Primatenhirn .....	7
1.5. Ziele der Arbeit .....	10
2. Material und Methoden .....	12
2.1. Untersuchung der Mikro- und Makroanatomie des lateralen OFC .....	12
2.1.1. Histologische Untersuchung der postmortem Gehirne .....	12
2.1.2. Betrachterunabhängige Analyse zytoarchitektonischer Grenzen auf Grundlage des Gray Level Index (GLI) .....	13
2.1.3. Ermittlung zytoarchitektonischer Unterschiede mittels hierarchischer Clusteranalyse .....	19
2.1.4. Probabilistische Karten der Zytoarchitektur im stereotaktischen Raum und maximale Wahrscheinlichkeitskarten .....	20
2.1.5. Volumetrische Analyse zytoarchitektonischer Kortexareale im lateralen OFC .....	22
2.1.6. Betrachtung der Makroanatomie im lateralen OFC .....	22
2.2. Funktionelle Dekodierung der Areale des lateralen OFC .....	23
2.2.1. Koordinatenbasierte Meta-Analyse von funktionellen Bildgebungsstudien .....	23
2.2.2. Funktionelle Dekodierung zytoarchitektonischer Kortexareale im lateralen OFC .....	24
2.2.3. Meta-analytische Konnektivitätsmodellierung .....	25
2.2.4. Kontrast- und Konjunktionsanalyse .....	26
2.3. Ethikvotum .....	26
3. Ergebnisse .....	27

3.1.	Zytoarchitektur der Areale im lateralen OFC.....	27
3.2.	Zytoarchitektonische Gemeinsamkeiten und Unterschiede zwischen den Arealen des lateralen OFC und ihren Nachbararealen.....	33
3.3.	Wahrscheinlichkeitskarten der Areale des lateralen OFC .....	33
3.4.	Volumenanalyse.....	36
3.5.	Variabilität der Makroanatomie im OFC .....	37
3.6.	Funktionelle Analyse des lateralen OFC .....	40
3.6.1.	Koordinatenbasierte Meta-Analyse des lateralen OFC .....	40
3.6.2.	Meta-analytische Konnektivitätsmodellierung .....	43
4.	Diskussion .....	48
4.1.	Makroanatomische Variabilität der Sulci des lateralen OFC .....	48
4.2.	Vergleich des lateralen OFC von Mensch und Affe .....	51
4.2.1.	Strukturelle Unterschiede und Gemeinsamkeiten .....	51
4.2.2.	Funktionelle Unterschiede und Gemeinsamkeiten .....	54
4.3.	Vergleich mit historischen und modernen OFC – Karten.....	57
4.4.	Strukturelle Unterschiede des lateralen OFC.....	59
4.5.	Funktionelle Konnektivität der lateralen OFC-Areale.....	59
4.6.	Schlussfolgerungen und Ausblick.....	63
	Literaturverzeichnis .....	66
	Anhang.....	77
	Danksagung	

## Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Schematische Zeichnungen der vier sulkalen Mustertypen der linken Hemisphäre.....	2
Abb. 2: Areal 47 im lateralen orbitofrontalen Kortex im humanen Gehirn.....	3
Abb. 3: Betrachterunabhängige Bestimmung von zytoarchitektonischen Grenzen zwischen den Arealen Fo5 und Fo6 des lateralen OFC. ....	18
Abb. 4: Topographischer Verlauf der vier neuen zytoarchitektonischen Areale des lateralen OFC. ....	27
Abb. 5: Zytoarchitektur der Areale Fo4 – Fo7 des lateralen OFC. ....	29
Abb. 6: Zytoarchitektonisch ermittelte Grenze zwischen den Arealen Fo6 und Fo7. Auszug.....	29
Abb. 7: Zytoarchitektonische Grenze zwischen den Arealen Fo4 des lateralen OFC und Fp1 des Frontalpols. Fp1 .....	31
Abb. 8: Zytoarchitektonische Grenze zwischen den Arealen Fo5 des lateralen OFC und Fp1 des Frontalpols. Fp1 .....	31
Abb. 9: Zytoarchitektonische Grenze zwischen den Arealen Fo4 des lateralen OFC und Fo3 des medialen OFC. Fo3 .....	32
Abb. 10: Clusteranalyse des lateralen OFC und seinen Nachbararealen.....	33
Abb. 11: Überlagerung der Areale der zehn analysierten Gehirne in Wahrscheinlichkeitskarten im anatomischen Referenzraum des MNI Colin27. ....	34
Abb. 12: Maximale Wahrscheinlichkeitskarten der vier Areale des lateralen OFC und ihrer Nachbarareale. ....	36
Abb. 13: Fünf Typen von sulkalen Mustern in der medialen und lateralen Orbitofrontalregion. ....	38
Abb. 14: Einteilung der fünf verschiedenen sulkalen Muster in der linken und rechten Hemisphäre in einer Gesamtanzahl von 26 Gehirnen aus der JuBrain Datenbank.....	40
Abb. 15: Funktionelle Charakterisierung der Areale Fo4 – Fo7 des lateralen OFC anhand ihrer Verhaltensdomänen und Paradigmenklassen. ....	42
Abb. 16: MACM Analyse der Areale Fo4 – Fo7 des lateralen OFC im MNI152 Referenzgehirn.....	43
Abb. 17: Konjunktion der Konnektivitätskarten der Areale Fo4 – Fo7 des lateralen OFC .....	44
Abb. 18: Konjunktionsskarten der Koaktivierungen von jeweils zwei Arealen des lateralen OFC mit funktionellem Bezug .....	45
Abb. 19: Kontrastanalysen der hemisphärischen Konnektivitätskarten der Areale Fo4 – Fo7 des lateralen OFC .....	46
Abb. 20: Ventrale Ansicht des OFC am Beispiel des Makaken .....	53

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Liste der untersuchten Gehirne für die zytoarchitektonische Analyse des lateralen orbitofrontalen Kortex im humanen Gehirn. ....	12
Tabelle 2: Zytoarchitektonische Charakteristika der Areale des lateralen OFC und ihrer direkten Nachbarareale. ....	32
Tabelle 3: Schwerpunktkoordinaten der kontinuierlichen Wahrscheinlichkeitskarten der vier lateralen OFC Areale pro Hemisphäre .....	35
Tabelle 4: Volumina der Areale Fo4 – Fo7 des lateralen OFC pro Hemisphäre in jedem der zehn postmortem Gehirne. ....	37

## Anhangsverzeichnis

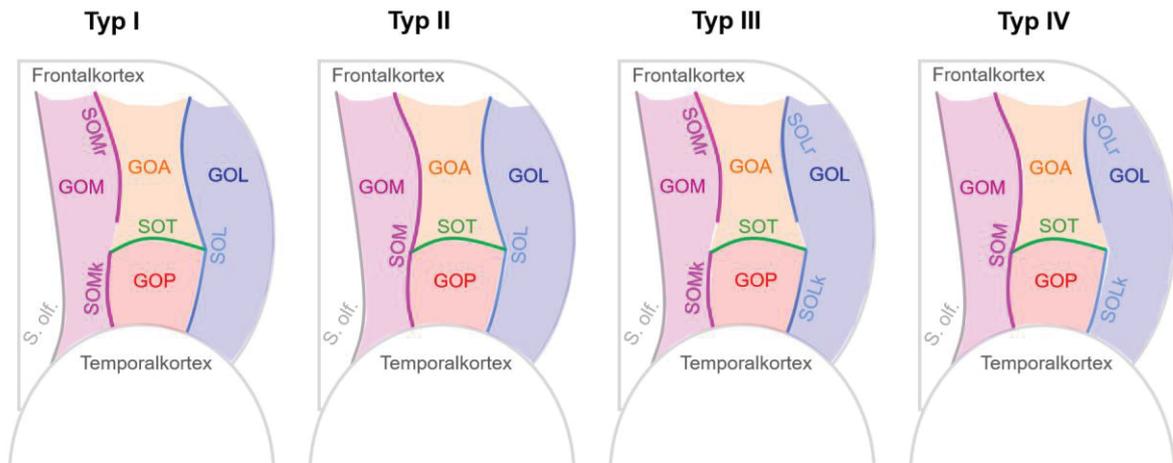
Anhang A: Darstellung der Makroanatomie der 26 Gehirne aus der JuBrain Datenbank .....	77
Anhang B: Auflistung der Cluster von koaktivierten Hirnregionen für die Ausgangsareale des lateralen OFC Fo4 – Fo7 mit entsprechenden Koordinaten im MNI152 Referenzraum .....	80
Anhang C: Koaktivierungen des lateralen OFC in kortikalen Arealen und subkortikalen Nuclei und ihre berichteten Funktionen .....	82

# 1. Einleitung

## 1.1. Anatomie des lateralen orbitofrontalen Kortex – zytoarchitektonische Gliederung und makroskopische Landmarken

Der laterale orbitofrontale Kortex (engl. *orbitofrontal cortex*, OFC) befindet sich im ventrolateralen Bereich des Frontallappens und ist ein funktionell sowie strukturell äußerst variables kortikales Gebiet. Der laterale OFC umfasst das zytoarchitektonische Brodmann Areal (BA) 47 (Brodmann, 1909). Brodmann zu Folge erstreckt sich BA 47 über den Gyrus orbitalis lateralis mit Erweiterungen in die posterioren Anteile des ventrolateralen frontalen Kortex und die ventralen Anteile des Gyrus frontalis inferior (Brodmann, 1909). Es nimmt einen strukturell variablen Teil des menschlichen Gehirns ein (Chiavaras & Petrides, 2000). Wie aus früheren Studien bekannt, ist die Makroanatomie variabel in Bezug auf die Sulcus- und Gyriusmuster einschließlich interhemisphärischer Unterschiede (Chiavaras, LeGoualher, Evans, & Petrides, 2001; Chiavaras & Petrides, 2000; Kringelbach & Rolls, 2004; Rodrigues et al., 2015; Rolls, Joliot, & Tzourio-Mazoyer, 2015). Häufig zeichnete sich der OFC durch ein "H"-förmiges Muster von Sulci aus, das durch den Sulcus orbitalis lateralis und medialis (SOL, SOM) sowie den Sulcus orbitalis transversus (SOT) gekennzeichnet war (Hof, Mufson, & Morrison, 1995). SOM und SOL verlaufen parallel zueinander, sind durch den Gyrus orbitalis anterior (GOA) getrennt und etwa mittig durch den SOT verbunden. Letzterer trennt den GOA vom Gyrus orbitalis posterior (GOP) (siehe Abb. 1).

Es wurden bereits verschiedene Ausprägungen der Sulcusverläufe beschrieben (Chiavaras et al., 2001; Hof et al., 1995; Ono, Kubik, & Abernathey, 1990; Rodrigues et al., 2015). Allen gemeinsam ist, dass der SOM als auch der SOL in verschiedenen Formationen auftreten können, d.h. dass sie entweder als einzelner durchgehender Sulcus vorliegen oder in einen rostralen und einen kaudalen Teil getrennt sind (Chiavaras & Petrides, 2000). Insgesamt wurden vier verschiedene Kombinationen dieser Sulcusausprägungen beschrieben (siehe Abb. 1).

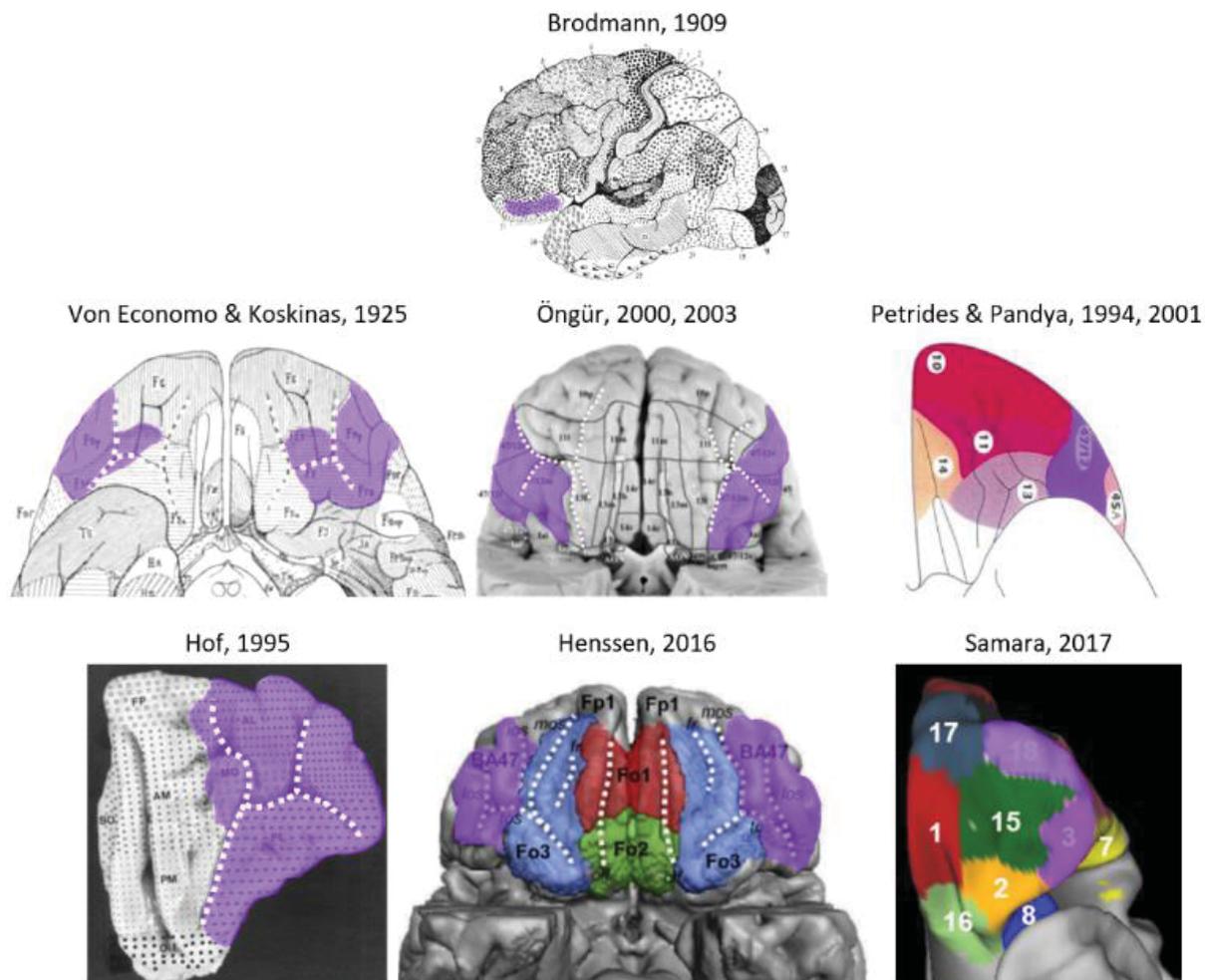


**Abb. 1: Schematische Zeichnungen der vier sulkalen Mustertypen der linken Hemisphäre.** Ventrale Hirnansicht angelehnt an die Studien von Chiavaras & Petrides, Rodrigues und Ono. K = kaudal, GOA = Gyrus orbitalis anterior, GOL = Gyrus orbitalis lateralis, GOM = Gyrus orbitalis medialis, GOP = Gyrus orbitalis posterior, r = rostral, S. olf. = Sulcus olfactorius, SOM = Sulcus orbitalis medialis, SOL = Sulcus orbitalis lateralis, SOT = Sulcus orbitalis transversus. Typ I: SOM getrennt, SOL durchgehend. Typ II: SOM durchgehend, SOL durchgehend. Typ III: SOM getrennt, SOL getrennt. Typ IV: SOM durchgehend, SOL getrennt. Der SOT dient in jedem der vier Typen als Verbindung zwischen den kaudalen Anteilen des SOM und des SOL.

Vom Sulcus orbitalis transversus ausgehend beschrieb Ono drei nach anterior gerichtete Sulci und zwei nach posterior gerichtete Sulci sowie vier verschiedene Typen von Sulcusmustern im orbitalen Kortex (Ono et al., 1990). Rodrigues beschrieb ebenfalls vier verschiedene Typen von Sulcusmustern, welche durch unterschiedliche Verläufe und Längen des SOM und SOL gekennzeichnet waren (Rodrigues et al., 2015). Dahingegen beschrieben Chiavaras und Petrides lediglich drei verschiedene Mustertypen (Chiavaras et al., 2001; Chiavaras & Petrides, 2000). Das Auftreten der einzelnen Muster in den Hemisphären konnte entweder links- oder rechtshemisphärisch orientiert sein, d.h. dass die jeweiligen Muster häufiger in der linken oder der rechten Hemisphäre ausgeprägt waren (Chiavaras & Petrides, 2000). Die Beziehung der verschiedenen Sulcusmuster zur Mikrostruktur auf der Ebene der Areale ist jedoch nicht genau geklärt und bedarf weiterer Forschung, welche in der vorliegenden Arbeit durchgeführt wurde.

Frühere Studien zeigten, dass sich der laterale OFC in eine unterschiedliche Anzahl von Arealen unterteilen ließ, welche sich jedoch nicht an den Sulci des lateralen OFC orientierten (Brodmann, 1909; Öngür, 2000; Petrides & Pandya, 2001; von Economo & Koskinas, 1925). Die Parzellierungsverfahren wurden im Laufe der Zeit komplexer und detaillierter (siehe Abb. 2). Zur Kartierung des lateralen OFC wurden verschiedene Ansätze genutzt, z.B. zytoarchitektonische Untersuchungen (Henssen et al., 2016; Hof et al., 1995; Öngür, 2000; Öngür, Ferry, & Price, 2003; Petrides & Pandya, 2001; von

Economo & Koskinas, 1925) oder der funktionsorientierte Ansatz mittels fMRT (Samara et al., 2017). Die unterschiedliche Anzahl der Areale, ihre Größe und Lage wurde durch die verschiedenen Analyseverfahren sowie die Variabilität zwischen den Gehirnen in Form und Größe beeinflusst.



**Abb. 2: Areal 47 im lateralen orbitofrontalen Kortex im humanen Gehirn.** Dieser kortikale Bereich (violett) wurde aus zytoarchitektonischen Analysen (Brodmann, 1909; Henssen et al., 2016; Hof et al., 1995; Öngür, 2000; Öngür et al., 2003; Petrides & Pandya, 2001; von Economo & Koskinas, 1925) und Neuroimaging Studien (Samara et al., 2017) entnommen. Das Sulcismuster ist durch weiß-gepunktete Linien hervorgehoben. Abbildung verändert entnommen aus Wojtasik et al., 2020.

Darüber hinaus wurden verschiedene konzeptionelle Ansätze zur Charakterisierung des lateralen OFC angewandt und z.B. Teilareale und Übergänge vorgestellt. Der Begriff "Area 47/12" wurde zunächst von Petrides und Pandya postuliert (Petrides & Pandya, 2001) Diese Bezeichnung griff die Verbindung der Repräsentation dieses Areals beim Menschen (Area 47) als auch beim Affen (Area 12) im Kortexbereich um den Gyrus orbitalis lateralis

auf (Brodmann, 1909; Walker, 1940). Weiterfolgende Studien verwendeten ebenfalls diese Bezeichnung (Deng et al., 2017; Kringelbach & Rolls, 2004; Öngür et al., 2003) und ordneten ihr ein Gebiet um den Gyrus orbitalis lateralis zu. In Kombination mit dem medialen OFC wurden die Bezeichnungen 47m für den medialen OFC und 47l für den lateralen OFC definiert (Uylings et al., 2010, 2000). Es wurden weitere Begriffe eingeführt, z.B. 47m für den medialen frontalen Kortex und 47o für den orbitalen frontalen Kortex (Neubert, Mars, Sallet, & Rushworth, 2015).

Eine frühere Untersuchung aus unserer Gruppe ergab folgende Areale im medialen Bereich des OFC: Fronto-orbital area 1 (Fo1) im anterioren Gyrus rectus, Fo2 im posterioren Gyrus rectus und Fo3 als Areal, das vom Sulcus olfactorius bis zum Sulcus orbitalis medialis reicht und Fo1 und Fo2 lateral einschließt (Henssen et al., 2016; Abb. 2). Die Analyse basierte auf einer statistisch reproduzierbaren und computergestützten Detektion der Zytoarchitektur der Areale und ihrer Grenzen (Schleicher et al., 2005). Unterschiedliche strukturelle Merkmale wurden insbesondere in der Zelldichte und Zellverteilung, hauptsächlich in den Schichten III – VI, gefunden.

Ein möglicher Faktor für die Entwicklung von zytoarchitektonischen Unterschieden ist die Entstehung der Areale während der Ontogenese. Ab der 28. Schwangerschaftswoche erhalten die primären medialen und lateralen Sulci beider Hemisphären des fetalen Gehirns einen Wachstumsschub (Chi, Dooling, & Gilles, 1977). Relativ spät in der Ontogenese zwischen der 40. und 44. Woche prägen sich die variablen tertiären Sulci des orbitalen Kortex aus, wie z.B. ein oder mehrere Sulci orbitales intermediales sowie Sulci orbitales posteriores, basierend auf der kortikalen Zellpackungsdichte und dem Wachstum von kortikalen und subkortikalen Faserbahnen (Armstrong, Schleicher, Omran, Curtis, & Zilles, 1995; Chi et al., 1977).

Der Präfrontale Kortex des Menschen gehört zusammen mit dem lateralen temporalen und dem lateralen parietalen Kortex zu den Regionen des Gehirns, die während der Ontogenese sehr stark expandieren und komplexe Netzwerke mit anderen kortikalen und subkortikalen Regionen des Gehirns ausbilden (Hill et al., 2010). Der mediale temporale, der okzipitale und der insuläre Kortex zählen dagegen zu den Hirnregionen mit geringer Wachstumsdynamik, welche jedoch dazu neigen verschiedene strukturelle und funktionelle Wachstumsmerkmale früher zu erreichen als Regionen mit hohen Expansionsraten (Hill et al., 2010). Der ontogenetische Einfluss stellt lediglich eine Vermutung dar, kann aber nicht außer Acht gelassen werden. Es bedarf weiterer Untersuchungen, inwiefern sich die Prozesse der Ontogenese sowie der Neurogenese und die Myelinisierung der Axone auf die Entwicklung einzelner Areale auswirken.

## 1.2. Funktion und Bedeutung des lateralen orbitofrontalen Kortex

Die Identifizierung der Mikro- und Makroanatomie ist von Bedeutung für das Verständnis der Struktur als auch der Funktion des lateralen OFC. Koaktivierungs- und Konnektivitätsstudien mit Beteiligung des lateralen OFC erweitern die Kenntnisse über mögliche funktionelle Zusammenhänge des lateralen OFC mit anderen kortikalen sowie subkortikalen Hirnregionen.

Funktionelle Analysen des lateralen OFC zeigten, dass diese Region an der Verarbeitung von Belohnungsreizen beteiligt ist (Du et al., 2019; O'Doherty, Kringelbach, Rolls, Hornak, & Andrews, 2001; Rolls, 2000, 2004; Yan et al., 2016; Zald et al., 2014). Im gesamten OFC konvergieren sensorische Wahrnehmungen auf die gleichen Neuronen (Rolls, 2004; Rolls & Grabenhorst, 2008; Samara et al., 2017) und bilden so Zusammenhänge zwischen Mustern von Reizeindrücken verschiedener Modalitäten aus. Einzigartig für den lateralen OFC sind belohnungsselektive Neuronen mit unterschiedlichen Impulsfrequenzen, welche abhängig von den zu erwartenden Belohnungen sind (Wallis, 2007). Sind die Erwartungen hoch bzw. von positiver Natur, senden die entsprechenden Neurone höhere Impulse an den dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC), welcher an der Entscheidungsbildung beteiligt ist. Bei negativen Erwartungen, wie z.B. Bestrafungen oder Schmerz, verringert sich die neuronale Aktivität im OFC (Bissonette, Schoenbaum, Roesch, & Powell, 2015; Campbell-Meiklejohn et al., 2012; O'Doherty et al., 2001; Wallis, 2007). Als Antwort auf die im OFC verarbeiteten sensorischen Reize werden im DLPFC Intentionen für Handlungen vorbereitet. Die erlernten Reiz-Reaktion-Verbindungen können schnell wieder revidiert werden. Die dafür zu ergreifenden Maßnahmen werden im lateralen OFC vorbereitet und auf Grund von Verbindungen zur Amygdala sowie dem DLPFC ausgeführt (Elliott, Dolan, & Frith, 2000; O'Doherty et al., 2001; Rolls & Grabenhorst, 2008; Zald et al., 2014). Efferenzen aus der Amygdala, dem Hippocampus und dem DLPFC erlauben es dem lateralen OFC an der emotionalen Verarbeitung von Sinneseindrücken sowie Gedächtnisleistungen beteiligt zu sein (Kringelbach & Rolls, 2004; Petrides, 2005; Ross, LoPresti, Schon, & Stern, 2013; Rudebeck & Rich, 2018). Aufgaben, die eine schnelle Reaktionszeit erfordern, während gleichzeitig Informationen aus dem Langzeit- und Arbeitsgedächtnis abgerufen werden, zeigten Aktivierungen im lateralen OFC (Rolls, 2000). Emotionales Lernen erzeugte ebenfalls im lateralen OFC Aktivierungen (Kringelbach & Rolls, 2004), und ist durch starke Projektionen zur Amygdala gekennzeichnet (Rolls & Grabenhorst, 2008). Die Aufrechterhaltung des Sozialverhaltens, die aktive Aufnahme von Informationen, die semantische Verarbeitung von Sprache, die

emotionale Bewertung von bestimmten Ereignissen und die Entscheidungsbildung zeigten ebenfalls Aktivierungen im lateralen OFC (Campbell-Meiklejohn et al., 2012; Deng et al., 2017; Hirose et al., 2016; Kringelbach & Rolls, 2004; Liu, Qin, Qi, Jiang, & Yu, 2015; Neubert et al., 2015; O'Doherty et al., 2001; Petrides, 2005; Rolls et al., 2015; Rudebeck & Rich, 2018; Zald et al., 2014).

Das Erkennen und Verarbeiten von Gesichtsausdrücken könnte die Grundlage für eine Verhaltensänderung bilden. Durch Verbindungen mit dem anterioren zingulären Kortex (engl. *anterior cingulate cortex*, ACC) zeigte der laterale OFC ebenfalls Koaktivierungen (Kringelbach & Rolls, 2003; Ross et al., 2013; Troiani, Dougherty, Michael, & Olson, 2016; Zald et al., 2014). Der ACC ist Teil eines allgemeinen Mechanismus für die Fähigkeit aus Konsequenzen zu lernen und interagiert über bidirektionale Projektionen mit dem lateralen OFC (Kringelbach & Rolls, 2003, 2004). Der laterale OFC koaktiviert zudem mit Arealen im Gyrus frontalis inferior, dem Areal BA 46/9 des dorsomedialen frontalen Kortex und den Arealen BA 20 und 37 des Gyrus temporalis inferior bzw. Gyrus fusiformis sowie weiteren subkortikalen Strukturen, wie z.B. dem Hypothalamus, Thalamus und Nucleus accumbens (Kahnt, Chang, Park, Heinzle, & Haynes, 2012; Kringelbach & Rolls, 2004; Nestor et al., 2013; Zald et al., 2014). Das Areal BA 20 im Gyrus temporalis inferior verarbeitet visuelle Eindrücke und ist auch am Gedächtnis beteiligt (Gerlach et al., 2002). Im Areal BA 37 des okzipitotemporalen Kortex findet die Verarbeitung und das Erkennen von vertrauten Gesichtern statt (Sergent, Ohta, & Macdonald, 1992).

Über konnektive Verbindungen entsteht ein Kontinuum an diversen funktionellen Eigenschaften des lateralen OFC als auch im gesamten OFC. Die Kernfunktion des OFC ist die Abbildung einer "kognitiven Karte" der Umgebung in Bezug auf gegenwärtige Ziele und Wertzuweisungen (Rudebeck & Rich, 2018). Der laterale OFC ist an der Detektion und Auswertung von Sinneseindrücken aller Modalitäten und der situationsbedingten Anpassung an veränderte Bedingungen beteiligt (Goodkind et al., 2012).

### **1.3. Makroanatomische Veränderungen im lateralen orbitofrontalen Kortex**

Ein weiterer Aspekt in der Beurteilung der strukturellen Verschiedenheit des lateralen OFC ist seine Makroanatomie. Die Makroanatomie des OFC zeigt variable Ausprägungen von Sulci und Gyri, die auch interhemisphärische Unterschiede aufweisen können (Chiavaras et al., 2001; Chiavaras & Petrides, 2000; Ono et al., 1990; Rodrigues et al., 2015).

Darüber hinaus können die unterschiedlichen Muster der Sulci in der OFC-Region eine von vielen Indikationen für psychische Störungen sein. Patienten mit Schizophrenie weisen eine Makroanatomie auf, die auf Veränderungen zu einem Mustertyp hinweist, welcher bei gesunden Personen seltener vorkommt (Nakamura, Nestor, & Shenton, 2020). Das Typ III Sulcuspatter ist bei schizophrenen Patienten deutlich häufiger ausgeprägt (Bartholomeusz et al., 2013; Chakirova et al., 2010; Nakamura et al., 2020; Nishikawa et al., 2016; Takahashi et al., 2019, 2014; Takayanagi et al., 2010; Yoshimi et al., 2016). Ein Grund für diese unterschiedliche Ausprägung der Sulci im OFC ist möglicherweise eine differentielle Genexpression (DGE).

Eine Zunahme des Typ III Sulcuspatters im OFC wurde auch bei Patienten mit Autismus identifiziert (Watanabe et al., 2014). Im Gegensatz dazu wurde eine Akkumulation des Typ I Sulcuspatters bei jungen Erwachsenen mit ausgeprägten psychischen Störungen, Depressionen (Whittle et al., 2014) und eine Akkumulation des Typ II Sulcuspatters bei Frühgeborenen (Ganella et al., 2015), pathologischen Spielsüchtigen (Li et al., 2019) sowie schizophrenen Frauen (Isomura et al., 2017) entdeckt. Patienten mit bipolarer Störung oder der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung zeigten ebenfalls eine höhere Prävalenz des Sulcuspatters vom Typ III (Patti & Troiani, 2018). Darüber hinaus waren die Muster des Typ II und Typ III mit einer höheren Prädisposition für Angstzustände und Zwangsstörungen assoziiert (Delahoy et al., 2019). Weitere Untersuchungen der Makroanatomie des OFC sind nötig, um Aussagen über mögliche Zusammenhänge zu psychischen Erkrankungen zu treffen.

#### **1.4. Der laterale OFC im nicht-menschlichen Primatenhirn**

Ein erhöhter Grad der kortikalen Faltung im Frontalkortex unterscheidet das menschliche Gehirn von dem anderer menschenartigen Primaten sowie Neuweltaffen (Armstrong et al., 1995; Semendeferi, Lu, Schenker, & Damasio, 2002). Der Frontalkortex hat innerhalb der evolutionären Entwicklung eine Vergrößerung erfahren. Jedoch ergab sich keine unverhältnismäßige Vergrößerung des menschlichen Frontalkortex im Vergleich zu dem von Schimpansen, Gorillas, Orang-Utans, Gibbons oder Rhesusaffen (Semendeferi et al., 2002; Van Essen, Donahue, & Glasser, 2018). Eine evolutionsbedingte Volumenvergrößerung im Präfrontalkortex als auch der restlichen Kortex im menschlichen Gehirn legt nahe, dass es zu einer Vergrößerung oder einer Zunahme von Arealen gekommen sein muss, welche sich aus den evolutionär betrachteten älteren Spezies entwickelt haben müssen (Semendeferi et al., 2002; Smaers, Steele, Case, et al., 2011; Van Essen et al., 2018). Die kortikalen Unterschiede zwischen dem menschlichen

Gehirn und den Gehirnen anderer Primaten lassen sich erst auf zytoarchitektonischer Ebene aufzeigen.

Der laterale OFC des Affen wird als Area 12 bezeichnet (Walker, 1940) und umschließt den Bereich in sowie um den Gyrus orbitalis lateralis mit dem Sulcus orbitalis lateralis als mediale Grenze zu dem benachbarten Areal 11 (anterior) und Areal 13 (posterior) (Carmichael & Price, 1994; Petrides, 2005; Petrides & Pandya, 2001; Walker, 1940). Durch homologe Übereinstimmung in der Lage dieses Areals beim Menschen und beim Affen, wurde der Begriff Area 47/12 eingeführt (Petrides & Pandya, 2001; Walker, 1940).

In einer Studie wurden in der ventralen Region des Makakengehirns konzentrisch angeordnete Bereiche verschiedenster Granularität identifiziert (Morecraft, Geula, & Mesulam, 1992). Von der Insula ausgehend bis zum Frontalpol nimmt die Granularität kontinuierlich zu und der Kortex teilt sich in drei verschiedene Bereiche auf: 1) der agranuläre periallokortikale Bereich mit nur zwei kortikalen Schichten im posterioren OFC direkt an die Insula angrenzend, 2) der dysgranuläre Bereich mit fünf bis sechs kortikalen Schichten bis zur Hälfte des Sulcus orbitalis lateralis und medialis verlaufend und 3) der granuläre isokortikale Bereich mit sechs kortikalen Schichten bis zum Frontalpol reichend (Morecraft et al., 1992). Somit zeigten sich, ähnlich dem mediolateralen und caudorostralen Trend des menschlichen Gehirns, auch im Makakengehirn Entwicklungen mit unterschiedlicher kortikaler Granularität.

Eine weitere Studie hat den lateralen OFC des Makakengehirns als heterogen beschrieben und eine Einteilung in zytoarchitektonisch unterschiedliche Areale vorgenommen: Areal 12r im rostralen Gyrus orbitalis lateralis, 12l im lateralen Teil des Gyrus orbitalis lateralis posterior zu 12r, 12m medial zu 12r im Sulcus orbitalis lateralis sowie 12o im orbitalen Kortex medial zu 12l und posterior zu 12m (Carmichael & Price, 1994, 1996). Damit wurde ein gradueller Verlauf der granulären Ausprägung der einzelnen Areale im Kortex, wie von Morecraft et al., (1992) beschrieben, widerlegt.

Carmichael und Price beschrieben zudem eine makroanatomische Einteilung des orbitalen Kortex in zwei Grundformen: Bei zwei Dritteln ihrer untersuchten Tiere (n = 32) zeigte der orbitale Kortex eine kurze aber relativ breite Ausprägung, während er im letzten Drittel der Tiere relativ schmal und lang war (Carmichael & Price, 1994). Die zytoarchitektonische Einteilung der vier Areale lässt vermuten, dass sich auch beim Menschen in diesem Kortexbereich mindestens vier Areale ausgebildet haben müssen.

Konnektivitäten in Affengehirnen wurden mittels Injektionen von anterograden sowie retrograden axonalen Tracern ermittelt (Carmichael & Price, 1996). Der posteriore orbitofrontale Kortex (Areale 12l und 12o) erhielt Projektionen aus der Amygdala, dem

Thalamus und den nicht-isokortikalen Regionen der Insula sowie dem Temporalpol (Carmichael & Price, 1994; Cavada, 2000; Morecraft et al., 1992; Öngür, 2000) und war für die Verarbeitung von Emotionen und somatosensorischen Eindrücken verantwortlich. Die weiter anterior gelegenen Regionen im orbitofrontalen Kortex (Areale 12m und 12r) erhielten ihren Input aus den granulären Arealen der Insula, dem kaudalen Assoziationskortex des lateralen Temporalpols, dem DLPFC, dem inferioren Parietallappen sowie dem mediodorsalen pulvinaren Nuclei des Thalamus (Carmichael & Price, 1996; Morecraft et al., 1992) und verarbeiteten die Entscheidungsfähigkeit und Planung von Handlungen als auch Gedächtnisleistungen und die Erkennung von Gesichtern.

Interkonnektive Verbindungen innerhalb des OFC deuten darauf hin, dass er an der komplexen Integration olfaktorischer, gustatorischer, visueller und limbischer Informationen beteiligt ist, wobei vermutlich jedes Areal ein Modul darstellt, das in unterschiedlicher Weise zu den Gesamtfunktionen dieser Kortexregion beiträgt (Carmichael & Price, 1994). Das Areal 12l erhält unter anderem Input aus dem visuellen Kortex, das Areal 12m erhält somatosensorischen Input, die Areale 12o und 12r erhalten olfaktorischen Input (Öngür, 2000). Beide Hemisphären des OFC sind über homologe und heterotope Verbindungen stark miteinander vernetzt (Cavada, 2000). Eine Vielzahl an Efferenzen aus verschiedenen Nuclei der Amygdala und dem Hippocampus deuten im Affengehirn auf eine große Bedeutung des lateralen OFC bei der Verarbeitung von emotionaler Intelligenz und der Gedächtnismodulation hin (Cavada, 2000; Öngür, 2000).

Die vorliegende Arbeit soll überprüfen, ob die Einteilung des lateralen OFC in zytoarchitektonisch unterschiedliche Areale auch beim Menschen in vergleichsweiser Art möglich gemacht werden kann. Fehlende funktionelle Studien mit Affen, die sich auf den lateralen OFC fokussieren, lassen einen direkten Funktionsvergleich mit dem menschlichen Gehirn noch nicht zu. Konnektivitätsstudien könnten die möglichen funktionellen Homologien der Areale des lateralen OFC im Affen und Menschen aufzeigen. Es soll überprüft werden, ob die Konnektivitätsmuster, die im Affengehirn entdeckt wurden, auch im menschlichen Gehirn zu finden sind und ob auf gleiche funktionelle Eigenschaften der Areale im lateralen OFC geschlossen werden kann. Es kann angenommen werden, dass die funktionellen Eigenschaften der lateralen OFC Areale des Menschen vielfältiger sind als die des Affen, sie aber nicht ausschließen.

## 1.5. Ziele der Arbeit

Die Zytoarchitektur des lateralen OFC ist bisher auf unterschiedliche Weise untersucht worden. Die verschiedenen Analysemodalitäten mittels Färbemethoden und fMRT brachten unterschiedlich ausgeprägte Arealkarten hervor, die eine unterschiedliche Anzahl an Arealen im lateralen OFC aufzeigten. Oftmals wurden die Analysen in einzelnen oder wenigen Gehirnen durchgeführt. Des Weiteren wurden die Gehirne oftmals nicht zur interindividuellen Vergleichbarkeit in einem Referenzgehirn registriert. Eine Reproduzierbarkeit oder eine mögliche interindividuelle Variabilität der Areale des lateralen OFC war bisher nicht gegeben bzw. sichtbar und muss eingehend untersucht werden.

Die vorliegende Arbeit hat zum Ziel die Zytoarchitektur des lateralen OFC in zehn postmortem Gehirnen des Menschen zu untersuchen. Zu diesem Zwecke soll eine betrachterunabhängige computergestützte Analyse der Zytoarchitektur des lateralen OFC auf Grundlage von bildanalytischen Methoden und statistisch reproduzierbaren Kriterien vorgenommen werden. Mit dieser Methode sollen Grenzen zwischen zytoarchitektonisch unterschiedlichen Arealen ermittelt werden. Vergleichend soll beschrieben werden, ob der laterale OFC des Menschen Parallelen zum homologen kortikalen Gebiet des Affen aufweist oder ob es Unterschiede in der Lage, Größe und Anzahl der Areale und ihrer Zytoarchitektur gibt.

Eine hierarchische Clusteranalyse soll aufzeigen, ob Unterschiede in der Struktur des laminaren Aufbaus des Kortex innerhalb der ermittelten Areale des lateralen OFC zu finden sind. Zusätzlich soll die kortikale Struktur der Areale des lateralen OFC mit den angrenzenden Arealen verglichen werden, um mögliche strukturelle Gemeinsamkeiten oder Unterschiede darzulegen.

Dreidimensionale Wahrscheinlichkeitskarten der ermittelten Areale sollen ihre interindividuelle Variabilität aufzeigen. Diese sollen im Referenzgehirn des *Montreal Neurological Institute* (MNI) Colin27 registriert werden. Zusätzlich sollen die ermittelten Areale des lateralen OFC im Rahmen des Human Brain Projects in den probabilistisch zytoarchitektonischen JuBrain Atlas integriert werden. In diesem Flaggschiffprojekt wird angestrebt, das menschliche Gehirn in seiner Gesamtheit zytoarchitektonisch abbilden und somit eine umfassende hochaufgelöste Karte auf Arealbasis erzeugen zu können. Darüber hinaus sollen die zytoarchitektonisch ermittelten Arealkarten des lateralen OFC im individuellen Referenzgehirn „Big Brain“ identifiziert und visualisiert werden.

Die meta-analytische Konnektivitätsmodellierung (engl. *meta-analytic connectivity modelling*, MACM) wird angewendet, um aufgabenbezogene koaktivierte kortikale und subkortikale Hirnregionen des Gehirns zu identifizieren und grundlegende Konnektivitäten zwischen den Arealen des lateralen OFC und seinen jeweiligen koaktivierten Arealen im MNI 152 Referenzraum zu erfassen. Die Areale des lateralen OFC werden dabei als Ausgangsregionen genutzt, um über ihre Aktivierungsfokuspunkte aus der *BrainMap* Datenbank potenzielle Funktionen der Areale zu identifizieren. Die ermittelten Koaktivierungskarten der jeweiligen Areale des lateralen OFC sollen untereinander verglichen und auf eventuelle Gemeinsamkeiten und Unterschiede untersucht werden. So können Aussagen über mögliche funktionelle Gemeinsamkeiten der Areale getroffen werden. Eventuelle Zusammenhänge zwischen der Struktur und Funktion der jeweiligen Areale sollen zusätzlich geklärt werden.

Die so ermittelten funktionellen Eigenschaften der Areale des lateralen OFC des Menschen und die abgeleiteten Funktionen der entsprechenden Areale aus den Konnektivitätsstudien des Affen sollen vergleichend gegenübergestellt werden, um Aussagen über eventuelle funktionelle Homologien zu treffen.

## 2. Material und Methoden

### 2.1. Untersuchung der Mikro- und Makroanatomie des lateralen OFC

#### 2.1.1. Histologische Untersuchung der postmortem Gehirne

Im Rahmen des Körperspendeprogrammes des Instituts für Anatomie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf wurden entsprechend der rechtlichen Erfordernisse für Körperspenden und der Verwendung von Organen zu wissenschaftlichen Zwecken zehn Gehirne für die vorliegende Arbeit verwendet. Hierbei handelte es sich um je fünf weibliche und männliche Gehirne mit einem durchschnittlichen Alter zur Zeit des Ablebens von 75 Jahren bei den weiblichen Gehirnen (Median: 79 Jahre) und 56,6 Jahren bei den männlichen Gehirnen (Median: 65 Jahre) (siehe Tabelle 1). Der Zeitpunkt der Gehirnentnahme und weiteren Bearbeitung lag nicht länger als 24 – 36 Stunden nach dem Tod zurück, da auf Grund der Gewebedegeneration und damit einhergehenden veränderten Hirnanatomie nach dem Tode verfälschte Ergebnisse zu erwarten wären.

**Tabelle 1: Liste der untersuchten Gehirne für die zytoarchitektonische Analyse des lateralen orbitofrontalen Kortex im humanen Gehirn.** Entnommen wurden die Daten aus der Sammlung des C. & O. Vogt – Instituts für Hirnforschung der Medizinischen Fakultät, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. Tabelle entnommen aus Wojtasik et al., 2020.

Gehirn ID	Geschlecht	Alter	Todesursache	Postmortem Zeit [h]	Fixierung
Pm1	Weiblich	79	Harnblasenkarzinom	24	Bodian
Pm5	Weiblich	59	Kardiorespiratorische Insuffizienz	24	Formalin
Pm8	Weiblich	72	Nierenversagen	12	Formalin
Pm9	Weiblich	79	Generalisierte Atherosklerose	16	Bodian
Pm14	Weiblich	86	Kardiorespiratorische Insuffizienz	n.b.	Formalin
Pm4	Männlich	75	Nekrotisierende Glomerulonephritis	24	Formalin
Pm11	Männlich	74	Herzinfarkt	n.b.	Formalin
Pm13	Männlich	39	Ertrinken	10	Formalin
Pm20	Männlich	65	Dekompensierte Herzinsuffizienz	14	Formalin
Pm21	Männlich	30	Bronchopneumonie	25	Formalin

Die Gehirne wurden für die histologische Untersuchung nach Entnahme in den darauffolgenden sechs Monaten entweder in 4% gepuffertem Formalin (pH 7,4) oder in Bodian'scher Fixierlösung (90 ml 80% Ethanol, 5 ml 37% Formaldehyd, 5 ml Eisessig) fixiert, um eine für die weiteren Schritte notwendige Langlebigkeit und Haltbarkeit zu gewährleisten (Amunts et al., 1999). Hierzu wurden die Gehirne in einen mit Fixierlösung gefülltes Gefäß an der Arteria basilaris aufgehängt, um Verformungen des Kortex auf Grund von liegender Lagerung zu verhindern. Daraufhin erfolgte die magnetresonanztomografische Bildaufnahme der Gehirne in einem 1,5 Tesla starken Magnetom® SP Scanner (Siemens, Erlangen, Deutschland) mit einer T1-gewichteten 3D

*Fast Low-Angle Shot (FLASH)* Sequenz (Anregungswinkel 40°, Pulswiederholzeit 40 ms, Echozeit 5 ms), um eine dreidimensionale Referenz jedes Gehirns vor dem seriellen Schneiden zu erzeugen und die Schnitte im Anschluss digital wieder im dreidimensionalen Raum rekonstruieren zu können. Zudem wurde jedes Gehirn aus mindestens vier Perspektiven (dorsal, ventral, links und rechts) fotografisch festgehalten, um den Verlauf der Gyri und Sulci während der mikroskopischen Analyse besser nachvollziehen zu können. Danach wurden die Gehirne in einer aufsteigenden Alkoholreihe dehydriert und in Paraffin eingebettet, bis das komplette Hirngewebe durchdrungen war. Die Gehirne wurden mittels eines Großschnittmikrotoms in durchschnittlich ca. 7200 koronale 20 µm dicke Scheiben geschnitten. Die Schnittflächen wurden zuvor fotografiert (Blockface images). Jeder 15. Hirschnitt wurde sodann auf einem mit Gelatine versehenen Objektträger aufgelegt und im Anschluss mittels Nisslfärbung nach Merker angefärbt, um die Zellkörper sichtbar zu machen (Merker, 1983). Auf einem Flachbettscanner wurden die Schnitte mit einer Auflösung von 1.200 dpi digitalisiert. Die so erzeugten Bilder der Hirschnitte wurden anschließend in Kombination mit den MRT-Bildern 3D-rekonstruiert (Abb. 3, A). Hinzu kamen die vor dem Schneiden erstellten Bilder der Hirschnitte (Blockface images). Diese erlaubten es eventuelle und unvermeidbare Verzerrungen der Schnitte bei der darauffolgenden Digitalisierung bzw. 3D-Rekonstruktion zu korrigieren.

### **2.1.2. Betrachterunabhängige Analyse zytoarchitektonischer Grenzen auf Grundlage des Gray Level Index (GLI)**

Die angefärbten Hirschnitte dienten zur weiteren zytoarchitektonischen Untersuchung des lateralen OFC mit insg. ca. 20 – 30 Schnitten pro Hemisphäre und Gehirn. Dazu wurde jeder 60. Schnitt der kompletten Schnittreihe mit einem resultierendem Abstand von 1.200 µm im Bereich um den Gyrus orbitalis medialis, anterior und lateralis mittels eines Durchlichtmikroskops von Zeiss (Oberkochen, Deutschland) zur mikroskopischen Untersuchung genutzt (Abb. 3, B). An einem AxioCam *Mid-Range Microscopy* (MRm) Scanner von Zeiss (Oberkochen, Deutschland) mit einer hinzugefügten CCD-Kamera (engl. *charged-coupled device*) mit Autofokusfunktion (XC-75®, Sony, Japan) und einem angeschlossenen PC mit der zugehörigen Software Axioplan 2 Imaging (Version 4.6) wurden die Schnitte auf einem steuerbaren Objektisch platziert, in aneinander gereihten Kacheln meanderförmig gescannt und mit einer Auflösung von 1,02 µm pro Pixel zu einem zusammenhängenden Abbild digitalisiert. Der Sulcus orbitalis medialis diente hier als medial gelegene Landmarke zum bereits kartierten Areal Fo3 des medialen OFC (Henssen et al., 2016) sowie der Sulcus frontomarginalis (SFM) rostral zum Gyrus orbitalis

anterior als Abgrenzung zum Areal Fp1 des Frontalpol (Bludau et al., 2014), welcher sich je nach Gehirn und Hemisphäre in seiner Ausdehnung unterscheiden konnte.

Lateral grenzte der zu untersuchende Bereich an Brodmann Area 46 (Rajkowska & Goldman-Rakic, 1995) und mündete in den horizontalen Ramus der Sylvischen Fissur. Auf dem posterioren orbitalen OFC sind bisher noch keine weiteren zytoarchitektonisch definierten Karten verfügbar. Hier diente der Sulcus orbitalis transversus als makroanatomische Landmarke.

Nachfolgend wurden zur weiteren Analyse digitalisierte Hirnschnitte mit einer Auflösung von 1 µm pro Pixel verwendet, welche an einem TissueScope HS® Scanner von Huron Digital Pathology (St. Jacobs, Kanada) erzeugt wurden (Abb. 3, C). Die dazugehörige Software (Huron Viewer, St. Jacobs, Kanada) ermöglichte die weitere Verarbeitung bzw. das Extrahieren der gewählten „*regions of interest*“ (ROIs) in hochaufgelösten Bildern. Rechteckige ROIs wurden hierbei pro Schnitt für den lateralen OFC beider Hemisphären eines jeden Gehirns definiert und für die betrachterunabhängige Detektion zytoarchitektonischer Grenzen gespeichert (Schleicher, Amunts, Geyer, Morosan, & Zilles, 1999). Innerhalb dieser ROIs befanden sich sämtliche zu untersuchenden Gyri und Sulci zwischen dem Gyrus orbitalis medialis als mediale Grenze und dem Gyrus frontalis inferior als laterale Landmarke, um sämtliche dort befindlichen zytoarchitektonischen Grenzen innerhalb der Areale des lateralen OFC als auch die zu seinen Nachbararealen detektieren zu können.

Daraufhin wurde der Grauwertindex (engl. *Gray Level Index*, GLI) berechnet, welcher ein Maß für die Zellvolumendichte in den kortikalen Schichten darstellt (Wree, Schleicher, & Zilles, 1982). Mittels adaptiver Schwellenwertbestimmung mit Hilfe eines arbeitsgruppeninternen, in MATLAB® (Version 2014b, The MathWorks Inc., Natick, MA, USA) geschriebenen Skriptes konnte der GLI ermittelt werden (Schleicher et al., 2005; Schleicher, Zilles, & Wree, 1986). Dazu wurden je nach Größe der untersuchten Region zwischen sieben bis elf 17x17 µm große Bildausschnitte aus dem zu untersuchenden kortikalen Abschnitt der ROI extrahiert. Diese ROI wurde daraufhin in ein binäres Bild umgerechnet, in welchem die Grauwerte der zuvor manuell gescannten ROI nun in weiße Zellkörper auf schwarzem Hintergrund umgewandelt wurden (Abb. 3, D). Der GLI misst den zellulären Flächenanteil als numerisches Äquivalent für die Volumendichte (Schleicher et al., 1986). Das bedeutet, dass der GLI das Verhältnis der Fläche bestehend aus Bildelementen dunkler als eine vorgegebene Grauwertschwelle, zur gesamten Fläche des Messfeldes mit fester Größe darstellt (Schleicher et al., 1986). Die Grauwertschwelle wurde durch Analyse des Grauwertistogramms des Bildes auf den Grauwert der Grenze

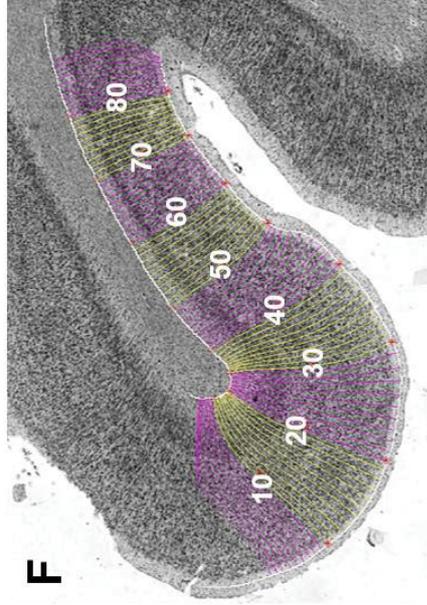
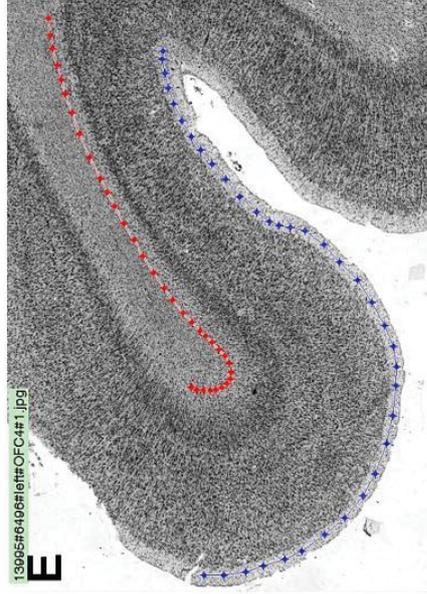
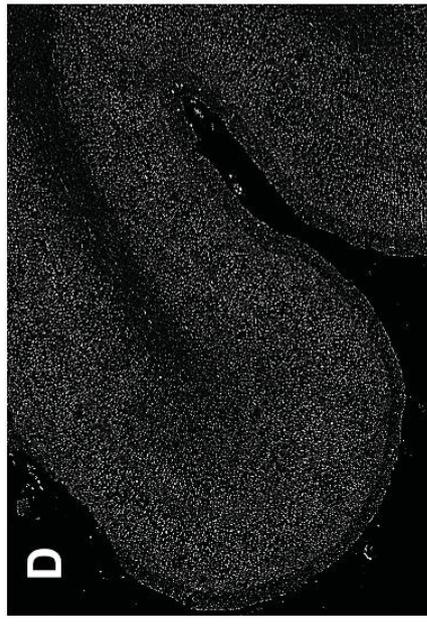
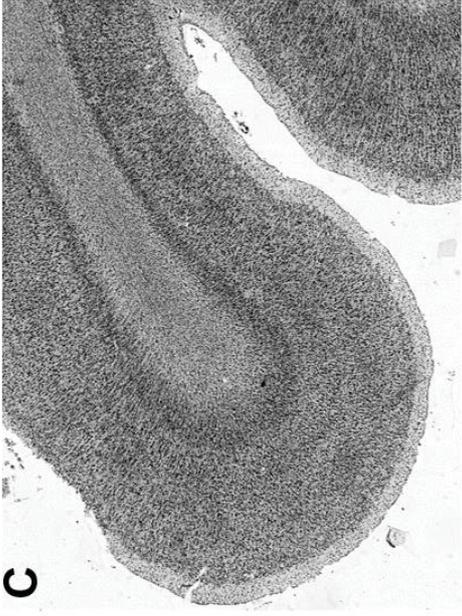
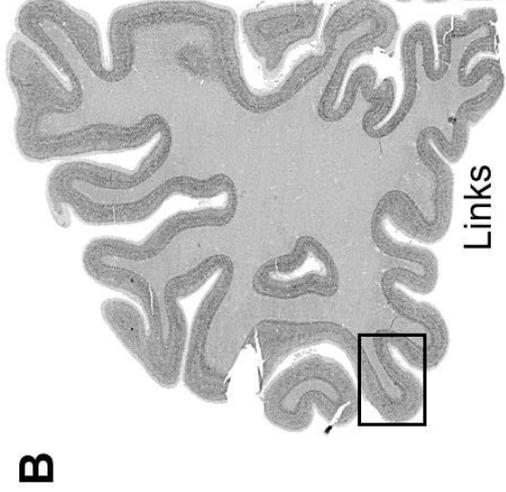
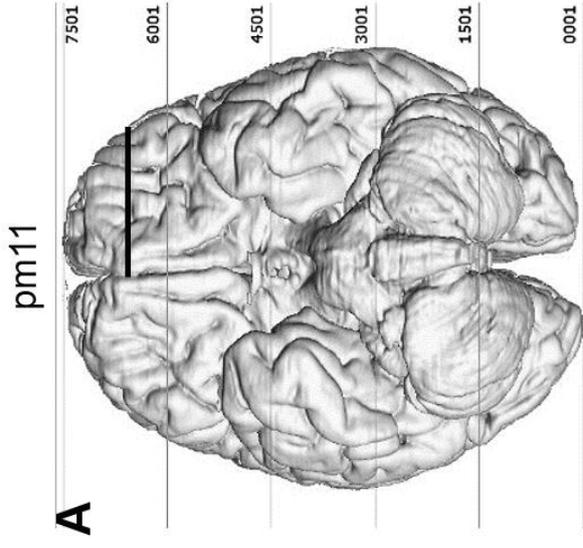
zwischen den dunklen zellularen Bildelementen und dem hellen Hintergrund gesetzt (Schleicher et al., 1986). Weiße Bildausschnitte mit maximaler Zelldichte erhielten den Wert 100% und schwarze Bildausschnitte mit fehlender Zelldichte erhielten den Wert 0% ( $0\% \leq \text{GLI} \leq 100\%$ ) (Schleicher & Zilles, 1990). Die schwarzen Anteile können z.B. durch das Neuropil hervorgerufen werden.

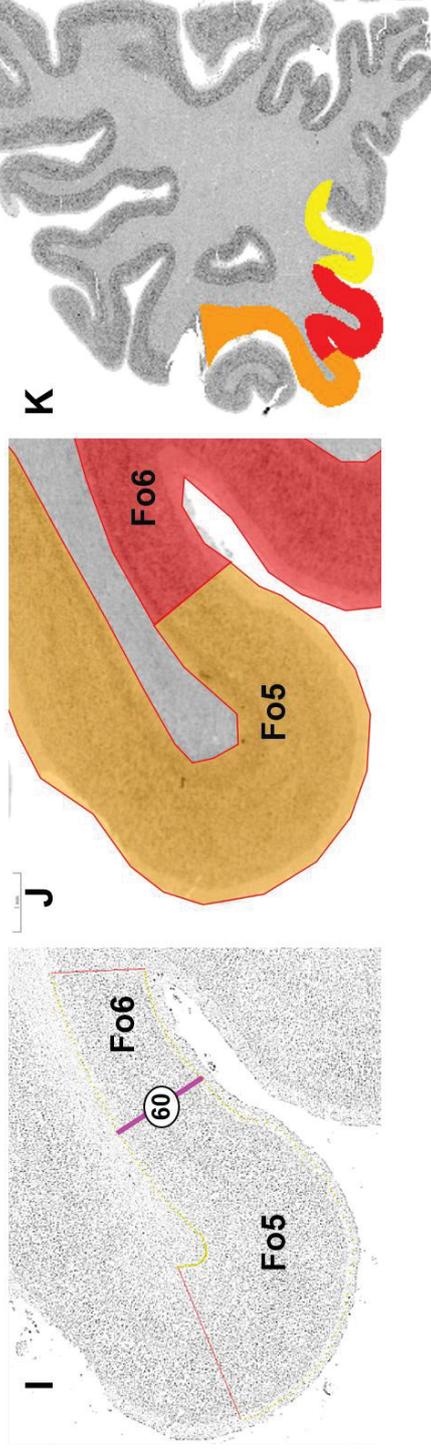
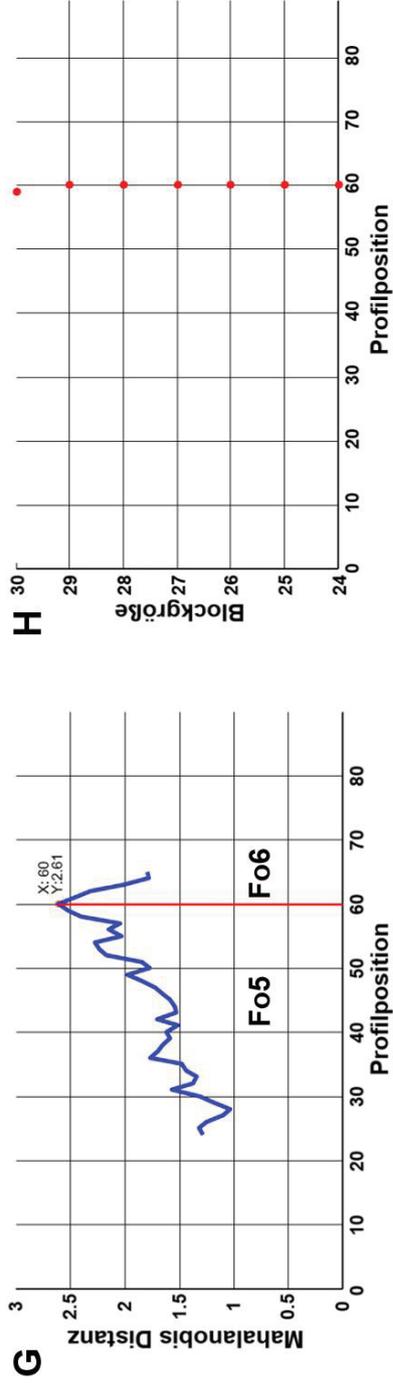
Anschließend wurde der Kortex mit einer äußeren Konturlinie zwischen Schicht I und II sowie mit einer inneren Konturlinie zwischen Lamina VI und der weißen Substanz eingeschlossen, sodass zwischen beiden Konturlinien perpendicular zum Kortex verlaufende äquidistante Traversen gesetzt werden konnten (Abb. 3, E & F), welche auf dem Laplace-Gesetz zur Beschreibung elektrischer Feldlinien basierten (Jones, Buchbinder, & Aharon, 2000). Jede Traverse wurde der Länge nach von außen nach innen mittels linearer Interpolation auf 100% normiert. Sie beinhaltete einen zehndimensionalen Merkmalsvektor, welcher den mittleren GLI-Wert, den Masseschwerpunkt in x- und y-Richtung, die Standardabweichung, die Wölbung und die Schräge des Kortex sowie die ersten Ableitungen der respektiven Werte einschloss (Schleicher et al., 1999, 2005; Zilles, Schleicher, Palomero-Gallagher, & Amunts, 2002).

Mit diesem Vektor ließ sich nun die Mahalanobis Distanz (MD) berechnen, welche ein Maß für die Verschiedenheit der Traversen darstellte (Mahalanobis, Majumdar, Yeatts, & Rao, 1949). Dazu wurden 12 – 30 Traversen zu einem sogenannten „Block“ (b) zusammengefügt, wobei zwei solcher Blöcke nebeneinander gelegt mit der „sliding-window procedure“ über den Kortex bewegt wurden. Hatte MD ein Maximum erreicht ( $p < 0,01$ ; Bonferroni-korrigiert), wurden an dieser Stelle signifikant unterschiedliche Traversen nebeneinander festgestellt (Abb. 3, G). Dies war ein Indikator für eine potentielle Grenze zwischen zwei zytoarchitektonisch unterschiedlichen Hirnarealen (Amunts et al., 1999; Schleicher et al., 2000, 1999; Schleicher, Morosan, Amunts, & Zilles, 2009; Schleicher et al., 2005). Die Signifikanz wurde mit Hilfe des  $T^2$ -Tests nach Hotelling mit einer entsprechenden Bonferroni-Korrektur der P-Werte für mehrere Vergleiche berechnet. Die Auswertung bzw. die Darstellung der Resultate erfolgte über einen Graphen, mit der Mahalanobis Distanz als Funktion der Traversenpositionen. Ein Dotplot, in welchem die Traversenpositionen gegen die Blockgröße ( $12 \leq b \leq 30$ ) aufgetragen wurden, diente zur Berechnung und Darstellung der Maxima der Distanzberechnungen für jede Blockgröße (Abb. 3, H) und letztendlich zur Identifizierung einer Grenze zwischen zwei benachbarten, zytoarchitektonisch unterschiedlichen Arealen (Abb. 3, I). Aufgrund der Integration der Kovarianzmatrix, die sich bei abrupten Änderungen der Zytoarchitektur zwischen den kortikalen Arealen ändert, ist sie weniger empfindlich gegenüber allmählichen Änderungen des laminaren Musters (Morosan et al., 2001; Schleicher et al., 1999; Zilles et al., 2002).

Grenzen wurden unter der Bedingung akzeptiert, dass die Distanz für eine große Anzahl von Blockgrößen signifikant war. Kortikale Regionen, die stark tangential geschnitten waren, konnten mit dieser Methode nicht analysiert werden und wurden ausgeschlossen (Amunts et al., 1999; Schleicher et al., 2000, 1999, 2005). Die tangential Schnittführung der Zytoarchitektur stellte eine Einschränkung für jede Art von Analyse in 2D dar.

Die Ermittlung der Grenzen zwischen den Arealen des lateralen OFC und den zytoarchitektonisch bereits definierten sowie noch unbekanntem Nachbararealen wurden in mindestens vier aufeinanderfolgenden Hirnschnitten identifiziert. Im Anschluss wurden die Areale mit Hilfe des Online Section Tracer Tools, was arbeitsgruppenintern entwickelt wurde, in die digitalisierten hochauflösenden Hirnschnitte eingezeichnet (Abb. 3, J & K).





**Abb. 3: Betrachterunabhängige Bestimmung von zytoarchitektonischen Grenzen zwischen den Arealen Fo5 und Fo6 des lateralen OFC.** A) Schnittrekonstruktion des Gehirns pm11 in der ventralen Ansicht, B) Schnitt 6496 der linken Hemisphäre (das Rechteck umrandet die ROI), C) Gyrus orbitalis lateralis der linken Hemisphäre, D) farbinvertiertes Kontrastbild, E) Kortex umzäunt von innerer (rot) und äußerer (blau) Konturlinie, F) Traversen verlaufen perpendicular innerhalb der Konturlinien, G) Graph der Berechnung der Mahalanobis Distanz an Blockgröße 24 mit einem Maximum an der 60. Traverse, H) Dotplot aller Distanzberechnungen, mit einem Maximum der MD an der 60. Traverse, I) Resultat der Grenzbestimmung im linken GOL zwischen Fo5 und Fo6, J) manuell eingezeichnete Areale im Online Section Tracer, K) Endergebnis der betrachterunabhängigen Detektion der Arealgrenzen zwischen Fo5 (orange), Fo6 (rot) und Fo4 (gelb) in der linken Hemisphäre. Abbildung verändert entnommen aus Wojtasik et al., 2020.

### **2.1.3. Ermittlung zytoarchitektonischer Unterschiede mittels hierarchischer Clusteranalyse**

Strukturelle Unterschiede innerhalb des Kortex zwischen den Arealen des lateralen OFC und seinen bereits kartierten Nachbararealen Fo3 (Henssen et al., 2016), Fp1 (Bludau et al., 2014) sowie das in der Nähe liegende Areal 45 der Broca Region (Amunts et al., 1999) wurden mittels der hierarchischen Clusteranalyse ermittelt. Hierzu wurden pro Areal 15 bis 20 nebeneinanderliegende Traversen aus drei Hirnschnitten beider Hemisphären in jedem der zehn untersuchten Gehirne extrahiert, sodass insgesamt bis zu 1.200 Traversen pro Areal bzw. 600 Traversen pro Areal einer Hemisphäre zur Verfügung standen. Die extrahierten Traversen stammten dabei aus kortikalen Bereichen, welche nicht stark gekrümmt oder tangential angeschnitten waren. Wie am Beispiel in Abb. 3 F zu sehen, befand sich der optimale Bereich zwischen der 50. und 80. Traverse. Für die statistische Analyse wurde die Ward Methode verwendet, mit welcher die kleinste Varianzvergrößerung berechnet werden kann. Mit dieser Methode wurden die Merkmalsvektoren der Traversen aus dem lateralen OFC und seinen direkten Nachbararealen beider Hemisphären in Cluster eingeteilt. Die berechnete Euklidische Distanz (ED) beschreibt hier die Abstände zwischen Paaren benachbarter Traversen, d.h. die Formunterschiede der Zellverteilung innerhalb dieser Traversen, ohne die Variabilität innerhalb von Clustern zu berücksichtigen (Schleicher, Amunts, Geyer, Kowalski, & Zilles, 1998; Schleicher et al., 1999). Je weiter zwei Punkte voneinander entfernt lagen, desto größer war der Wert der ED und letztendlich der strukturelle Unterschied zwischen den betrachteten Arealen.

Die zehn zu untersuchenden Gehirne wurden entweder nach Geschlecht (männlich/weiblich) oder nach Hemisphäre (links/rechts) gruppiert, um geschlechtsspezifische oder hemisphärische Unterschiede zu identifizieren. Ein Permutationstest sollte signifikante Unterschiede zwischen den Hemisphären bzw. den Geschlechtern identifizieren. Die Werte der ED bzw. die strukturellen Unterschiede benachbarter Areale wurden in einem Dendrogramm mit den jeweiligen Arealen beider Hemisphären als Funktion der ED aufgetragen. Distanzen geringer Größe wurden zu einem zusammenhängenden Cluster vereinigt.

#### **2.1.4. Probabilistische Karten der Zytoarchitektur im stereotaktischen Raum und maximale Wahrscheinlichkeitskarten**

Die zytoarchitektonischen Karten der Areale des lateralen OFC wurden im Anschluss an die Clusteranalyse auf die 3D-rekonstruierten Gehirne übertragen. Dazu wurden Bilder jedes 60. Schnittes verwendet, die über eine CCD-Kamera und der KS400-Software (Zeiss, Oberkochen, Deutschland) digitalisiert wurden. Mithilfe der Blockface Images und den MR-Scans wurden diese dreidimensional rekonstruiert (Amunts et al., 1999). Die während der histologischen Bearbeitung entstandenen Verzerrungen wurden anschließend mit linearen und nichtlinearen Verfahren korrigiert (Hömke, 2006).

Die zehn Gehirne wurden zunächst normalisiert und im stereotaktischen Referenzraum angeglichen. Dazu wurden die Gehirne mit Hilfe affiner, nicht-linear elastischer Transformationen in einem Multiskalierungsverfahren an das anatomische Referenzgehirn des *Montreal Neurological Institute* (MNI) „Colin27“ angepasst (Holmes et al., 1998; Hömke, 2006). Dieses Verfahren reduzierte die interindividuelle Variabilität der Form und Größe der jeweiligen Gehirne und eliminierte nicht-lineare Verzerrungen, welche durch die histologische Verarbeitung verursacht wurden. Neben dem MNI Colin27 wird auch das MNI152 Referenzgehirn verwendet (Evans, Janke, Collins, & Baillet, 2012). Der Unterschied zwischen dem MNI Colin27 und dem MNI152 Referenzgehirn besteht in der Anzahl der gemessenen Gehirne. Während sich das MNI Colin27 aus 27 Aufnahmen eines Probanden zusammensetzt (Holmes et al., 1998), besteht das MNI152 aus Aufnahmen von 152 verschiedenen Probanden (Evans et al., 2012). Der Koordinatenursprung des MNI Colin27 wurde mittels linearer Verschiebung vier Millimeter nach kaudal (y-Achse) und fünf Millimeter nach dorsal (z-Achse) an den anatomischen Referenzraum angepasst und orientiert sich an der Commissura anterior (CA) (Amunts et al., 2005). Die CA stellt einen leicht zu identifizierbaren anatomischen Orientierungspunkt dar.

Die Areale des lateralen OFC der zehn normalisierten Gehirne wurden sodann einzeln auf das anatomische Referenzgehirn transferiert und angeglichen. Im Anschluss wurden mit Hilfe der Überlagerung der Arealkarten aus allen zehn untersuchten Gehirnen Wahrscheinlichkeitskarten berechnet, welche den prozentualen Anteil des jeweiligen Arealausmaßes und die Lokalisation der Areale aus jedem betrachteten Gehirn über eine Farbkodierung repräsentierten (Amunts et al., 2005). Hier bedeutete die Farbe Blau, dass nur eines von zehn Gehirnen die dargestellte Arealausdehnung aufzeigte. Die Farbe Rot bedeutete, dass in einem betrachteten Voxel das jeweilige Areal in allen zehn Gehirnen zu finden war.

Die Areal-spezifischen Voxel wurden mit Hilfe eines Algorithmus berechnet, welcher eine Maximale Wahrscheinlichkeitskarte (engl. *Maximum Probability Map*, MPM) dem jeweiligen Areal zuwies (Eickhoff et al., 2005) und in einer nicht-überlappenden Art die Lokalisation der Areale darstellte. In Grenzbereichen der Areale des lateralen OFC zu noch nicht kartierten Arealen betrug der Schwellenwert für die Zuordnung zu einem bestimmten Areal 0,4. Das bedeutet, dass ein Voxel in Arealrandgebieten mit einer Wahrscheinlichkeit von 40% zu dem Areal zugeordnet werden konnte, welches in den angrenzenden 3 x 3 x 3 Voxeln (je 1 mm<sup>3</sup>) die höchste Wahrscheinlichkeit aufwies (Eickhoff, Stephan, et al., 2005).

Werden jedoch weitere Kartierungen der momentan noch unbekanntenen Hirnbereiche folgen, kann ein betrachteter Voxel aus Arealrandgebieten später eindeutig zu einem neuen Areal zugewiesen werden, wenn er für das neue Areal eine höhere Auftretswahrscheinlichkeit aufweist. Die Variation der einzelnen Arealverläufe wurde über die Standardabweichung ermittelt. Anschließend wurden die Schwerpunktkoordinaten in x-, y- und z-Richtung für jedes Areal berechnet und gaben so Aufschluss über die Position im anatomischen 3D-Raum des Referenzgehirns. Der Begriff „Schwerpunkt“ beschreibt hier den Masseschwerpunkt der Areale, welcher die absolute Mitte in einer Koordinatenbandbreite in den drei Dimensionen x, y und z beschreibt. Anhand dieser Schwerpunktkoordinaten war es möglich die jeweiligen Areale in funktionellen Studien zu identifizieren, welche ebenfalls über diese Koordinaten beschrieben wurden. Potenzielle Funktionen der jeweiligen Areale könnten so ebenfalls identifiziert werden. Zum Schluss wurden die erstellten MPMs in einer Ansicht des Referenzgehirns MNI Colin27 dargestellt, in welcher die Gyri eliminiert wurden, um den Verlauf der Areale in den tiefen Sulci detaillierter veranschaulichen zu können.

Eine Auflösung auf Zellebene kann einen strukturell detaillierteren Einblick in das humane Gehirn geben. Zu diesem Zweck wurde das *BigBrain* Projekt ins Leben gerufen (Amunts et al., 2013). Dazu wurde das Gehirn eines Körperspenders in 7.400 koronal geschnittene 20 µm dünne Hirnschnitte eingeteilt und histologisch eingefärbt. Mit einer Auflösung von 20x20 µm pro Pixel war es nun möglich einen neuen Referenzraum mit nahezu zellulärer Auflösung zu schaffen, sowie die regionale Heterogenität des menschlichen Gehirns zu berücksichtigen (Amunts et al., 2013). Um die Datensätze in den verschiedenen Referenzräumen zu vergleichen, wurden Vektorfelder auf der Basis eines 400 µm großen isotropen heruntergesampten Volumens berechnet, um eine homöomorphe Transformation zwischen dem *BigBrain* und dem anatomischen MNI-Raum zu definieren (Amunts et al., 2013). Im *BigBrain* kartierte Areale sind in großer Zahl bereits online verfügbar (<https://www.humanbrainproject.eu/en/explore-the-brain/>). Die entsprechenden

Volumendarstellungen sind ebenfalls im JuBrain Cytoarchitectonic Atlas (<https://jubrain.fz-juelich.de/apps/cytoviewer/cytoviewer-main.php>) veröffentlicht. Der JuBrain Atlas basiert auf den maximalen Wahrscheinlichkeitskarten der zytoarchitektonisch ermittelten kortikalen als auch subkortikalen Hirnregionen und bildet bereits ca. 90% des humanen Gehirns ab (Amunts, Schleicher, & Zilles, 2007; Amunts & Zilles, 2015; Zilles et al., 2002).

### **2.1.5. Volumetrische Analyse zytoarchitektonischer Kortexareale im lateralen OFC**

Vor dem Fixierungsschritt wurde jedes Gehirn gewogen, sodass individuelle Schrumpfungsfaktoren berechnet werden konnten (Amunts et al., 2005). Hierzu wurde das Frischgewicht mit dem spezifischen Gewicht von kortikalem Gewebe von  $1,033 \text{ g/mm}^3$  multipliziert und durch das Gehirngewicht nach der Fixierung dividiert. Nach erfolgter Berechnung wurden die Werte mit dem individuellen Schrumpfungsfaktor multipliziert und auf diese Weise korrigiert. Die Volumina der jeweiligen Areale sowie in ihrer Gesamtheit in der lateralen OFC Region wurden für jede Hemisphäre einzeln sowie für beide Hemisphären gemeinsam berechnet. Die gemittelten Volumina wurden pro Geschlecht und pro Hemisphäre gruppiert und mittels paarweisem Permutationstest auf Geschlechts- und Hemisphärenunterschiede untersucht. Die Nullhypothese wurde mittels einer Monte-Carlo Simulation mit einer Million Permutationen ermittelt, in welcher die Mittelwerte der Arealvolumina beider Hemisphären sowie beider Geschlechter zufällig in zwei Gruppen eingeteilt wurden. Vergleichene Werte galten als signifikant, wenn die hemisphärischen und geschlechtsspezifischen Unterschiede 95% überstiegen und die Nullhypothese somit widerlegt werden konnte ( $p \leq 0,05$ ; *False Discovery Rate* (FDR)-korrigiert). Die Darstellung erfolgte über eine Tabelle, in der die hemisphärischen Volumina jedes Areals in allen zehn untersuchten Gehirnen aufgetragen wurden.

### **2.1.6. Betrachtung der Makroanatomie im lateralen OFC**

Das sulcale Musteraufkommen in der gesamten OFC Region wurde durch eine Untersuchung der ventralen Ansichten der 26 humanen postmortem Gehirne aus der JuBrain Datenbank ([https://www.jubrain.fz-juelich.de/apps/brain\\_collection](https://www.jubrain.fz-juelich.de/apps/brain_collection)) quantifiziert. Die zehn postmortem Gehirne, die für die zytoarchitektonische Kartierung und Analyse verwendet wurden, waren ebenfalls Teil dieser Stichprobe. Das Aufkommen der bereits beschriebenen Mustertypen (Typ I - IV) wurde untersucht. Nach erfolgter Auswertung wurden die ermittelten Sulcusverläufe des OFC in einem Balkendiagramms visualisiert.

## 2.2. Funktionelle Dekodierung der Areale des lateralen OFC

### 2.2.1. Koordinatenbasierte Meta-Analyse von funktionellen Bildgebungsstudien

Für die meta-analytische Untersuchung von funktionellen Studien konnten die erzeugten MPMs der Areale des lateralen OFC nun als dreidimensionale *volumes of interest* (VOIs) bzw. Ausgangsregionen mit Hilfe der hinterlegten Schwerpunktkoordinaten in x-, y- und z-Richtung des MNI 152 Referenzgehirns (Evans et al., 2012) genutzt werden. Dazu wurde die koordinatenbasierte Meta-Analyse Tool der online zugänglichen Datenbank „BrainMap“ (*BrainMap Sleuth*, Version 2.4, <http://brainmap.org>) mit gesammelten Metadaten für jede hinterlegte Studie verwendet (Eickhoff et al., 2009; Fox et al., 2005; Laird et al., 2011, 2009; Turkeltaub, Eden, Jones, & Zeffiro, 2002). Diese Metadaten beinhalteten die Zitationsdaten (Autoren, Jahr, Journal, etc.), eine kurze Zusammenfassung der Experimente, Probandenklassifizierungen mit demographischen Angaben (Alter, Ethnizität, Geschlecht, Händigkeit, Muttersprache, Diagnose), die experimentellen Bedingungen (Kontext, Stimuli, Anforderungen an die Probanden, Paradigmenklassen, Verhaltensdomänen, uvm.), Bildgebungsmodalitäten (EEG, MEG, MRT, fMRT, PET, Referenzgehirne, Transformationen), die Aktivierungsorte in verschiedenen Referenzräumen (MNI, Talairach) und letztendlich die Ergebnisse der Studien. Die Suchkriterien für die vorliegende Arbeit umfassten funktionelle Studien an gesunden Probanden, welche ausschließlich Aktivierungen in den Arealen der lateralen OFC Region aufzeigten auf Grundlage von fMRT und PET. Zudem fand keine Vorselektion der taxonomischen Kategorien statt, sodass jede funktionelle Studie bzw. alle Aktivierungskoordinaten erfasst werden konnten, die Aktivierungen im lateralen OFC aufwiesen. Die Ausgangsregionen wurden zuvor aus dem anatomischen MNI Colin27 Referenzraum in den MNI 152 Referenzraum (Evans et al., 1992) transformiert und einzeln für beide Hemisphären sowie in kombinierter Form (linke und rechte Hemisphäre) als VOIs genutzt. So konnten auf funktioneller Ebene eventuelle hemisphärische Unterschiede auf funktioneller Basis identifiziert werden.

Insgesamt waren zum Zeitpunkt der Analyse (Stand: 09.01.2019) 3.406 Publikationen, 111 Paradigmenklassen, 76.016 untersuchte Personen, 16.901 Experimente und 131.598 Aktivierungsorte in der *BrainMap* Datenbank verzeichnet. Hier bezeichneten Paradigmenklassen (engl. *paradigm classes*, PCs) die funktionellen Experimente, die mit den Probanden durchgeführt wurden, um die entsprechenden Hirnaktivierungen zu identifizieren, unter anderem z.B. Essen, Trinken, Zeichnen, Sprechen, Hand-Augen-

Koordination, induzierte Panik oder passives Zuhören. Verhaltensdomänen (engl. *behavioral domains*, BDs) beschrieben kognitive Prozesse, welche innerhalb der funktionellen Studien bei den untersuchten Probanden aktiviert wurden und die in eine von fünf Kategorien fielen: Handlung (action), kognitive Wahrnehmung (cognition), emotionale Wahrnehmung (emotion), Interozeption (interoception) und Sinneswahrnehmung (perception) mit entsprechenden Unterkategorien (<http://brainmap.org/taxonomy/behaviors.html>). Alle Paradigmenklassen und Verhaltensdomänen sind auf <http://brainmap.org> einsehbar und werden stetig ergänzt und weiterentwickelt.

### **2.2.2. Funktionelle Dekodierung zytoarchitektonischer Kortexareale im lateralen OFC**

Durch die in *BrainMap* hinterlegten Metadaten war es möglich die für die Areale des lateralen OFC relevanten funktionellen Studien in die bereits erwähnten Paradigmenklassen sowie Verhaltensdomänen einzuteilen um Aussagen über die Funktionen der Areale treffen zu können. Die Bestimmung der Paradigmenklassen und Verhaltensdomänen konnte nun für jede Ausgangsregion des lateralen OFC mittels einer Suche in *BrainMap* erfolgen und gab Aufschluss darüber, während welcher somatosensorischen oder kognitiven Prozesse und während welchen Handlungen die Areale aktiviert wurden. Dazu wurde die Häufigkeit der ermittelten Klassen und Domänen bzw. deren Überrepräsentation gegen die Wahrscheinlichkeit diese in der gesamten Datenbank zu finden in einem Balkendiagramm aufgetragen (Binomialtest mit  $p \leq 0,05$ ; Bonferroni-korrigiert). Wenn die Aktivität in einem betrachteten VOI eine bestimmte Verhaltensdomäne oder Paradigmenklasse erzeugte (P (Activation | Domain) oder P (Activation | Paradigm)) oder wenn eine bestimmte Klasse oder Domäne bei einer kognitiven Aufgabe beteiligt war und Aktivität im betrachteten VOI detektiert wurde (P (Domain | Activation) oder P (Paradigm | Activation)) wurden Balkendiagramme mit den identifizierten potenziellen Funktionen erstellt (Eickhoff et al., 2011; Laird et al., 2011), welche im Anschluss zur besseren Verständlichkeit und Lesbarkeit in Netzdiagramme transformiert wurden. Die gesammelten Daten gaben Aufschluss darüber, welche Klassen und Domänen für jedes der betrachteten aktivierten Areale beider Hemisphären gefunden werden konnten.

### 2.2.3. Meta-analytische Konnektivitätsmodellierung

Ein weiterer Aspekt der funktionellen Analyse der lateralen OFC Areale war die Untersuchung auf potentielle Koaktivierungen, welche den kompletten Kortex als auch subkortikale Strukturen im menschlichen Gehirn einschloss (Friston, 1994). Dazu wurde die meta-analytische Konnektivitätsmodellierung (MACM) für die Detektion solcher Koaktivierungsmuster genutzt (Eickhoff & Grefkes, 2011; Eickhoff et al., 2009; Laird, Eickhoff, Kurth, et al., 2009; Laird, Eickhoff, Li, et al., 2009). Das Prinzip der MACM beruhte dabei auf der Analyse von konvergenten Aktivierungsfokuspunkten in kortikalen und subkortikalen Hirnregionen bei gegebenen kognitiven Aufgaben (Eickhoff & Grefkes, 2011). Einzigartig für MACM ist darüber hinaus, dass durch die ermittelten Koaktivierungen der betrachteten Areale Hypothesen ermöglicht werden können aufgrund funktioneller Zusammenhänge der betrachteten VOIs und den koaktivierten Arealen (Eickhoff & Grefkes, 2011).

Die Ausgangsregionen bzw. Areale des lateralen OFC waren identisch mit den Arealen für die funktionelle Charakterisierung und hatten ihren Ursprung in den transformierten MPMs aus dem MNI Colin27 in den MNI 152 Referenzraum. Mit Hilfe der überarbeiteten Version der Schätzung der Aktivierungswahrscheinlichkeit (engl. *activation likelihood estimation*, ALE) der erhaltenen Experimente aus der *BrainMap* Datenbank konnten nun kortikale und subkortikale Koaktivierungen für jede VOI bzw. Ausgangsregion berechnet werden (Eickhoff & Grefkes, 2011). Basierend auf den jeweiligen Gemeinsamkeiten oder Unterschieden in den Aktivierungen der jeweiligen Areale konnten diese in modellierten Aktivierungskarten (engl. *modelled activation maps*, *MA maps*) zu Clustern vereinigt und mit den regionalen MACM-Mustern verglichen werden. Auf diese Weise konnten Aussagen über gemeinsame Koaktivierungen getroffen werden (Eickhoff & Grefkes, 2011). Die Aktivierungsfoki wurden dabei als dreidimensionale Gauß-Verteilungen modelliert, um die räumliche Diskrepanz, welche durch unterschiedliche Normalisierungstechniken und interindividuelle Variabilität bedingt war, darzustellen (Turkeltaub et al., 2002). Die Auftrittswahrscheinlichkeit von Aktivierungsfoki der einzelnen arealspezifischen Cluster konnten so ermittelt werden. Um für die koaktivierten Hirnareale signifikante Schlussfolgerungen erlauben zu können, wurden die Koaktivierungen aus der ALE-Analyse gegen die Nullhypothese getestet (Eickhoff et al., 2009; Laird, Eickhoff, Li, et al., 2009), in welcher alle VOIs zufällig in Gruppen eingeteilt und deren Aktivierungswahrscheinlichkeiten mit einem paarweisen Permutationstest berechnet wurden ( $p < 0,05$ ; FDR korrigiert). Für jede Ausgangsregion wurde eine ALE-Karte erstellt, welche die koaktivierten Hirnregionen bzw. potenzielle Konnektivitäten für jedes der Areale des lateralen OFC in beiden Hemisphären aufzeigte.

#### **2.2.4. Kontrast- und Konjunktionsanalyse**

Zur weiteren Untersuchung der einzelnen Cluster der betrachteten VOIs wurden Kontrast- und Konjunktionsanalysen durchgeführt, in welchen die Aktivierungsfokuspunkte der Areale des lateralen OFC aus den ALE-Karten auf eventuell unterschiedliche bzw. gleiche MACM-Muster in den koaktivierten Hirnregionen untersucht wurden (Eickhoff et al., 2011; Eickhoff & Grefkes, 2011). Innerhalb der verschiedenen Koaktivierungscluster der betrachteten Areale des lateralen OFC konnten so die gemeinsamen Koaktivierungen ermittelt und dargestellt werden. Die Ergebnisse wurden mit einem paarweisen Permutationstest gegen eine Nullhypothese getestet ( $p \leq 0,05$ ; FDR-korrigiert), in welcher die Daten zweier Karten zufällig auf zwei ALE-Karten aufgeteilt wurden (Eickhoff & Grefkes, 2011). Die koaktivierten Hirnregionen konnten mit Hilfe der *Statistical Parametric Mapping* (SPM) Anatomy Toolbox (Eickhoff, Heim, Zilles, & Amunts, 2006; Eickhoff et al., 2007, 2005) ermittelt und benannt werden. Die Toolbox kombiniert die gemessenen dreidimensionalen MNI-Koordinaten der zytoarchitektonischen Kartierung mit den Koaktivierungsfokuspunkten aus den funktionellen Studien der MACM-Analyse und stellt funktionelle Verbindungen zwischen diversen Hirnregionen her. Die prozentualen Anteile des Auftretens der jeweiligen Wahrscheinlichkeitskarten von bereits kartierten Arealen wurden auf Grund der limitierten räumlichen Auflösung ihrer Wahrscheinlichkeit für die Aktivierung nach absteigend identifiziert und aufgelistet (Eickhoff et al., 2005). Für Hirnregionen, für die noch keine zytoarchitektonischen bzw. probabilistischen Karten definiert waren, wurden die makroanatomischen Bezeichnungen der Gyri und Sulci oder der subcortikalen Nuclei gewählt.

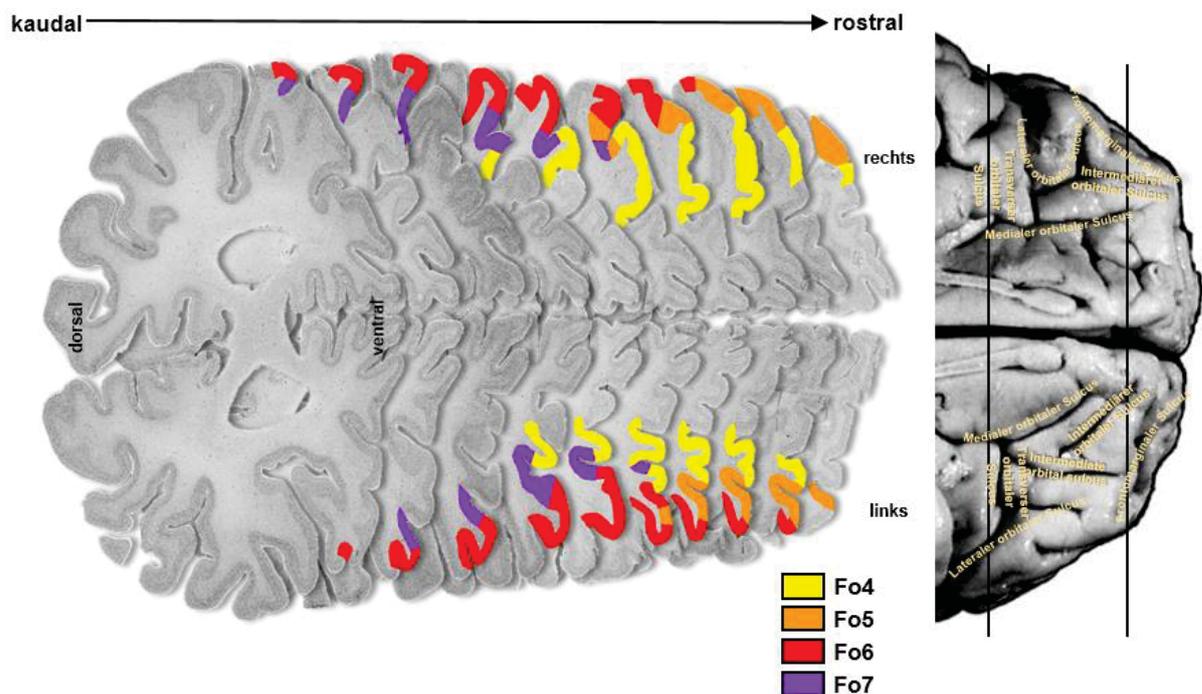
#### **2.3. Ethikvotum**

Die in der vorliegenden Arbeit verwendeten Gehirne wurden Körperspendern entnommen, die zuvor eine schriftlich informierte Zustimmung zur allgemeinen Verwendung von postmortalem Gewebe für Studien- und Forschungszwecke erhielten. Die Nutzung wird durch ein Votum der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf abgedeckt (#4863).

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Zytoarchitektur der Areale im lateralen OFC

Die zytoarchitektonische Analyse des lateralen OFC ergab vier neue Areale im Isokortex des Menschen (beispielhafte Ansicht siehe Abb. 4). Fo4 wurde im Gyrus orbitalis anterior, lateral zu Areal Fo3, das den Gyrus orbitalis medialis und Sulcus orbitalis medialis besetzte (Henssen et al., 2016), identifiziert. Das Areal Fo5 breitete sich über die anteriore Spitze des Gyrus frontalis inferior (IFG), posterokaudal zum Sulcus frontomarginalis und ventrolateral zum frontolateralen Areal Fp1 aus (Bludau et al., 2014). Fo6 umfasste den Gyrus orbitalis lateralis kaudal zu Fo5. Fo7 besetzte hauptsächlich den Sulcus orbitalis lateralis und Gyrus orbitalis lateralis medial zu Fo6, kaudal zu Fo4, und mündete in den anterioren Bereich des Sulcus orbitalis transversus. Jedes Areal zeigte eine spezifische Zytoarchitektur.



**Abb. 4: Topographischer Verlauf der vier neuen zytoarchitektonischen Areale des lateralen OFC.** Die Darstellung erfolgte in seriellen Gehirnschnitten des Gehirns Pm8. Abbildung verändert entnommen aus Wojtasik et al., 2020.

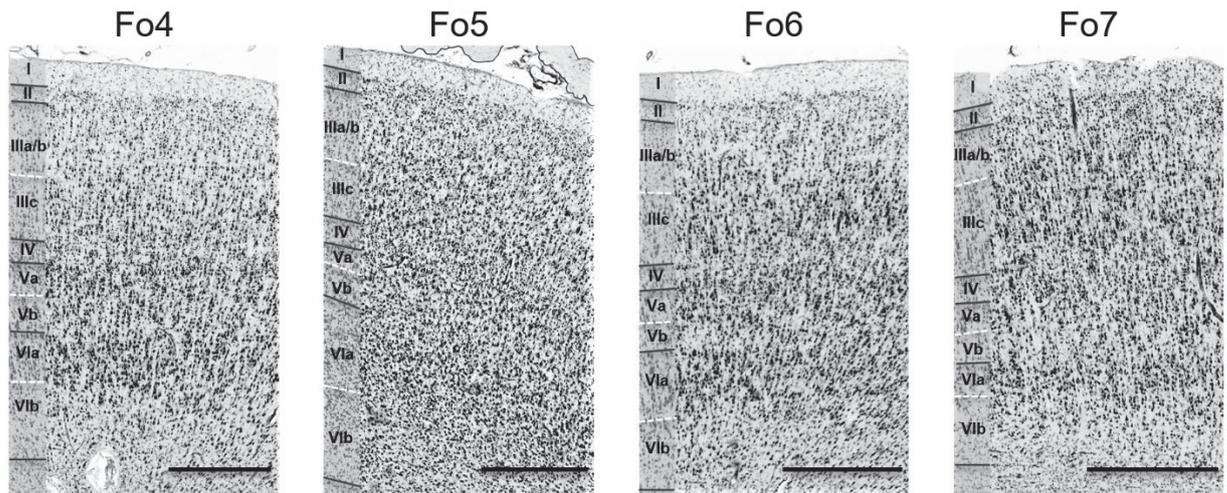
Die Schicht II des Areals Fo4 (Abb. 5) war dünn und locker mit Körnerzellen besetzt. Schicht III war im Vergleich zu den anderen Schichten breit und locker mit Pyramidenzellen besetzt, besonders in den Schichten IIIa und IIIb. Außerdem zeigten alle

Zellen eine einheitliche Größe, mit Ausnahme der Unterschicht IIIc mit größeren Pyramidenzellen. Die Schicht IV war dicht mit Körnerzellen besetzt. Schicht Va zeigte eher kleine Pyramidenzellen, welche größer waren als in der Unterschicht IIIc. Schicht Vb war in geringerer Dichte mit kleineren Zellen besiedelt. Die Zellen in der Unterschicht VIa waren größer und dichter gepackt als in der Unterschicht VIb. Die Schicht VI zeigte einen eher fließenden Übergang zur weißen Substanz.

Die Schicht II des Areals Fo5 (Abb. 5) war ebenfalls schmal, aber etwas stärker ausgeprägt und zellreicher als in Fo4. Die Unterschichten IIIa und b zeigten kleine Pyramidenzellen mit zunehmender Zellgröße zur Unterschicht IIIc hin. Schicht III zeigte eine moderate Zelldichte mit geringeren Dichten als in den angrenzenden Schichten. Schicht IV war ebenfalls dünn, aber breiter als in Fo4 und stärker mit Körnerzellen besiedelt. Die Unterschicht Va enthielt einige große Pyramidenzellen, und die Unterschicht Vb war dichter besetzt als die analoge Unterschicht in Areal Fo4. Unterschicht VIa zeigte eine höhere Zelldichte als Schicht V. Die Grenze zwischen Kortex und weißer Materie war wie in Fo4 ebenfalls nicht scharf.

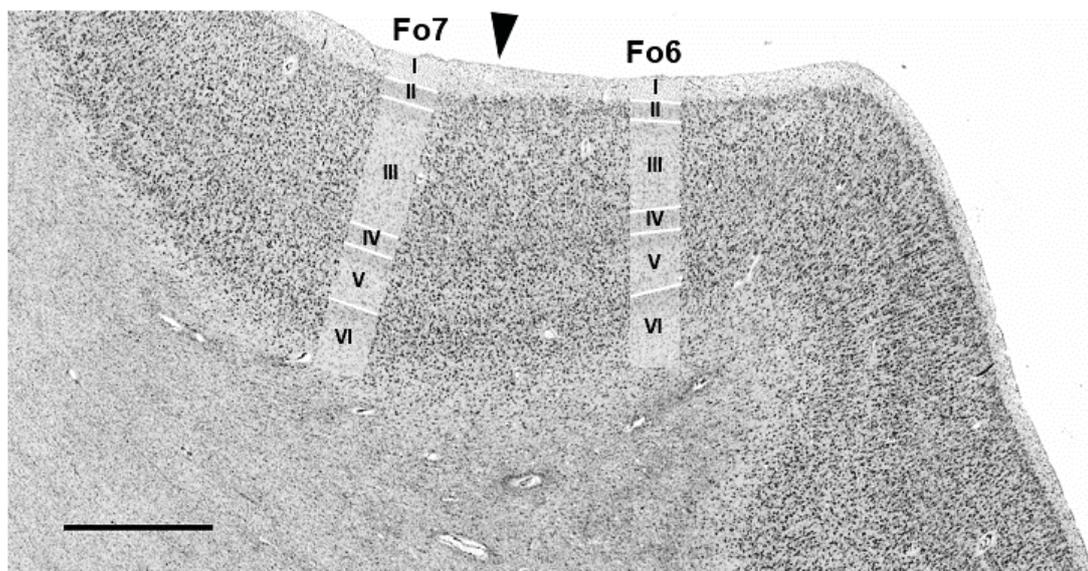
Im Vergleich zu Areal Fo5 wies Fo6 (Abb. 5) eine etwas breitere, aber weniger zellreiche Schicht II auf, die keine scharfe Grenze zur Unterschicht IIIa aufwies. Schicht III war ebenfalls weniger zellreich. Sie zeigte mittelgroße Pyramidenzellen in der Unterschicht IIIc und eine zu den äußeren Schichten IIIb und IIIa hin abnehmende Zellgröße. Außerdem enthielt sie größere Pyramidenzellen als in Schicht III von Fo5. Schicht IV war breiter und besser sichtbar als in den Arealen Fo4 und Fo5, und dichter gepackt als Fo4, aber nicht Fo5. Die Unterschicht Va zeigte prominente Pyramidenzellen, nahe der Schicht IV. Unterschicht Vb zeigte eine geringere Zelldichte als in Fo4 und Fo5. Ähnlich wie in Fo4 war die Unterschicht VIa des Areals Fo6 dichter mit Zellen gepackt, Unterschicht VIb zeigte aber im Gegensatz zu Fo4 und Fo5 eine klare Grenze zur weißen Substanz.

Das Areal Fo7 (Abb. 5) war im Vergleich zu den anderen drei Arealen durch große Pyramidenzellen in Schicht IIIc und eine hohe Zelldichte gekennzeichnet. Schicht II war breit und enthielt Körnerzellen mit einheitlicher Größe. Es folgte eine breite und dicht gepackte Schicht III. Die Unterschicht IIIc enthielt viele große Pyramidenzellen und auch kleinere Zellen in IIIa und IIIb. Die breite und zellreiche Schicht IV war ebenfalls mit Zellen aus den Unterschichten IIIc und Va verschränkt. Die Unterschicht Va zeigte ebenfalls große Pyramidenzellen, jedoch kleiner als in IIIc. Die Unterschicht Vb war die am wenigsten zellreiche Schicht. Wie in Fo6 zeigte die Unterschicht VIa zahlreiche multifforme Zellen in dichter Packung und der Übergang zwischen Kortex und weißer Substanz in Unterschicht VIb war ebenfalls wie in Fo6 deutlich ausgeprägt.



**Abb. 5: Zytoarchitektur der Areale Fo4 – Fo7 des lateralen OFC.** Römische Ziffern entsprechen den Schichten des Isokortex (Gehirn pm21), inkl. Unterschichten. Messskalen je 500  $\mu$ m. Abbildung verändert entnommen aus Wojtasik et al., 2020.

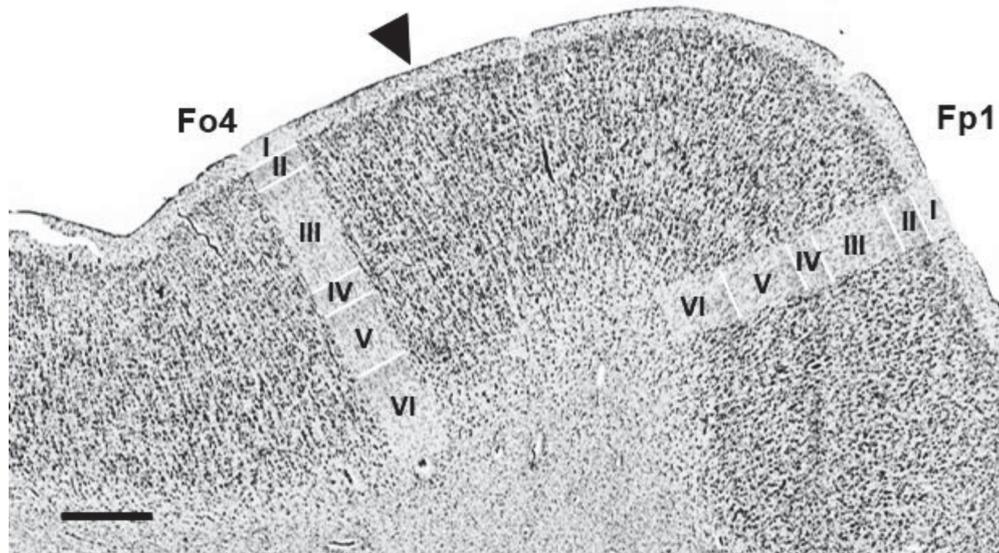
Eine zytoarchitektonische Grenze zwischen Fo6 und Fo7 ist als Beispiel in Abb. 6 dargestellt. Im Vergleich zu Fo6 zeichnet sich Fo7 durch eine breitere Schicht II und eine besonders breite und zeldichte Schicht III aus. Darüber hinaus wurden die innere Körnerzell- und Pyramidenschicht durch höhere Zelldichten und Kortexbreiten betont. Schicht VI ist in Fo7 schmäler als in Fo6, aber zeldichter und zeigte wie in Fo6 eine klare Grenze zur weißen Substanz auf.



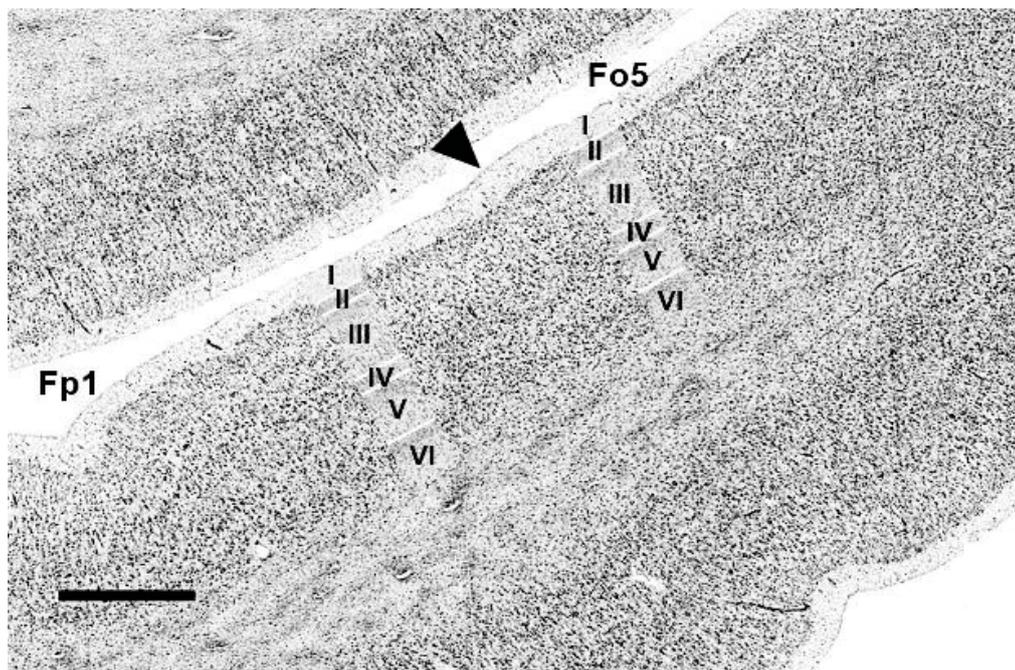
**Abb. 6: Zytoarchitektonisch ermittelte Grenze zwischen den Arealen Fo6 und Fo7.** Auszug aus dem Gyrus orbitalis lateralis mit Darstellung der identifizierten Grenze (Pfeilkopf) im Gehirn Pm20. Messskala = 1 mm. Abbildung entnommen aus Wojtasik et al., 2020.

Der Ramus horizontalis der Sylvischen Fissur bildete die makroskopische Grenze von Fo6 zum lateral angrenzenden Brodmann Areal 46 (Rajkowska & Goldman-Rakic, 1995). Mediale Teile des Gyrus orbitalis lateralis und des gesamten Sulcus orbitalis lateralis wurden von Fo7 eingenommen. Die direkt angrenzenden Areale des lateralen OFC waren das frontopolare Areal Fp1 (Bludau et al., 2014) an der lateralen Oberfläche des Frontalpols rostral zum Sulcus frontomarginalis, anterior zu Fo4 und Fo5, und Fo3 (Henssen et al., 2016) im medialen orbitofrontalen Kortex. Dabei grenzte Fo3 medial an Fo4 im Bereich des Sulcus orbitalis medialis. Weitere orbitofrontale Areale befanden sich posterior zu Fo6 und Fo7, aber deren Zytoarchitektur ist noch nicht im Detail untersucht worden. Im Sulcus orbitalis transversus, im Gyrus orbitalis posterior sowie im kaudalen Anteil des Gyrus orbitalis lateralis liegen Areale verborgen, die sich topographisch zwischen den hier ermittelten Arealen des lateralen OFC und der anterioren Insula befinden. Es werden mindestens zwei Areale im posterioren lateralen OFC vermutet, die allerdings noch eingehend zytoarchitektonisch charakterisiert werden müssen.

In sechs von zehn linken und acht von zehn rechten Hemisphären wurden die Grenzen zwischen den Arealen Fp1 (Bludau et al., 2014) und Fo4 zu Beginn des Gyrus orbitalis anterior ermittelt. In den restlichen Hemisphären verlief der Grenzübergang zwischen Fp1 und Fo4 innerhalb des Gyrus orbitalis anterior. Fo4 war im rostralen Bereich umgeben von Fp1, grenzte lateral an Fo3 und medial an Fo5 (Abb. 7). Fo5 befand sich ventrolateral zu Fp1. Beide Areale teilten sich die Grenzen im am weitesten frontalen Abschnitt des Gyrus frontalis inferior direkt angrenzend zum Sulcus frontomarginalis (Abb. 8), der als makroskopische Landmarke zwischen beiden Arealen fungierte.

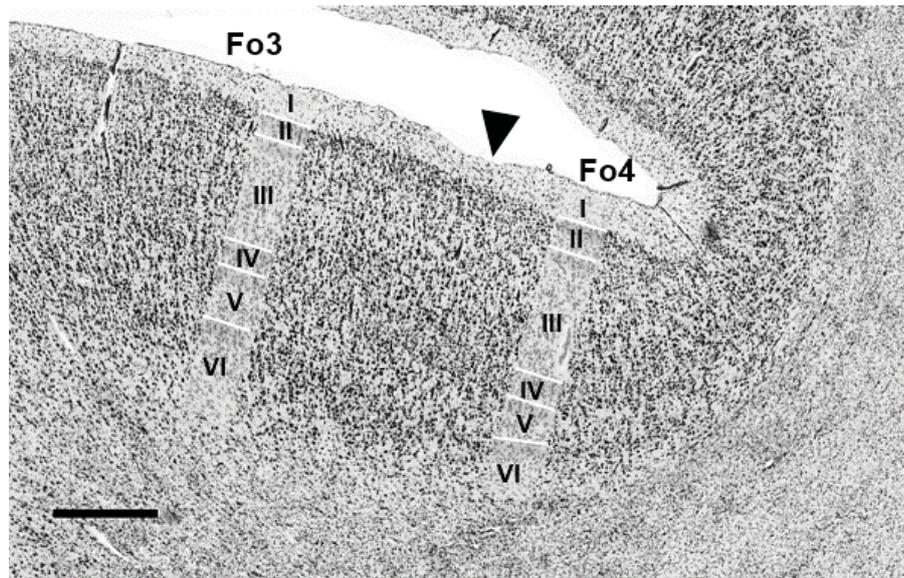


**Abb. 7: Zytoarchitektonische Grenze zwischen den Arealen Fo4 des lateralen OFC und Fp1 des Frontalpol.** Fp1 (Bludau et al., 2014) grenzt im Gyrus orbitalis anterior an Fo4 (Pfeilkopf), Gehirn Pm20. Messskala = 1 mm. Abbildung entnommen aus Wojtasik et al., 2020.



**Abb. 8: Zytoarchitektonische Grenze zwischen den Arealen Fo5 des lateralen OFC und Fp1 des Frontalpol.** Fp1 (Bludau et al., 2014) grenzt im Gyrus frontalis inferior an Fo5 (Pfeilkopf), Gehirn Pm20. Messskala = 1 mm. Abbildung entnommen aus Wojtasik et al., 2020.

Der Sulcus orbitalis medialis wurde als makroskopisches Orientierungsmerkmal zwischen Fo3 (Henssen et al., 2016) und Fo4 identifiziert, wobei sich letzteres Areal lateral zum Sulcus orbitalis medialis befindet (Abb. 9).



**Abb. 9: Zytoarchitektonische Grenze zwischen den Arealen Fo4 des lateralen OFC und Fo3 des medialen OFC.** Fo3 (Henssen et al., 2016) grenzt im Sulcus orbitalis medialis an Fo4 (Pfeilkopf), Gehirn Pm20. Messskala = 1 mm. Abbildung entnommen aus Wojtasik et al., 2020.

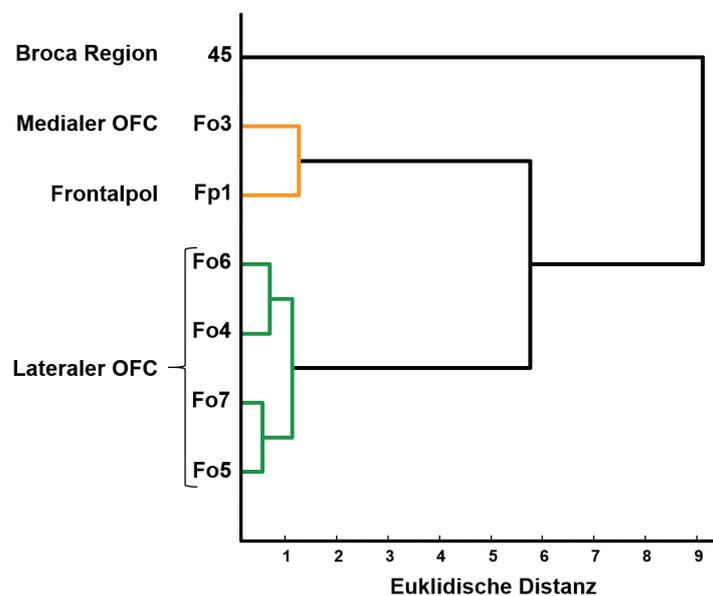
Die Zytoarchitektur dieser Areale ist in Tabelle 2 gegenübergestellt. Sämtliche Areale zeigten ausgeprägte Unterschiede in ihrer Zytoarchitektur. Zum Vergleich sind die zytoarchitektonischen Charakteristika von Fp1 (Bludau et al., 2014) und Fo3 (Henssen et al., 2016) beigelegt.

**Tabelle 2: Zytoarchitektonische Charakteristika der Areale des lateralen OFC und ihrer direkten Nachbarareale.** Fp1 (Bludau et al., 2014) im Frontalpol und Fo3 (Henssen et al., 2016) im medialen OFC wurden ebenfalls zum strukturellen Vergleich hinzugefügt. Tabelle verändert entnommen aus Wojtasik et al., 2020.

Areal	Zytoarchitektonische Charakteristika
Fo4 OFC lateral	Schmaler Kortex im gesamten Areal Unschärfe Grenzen zwischen den Schichten II, III, IV und V Einheitlich aufgebaute Schicht III Mittelgroße Pyramidenzellen in Schicht Va
Fo5 OFC lateral	Sehr große Pyramidenzellen in der dicht gepackten Schicht IIIc Breite Schicht III Dichtere Schichten IV und V als in Fo4
Fo6 OFC lateral	Reduzierung der Zellgröße in Schicht III von tieferem zum oberen Teil Breite und zellreiche Schicht IV Mittelgroße Pyramidenzellen in der Schicht Va
Fo7 OFC lateral	Alle Schichten sehr dicht gepackt Unschärfe Grenzen zwischen den Schichten II, III, IV und V Große Pyramidenzellen im tieferen Teil der breiten Schicht III Breite Schicht II, IV und V
Fp1 Frontalpol	Scharfe Grenzen zwischen den Schichten I, II und III Dichte Schichten II und IIIc Deutlich größere Pyramidenzellen in der Tiefe als in der oberen Schicht III Breitere Schicht IV als in Fp2
Fo3 OFC medial	Große Pyramidenzellen in der Schicht IIIc Innere granuläre Schicht mit höherer Zelldichte und stärker ausgeprägt in ihrem anterioren als in ihrem posterioren Abschnitt Schicht Va von Fo3 mit höherer Zelldichte als die entsprechende Schicht von Fo4

### 3.2. Zytoarchitektonische Gemeinsamkeiten und Unterschiede zwischen den Arealen des lateralen OFC und ihren Nachbararealen

Die hierarchische Clusteranalyse der Areale Fp1, Fo3, Fo4, Fo5, Fo6, Fo7 und Areal 45 als zusätzliches Areal des Gyrus frontalis inferior (Amunts et al., 2004) zeigte eine Aufteilung in mehrere Cluster auf (siehe Abb. 10). Innerhalb der vier Areale des lateralen OFC teilten sich Fo4 und Fo6 in ein eigenes Cluster auf sowie Fo5 und Fo7. Die Areale Fp1 und Fo3 wurden von den vier Arealen des lateralen OFC auf einer höheren Hierarchieebene getrennt. Das Areal 45 der Broca-Region wurde aufgrund der höheren ED von den restlichen untersuchten Arealen separiert.



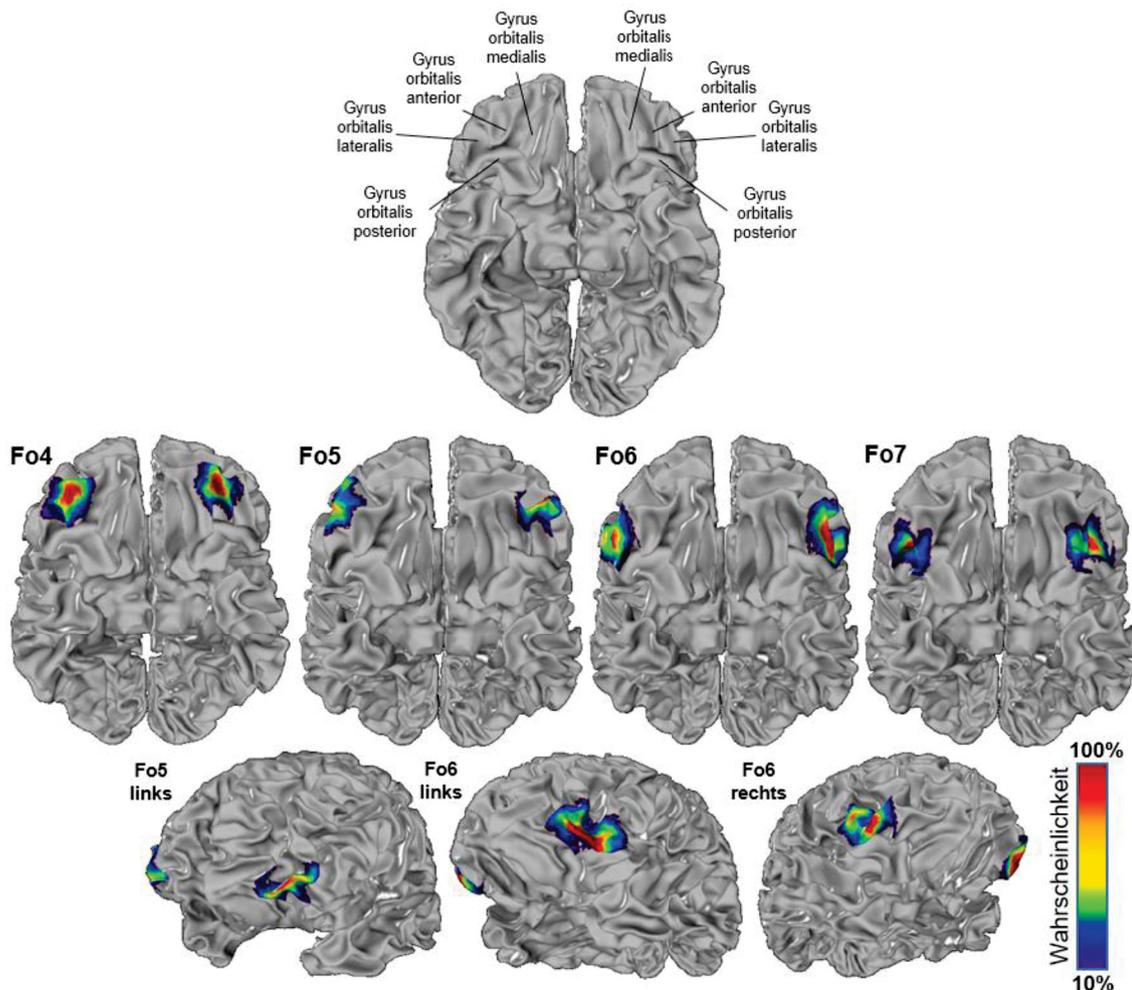
**Abb. 10: Clusteranalyse des lateralen OFC und seinen Nachbararealen.** Dendrogramm der hierarchischen Clusteranalyse der Areale Fo4 – Fo7 des lateralen OFC, des Areals Fo3 des medialen OFC (Henssen et al., 2016), des Areals Fp1 des Frontalpol (Bludau et al., 2014) und des Areals 45 der Broca-Region (Amunts et al., 2004) basierend auf der Ermittlung der euklidischen Distanz. Abbildung verändert entnommen aus Wojtasik et al., 2020.

### 3.3. Wahrscheinlichkeitskarten der Areale des lateralen OFC

Die interindividuelle Variabilität der vier lateralen OFC Areale wurde in den zehn untersuchten Gehirnen quantifiziert und im anatomischen Referenzraum des MNI Colin27 dargestellt (Abb. 11). Der Darstellungsmodus des JuBrain Cytoarchitectonic Atlas (<https://jubrain.fz-juelich.de/apps/cytoviewer/cytoviewer-main.php>) wurde zur besseren Visualisierung der Areale in den Tiefen der Sulci angepasst, sodass ein freier Zugang zu

den erweiterten Sulci des Gehirns erlangt werden konnte und die Verläufe der Areale besser sichtbar wurden.

Fo4 besetzte den Gyrus orbitalis anterior in allen zehn Gehirnen (roter Bereich in der Mitte). In wenigen Gehirnen verlief das Areal bis in den Sulcus orbitalis medialis sowie lateralis. Fo5 war überwiegend im vordersten Teil des Gyrus frontalis inferior präsent, wobei sich seine Ausprägung je nach betrachtetem Gehirn auch in den Sulcus orbitalis lateralis und den Sulcus frontomarginalis ausbreiten konnte. Fo6 belegte den Gyrus orbitalis lateralis und Teile des medial benachbarten Sulcus orbitalis lateralis. Die positionelle Wahrscheinlichkeit für Fo6 im horizontalen Ramus der Sylvischen Fissur war eher gering. Fo7 war überwiegend präsent im Sulcus orbitalis lateralis, als auch in der medialen Hälfte des Gyrus orbitalis lateralis sowie im rostralen Teil des Gyrus orbitalis posterior. Die Koordinaten aller analysierten Areale sind in Tabelle 3 für die Referenzräume des MNI Colin27 und MNI 152 aufgelistet.



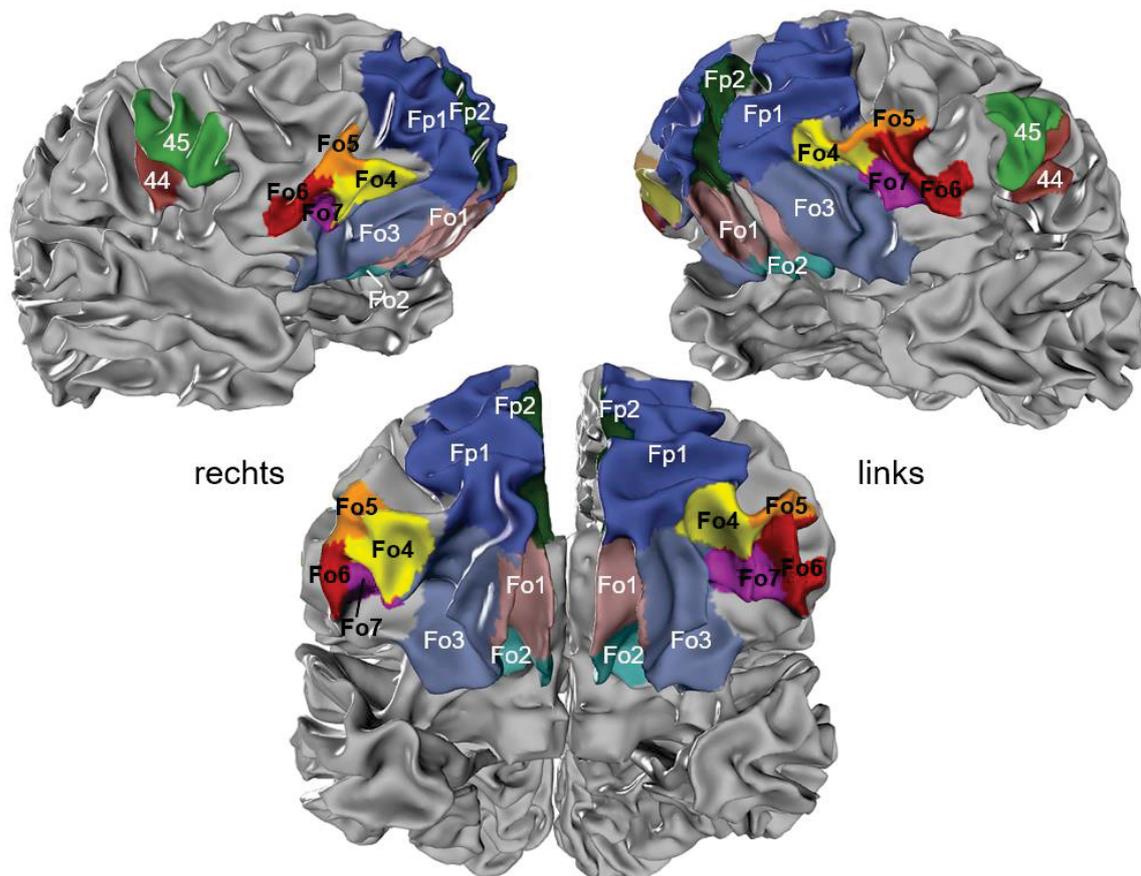
**Abb. 11: Überlagerung der Areale der zehn analysierten Gehirne in Wahrscheinlichkeitskarten im anatomischen Referenzraum des MNI Colin27. Ventrale Ansichten der Areale Fo4 – Fo7 (obere Teilbilder) und laterale Ansichten von Fo5 und Fo6 (untere**

Teilbilder). Die Farbkodierung zeigt die lokale Wahrscheinlichkeit jedes Areals an. Rot = Überlappung aller zehn Gehirne, blau = Ausdehnung in nur einem Gehirn. Abbildung entnommen aus Wojtasik et al., 2020.

**Tabelle 3: Schwerpunktkoordinaten der kontinuierlichen Wahrscheinlichkeitskarten der vier lateralen OFC Areale pro Hemisphäre.** Die Koordinaten wurden im Referenzraum des MNI 152 (Evans et al., 2012) (links) sowie im anatomischen Referenzraum MNI Colin27 (Holmes et al., 1998) (rechts) registriert. Tabelle entnommen aus Wojtasik et al., 2020.

Schwerpunktkoordinaten im MNI 152 Referenzraum					Schwerpunktkoordinaten im MNI Colin 27 Referenzraum				
Areal	Hemisphäre	X	Y	Z	Areal	Hemisphäre	X	Y	Z
		sagittal	coronal	horizontal			sagittal	coronal	horizontal
Fo4	Links	-28	53	-17	Fo4	Links	-29	53	-10
	Rechts	32	51	-16		Rechts	32	48	-11
Fo5	Links	-38	59	-10	Fo5	Links	-37	56	-4
	Rechts	44	55	-8		Rechts	44	52	-1
Fo6	Links	-45	39	-19	Fo6	Links	-46	37	-11
	Rechts	49	43	-15		Rechts	49	37	-7
Fo7	Links	-35	36	-10	Fo7	Links	-35	34	-5
	Rechts	38	37	-13		Rechts	39	34	-8

Die maximalen Wahrscheinlichkeitskarten der vier lateralen OFC Areale und ihrer medialen und lateralen Nachbarareale ist eine nicht-überlappende Darstellung der Arealvolumina, welche die Ausdehnung der Areale in dreidimensionaler Form innerhalb des Referenzgehirns aufzeigt (Abb. 12). Die Areale Fp1 und Fo3, sowie Fo1, Fo2, 44 und 45 aus der nächsten und näheren Umgebung wurden ebenfalls hinzugefügt. Die neuen Karten sind im Rahmen des Human Brain Project (<https://www.humanbrainproject.eu/en/explore-the-brain/>) verfügbar und können unter Verwendung der DOIs 10.25493/29G0-66F (für Fo4), 10.25493/HJMY-ZZP (für Fo5), 10.25493/34Q4-H62 (für Fo6) und 10.25493/3WEV-561 (für Fo7) heruntergeladen und unter der Creative-Commons-Lizenzvereinbarung verwendet werden.



**Abb. 12: Maximale Wahrscheinlichkeitskarten der vier Areale des lateralen OFC und ihrer Nachbarareale.** Registriert wurden die Areale auf dem anatomischen Referenzhirn MNI Colin27. Ansicht der rechten (oben links) und linken (oben rechts) Hemisphäre und frontoventrale Ansicht (unten), um alle nicht-überlappenden Oberflächendarstellungen der jeweiligen Areale zu demonstrieren. Die Karten können unter [http://www.fz-juelich.de/inm/inm-1/jubrain\\_cytoviewer](http://www.fz-juelich.de/inm/inm-1/jubrain_cytoviewer) eingesehen werden und stehen unter <https://interactive-viewer.apps.hbp.eu> zum Download bereit. Abbildung entnommen aus Wojtasik et al., 2020.

### 3.4. Volumenanalyse

Die Volumina der vier Areale des lateralen OFC zeigten im Vergleich zueinander große Unterschiede auf. Nach Fo5 als kleinstem Areal folgten Fo7, Fo4 und Fo6 ihrem Volumen nach (siehe Tabelle 4). Das kombinierte kortikale Volumen aller lateralen OFC Areale der linken Hemisphäre betrug  $3111 \pm 577 \text{ mm}^3$  und der rechten Hemisphäre  $3126 \pm 549 \text{ mm}^3$ . Weibliche Gehirne hatten ein Volumen von  $3075 \pm 335 \text{ mm}^3$  in der linken und  $3133 \pm 237 \text{ mm}^3$  in der rechten Hemisphäre. Männliche Gehirne hatten ein Volumen von  $3147 \pm 796 \text{ mm}^3$  in der linken und  $3119 \pm 788 \text{ mm}^3$  in der rechten Hemisphäre. Die Volumina der Areale wurden mittels der Gehirn-spezifischen Schrumpfungsfaktoren pro Hemisphäre ermittelt. Durch einen durchgeführten Permutationstest wurden weder signifikante Unterschiede zwischen den Geschlechtern noch zwischen den Hemisphären festgestellt.

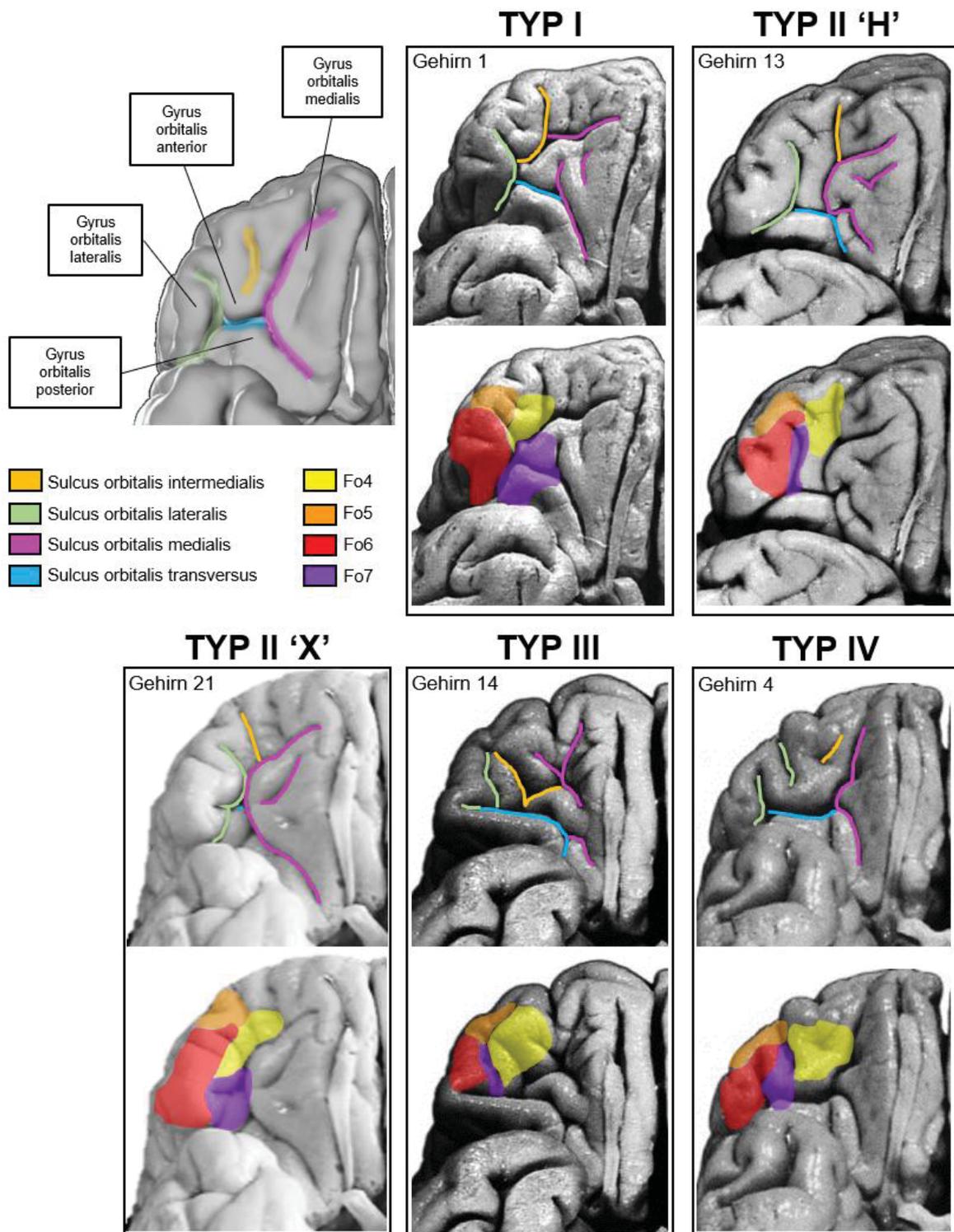
Das kortikale Gesamtvolumen der vier lateralen OFC Areale zusammen betrug  $6208 \pm 492 \text{ mm}^3$  bei Frauen und  $6268 \pm 1576 \text{ mm}^3$  bei Männern. In beiden Geschlechtern betrug die proportionale Verteilung des linken und rechten lateralen OFC jeweils 49,5 % bzw. 50,5 % bei Frauen sowie jeweils 50,3 % bzw. 49,8 % bei Männern.

**Tabelle 4: Volumina der Areale Fo4 – Fo7 des lateralen OFC pro Hemisphäre in jedem der zehn postmortem Gehirne.** Grundlage war die Gehirnsammlung aus der JuBrain Datenbank. Rote Gehirnummern beschreiben die weiblichen und blaue die männlichen Gehirne. MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung. Tabelle verändert entnommen aus Wojtasik et al., 2020.

Gehirn	Volumen [mm <sup>3</sup> ]								Summe
	Fo4 links	Fo4 rechts	Fo5 links	Fo5 rechts	Fo6 links	Fo6 rechts	Fo7 links	Fo7 rechts	
1	538,74	818,85	1038,08	824,93	1886,73	1547,11	470,06	795,73	<b>7920,23</b>
2	655,49	801,53	553,19	330,26	833,24	1015,73	635,15	659,87	<b>5484,45</b>
3	438,85	384,01	341,68	511,70	938,36	737,28	695,29	565,21	<b>4612,40</b>
4	551,50	869,66	314,37	470,06	1772,18	1253,67	822,73	848,43	<b>6902,60</b>
5	641,99	905,03	401,30	519,75	1045,98	831,93	536,14	448,74	<b>5330,86</b>
6	713,02	947,93	672,47	668,71	1993,50	1643,25	710,45	642,41	<b>7991,75</b>
7	893,69	508,30	475,08	365,63	1145,09	1377,21	816,94	845,29	<b>6427,23</b>
8	605,70	730,04	235,66	798,19	1192,69	1012,71	638,33	366,95	<b>5580,27</b>
9	1020,97	780,77	797,29	608,79	959,67	920,93	325,48	604,88	<b>6018,77</b>
10	744,96	1174,73	362,02	674,66	1141,95	907,68	556,59	550,97	<b>6113,56</b>
<b>MW</b>	680,49	792,08	519,11	577,27	1290,94	1124,75	620,72	632,85	<b>6238,21</b>
<b>SD</b>	173,02	221,44	250,69	167,96	426,46	312,08	154,41	161,80	<b>1101,14</b>

### 3.5. Variabilität der Makroanatomie im OFC

Die Makroanatomie des orbitofrontalen Kortex umfasste eine Vielzahl verschiedener Ausprägungsmuster der dort befindlichen Gyri und Sulci. Die verschiedenen Muster wurden auf Photographien der 52 Hemisphären untersucht. Vier verschiedene Sulcismustertypen (einer mit zwei Subtypen) wurden nach den Kriterien von Chiavaras und Petrides (Chiavaras et al., 2001; Chiavaras & Petrides, 2000) sowie Ono (Ono et al., 1990) und Rodrigues (Rodrigues et al., 2015) ermittelt (Abb. 13 und Anhang A). Die Sulcismuster zeigten jeweils innerhalb der jeweiligen Gehirne in den Hemisphären von 14 aus 26 Gehirnen jeweils die gleichen Sulcismustertypen. Die restlichen 12 Gehirne zeigten ausgeprägte interhemisphärische Unterschiede in ihren Sulcismustern, welche im Sulcus orbitalis transversus, medialis und lateralis festgestellt wurden. Diese wurden durch die Ausprägungen des Gyrus orbitalis anterior und posterior bzw. Gyrus orbitalis medialis und lateralis in beiden Hemisphären beeinflusst.



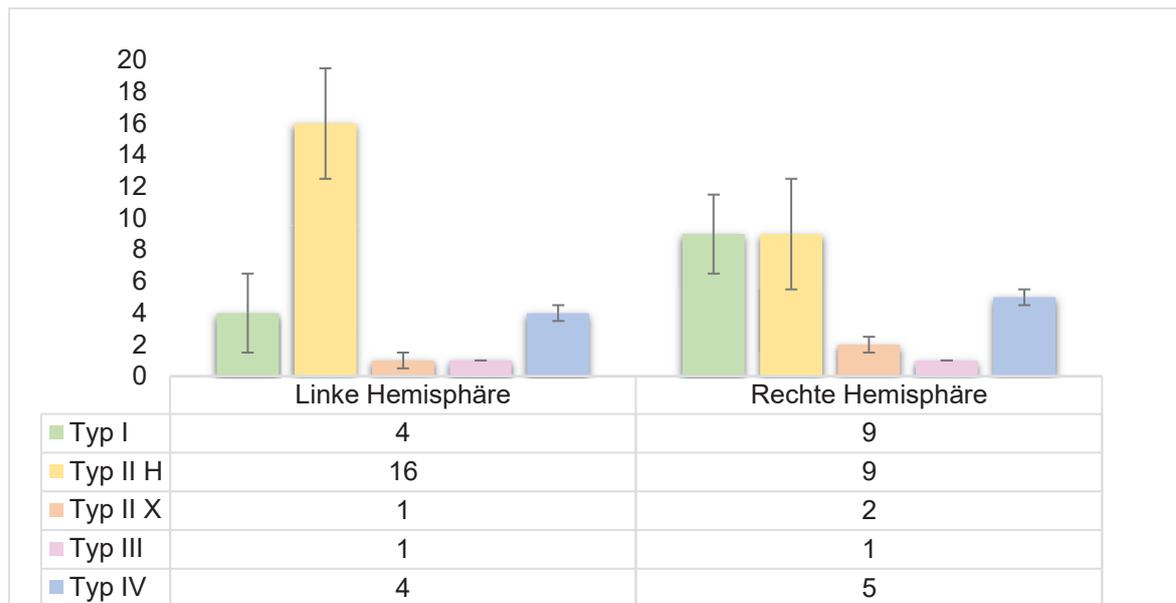
**Abb. 13: Fünf Typen von sulkanen Mustern in der medialen und lateralen Orbitofrontalregion.** Die Abbildungen der jeweils rechten Hemisphäre wurden nach den Kriterien von Ono, Chiavaras & Petrides und Rodrigues (Chiavaras, LeGoualher, Evans, & Petrides, 2001; Chiavaras & Petrides, 2000; Ono, Kubik, & Abernathy, 1990; Rodrigues et al., 2015) beschrieben. Die Lokalisation der jeweiligen Areale unterschied sich zwischen den fünf Typen entsprechend der Sulcusanordnung. Die Hirnbilder wurden aus der JuBrain Datenbank entnommen und die Verläufe der Sulci farblich nachverfolgt. Abbildung entnommen aus Wojtasik et al., 2020.

Der erste Mustertyp wurde zum einen durch einen segmentierten Sulcus orbitalis medialis charakterisiert, der aus einem rostralen und einem kaudalen Abschnitt bestand (Abb. 13, Typ I). Der Sulcus orbitalis lateralis bildete zum anderen ein einzelnes durchgehendes Segment, und der Sulcus orbitalis transversus verband die kaudalen Anteile des Sulcus orbitalis medialis und lateralis miteinander. Von den 52 Hemisphären entfielen vier linke und neun rechte Hemisphären auf diesen Mustertyp (Abb. 14).

Der zweite Mustertyp konnte in zwei verschiedene Subtypen unterteilt werden. Der erste Subtyp ähnelte in seiner Form dem Buchstaben "H". Der Sulcus orbitalis medialis und lateralis bildeten die beiden vertikalen "Beine" und der Sulcus orbitalis transversus die Verbindung zwischen ihnen. Der Gyrus orbitalis anterior wurde somit vom Gyrus orbitalis posterior sichtbar getrennt. (Abb. 13, Typ II H). Zusätzlich wurde ein Subtyp gefunden, der dem Buchstaben „X“ nachempfunden war. Dieser war durch einen kurzen und kaum segmentierten Gyrus orbitalis anterior gekennzeichnet. Der Gyrus orbitalis medialis berührte den Gyrus orbitalis lateralis und ein sehr kurzer Sulcus orbitalis transversus verband die kaudalen Anteile des Sulcus orbitalis medialis und lateralis (Abb. 13, Typ II X). Im ausgeprägteren H-Muster ist der Sulcus orbitalis transversus noch relativ kurz, während er im X-Muster fast vollständig verschwindet. Von allen 52 Hemisphären zeigten 16 den H-Subtyp in der linken und neun in der rechten Hemisphäre. Zusätzlich zeigte eine linke und zwei rechte von 52 Hemisphären den X-Subtyp (Abb. 14).

Das dritte Muster war gekennzeichnet durch einen markanten Sulcus orbitalis transversus, der den Gyrus orbitalis posterior von allen anderen Gyri trennte (Abb. 13, Typ III). Sowohl der Sulcus orbitalis medialis als auch der Sulcus orbitalis lateralis waren in rostrale und kaudale Teile getrennt und nur ihre kaudalen Sulci wurden durch den Sulcus orbitalis transversus verbunden. Von allen untersuchten Hemisphären zeigten nur je eine diesen Typ in der linken und rechten Hemisphäre (Abb. 14).

Der vierte Mustertyp war gekennzeichnet durch einen kontinuierlich durchgehenden Sulcus orbitalis medialis und einen segmentierten Sulcus orbitalis lateralis, sozusagen das Gegenstück zum ersten Mustertyp (Abb. 13, Typ IV). Der Sulcus orbitalis transversus war oftmals Variationen in der Länge unterzogen, zeigte aber eine längere Ausprägung als im X-Subtyp des Typ II Musters. Von den 52 analysierten Hemisphären boten vier linke und fünf rechte Hemisphären das Muster des Typ IV (Abb. 14).



**Abb. 14: Einteilung der fünf verschiedenen sulkalen Muster in der linken und rechten Hemisphäre in einer Gesamtanzahl von 26 Gehirnen aus der JuBrain Datenbank. Abszisse = Anzahl der Mustertypen, Ordinate = Mustertyp, Fehlerbalken = Standardfehler. Abbildung verändert entnommen aus Wojtasik et al., 2020.**

### 3.6. Funktionelle Analyse des lateralen OFC

Für die funktionelle Analyse wurde zum einen die koordinatenbasierte funktionelle Studiendatenbank *BrainMap* genutzt, um auf Grund der hinterlegten Schwerpunktkoordinaten der Areale des lateralen OFC entsprechende Funktionen abgeleitet aus Verhaltensdomänen und Paradigmenklassen zu identifizieren. Des Weiteren wurden mittels der meta-analytischen Konnektivitätsmodellierung (MACM) die Koaktivierungen der Areale des lateralen OFC und anderer kortikaler sowie subkortikaler Hirnregionen ermittelt. Als Grundlage dienten hier die Wahrscheinlichkeitskarten der vier Areale des lateralen OFC im MNI 152 Referenzraum. Zudem wurden über Konjunktionsanalysen Gemeinsamkeiten und über Kontrastanalysen Unterschiede in den Koaktivierungen der vier Areale erfasst. Mit Hilfe der SPM Anatomy Toolbox konnten die ermittelten Koaktivierungen in makroanatomisch relevante Regionen eingeteilt sowie auf Grund ihrer zytoarchitektonisch hinterlegten Karten identifiziert werden.

#### 3.6.1. Koordinatenbasierte Meta-Analyse des lateralen OFC

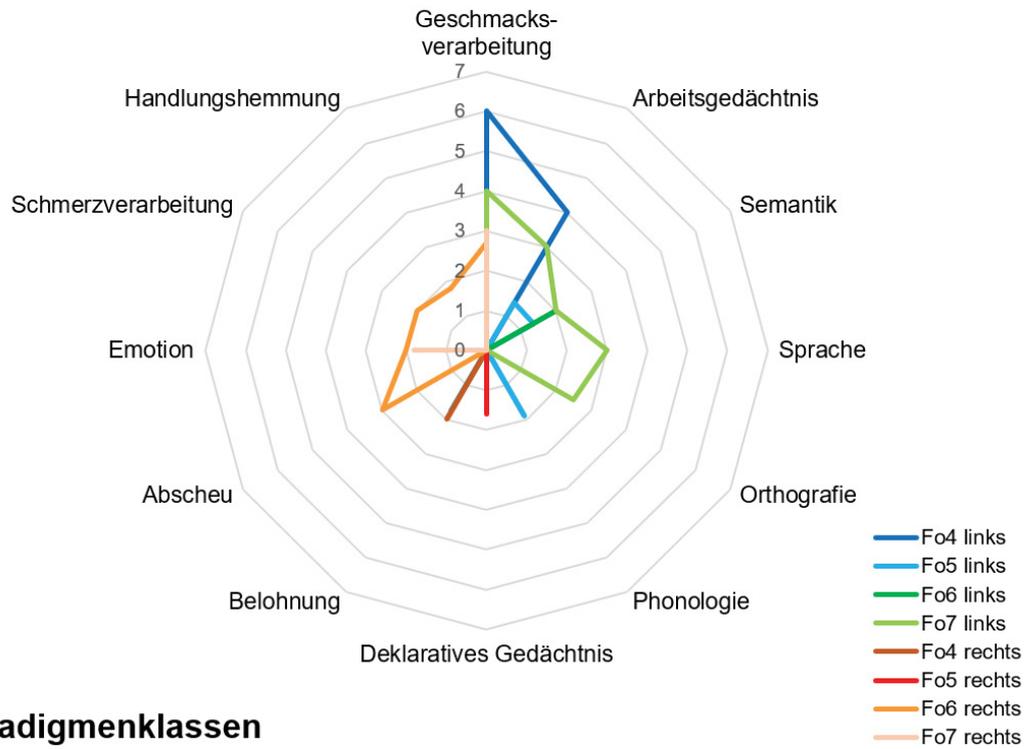
Die Analyse von Verhaltensdomänen und Paradigmenklassen führte zu unterschiedlichen arealspezifischen aufgabenbezogenen Funktionen, die auf den Bildgebungsstudien der *BrainMap* Datenbank basierten.

Hemisphärische Unterschiede wurden in allen vier Arealen des lateralen OFC festgestellt (im Detail siehe Abb. 15). Das linke Fo4 war an der Wahrnehmung von geschmacklichen Sinneseindrücken und am Arbeitsgedächtnis beteiligt. Das linke Fo5 hatte eine starke Ausrichtung auf die Belohnungsverarbeitung, wurde außerdem auch bei der Verarbeitung von semantischen oder phonologischen Aufgaben aktiviert. Das linke Fo6 wurde während der Verarbeitung der Semantik in sprachbasierten Aufgaben aktiviert und bei Täuschungsversuchen. Das linke Fo7 zeigte Aktivierungen in den Bereichen Geschmack, Orthografie, Semantik, passives Lesen und bei Aufgaben, bei welchen das Arbeitsgedächtnis benötigt wurde.

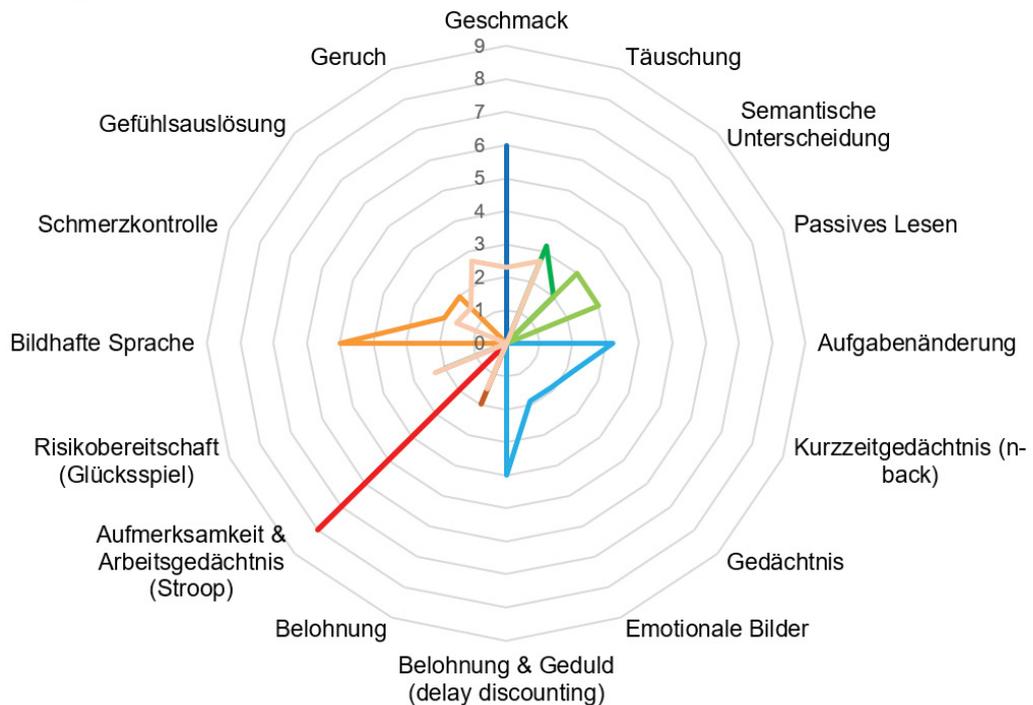
Das rechte Fo4 war bei Belohnungen aktiviert und das rechte Fo5 bei Aufgaben, für die das Arbeitsgedächtnis und das deklarative Gedächtnis benötigt wurden. Das rechte Fo6 wurde bei Aktivitäten aktiviert, die der Wahrnehmung von Berührungen dienten, die entweder als beruhigend oder auch schmerzhaft wahrgenommen wurden. Zudem wurden weitere Aktivitäten in der Verarbeitung von Geschmack, bildhafter Sprache, Abscheu und in der Hemmung von beabsichtigten Handlungen beobachtet. Insbesondere die Verarbeitung von Wut und Ekel zeigte im rechten Fo6 eine starke Aktivierung. Das rechte Fo7 war während der Verarbeitung von Schmerz, Geschmack, Geruch, bildhafter Sprache, Täuschungsversuchen und der Risikobereitschaft beim Glücksspiel aktiv.

Vernetzte funktionelle Koaktivierungen zwischen den vier Arealen des lateralen OFC wurden auch bei anderen kognitiven Prozessen beobachtet, z.B. wurden die Areale Fo4, Fo5 und Fo7 bei Gedächtnisaufgaben aktiviert. Die Areale Fo6 und Fo7 waren gemeinsam aktiv bei der Durchführung von Aufgaben, welche besondere Aufmerksamkeit erforderten, aber auch bei der Produktion von bildhafter Sprache und dem Verständnis von Semantik. Die Areale Fo5, Fo6 und Fo7 der linken Hemisphäre waren gemeinsam bei der Produktion bzw. Verarbeitung von sprachbezogenen Aufgaben aktiv. Fo4, Fo5 und Fo7 der linken Hemisphäre zeigten gemeinsame Aktivierung bei der Verarbeitung von geschmacklichen Eindrücken. Emotionale Prozesse wurden in allen vier Arealen des lateralen OFC der rechten Hemisphäre verarbeitet. Hierbei zeigten negative Emotionen, wie z.B. Ekel oder Wut, Aktivierungen in den posterioren Arealen Fo6 und Fo7 der rechten Hemisphäre. Auf der anderen Seite zeigten Belohnungen hingegen Aktivierungen in den anterioren Arealen Fo4 und Fo5 der rechten Hemisphäre.

## Verhaltensdomänen



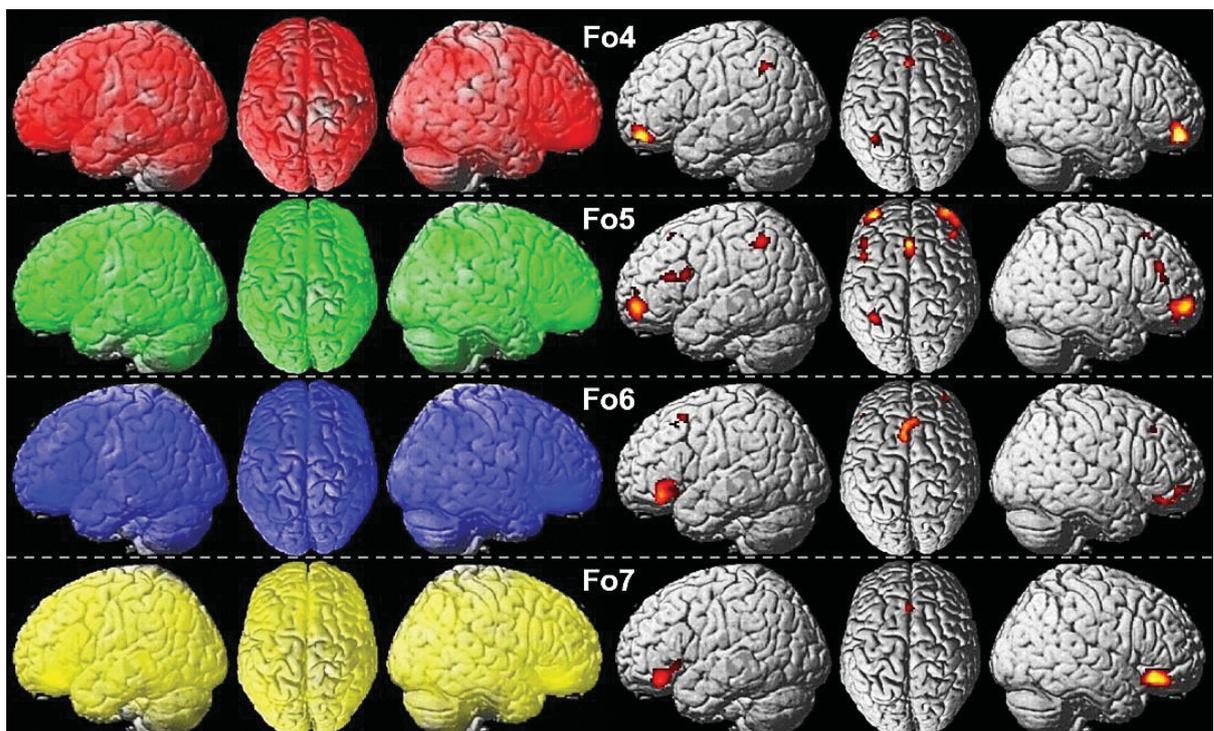
## Paradigmenklassen



**Abb. 15: Funktionelle Charakterisierung der Areale Fo4 – Fo7 des lateralen OFC anhand ihrer Verhaltensdomänen und Paradigmenklassen.** Die Analysen wurden durchgeführt mit Hilfe der BDPC-Analyse (Signifikanz bei  $\alpha = 0,05$ ; FDR-korrigiert) der Meta-Analytischen Konnektivitätsmodellierung (Eickhoff et al., 2009). Abbildung adaptiert aus Wojtasik et al., 2020.

### 3.6.2. Meta-analytische Konnektivitätsmodellierung

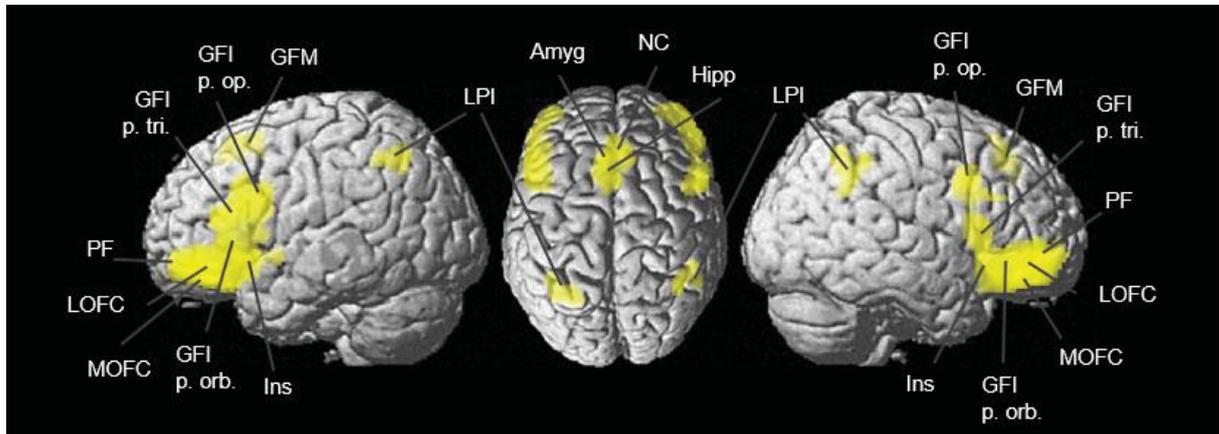
Mit MACM (Eickhoff et al., 2009) wurden die koaktivierten kortikalen und subkortikalen Hirnregionen der Areale des lateralen OFC ermittelt. Es wurden mehrere koaktivierte Voxelcluster pro Areal identifiziert (im Detail siehe Anhang B). Die mittels MACM generierten ALE-Karten und Koaktivitätskarten zeigten, dass jedes der Areale des lateralen OFC unterschiedliche Koaktivierungen aufwies, aber dass es auch Gemeinsamkeiten im Aufkommen der koaktivierten Hirnregionen gab (Abb. 16).



**Abb. 16: MACM Analyse der Areale Fo4 – Fo7 des lateralen OFC im MNI152 Referenzgehirn.** ALE-Karten (links) der jeweiligen Areale zeigten die Konvergenz der Aktivierungsfoki, die aus den berichteten Studien in den Arealen des lateralen OFC und ihren koaktivierten Hirnregionen identifiziert werden konnten. Koaktivierungskarten (rechts) der signifikant koaktivierten Voxel ( $p < 0,05$ ; Cluster-Level-korrigiert) deuteten auf die koaktivierten Hirnregionen hin. Für jedes Areal wurden die Koaktivierungen der linken und rechten Hemisphäre fusioniert betrachtet.

Mit der Konjunktionsanalyse der MACM konnte ermittelt werden, welche Ko-Aktivitätsmuster für bestimmte funktionell zusammenhängende Arealkombinationen des lateralen OFC detektiert werden konnten. Diese Hirnregionen wurden in Abb. 17 und Abb. 18 visualisiert. Die Areale dieser koaktivierten Regionen gehörten zu den Sprach-assoziierten Arealen der Broca-Region, Areale 44 und 45 auf dem Gyrus frontalis inferior pars opercularis und triangularis (Amunts et al., 2004). Des Weiteren zeigten die Areale

des lateralen OFC gemeinsam Konnektivitäten zu den Arealen hIP1, hIP2 und hIP3 des Sulcus intraparietalis (Choi et al., 2006; Scheperjans, Eickhoff, et al., 2008; Scheperjans, Hermann, et al., 2008). Areale des Gyrus frontalis medialis sowie der Insula sind ebenfalls mit Arealen des lateralen OFC über Konnektivitäten funktionell verbunden.

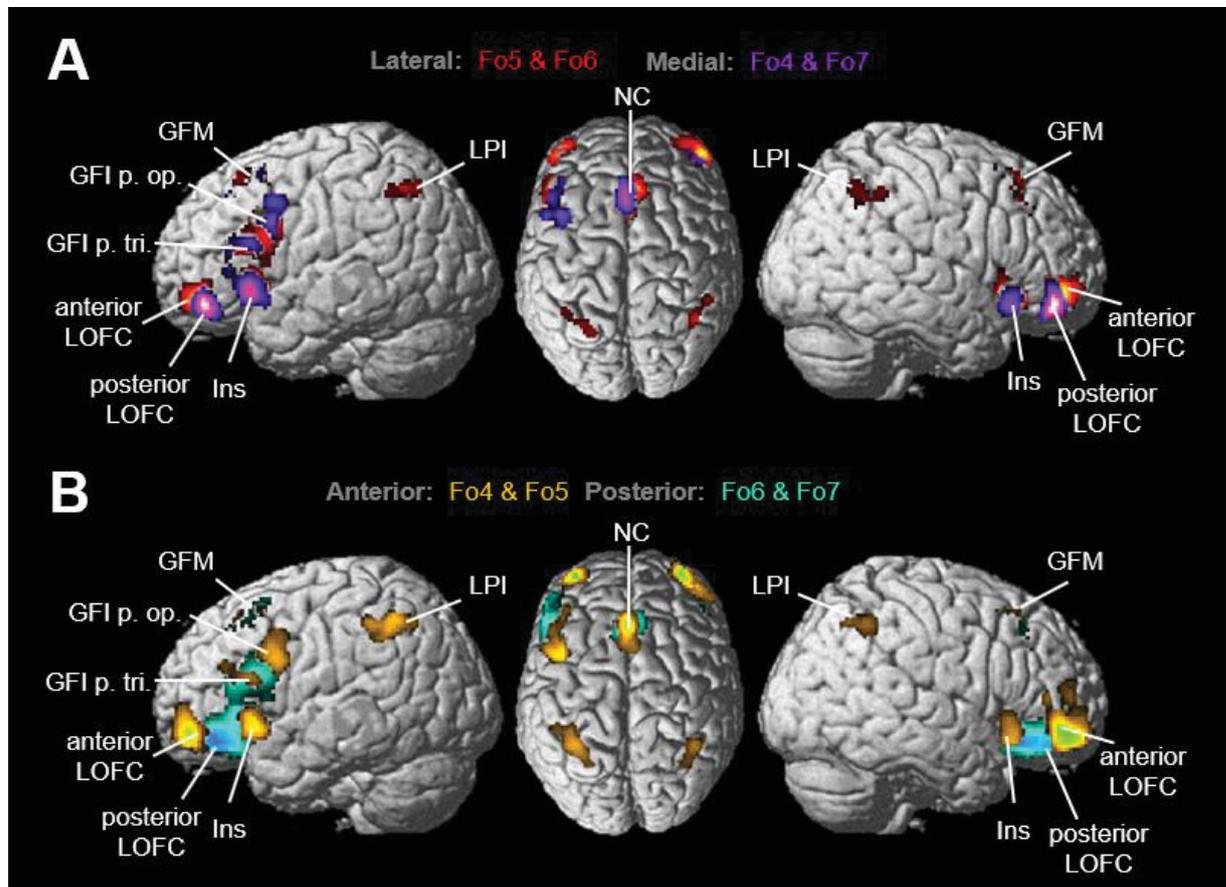


**Abb. 17: Konjunktion der Konnektivitätskarten der Areale Fo4 – Fo7 des lateralen OFC.** Projiziert wurden die Koaktivierungen auf das Referenzhirn MNI 152. Koaktivierungen wurden innerhalb des lateralen OFC (LOFC), im medialen OFC (MOFC), im Gyrus frontalis inferior (GFI) und medialis (GFM), insbesondere der Broca-Region und im Lobulus parietalis inferior (LPI) sowie der Insula (Ins), dem Nucleus caudatus (NC), Hippocampus (Hipp) und der Amygdala (Amyg) identifiziert. Abbildung verändert entnommen aus Wojtasik et al., 2020.

Beim Vergleich der funktionell unterschiedlichen Arealkombinationen zeigten sich ebenfalls Unterschiede in den koaktivierten Hirnregionen. Die lateralen Areale Fo5 und Fo6 zeigten im Gegensatz zu den medialen Arealen Fo4 und Fo7 Koaktivierungen im Sulcus parietalis inferior beider Hemisphären, Gyrus frontalis medialis beider Hemisphären, größere Koaktivierungsbereiche in der linken Area 45, im anterioren lateralen OFC beider Hemisphären sowie im Nucleus caudatus beider Hemisphären und in der rechten Insula (Abb. 18 A, rote Koaktivierungen). Die medialen Areale Fo4 und Fo7 zeigten zusätzlich höhere Koaktivierungen im linken Areal 44, im posterioren lateralen OFC beider Hemisphären und im linken Hippocampus (Abb. 18 A, violette Koaktivierungen).

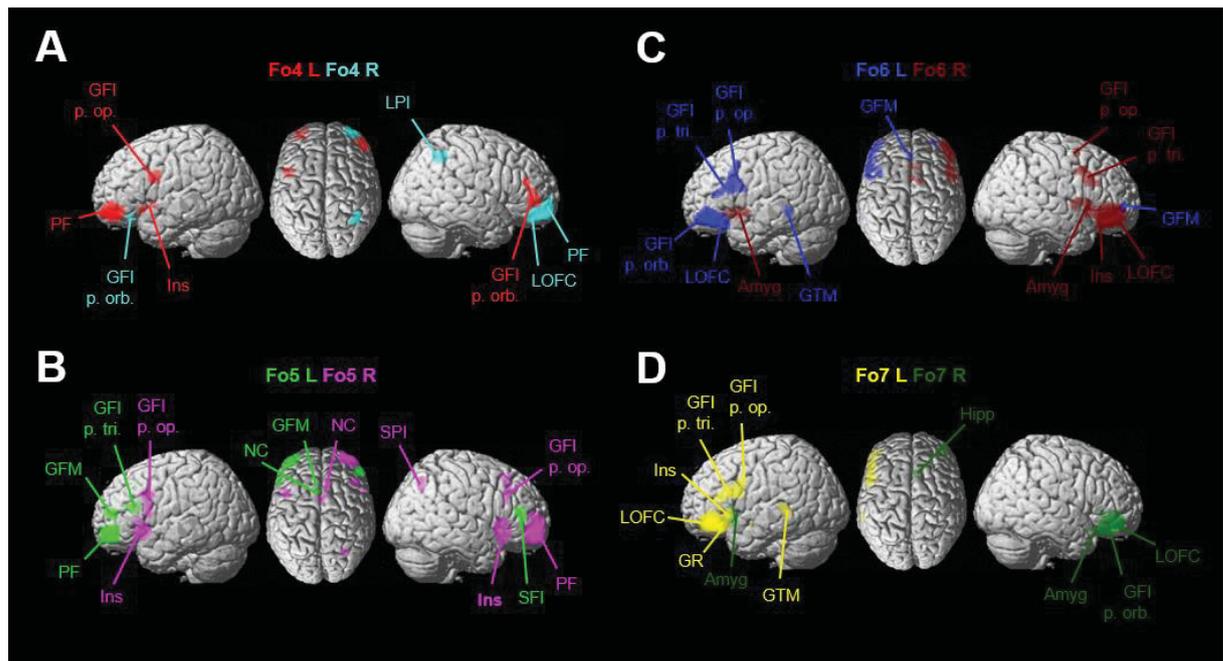
Die anterioren Areale Fo4 und Fo5 zeigten im Gegensatz zu den posterior gelegenen Arealen Fo6 und Fo7 Koaktivierungen im Sulcus parietalis inferior, im linken Areal 44, in der linken Insula, im anterioren lateralen OFC beider Hemisphären sowie im Nucleus caudatus beider Hemisphären (Abb. 18 B, gelbe Koaktivierungen). Die posterioren Areale Fo6 und Fo7 zeigten zusätzlich höhere Koaktivierungen im linken Areal 45, im linken

Gyrus frontalis medialis, im posterioren lateralen OFC beider Hemisphären sowie im linken Hippocampus (Abb. 18 B, türkise Koaktivierungen).



**Abb. 18: Konjunktionskarten der Koaktivierungen von jeweils zwei Arealen des lateralen OFC mit funktionellem Bezug.** A) Vergleich der lateralen Areale Fo5 und Fo6 (rot) gegen die medialen Areale Fo4 und Fo7 (violett). B) Vergleich der anterioren Areale Fo4 und Fo5 (gelb) gegen die posterioren Areale Fo6 und Fo7 (türkis).

Darüber hinaus zeigten die Kontrastanalysen Unterschiede in den Koaktivierungen der Areale (Abb. 19). Die Koaktivierungen der linken Hemisphäre wurden gegen die der rechten Hemisphäre eines jeden Areals verglichen (z.B. Fo4 links gegen Fo4 rechts). Die ermittelten funktionellen Konnektivitäten unterstrichen die Lateralisierung der Funktionen des lateralen OFC. Die Koaktivierungen der linken Areale des lateralen OFC zeigten die meisten Aktivierungen in den eigenen Hemisphären. Das bedeutet, dass z.B. das linke Areal Fo6 die meisten Koaktivierungen in der linken Hemisphäre aufzeigte. Dies gilt für jedes der acht hemisphärischen Areale (Abb. 19).



**Abb. 19: Kontrastanalysen der hemisphärischen Konnektivitätskarten der Areale Fo4 – Fo7 des lateralen OFC.** Projiziert wurden die Koaktivierungen auf das Referenzhirn MNI Colin27. Die koaktivierten kortikalen und subkortikalen Hirnregionen wurden für jedes Areal beider Hemisphären farbkodiert. L = linke Hemisphäre, R = rechte Hemisphäre. Abbildung verändert entnommen aus Wojtasik et al., 2020.

Mit Hilfe der SPM Anatomy Toolbox (Eickhoff et al., 2005) wurden die koaktivierten kortikalen und subkortikalen Hirnregionen der untersuchten VOIs des lateralen OFC mit den zytoarchitektonisch definierten Arealen des JuBrain Cytoarchitectonic Atlas (<https://jubrain.fz-juelich.de/apps/cytoviewer/cytoviewer-main.php>) verknüpft.

Die Koaktivitätscluster aus der Analyse von Areal Fo4 stellten unter anderem Koaktivierungen mit hIP1 und hIP3 (Choi et al., 2006) in beiden Hemisphären dar. Des Weiteren wurden in dem linken Areal 2 des somatosensorischen Kortex (Grefkes, Geyer, Schormann, Roland, & Zilles, 2001), dem linken und rechten Areal Fp1 (Bludau et al., 2014) sowie Areal Fo3 (Henssen et al., 2016) und dem linken Areal 44 (Amunts et al., 2004) koaktivierte Areale gefunden. Fo5 zeigte Koaktivitätscluster in den Arealen hIP1, hIP2, hIP3, den Arealen 44 und 45, Fp1, Fo3 und Areal 2, jeweils in beiden Hemisphären und dem rechten Areal PFm des inferioren parietalen Kortex (Caspers et al., 2008, 2006). Fo6 zeigte Koaktivitätscluster mit den linken Arealen 44 und 45, sowie eine starke Verbindung zu hIP1, hIP2, hIP3, Areal PFm und Areal PGa der rechten Hemisphäre (Caspers et al., 2008, 2006).

Im Gegensatz zu den vorangegangenen drei lateralen OFC Arealen zeigte Fo7 Koaktivierungen mit dem linken Areal s32 (Vogt et al., 2013), dem linken Areal Fp2 (Bludau

et al., 2014), dem rechten Areal Fo3, der linken Amygdala (laterobasaler & centromedialer Kern) und der linken CA1-Region des Hippocampus sowie dem linken Areal 45 und dem linken Hippocampus-Amygdala-Übergangsbereich (engl. *Hippocampo-Amygdalar Transition Area*, HATA) (Amunts et al., 2005). Alle Daten sind zusammenfassend in Anhang B aufgelistet.

## 4. Diskussion

Die vorliegende Arbeit liefert eine umfassende zytoarchitektonische Analyse des lateralen orbitofrontalen Kortex auf der Grundlage von zehn humanen postmortem Gehirnen. Die vier Areale Fo4, Fo5, Fo6 und Fo7 konnten in der lateralen OFC Region mit einem computergestützten Ansatz zur Erkennung zytoarchitektonischer Grenzen zwischen benachbarten Arealen auf Grundlage von bildanalytischen Methoden und statistisch reproduzierbaren Kriterien identifiziert werden. Die vier neuen Areale befinden sich makroanatomisch im Bereich des Gyrus orbitalis anterior (Fo4), anterior im Gyrus frontalis inferior (Fo5), im Gyrus orbitalis lateralis (Fo6) und im Sulcus orbitalis lateralis (Fo7). Zudem wurden variable Sulcusverläufe in dieser Hirnregion identifiziert und quantifiziert, die sich in fünf verschiedenen Mustertypen widerspiegeln.

Des Weiteren wurde mit Hilfe von dreidimensionalen Wahrscheinlichkeitskarten ein erstes Bild der identifizierten Areale in den 3D-Referenzräumen des MNI Colin27 als auch des MNI 152 geschaffen, welche die interindividuelle Variabilität der Areale widerspiegeln. Mit Hilfe der neuen Karten konnten anhand der arealspezifischen Schwerpunktkoordinaten Bildgebungsstudien identifiziert und erste funktionelle Hypothesen getroffen werden. Die Areale des lateralen OFC der linken Hemisphäre wurden vermehrt bei rationalen Entscheidungen, Gedächtnisaufgaben und der Sprachverarbeitung aktiviert. Das rechtshemisphärische Äquivalent zeigte Aktivierungen bei der Verarbeitung von Emotionen, Schmerz, Risikobereitschaft und Belohnung. Die anschließende meta-analytische Konnektivitätsmodellierung gab Aufschluss über die vielfältigen Koaktivierungen und Konnektivitäten der vier neuen Areale des lateralen OFC. Zu den am häufigsten koaktivierten Hirnregionen zählten der Sulcus parietalis inferior, die Broca-Region, die anteriore Insula, die Amygdala, der Hippocampus, die Pars orbitalis des Gyrus frontalis inferior sowie der laterale OFC selbst. Zahlreiche interkonnektive Verbindungen lassen auf ein reich verzweigtes Netz im Frontallappen schließen.

### 4.1. Makroanatomische Variabilität der Sulci des lateralen OFC

Die Makroanatomie des menschlichen Gehirns, d.h. die Ausprägung der Gyri und Sulci, ist nie identisch mit einem beliebigen Vergleichsgehirn. Nicht einmal die Gehirne von eineiigen Zwillingen gleichen sich in ihrer Makroanatomie (Jansen, Mous, White, Posthuma, & Polderman, 2015). So zeigte auch die Hirnregion des medialen und lateralen OFC eine Vielzahl verschiedener Ausprägungen der dort befindlichen Sulci, welche einer eingehenden Untersuchung bedurften. Diverse Studien identifizierten verschiedene

Formen von Sulci im OFC und deuteten auf eine interindividuelle Variabilität hin. Die Arbeit von Chiavaras und Petrides beschrieb eine eingehende vergleichende Analyse der orbitalen Region im Gehirn des Makaken und des Menschen (Chiavaras et al., 2001; Chiavaras & Petrides, 2000). Aus dieser Arbeit kamen drei verschiedene Arten von Sulcusmustern auf der Grundlage der lokalen Variabilität der Anatomie des OFC hervor.

Ein Grund für die variable Ausprägung der sulkalen Muster im lateralen OFC könnte die ontogenetische Entwicklung des Gehirns sein, denn der Verlauf der Gyri und Sulci im gesamten Gehirn wird durch die ontogenetische Entwicklung beeinflusst (Rogers et al., 2010; Zilles, Palomero-Gallagher, & Amunts, 2013). Eine Erklärung für Veränderungen in dieser Entwicklung könnten in genetischen und ökologischen Faktoren zu finden sein. Chi und Kollegen definierten einen zunehmenden mediolateralen und kaudorostralen Entwicklungstrend der OFC Sulci, bedingt durch ihre unterschiedliche Chronologie in der Gestationsformation wenige Wochen nach der Befruchtung (Chi et al., 1977). Nach Chi wird das Auftreten des Sulcus orbitalis lateralis 32 – 35 Wochen und des Sulcus orbitalis transversus 36 Wochen nach der Befruchtung erwartet. Alle intermediären Sulci treten später bei 40 – 44 Wochen nach der Befruchtung auf. Chiavaras postulierte, dass Sulci, die früh in der ontogenetischen Entwicklung auftraten, konstanter waren. Im Gegensatz dazu zeigten Sulci, die eine spätere Entwicklung erfuhren, eine höhere Variabilität auf (Chiavaras et al., 2001). Der Präfrontalkortex zeigte dabei die ontogenetisch späteste Entwicklung (Zilles et al., 2013).

Die Ausprägung von Mustertypen im OFC kann sehr unterschiedlich ausfallen. Chiavaras und Petrides zu Folge war in 100 Hemisphären des menschlichen Gehirns das Muster des Typ I in 56% am häufigsten vertreten, gefolgt von Typ II mit 30% und Typ III mit 14% (Chiavaras & Petrides, 2000). Eine ähnliche Verteilung zeigte sich auch im Affenhirn in 100 untersuchten Hemisphären des Makaken (Chiavaras & Petrides, 2000). Das Muster des Typ II H wurde in der vorliegenden Arbeit jedoch in 48% der Fälle (25 aus 52 Hemisphären) entdeckt (siehe Abb. 14), gefolgt von Typ I mit 25%, Typ IV mit 17%, Typ II X mit 6% und Typ III mit 4%. Dieser Unterschied mag entweder in der geringeren Anzahl an untersuchten Hemisphären oder in der ethnischen Herkunft der Hirnspende und ihrem genetischen Hintergrund liegen. Bartholomeusz merkte an, dass die Verteilung der einzelnen Mustertypen bei europäischen und nordamerikanischen als auch australischen Individuen unterschiedlich ausfallen kann (Bartholomeusz et al., 2013). Im Vergleich zur vorliegenden Arbeit waren die Spender in der Studie von Chiavaras und Petrides kanadischen Ursprungs (Chiavaras & Petrides, 2000). Die Vermutung liege nahe, dass die ethnische Herkunft in der Verteilung der Mustertypen ausschlaggebend sein könnte. Es wurde bereits ein Zusammenhang der Hirngröße sowie der Schädelform und der

ethnischen Herkunft ermittelt (Bakken, Dale, & Schork, 2011; Zilles, Kawashima, Dabringhaus, Fukuda, & Schormann, 2001). Weitere Studien mit variabler ethnischer Herkunft der Spender beschrieben die Mustertypen des OFC ebenfalls als individuell variabel. Demnach zeigten nordamerikanische Hirnsponder (Chiavaras & Petrides, 2000; Nakamura et al., 2007; Patti & Troiani, 2018; Zhang, Harris, Split, Troiani, & Olson, 2016) eine andere Häufigkeit und Rangfolge der ermittelten Mustertypen (Typ I > Typ II > Typ III, n = 211) als die australischen Hirnsponder (Typ I > Typ III > Typ II, n = 597) (Bartholomeusz et al., 2013; Copley et al., 2015; Delahoy et al., 2019; Ganella et al., 2015; Lavoie et al., 2014; Whittle et al., 2014). Die Rangfolge der sulkalen Muster in japanischen und chinesischen Spendern (n = 915) glich der nordamerikanischen, jedoch wurde hier in sechs von acht publizierten Studien das Muster des Typ IV definiert, wenn auch mit der geringsten Häufigkeit (Isomura et al., 2017; Li et al., 2019; Nishikawa et al., 2016; Takahashi et al., 2019, 2014; Takayanagi et al., 2010; Watanabe et al., 2014; Yoshimi et al., 2016). Europäische Spender (n = 62) zeigten im Vergleich hemisphärische Unterschiede in der Entwicklung der Mustertypen (Chakirova et al., 2010; Wojtasik et al., 2020). Demnach wurde das Muster des Typ II häufiger in der linken und das Muster des Typ I häufiger in der rechten Hemisphäre identifiziert. Die geringe Spenderanzahl könnte an dieser Stelle für Diskrepanzen in der Verteilung und Häufigkeit der Mustertypen ausschlaggebend gewesen sein.

Darüber hinaus haben Rodrigues et al., (2015) vier verschiedene Arten von Sulcismustern im OFC von brasilianischen Hirnspondern (n = 42) identifiziert (Rodrigues et al., 2015). Im Gegensatz zu Chiavaras und Petrides erweiterten Rodrigues und Kollegen ihre Mustererkennung um einen vierten Typ, bei dem der Sulcus orbitalis lateralis in einen rostralen und einen kaudalen Anteil aufgespalten war, der Sulcus orbitalis medialis jedoch in der gesamten OFC-Region in Längsrichtung intakt war, entsprechend dem Muster des Typs IV der vorliegenden Arbeit.

Andere Autoren identifizierten ebenfalls unterschiedliche Anordnungen von Sulci und Gyri im medialen und lateralen OFC. Zuvor konnten Ono und Kollegen unterschiedliche Zusammensetzungen der dort befindlichen Sulci ermitteln (Ono et al., 1990). Bei der Untersuchung des Sulcus orbitalis medialis und lateralis beschrieben sie eine Aufteilung in rostrale und kaudale sulkale Abschnitte und fanden drei verschiedene Sulcuskombinationen in den anterioren Bereichen des OFC und vier verschiedene Typen im posterioren OFC (Ono et al., 1990). Es wurden drei Sulci identifiziert, die aus dem Sulcus orbitalis transversus nach rostral aufstiegen. Diese waren analog zu den rostralen Abschnitten des Sulcus orbitalis medialis und lateralis sowie dem Sulcus orbitalis intermedialis der vorliegenden Arbeit. Zusätzlich wurden nach posterior zwei absteigende

Sulci identifiziert, die den kaudalen Anteilen des Sulcus orbitalis medialis und lateralis entsprachen (Ono et al., 1990).

Die Einteilung der Sulci im orbitalen Kortex entspricht ebenfalls der des *Automated Anatomical Labeling* (AAL) Atlas (<http://www.gin.cnrs.fr/AAL2>), welcher sich auf die Daten von Chiavaras und Petrides stützt (Chiavaras et al., 2001; Chiavaras & Petrides, 2000; Rolls et al., 2015). Rolls postulierte, dass der Gyrus orbitalis anterior von Areal 11 l (lateral) und der Gyrus orbitalis lateralis von Areal 47/12 eingenommen sei (Rolls et al., 2015). Diese Bezeichnungen basieren auf den Arealbezeichnungen von Brodmann und Öngür (Brodmann, 1909; Öngür, 2000; Öngür et al., 2003). Tatsächlich konnte in der vorliegenden Arbeit das Areal Fo4 ausschließlich auf dem Gyrus orbitalis anterior identifiziert werden. Das Areal Fo6 okkupierte den Gyrus orbitalis lateralis zu großen Teilen.

## 4.2. Vergleich des lateralen OFC von Mensch und Affe

Die Ontogenese spielt eine entscheidende Rolle bei der Entwicklung der sulkalen Muster im orbitofrontalen Kortex. Ein weiterer wichtiger Aspekt bei der Beurteilung dieser Muster ist die phylogenetische Entwicklung des Gehirns (Öngür et al., 2003; Xu et al., 2019; Zilles, Armstrong, Schleicher, & Kretschmann, 1988; Zilles et al., 2013). Über mehrere Millionen Jahre hinweg von primitiven Affenspezies über die Entstehung der Menschenartigen bis hin zum Homo Sapiens veränderte sich die Größe als auch die Makroanatomie des Gehirns (Smaers, Steele, & Zilles, 2011). Vermutlich gab es innerhalb dieser phylogenetischen Entwicklung ebenfalls Veränderungen in der Lokalisation der Areale sowie ihrer inter- und intrahemisphärischen Konnektivität (Smaers, Steele, Case, et al., 2011; Zilles, Amunts, & Smaers, 2011; Zilles et al., 2013). Die Gehirne der noch heute lebenden Spezies, u.a. des Orang-Utans, des Gorillas und des Schimpansen, konnten untersucht werden und gaben einen Einblick in die unterschiedlich entwickelten Größen, Formen, Arealverteilungen, Konnektivitäten sowie Funktionen einzelner kortikaler und subkortikaler Hirnregionen. Im Folgenden sollen die Struktur und Funktion des orbitofrontalen Kortex des Affen und des Menschen vergleichend betrachtet werden.

### 4.2.1. Strukturelle Unterschiede und Gemeinsamkeiten

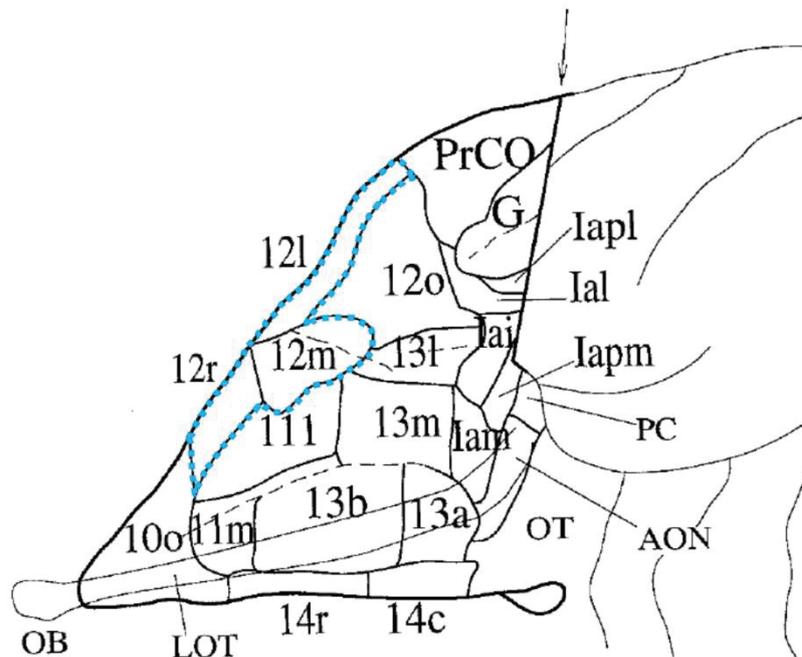
Die Bezeichnung des Areals 47/12 stammte aus den Vergleichen der Gehirne von Mensch und Affe und beschrieb die Region im lateralen OFC beider Spezies, die sich topographisch deckten (Öngür, 2000). Potenzielle Homologien könnten über

zytoarchitektonische und funktionelle bzw. konnektive Gemeinsamkeiten ermittelt werden. Dabei spielt die Affenspezies, welche mit dem Menschen verglichen werden soll, eine entscheidende Rolle. Zilles beschrieb im Grad der Gyrfizierung bei diversen Affenarten im Vergleich zum Menschen deutliche Unterschiede (Zilles et al., 1988). Der Gyrfizierungsindex (engl. *gyrification index*, GI) beschrieb das Verhältnis zwischen der gesamten äußeren kortikalen Oberfläche und dem oberflächlich sichtbaren Bereich des äußeren Kortex (Zilles et al., 1988, 2013). Dabei zeigte der Präfrontalkortex der menschlichen Gehirne den höchsten Gyrfizierungsgrad im Vergleich zum Präfrontalkortex von Menschenaffen (Schimpansen, Orang-Utans und Gorillas), Altweltaffen (Makaken, Mangaben und Meerkatzen) und Halbaffen (Lemuren, Loris und Galagos) (Zilles et al., 1988). Der größte Unterschied in der Gyrfizierung des Präfrontalkortex lag zwischen dem menschlichen Gehirn und dem der Halbaffen (Zilles et al., 1988), da sich die Gehirne der Letzteren durch eine schwache Gyrfizierung auszeichneten (Zilles et al., 1988, 2013). Je weiter die hominoide Entwicklung vorangeschritten war, desto gyrfizierter wurde der Kortex der betrachteten Spezies und desto vielfältiger wurde somit die Ausprägung der Gyri und Sulci sowie die Unterschiede zwischen den Spezies (Xu et al., 2019).

Zilles und Kollegen zeigten Menschenaffen besonders im kaudalen parietalen Kortex einen höheren Gyrfizierungsgrad auf als Menschen (Zilles et al., 1988), während dies im Menschen den Präfrontalkortex auszeichnete (Zilles et al., 1988). Die Vergrößerung der kortikalen Oberfläche im Präfrontalkortex des Menschen könnte entweder zu makroanatomischen Veränderungen mit einer Vermehrung von Sulci und Gyri, einer Vergrößerung oder Vervielfältigung der dort befindlichen Areale oder zu Veränderungen in den Konnektivitäten geführt haben (Zilles et al., 2013). Der Präfrontalkortex der linken Hemisphäre erfuhr in der Entwicklung der Menschenaffen wie auch des Menschen eine überproportionale Vergrößerung (Smaers et al., 2011; Xu et al., 2019; Zilles, Amunts, & Smaers, 2011). Diese strukturelle Lateralisierung innerhalb des Volumens des linken Präfrontalkortex, insbesondere der grauen und weißen Substanz, führte letztendlich zu einer phylogenetischen Weiterentwicklung in der Ordnung der Primaten und einer funktionellen Diversifizierung des Präfrontalkortex nicht nur beim Menschen sondern innerhalb der Klasse der Menschenaffen (Smaers, Steele, Case, et al., 2011; Zilles et al., 2011).

Walker und andere beschrieben, dass der OFC des Affen nach rostral hin granulärer als auch dünner wurde und die dysgranulären Regionen bereits sechs-schichtig aufgebaut waren (Morecraft et al., 1992; Walker, 1940). Die Schicht II war im dysgranulären Bereich deutlicher ausgeprägt und die Schicht IV wurde breiter und reicher mit Körnerzellen besetzt als im posterior gelegenen agranulären Bereich des OFC (Morecraft et al., 1992).

Für den menschlichen OFC wurde ebenfalls beschrieben, dass die rostralen und anterioren Areale im OFC granulärer waren als die weiter posterior gelegenen Areale (Carmichael & Price, 1994). Zudem wurde im Affenhirn eine erste Einteilung in voneinander unterscheidbare zytoarchitektonische Areale vorgenommen, die vier verschiedene Subareale des Areals 12 im lateralen OFC aufzeigte (Carmichael & Price, 1994).



**Abb. 20: Ventrale Ansicht des OFC am Beispiel des Makaken.** Die Areale 12r, 12l und 12m entsprechen den lateralen OFC Arealen Fo5, Fo6 und Fo7 des Menschen in Topografie und Zytoarchitektur (blau umrandet). Abbildung entnommen aus Carmichael & Price, 1994.

Das Areal 12r des Affen befand sich lateral angrenzend zu Areal 11l, kaudal zu 10o und medial zu BA 46 (Abb. 20) und wurde als dysgranulär mit einer nicht unterteilbaren Schicht V und vertikalen Streifenbildung in Schicht III und V beschrieben (Carmichael & Price, 1994). Das Areal Fo5 des Menschen befindet sich auf der rostralen Spitze des Gyrus frontalis inferior kaudolateral angrenzend an das Areal Fp1 des Frontalpols (Bludau et al., 2014) sowie medial zu BA 46 (Rajkowska & Goldman-Rakic, 1995) und zeichnet sich ebenfalls durch einen eher dysgranulären Kortex aus. Fo5 zeigte im Vergleich zu den angrenzenden Arealen nur eine marginale Sublaminierung der Schicht V auf (siehe Abb. 5). Es wurde allerdings keine vertikale Streifenbildung in Fo5 beobachtet.

Das Areal 12l des Affen befand sich auf dem Gyrus orbitalis lateralis kaudal zu 12r und medial zu BA 46 und BA 45 und wurde als granulär mit deutlicher Laminierung und einer besonders gut erkennbaren Sublaminierung der Schichten III und V beschrieben

(Carmichael & Price, 1994). Das Areal Fo6 des Menschen liegt im Gyrus orbitalis lateralis und weist ebenfalls eine deutlich erkennbare Sublaminiierung der Schicht III und V und eine insgesamt gut erkennbare Laminierung der sechs Schichten auf (siehe Abb. 5). Die Größe der beiden Areale weist ebenfalls Ähnlichkeiten auf. Aus Darstellungen der orbitalen Areale des Affen ließ sich entnehmen, dass das Areal 12l ein größeres Volumen einnehmen musste (Carmichael & Price, 1994, 1996). Das Areal Fo6 des Menschen, welches dem Areal 12l topographisch als auch zytoarchitektonisch entsprechen würde, weist ebenfalls ein höheres Volumen auf als seine medial angrenzenden Nachbarareale (siehe Tabelle 4).

Das Areal 12m des Affen befand sich im rostralen Bereich des Sulcus orbitalis lateralis kaudal zu 12r, medial zu 12l und lateral zu 11l und wurde als sehr granulär mit einer deutlich sublaminierten Schicht V beschrieben (Carmichael & Price, 1994). Analog dazu ließ sich das Areal Fo7 des Menschen ebenfalls im Sulcus orbitalis lateralis wiederfinden. Es zeigte eine ebenfalls sublaminierte Schicht V auf und zudem eine deutlich erkennbare Schicht IV (siehe Abb. 5).

Im Gegensatz zu den drei bereits erwähnten Arealen des Menschen fand das letzte zu vergleichende Areal Fo4 kein Korrelat im Affengehirn im Bereich des Areals 12. Mittels zytoarchitektonischem oder topographischem Vergleich konnte kein Areal gefunden werden welches Fo4 ähnelt.

Die aus diesem makro- und mikroanatomischen Vergleich resultierenden Gemeinsamkeiten zeigen, dass der laterale OFC des Affen in seiner Struktur teilweise vergleichbar mit dem des Menschen ist (Chiavaras & Petrides, 2000; Petrides, 2005; Petrides, Tomaiuolo, Yeterian, & Pandya, 2012; Wallis, 2007). Die zytoarchitektonische Einteilung dieser Hirnregion findet in beiden Spezies annähernde Homologien. Es wird vermutet, dass die einzelnen Regionen des OFC sich in der hominoiden Entwicklung lediglich spezialisiert haben (Semendeferi et al., 2002).

#### **4.2.2. Funktionelle Unterschiede und Gemeinsamkeiten**

Ein weiterer Aspekt der Homologie im Vergleich des lateralen OFC bei Mensch und Affe sind die funktionellen Koaktivierungen und die Konnektivität der einzelnen Areale des lateralen OFC mit anderen Hirnregionen. Während Morecraft noch von Sektoren mit unterschiedlicher Konnektivität in der orbitofrontalen Region sprach (Morecraft et al., 1992), postulierten Carmichael und Price später, dass es im Affengehirn zytoarchitektonisch unterschiedliche Areale mit eindeutig zugeordneten Konnektivitäten

gäbe (Carmichael & Price, 1996). Diese Konnektivitäten zeigten im Affenhirn einen hohen Vernetzungsgrad innerhalb der Areale des OFC einer Hemisphäre aber auch zur anderen Hemisphäre und zu einer Vielzahl weiter entfernt gelegenen kortikalen und subkortikalen Strukturen (Carmichael & Price, 1996; Cavada, 2000; Petrides & Pandya, 2001). Die funktionellen Verbindungen im OFC des Affen deckten sich in ihren Konnektivitätsmustern mit den ermittelten Konnektivitäten der vorliegenden Arbeit als auch in weiteren Studien (Neubert et al., 2015). Neubert zeigte, dass es eine hohe Übereinstimmung zwischen den funktionellen Konnektivitätsmustern im Frontallappen des Makaken und des Menschen gibt, welche sich in den Belohnungsresponsiven Neuronen in diesem Bereich widerspiegelte (Neubert et al., 2015). Allerdings konnten keine direkt vergleichbaren Regionen gefunden werden, die eine ähnliche Zytoarchitektur aufwiesen.

Über retrograde Tracer wurden die lateralen Areale 12r, 12l und 12m innerhalb des lateralen OFC auf Grund ihrer Konnektivität zueinander als eine separate Einheit definiert (Carmichael & Price, 1996). Diese Areale gehören zu dem sogenannten „Orbitalen Präfrontalen Netzwerk“ (OPN), zu dem auch die Areale der anterioren Insula lam, lapm und lal und die zentral gelegenen Areale 13l, 13m und 13b des Affen gehören (Carmichael & Price, 1996). Das OPN des Affen erhält Input aus den sensorischen Kortices und dem limbischen System (Carmichael & Price, 1996) und ist für die Steuerung des emotionalen Verhaltens verantwortlich (Öngür, 2000).

Die Areale 12r, 12l und 12m des Affen bekamen weiterhin wesentlichen Input aus dem nahegelegenen Areal 45, dem DLPFC und BA 46 (Carmichael & Price, 1996), was eine konnektive Homologie zu den Arealen Fo5, Fo6 und Fo7 der vorliegenden Arbeit darstellt. Diese Areale sind ebenfalls mit dem Areal 45 der Broca-Region und dem DLPFC über Konnektivitäten funktionell verbunden und bei sprach-assoziierten Prozessen, wie z.B. der Verarbeitung von Semantik und Phonologie, aktiviert (siehe Abb. 15, Abb. 17, Abb. 18 und Abb. 19). Weitere Studien identifizierten im menschlichen Gehirn ebenfalls funktionelle Verbindungen zwischen den Arealen der Broca-Region und dem lateralen OFC (Du et al., 2019).

Die Assoziationsfasern der Capsula extrema stellen eine Verbindung des vorderen Temporallappens mit dem ventrolateralen präfrontalen Kortex dar und verlaufen im Affenhirn (Petrides & Pandya, 1988; Schmahmann et al., 2007) als auch im menschlichen Gehirn (Saur et al., 2008) zwischen Claustrum und Insula. Diese Faserbahnen verbinden über dorsal verlaufende Bahnen unter anderem die Wernicke- mit der Broca-Region und ziehen ventrale Bahnen vom Gyrus temporalis superior, dem Hippocampus und der Insula zum Frontalpol und dem OFC (Petrides & Pandya, 2001; Schmahmann et al., 2007;

Yeterian, Pandya, Tomaiuolo, & Petrides, 2012). Anhand der ermittelten Schwerpunktkoordinaten eines der terminalen Areale dieser Faserbahn (Saur et al., 2008) ließ sich ableiten, dass ein Areal dem zytoarchitektonisch identifizierten Areal Fo6 der linken Hemisphäre im menschlichen Gehirn entspricht (siehe dazu vergleichend Tabelle 3). Das linkshemisphärische Areal Fo6 wurde zusammen mit den Arealen der Broca-Region koaktiviert und wies eine funktionelle Konnektivität mit den sprachassoziierten Arealen des menschlichen Gehirns auf. Diese funktionelle Verbindung lässt vermuten, dass es sich beim linken Fo6 um ein Areal handelt, welches neben weiteren Funktionen auch während der Verarbeitung von Semantik aktiviert wird.

Des Weiteren sind die Areale des OFC im Affenhirn (Carmichael & Price, 1996; Cavada, 2000; Yeterian et al., 2012) wie die des Menschen (Kier, Staib, Davis, & Bronen, 2004) über den Faszikulus uncinatus reziprok mit dem Temporallappen, insbesondere mit den Nuclei der Amygdala, verbunden und verarbeiten emotionale Eindrücke und Gefühle (Kringelbach & Rolls, 2004; Petrides, 2005). Der Faszikulus uncinatus entstammt den rostralen Teilen des Gyrus und Sulcus temporalis superior, dem Gyrus parahippocampalis, dem perirhinalen und entorhinalen Kortex und terminiert in den ventralen und medialen Bereichen des Präfrontalkortex, wie z.B. den Arealen 10, 11, 47/12, 13, 14, 25 und 32 im Affenhirn (Petrides, 2005; Schmahmann et al., 2007; Yeterian et al., 2012). Das zum Areal 12m menschliche Pendant Fo7 weist durch seine Konnektivität zur Amygdala eine funktionelle Homologie auf. Fo7 wird unter anderem mit den Arealen Te3 des Gyrus temporalis medialis, s32 des Gyrus cinguli anterior und dem Hippocampus beim Erkennen von Gesichtern, der emotionalen Verarbeitung von Erfahrungen und bei Gedächtnisleistungen koaktiviert (siehe dazu Abb. 19 und Anhang C). Weitere Studien deuteten darauf hin, dass der laterale OFC stärker über Efferenzen als über Afferenzen mit der Amygdala und weiteren Nuclei des Temporallappens funktionell verbunden ist (Kringelbach & Rolls, 2004). Somit scheinen Areale des OFC einen höheren Einfluss auf die Amygdala bei der Verarbeitung emotionaler Inhalte zu haben.

Die Informationen, die durch den Faszikulus uncinatus, die Assoziationsfasern der Capsula extrema und kortikokortikalen Bahnen den OFC erreichen sind im Affen wie auch im Menschen auditorischen, visuellen, gustatorischen, olfaktorischen, somatosensorischen und limbischen Ursprungs (Öngür, 2000). Die eingehenden Informationen werden in den Arealen des lateralen OFC verarbeitet und zu einem zusammenhängenden Abbild der eigenen rationalen und emotionalen Welt und äußerer Faktoren gebildet. Demnach ermöglicht der laterale OFC in Zusammenarbeit mit seinen funktionell koaktivierten Arealen die Auswertung und Beurteilung der äußeren Einflüsse

und unterstützt bei der Formulierung einer situationsangepassten Antwort, entweder in verbaler oder nonverbaler Form. Für beide Spezies gilt, dass durch die Interaktion mit den funktionell verbundenen kortikalen und subkortikalen Strukturen der laterale OFC das belohnungsgesteuerte Lernen und die Bildung einer situationsabhängigen Entscheidung ermöglicht (Du et al., 2019; Kahnt et al., 2012; Rolls, 2004; Rudebeck & Rich, 2018; Rudebeck, Saunders, Lundgren, & Murray, 2017; Wallis, 2007; Zald et al., 2014).

### 4.3. Vergleich mit historischen und modernen OFC – Karten

Von Economo und Koskinas identifizierten fünf Areale innerhalb des OFC: *FD $\rho$* , *FEF*, *FF*, *FF $\alpha$*  und *FF $\phi$*  (Von Economo, 1929; von Economo & Koskinas, 1925). Die weiter frontal gelegenen Areale *FD $\rho$*  und *FF $\phi$*  entsprachen den beschriebenen Arealen Fo5 und Fo6 in Lage sowie Struktur bzw. Zytoarchitektur. Das entsprechende flächenbezogene Äquivalent zu Areal Fo4 befand sich im *FEF*-Übergangsgebiet. Darüber hinaus erstreckte sich das Areal *FF* topographisch über den gesamten Gyrus orbitalis posterior sowie den Sulcus orbitalis lateralis, in dem das Areal Fo7 lokalisiert ist, welches jedoch in den Sulcus orbitalis transversus einmündet, ihn aber nicht überschreitet.

Öngür et al., (2000) haben vier verschiedene Areale im lateralen OFC identifiziert, aber nur zwei von ihnen entsprachen den Arealen der vorliegenden Arbeit in Lage und Struktur: 47/12r im rostralen Bereich des lateralen OFC entsprechend Areal Fo5 und 47/12l in den lateralen Teilen der ventralen Region entsprechend Areal Fo6 (Öngür, 2000; Öngür et al., 2003). Der Grund für ein fehlendes Äquivalent zu Fo7 ist, dass Öngür keine Areale beschrieben hatte, die in den Tiefen der orbitalen Sulci verborgen waren. Dennoch entsprachen Öngürs beschriebene Areale im lateralen OFC den laminaren Strukturen der Areale Fo5 und Fo6 der vorliegenden Arbeit. Diese wiesen eine granuläre Schicht IV in 47/12r (Fo5) auf. Eine stärkere granuläre Schicht IV in 47/12l sowie große Pyramidenzellen in Schicht III, scharf begrenzte Schichten und eine sublaminäre Schicht V zeichneten ebenfalls ein entsprechendes Bild von Fo6 (Öngür et al., 2003). Ein Äquivalent zum Areal Fo4 konnte ebenfalls nicht aus der Karte von Öngür entnommen werden, da das Areal 11l ein größeres Volumen einnahm und medial an 47r sowie 47m grenzte (Öngür et al., 2003) und zytoarchitektonische Ähnlichkeit mit Fo3 (Henssen et al., 2016) aufwies.

Glasser et al., (2016) nutzten später einen multimodalen Ansatz für die kortikale Parzellierung in myeloarchitektonisch sowie funktionell bzw. konnektiv unterschiedliche Areale im Rahmen der Erstellung eines Atlas im *Human Connectome Project* (HCP,

<https://www.humanconnectome.org>) (Glasser, Coalson, et al., 2016). Funktionelle MRT-Aufnahmen wurden von 1.200 Probanden im Alter zwischen 22 und 35 Jahren genutzt, um diesen multimodalen Atlas zu erstellen. Damit wurde ein vollautomatischer Prozess mittels drei und sieben Tesla starken Magnetresonanztomographen sowie Magnetoenzephalographie zur Identifizierung von Arealen in einzelnen Probanden auf der Grundlage des multimodalen Fingerabdrucks jedes Areals ermöglicht, selbst bei Personen mit irregulären topographischen Anordnungen von Arealen (Glasser, Smith, et al., 2016). Hierbei erfasste das parzellierte Konnektom die neurobiologisch relevante Varianz auf Arealebene und stellte die exakte multimodale kortikale Parzellierung der gesamten räumlichen Anordnung der kortikalen Areale in einer gesunden und jungen erwachsenen Bevölkerung dar (Glasser, Coalson, et al., 2016). Dabei orientierte Glasser sich bei der Benennung der insgesamt 180 Areale pro Hemisphäre an Öngür (Öngür, 2000; Öngür et al., 2003) und fügte für neu entdeckte Areale entsprechend passende makroanatomische Bezeichnungen hinzu (Glasser, Coalson, et al., 2016; Glasser, Smith, et al., 2016).

Der multimodale Ansatz ließ Vergleiche zwischen den identifizierten Arealen von Glasser und den Arealen der vorliegenden Arbeit zu. Demnach findet Fo4 sein Äquivalent im Areal a47r, Fo5 in p47r, Fo6 in 47l und Fo7 in 47m. Für das Areal a47r wurde eine topographische Asymmetrie festgestellt. Es grenzt in der linken Hemisphäre lediglich an das Areal a10p, während es in der rechten Hemisphäre an a10p als auch p10p grenzt (Glasser, Coalson, et al., 2016). Diese Asymmetrie wurde auch in der vorliegenden Arbeit festgestellt (vgl. Abb. 12). Hier grenzt Fo4 nur in der linken Hemisphäre direkt an das Areal Fp1 (Bludau et al., 2014) und zeigt hingegen in der rechten Hemisphäre keine direkte Grenze mit Fp1 auf. Die zytoarchitektonische Untersuchung des Frontalpol bzw. der rostral an den lateralen OFC angrenzenden Region bedarf dahingehend weiteren Analysen.

Analog zu Fo4 grenzt das Areal a47r lateral an das Areal 11l, welches topographisch als auch konnektiv dem Areal Fo3 nach Henssen ähneln soll (Glasser, Coalson, et al., 2016; Henssen et al., 2016). Das Areal p47r zeigte im Vergleich zum Areal Fo5 eine größere kortikale Fläche und grenzte wie Fo5 lateral an a47r bzw. Fo4 sowie rostral an 47l bzw. Fo6 (Glasser, Coalson, et al., 2016). Wie auch in der vorliegenden Arbeit grenzte das Areal 47l bzw. Fo6 in beiden Hemisphären lateral an 47m bzw. Fo7, jedoch medial an das Areal 45 (Glasser, Coalson, et al., 2016). Diese kortikale Nähe konnte für das Areal Fo6 der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden (vgl. Abb. 12). Das Areal 47m bzw. Fo7 grenzte medial an 47l bzw. Fo6 und kaudal an a47r bzw. Fo4 (Glasser, Coalson, et al., 2016), entsprechend den Verläufen des Areals Fo7 beider Hemisphären in der vorliegenden Arbeit.

#### **4.4. Strukturelle Unterschiede des lateralen OFC**

Die Areale Fo5 und Fo7 unterschieden sich von Fo4 und Fo6 durch einen zellreicheren Kortex und größere Zellen in Unterschicht IIIc. Die Areale des lateralen OFC zeigten eher geringe strukturelle Differenzen untereinander. Größere Unterschiede in der Struktur der Areale wurden zwischen den lateralen OFC Arealen und Fo3 bzw. Fp1 festgestellt. Fo3 zeichnete sich durch eine breitere und dichter besiedelte Schicht III aus sowie durch eine höhere Zelldichte in Unterschicht Va (Henssen et al., 2016). Der Kortex in Fp1 stach durch größere Pyramidenzellen in den Unterschichten von Schicht III heraus (Bludau et al., 2014). Das Areal 45 war den Arealen des lateralen OFC weitaus weniger strukturell ähnlich, vor allem aufgrund der sehr großen Pyramidenzellen in der Unterschicht IIIc (Amunts et al., 2004), die in diesem Umfang in keinem anderen Areal in direkter Nachbarschaft zum lateralen OFC beobachtet werden konnten.

#### **4.5. Funktionelle Konnektivität der lateralen OFC-Areale**

In Übereinstimmung mit früheren Studien (Carmichael & Price, 1996; Elliott et al., 2000; Kringelbach & Rolls, 2004; Morecraft et al., 1992; Öngür, 2000) zeigten die Areale des lateralen OFC Konnektivitäten mit Arealen des Assoziationskortex des somatosensorischen Kortex sowie des gustatorischen und olfaktorischen Kortex. Weiteren Input erhielt der laterale OFC aus dem superioren und inferioren temporalen Kortex, der Insula und dem zingulären Kortex. Zudem projizierten Verbindungen auf den zentralen Teil des Nucleus Caudatus (Öngür, 2000) Hypothalamus (Rolls, 2000), Hippocampus und die Amygdala (Kringelbach & Rolls, 2004; Ross et al., 2013). In der vorliegenden Arbeit konnten diese Koaktivierungen ebenfalls bestätigt und durch zytoarchitektonisch definierte Areale der genannten Regionen erweitert sowie durch weitere zytoarchitektonisch beschriebene Areale der Broca-Region, des Gyrus temporalis medialis und des Sulcus parietalis inferior ergänzt werden.

Für die Areale Fo4 und Fo5 wurden Koaktivierungen in Fp1, HIP1, HIP2 und HIP3 in beiden Hemisphären identifiziert. Diese Zusammenhänge könnten den funktionalen Beitrag von Fo4 und Fo5 zur Gedächtnis- und Belohnungsverarbeitung erklären. Fp1 ist beim Arbeitsgedächtnis, bei der Planung und bei kognitiven Prozessen beteiligt (Bludau et al., 2014), und befindet sich in unmittelbarer Nähe rostral zu Fo4 und Fo5. Eine Verbindung über Assoziationsfasern ist in diesem Bereich sehr wahrscheinlich. Die Areale HIP1-3 sind ebenfalls während des Arbeitsgedächtnisses aktiv. Hier werden sowohl räumliches als

auch das Objektgedächtnis verarbeitet (Choi et al., 2006; Scheperjans, Eickhoff, et al., 2008; Scheperjans, Hermann, et al., 2008). Die funktionelle Konnektivität von Fo4 zu Fo3 könnte die Aktivität von Fo4 in der gustatorischen Wahrnehmung erklären, was Fo4 als eine sekundäre gustatorische Kortexregion darstellt. Das Areal Fo3 wird im Zusammenhang mit der Verarbeitung von Gerüchen und Geschmackserlebnissen gebracht, aber auch das Gedächtnis und die Entscheidungsfindung werden hier verarbeitet (Henssen et al., 2016).

Die Schmerzwahrnehmung mit Aktivität in den Arealen Fo5, Fo6 und Fo7 der rechten Hemisphäre lässt sich auch durch die funktionelle Verbindung zu PFM im rechten inferioren Parietallappen erklären. Eine Neuorientierung in der Aufmerksamkeitsfähigkeit nach veränderten intrinsischen oder umweltbedingten Einflüssen, eine affektive Erregung und die kognitive Kontrolle zeigen Aktivierungen in Areal PFM (Caspers et al., 2008, 2006). Wahrscheinliche Verbindungen können durch den oberen longitudinalen Faszikulus verlaufen, da es sich um einzelhemisphärische Verbindungen handelt. Die Pars Orbitalis des Gyrus frontalis inferior wird bei Aufgaben aktiviert, die sowohl das Hören von Musik als auch die Verarbeitung der zeitlichen Kohärenz in der Musik betreffen (Levitin & Menon, 2003). Semantik und musikalische Struktur stehen tendenziell in Beziehung zueinander (Levitin & Menon, 2003), was die Aktivierungen im lateralen OFC, insbesondere in den Arealen Fo6 und Fo7, bei semantischen Aufgaben erklären könnte (Amunts et al., 2004; Levitin & Menon, 2003; Papathanassiou et al., 2000; Zald et al., 2014).

Zusätzlich wurden die Areale 44 und 45 (Amunts et al., 2004) mit den Arealen Fo5, Fo6 und Fo7 in der linken Hemisphäre koaktiviert. In diesem Zuge wird ihnen, zusätzlich zu ihren jeweiligen weiteren Funktionen, auch eine sprachverarbeitende Rolle zugeschrieben. Es ist beschrieben, dass die Areale 44 und 45 bei Aufgaben der verbalen Sprachkompetenz aktiviert werden, insbesondere das linke Areal 45 zeigte eine höhere Aktivierung in semantischen Aufgaben (Amunts et al., 2004). Die zytoarchitektonischen Unterschiede und die unterschiedlichen Koaktivierungen der Areale 44 und 45 spiegeln sich in verschiedenen Funktionen wider (Keller, Crow, Foundas, Amunts, & Roberts, 2009). Die vorliegende Arbeit kann dies anhand der Areale des lateralen OFC bestätigen. Es werden Ähnlichkeiten in Arealen beobachtet, die nicht räumlich aneinandergrenzen, wie z.B. in den Arealen Fo4 (anteromedial) und Fo6 (posterolateral) entgegen den Arealen Fo5 (anterolateral) und Fo7 (posteromedial).

Den Daten der hierarchischen Clusteranalyse nach ist der sechs-schichtige Aufbau von Fo4 und Fo6 ähnlicher zueinander sowie der Aufbau von Fo5 und Fo7. Diese Gemeinsamkeiten lassen sich nicht anhand ihrer individuellen Funktionen bestätigen.

Diese überlappen oft über mehrere Areale und zeigen zusätzlich eine Lateralisierung, die dem linken lateralen OFC eine rationale und dem rechten lateralen OFC eine emotionale Beteiligung zuschreibt.

Im Gegensatz zu den links-hemisphärischen Arealen waren Fo5, Fo6 und Fo7 der rechten Hemisphäre bei emotional-gefärbten kognitiven Prozessen stärker aktiviert, möglicherweise durch Verbindungen zum Areal s32 im Gyrus rectus des basalen Frontallappens (Palomero-Gallagher et al., 2015; Vogt et al., 2013), Fp2 (Bludau et al., 2014) im medialen frontalen polaren Kortex, dem Hippocampus und den laterobasalen und centromedialen Kernen der Amygdala (Amunts et al., 2005). Im Areal s32 wird die Verarbeitung von Angst sowie von Belohnungen verarbeitet (Palomero-Gallagher et al., 2015), was den Aktivierungen im rechten Fo5 entspräche. Das Areal Fp2 zeigte Aktivierungen in der sozialen Kognition und der emotionalen Verarbeitung (Bludau et al., 2014), was in Übereinstimmung ist mit den funktionellen Assoziationen für die Areale Fo6 und Fo7 der rechten Hemisphäre. Gedächtnisleistungen werden im Hippocampus verarbeitet (Amunts et al., 2005) und die CA1-Region wird unter anderem bei der Verarbeitung von autobiographischen und episodischen Erinnerungen aktiviert (Bartsch, Döhring, Rohr, Jansen, & Deuschl, 2011), was in den Funktionen der rechten Areale Fo5 und Fo6 Übereinstimmungen findet. Die Verarbeitung von Emotionen, insbesondere Angst und Angstkonditionierung wird zu den Kernfunktionen der Amygdala hinzugezählt (Sah, Faber, De Armentia, & Power, 2003). Diese Verbindung gibt dem rechten Areal Fo6 eine besondere Bedeutung bei der Verarbeitung von Angst und weiteren negativ empfundenen Emotionen, wie zum Beispiel Wut oder Ekel. Eine mögliche Verbindung zwischen den amygdaloiden Kernen und dem orbitofrontalen Kortex könnte der Faszikulus uncinatus sein (Kier et al., 2004). Dieser Faszikulus erstreckt sich in den superioren, medialen und Gyrus temporalis inferior sowie in den Gyrus rectus, den medialen und lateralen orbitalen Kortex und die Pars orbitalis des Gyrus frontalis inferior (Kier et al., 2004). Möglicherweise erhält Fo6 der rechten Hemisphäre Informationen mit emotionalem Inhalt aus der Amygdala, die sodann im OFC einer eingehenden Analyse unterzogen werden und Grundlage für Entscheidungen bilden. Die Verhaltensweisen, die geplant werden sollen, können dann entsprechend vollzogen oder angepasst werden. Eine schwache Aktivierung im rechten Pars Orbitalis des Gyrus frontalis inferior wurde zusammen mit der angrenzenden vorderen Insula beim Hören von Musik festgestellt (Alluri et al., 2013; Levitin & Menon, 2003). Diese Aktivierungen wurden entweder durch auditive oder durch sprachliche Stimuli angetrieben, um die zeitliche Kohärenz der Musik zu verarbeiten. (Levitin & Menon, 2003). Zeitliche Kohärenz bedeutet hier, dass alle akustischen Merkmale eines Schalls, der von einer einzigen Quelle erzeugt wird, im Laufe der Zeit

kohärent in ihrer Stärke schwanken (Lu et al., 2017). Aktivierungen in der Wahrnehmung von Musik wurden in der vorliegenden Arbeit ebenfalls in Fo5 identifiziert.

Die anterioren Areale Fo4 und Fo5 sind beide von Bedeutung für das Arbeits- und das explizite Gedächtnis, was bereits in verschiedenen Studien berichtet wurde (Rolls, 2000; Rolls & Grabenhorst, 2008; Ross et al., 2013; Wallis, 2007; Zald et al., 2014). Darüber hinaus berichteten weitere Studien, dass der laterale OFC Teil des Belohnungssystems ist (Cho, Smith, & Delgado, 2016; Dalton, Wang, Phillips, & Floresco, 2016; Elliott et al., 2000; Kringelbach & Rolls, 2004; Neubert, Mars, Sallet, & Rushworth, 2015; Rolls, 2000, 2004; Rolls & Grabenhorst, 2008; Rudebeck & Rich, 2018; Rudebeck, Saunders, Lundgren, & Murray, 2017; Troiani, Dougherty, Michael, & Olson, 2016; Wallis, 2007; Zald et al., 2014), was in der vorliegenden Arbeit für beide Areale Fo4 und Fo5 bestätigt werden konnte. Die lateral und posterior lokalisierten Areale Fo6 und Fo7 zeigen eine klarere funktionelle Lateralisierung. Die Verarbeitung von Sprache, insbesondere Semantik und Orthographie, wurde in der linken Hemisphäre mit Koaktivierungen in der Broca-Region ermittelt (Zald et al., 2014). Die laterale OFC-Region wird auch bei somatosensorischer und emotionaler Verarbeitung aktiviert, z.B. Wut und Ekel. Hierbei sind in der rechten Hemisphäre Koaktivierungen in den Arealen des Sulcus parietalis inferior HIP1 - HIP3 (Choi et al., 2006; Scheperjans, Eickhoff, et al., 2008; Scheperjans, Hermann, et al., 2008), sowie der Amygdala, dem Hippocampus und der HATA-Region (Amunts et al., 2005) beobachtet worden. Diese Erkenntnisse wurden auch in früheren Studien berichtet (Kringelbach & Rolls, 2004; Nestor et al., 2013; Ross et al., 2013). Aktivierungen im rechten lateralen OFC erfuhren eine gesteigerte Reaktion auf wütende Gesichter (Elliott et al., 2000), was mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit übereinstimmt, insbesondere in Fo6 der rechten Hemisphäre. Aktivierungen wurden ebenfalls im rechten Fo7 bei der Erkennung von Gesichtern identifiziert.

Alle vier untersuchten Areale des lateralen OFC sind an kognitiven Funktionen höherer Ordnung mit einer starken Lateralisierung in eine rationale aufgabenbezogene Verarbeitung in der linken Hemisphäre und die Verarbeitung von emotional gefärbten Prozessen in der rechten Hemisphäre gemäß den Ergebnissen der funktionalen Dekodierung beteiligt. Die Grundlage für diese Lateralisierung ist demnach nicht in der Zytoarchitektur, sondern in der funktionellen Konnektivität der Areale zu finden.

Der multimodale Atlas nach Glasser zeigte im Vergleich zur funktionellen Analyse der vorliegenden Arbeit vielfältige Ähnlichkeiten in den funktionellen Eigenschaften der beschriebenen äquivalenten Areale a47r (Fo4), p47r (Fo5), 47l (Fo6) und 47m (Fo7) (Glasser, Coalson, et al., 2016). Demnach zeigte das Areal a47r die höchste Aktivität bei

Aufgaben, in welchen das Arbeitsgedächtnis als auch die Verarbeitung von relationalen Daten stattgefunden hat (Glasser, Coalson, et al., 2016). Das Areal p47r wurde demnach ebenfalls in Aufgaben, die das Arbeitsgedächtnis forderten, aktiviert als auch in der Verarbeitung von relationalen Daten und im Glücksspiel in beiden Hemisphären (Glasser, Coalson, et al., 2016). Das Areal 47l zeigte die höchste Aktivierung in sprachassoziierten Aufgaben, besonders in der linken Hemisphäre in Zusammenarbeit mit den Arealen 45 und 44, sowie in beiden Hemisphären in Aufgaben, die sich mit der Verarbeitung von sozialer Kompetenz befassten (Glasser, Coalson, et al., 2016). Im Vergleich zu den drei vorangegangenen Arealen zeigte 47m einen besonders hohen Grad an myelinisierten Axonen (Glasser, Coalson, et al., 2016; Glasser & Van Essen, 2011). Die Aktivierungen von 47m beschränkten sich auf die Verarbeitung von Sprache in der linken Hemisphäre, sozialer Kompetenz in beiden Hemisphären sowie Gesichtern und Formen in der rechten Hemisphäre (Glasser, Coalson, et al., 2016). Im Vergleich zu den ermittelten Aktivierungen und Funktionen der Areale Fo4 – Fo7 mittels der Studiendatenbank *BrainMap* und MACM aus der vorliegenden Arbeit lassen sich viele Parallelen zwischen diesen und den Arealen aus dem HCP Atlas darlegen.

#### 4.6. Schlussfolgerungen und Ausblick

Die Betrachter-unabhängige Computer-gestützte Untersuchung der Zytoarchitektur der Areale des lateralen orbitofrontalen Kortex, ihre dreidimensionale Rekonstruktion in zwei verschiedenen Referenzräumen, ihre funktionelle Analyse mittels Schwerpunktkoordinaten-gestützten Bildgebungsstudien sowie ihre Konnektivitätsanalyse machte die Identifikation der vier neuen Areale Fo4, Fo5, Fo6 und Fo7 möglich, welche in Struktur als auch in Funktion statistisch signifikante Unterschiede aufweisen. Die zytoarchitektonische Analyse erlaubte die Identifikation und Validierung der vier neuen Areale und ihrer interindividuellen Variabilität in den Referenzräumen des MNI Colin27, MNI 152 als auch des *BigBrain*. Die Karten der Areale Fo4 – Fo7 können nun als anatomische Referenz für weitere funktionelle Untersuchungen des lateralen OFC genutzt werden.

Funktionell lässt sich der laterale OFC in zwei Kategorien einteilen. Rationales Verhalten und Sprache wird vornehmlich in der linken Hemisphäre und Emotionalität sowie Aufmerksamkeit in der rechten Hemisphäre verarbeitet. In den Arealen des lateralen OFC werden Eindrücke aus der Umwelt sowie intrinsische Motivationen und Entscheidungen zu einem zusammenhängenden Bild verknüpft. Auf diese Weise werden situationsabhängige verbale und nonverbale Reaktionen vorbereitet. Die Areale des

lateralen OFC unterstützen diese Fähigkeit durch ihre funktionellen Konnektivitäten mit dem medialen OFC, Gyrus frontalis inferior und medialis, insbesondere der Broca-Region, dem Lobulus parietalis inferior sowie der Insula, dem Nucleus caudatus, dem Hippocampus und der Amygdala. Diese Fähigkeiten gelten nicht nur für den Menschen, sondern wurden auch schon im Affen beschrieben. Homologe funktionelle Eigenschaften scheinen zwischen den Gehirnen von diversen Affenspezies und des Menschen erhalten geblieben zu sein.

Die Makroanatomie des lateralen OFC weist eine Besonderheit auf. Die Verläufe der dort befindlichen Sulci, hauptsächlich des Sulcus orbitalis medialis und des Sulcus orbitalis lateralis, können in vier bzw. fünf verschiedene Mustertypen I – IV ausgeprägt sein. Das Muster des Typ II wird dabei in die zwei Subtypen II H und II X unterteilt und kommt in der hier verwendeten Hirnsammlung am häufigsten vor. Die Unterschiede der Mustertypen manifestieren sich in der makroanatomischen Aufteilung der Sulci in einen rostralen und kaudalen Teil in verschiedenen Kombinationen. Die Ausprägung dieser Mustertypen im OFC kann unter Umständen auch auf eine psychische Erkrankung hinweisen.

Diverse Studien haben makroanatomische Veränderungen der Sulci im OFC im Zusammenhang mit genetischen Prädispositionen für diverse psychische Erkrankungen beschrieben. Ein erhöhtes Auftreten von bestimmten Mustertypen wurde bei Patienten mit Autismus, Depressionen, Spielsucht sowie Schizophrenie und weiteren psychischen Beeinträchtigungen und Erkrankungen identifiziert. Patienten mit bipolarer Störung, Angstzuständen, Zwangsstörungen oder Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) zeigten ebenfalls eine veränderte Prävalenz eines bestimmten Mustertyps, welcher bei gesunden Probanden eine geringere Häufigkeit aufzeigt.

Alle bisher bekannten oder beschriebenen Mustertypen zeigten in unterschiedlicher Weise ein vermehrtes oder verringertes Auftreten bei genetisch bedingten psychischen Erkrankungen. Keines dieser Mustertypen könnte dementsprechend bei der Diagnose der genannten Erkrankungen als eindeutig identifiziert werden. Ein wichtiger Faktor sind die genetischen Mutationen, welche in Verbindung mit diesen Erkrankungen stehen. Ein „Begleitsyndrom“ kann die sulkale Veränderung im OFC sein, muss allerdings nicht bei jeder psychischen Erkrankung auftreten.

Es müssten noch eingehende Untersuchungen vorangetrieben werden, welche den Zusammenhang zwischen einer genetischen Prädisposition für psychische Erkrankungen und dem Auftreten eines bestimmten sulkalen Mustertyps aufzeigen. Auch eventuelle Folgen einer Verringerung oder Vergrößerung des kortikalen Volumens einer bestimmten Hirnregion aufgrund von genetischen Mutationen oder dem Auftreten eines Hirntumors im

Bereich des lateralen OFC sollte untersucht werden. Die Entwicklung der Sulkusmuster im OFC von Neugeborenen und Kleinkindern könnte mit denen von Erwachsenen vergleichend gegenübergestellt werden. Auf diese Weise könnte die sulkale Entwicklung des Gehirns von der Geburt bis ins hohe Alter verfolgt und beurteilt werden.

Die Karten der Areale des lateralen OFC und ihre konnektivitätsbedingten funktionellen Eigenschaften können einen ersten Ansatzpunkt für diese Vorhaben bieten, denn funktionelle Ausfälle und ihre Folgen für die menschliche Psyche können nun auf konkrete strukturell charakteristische und lokal eingrenzbare Areale konzentriert werden.

## Literaturverzeichnis

- Alluri, V., Toiviainen, P., Lund, T. E., Wallentin, M., Vuust, P., Nandi, A. K., ... Brattico, E. (2013). From vivaldi to beatles and back: Predicting lateralized brain responses to music. *NeuroImage*, 83, 627–636. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.06.064>
- Amunts, K., Kedo, O., Kindler, M., Pieperhoff, P., Mohlberg, H., Shah, N. J., ... Zilles, K. (2005). Cytoarchitectonic mapping of the human amygdala, hippocampal region and entorhinal cortex: Intersubject variability and probability maps. *Anatomy and Embryology*, 210(5–6), 343–352. <https://doi.org/10.1007/s00429-005-0025-5>
- Amunts, K., Lepage, C., Borgeat, L., Mohlberg, H., Dickscheid, T., Rousseau, M. É., ... Evans, A. C. (2013). BigBrain: An ultrahigh-resolution 3D human brain model. *Science*, 340(6139), 1472–1475. <https://doi.org/10.1126/science.1235381>
- Amunts, K., Schleicher, A., Bürgel, U., Mohlberg, H., Uylings, H., & Zilles, K. (1999). Broca's region revisited: Cytoarchitecture and intersubject variability. *Journal of Comparative Neurology*, 412(2), 319–341. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9861\(19990920\)412:2<319::AID-CNE10>3.0.CO;2-7](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9861(19990920)412:2<319::AID-CNE10>3.0.CO;2-7)
- Amunts, K., Schleicher, A., & Zilles, K. (2007). Cytoarchitecture of the cerebral cortex—More than localization. *NeuroImage*, 37(4), 1061–1065. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.02.037>
- Amunts, K., Weiss, P. H., Mohlberg, H., Pieperhoff, P., Eickhoff, S. B., Gurd, J. M., ... Zilles, K. (2004). Analysis of neural mechanisms underlying verbal fluency in cytoarchitectonically defined stereotaxic space - The roles of Brodmann areas 44 and 45. *NeuroImage*, 22(1), 42–56. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2003.12.031>
- Amunts, K., & Zilles, K. (2015). Architectonic Mapping of the Human Brain beyond Brodmann. *Neuron*, 88(6), 1086–1107. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.12.001>
- Armstrong, E., Schleicher, A., Omran, H., Curtis, M., & Zilles, K. (1995). The ontogeny of human gyrification. *Cerebral Cortex*, 5(1), 56–63. <https://doi.org/10.1093/cercor/5.1.56>
- Bakken, T. E., Dale, A. M., & Schork, N. J. (2011). A geographic cline of skull and brain morphology among individuals of european ancestry. *Human Heredity*, 72(1), 35–44. <https://doi.org/10.1159/000330168>
- Bartholomeusz, C. F., Whittle, S. L., Montague, A., Ansell, B., McGorry, P. D., Velakoulis, D., ... Wood, S. J. (2013). Sulcogyral patterns and morphological abnormalities of the orbitofrontal cortex in psychosis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 44, 168–177. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2013.02.010>
- Bartsch, T., Döhring, J., Rohr, A., Jansen, O., & Deuschl, G. (2011). CA1 neurons in the human hippocampus are critical for autobiographical memory, mental time travel, and auto-noetic consciousness. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(42), 17562–17567. <https://doi.org/10.1073/pnas.1110266108>
- Bissonette, G. B., Schoenbaum, G., Roesch, M. R., & Powell, E. M. (2015). Interneurons are necessary for coordinated activity during reversal learning in orbitofrontal cortex. *Biol Psychiatry*, 77(5), 454–464. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.07.023>
- Bludau, S., Eickhoff, S. B., Mohlberg, H., Caspers, S., Laird, A. R., Fox, P. T., ... Amunts, K. (2014). Cytoarchitecture, probability maps and functions of the human frontal pole. *NeuroImage*, 93, 260–275. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.05.052>
- Brodman, K. (1909). *Vergleichende Lokalisationslehre der Großhirnrinde*. Leipzig: Verlag von Johann Ambrosius Barth.

- Campbell-Meiklejohn, D. K., Kanai, R., Bahrami, B., Bach, D. R., Dolan, R. J., Roepstorff, A., & Frith, C. D. (2012). Structure of orbitofrontal cortex predicts social influence. *Current Biology*, 22(4), R123–R124. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2012.01.012>
- Carmichael, S. T., & Price, J. L. (1994). Architectonic subdivision of the orbital and medial prefrontal cortex in the macaque monkey. *Journal of Comparative Neurology*, 346(3), 366–402. <https://doi.org/10.1002/cne.903460305>
- Carmichael, S. T., & Price, J. L. (1996). Connectional networks within the orbital and medial prefrontal cortex of macaque monkeys. *Journal of Comparative Neurology*, 371(2), 179–207. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9861](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9861)
- Caspers, S., Eickhoff, S. B., Geyer, S., Scheperjans, F., Mohlberg, H., Zilles, K., & Amunts, K. (2008). The human inferior parietal lobule in stereotaxic space. *Brain Structure and Function*, 212(6), 481–495. <https://doi.org/10.1007/s00429-008-0195-z>
- Caspers, S., Geyer, S., Schleicher, A., Mohlberg, H., Amunts, K., & Zilles, K. (2006). The human inferior parietal cortex: Cytoarchitectonic parcellation and interindividual variability. *NeuroImage*, 33(2), 430–448. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.06.054>
- Cavada, C. (2000). The Anatomical Connections of the Macaque Monkey Orbitofrontal Cortex. A Review. *Cerebral Cortex*, 10(3), 220–242. <https://doi.org/10.1093/cercor/10.3.220>
- Chakirova, G., Welch, K. A., Moorhead, T. W. J., Stanfield, A. C., Hall, J., Skehel, P., ... McIntosh, A. M. (2010). Orbitofrontal morphology in people at high risk of developing schizophrenia. *European Psychiatry*, 25(6), 366–372. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2010.03.001>
- Chi, J. G., Dooling, E. C., & Gilles, F. H. (1977). Gyral development of the human brain. *Annals of Neurology*, 1(1), 86–93. <https://doi.org/10.1002/ana.410010109>
- Chiavaras, M. M., LeGoualher, G., Evans, A., & Petrides, M. (2001). Three-dimensional probabilistic atlas of the human orbitofrontal sulci in standardized stereotaxic space. *NeuroImage*, 13(3), 479–496. <https://doi.org/10.1006/nimg.2000.0641>
- Chiavaras, M. M., & Petrides, M. (2000). Orbitofrontal sulci of the human and macaque monkey brain. *Journal of Comparative Neurology*, 422(1), 35–54. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9861\(20000619\)422:1<35::AID-CNE3>3.0.CO;2-E](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9861(20000619)422:1<35::AID-CNE3>3.0.CO;2-E)
- Cho, C., Smith, D. V., & Delgado, M. R. (2016). Reward sensitivity enhances ventrolateral prefrontal cortex activation during free choice. *Frontiers in Neuroscience*, 10(NOV). <https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00529>
- Choi, H. J., Zilles, K., Mohlberg, H., Schleicher, A., Fink, G. R., Armstrong, E., & Amunts, K. (2006). Cytoarchitectonic identification and probabilistic mapping of two distinct areas within the anterior ventral bank of the human intraparietal sulcus. *Journal of Comparative Neurology*, 495(1), 53–69. <https://doi.org/10.1002/cne.20849>
- Cropley, V. L., Bartholomeusz, C. F., Wu, P., Wood, S. J., Proffitt, T., Brewer, W. J., ... Pantelis, C. (2015). Investigation of orbitofrontal sulcogyral pattern in chronic schizophrenia. *Psychiatry Research - Neuroimaging*, 234(2), 280–283. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2015.09.001>
- Dalton, G. L., Wang, N. Y., Phillips, A. G., & Floresco, S. B. (2016). Multifaceted contributions by different regions of the orbitofrontal and medial prefrontal cortex to probabilistic reversal learning. *Journal of Neuroscience*, 36(6), 1996–2006. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3366-15.2016>
- Delahoy, R., Bartholomeusz, C. F., Pemberton, H., Alonso, P., Pujol, J., Cardoner, N., ...

- Harrison, B. J. (2019). An examination of orbitofrontal sulcogyral morphology in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research - Neuroimaging*, 286(February), 18–23. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2019.02.004>
- Deng, W., Rolls, E. T., Ji, X., Robbins, T. W., Banaschewski, T., Bokde, A. L. W., ... Feng, J. (2017). Separate neural systems for behavioral change and for emotional responses to failure during behavioral inhibition. *Human Brain Mapping*, 38(7), 3527–3537. <https://doi.org/10.1002/hbm.23607>
- Du, J., Rolls, E. T., Cheng, W., Li, Y., Gong, W., Qiu, J., & Feng, J. (2019). Functional connectivity of the orbitofrontal cortex, anterior cingulate cortex, and inferior frontal gyrus in humans. *Cortex*, 3. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2019.10.012>
- Eickhoff, S. B., Bzdok, D., Laird, A., Roski, C., Zilles, K., & Fox, P. (2011). Co-activation patterns distinguish cortical modules, their connectivity and functional differentiation. *NeuroImage*, 57(3), 938–949. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.05.021>. Co-activation
- Eickhoff, S. B., & Grefkes, C. (2011). Approaches for the integrated analysis of structure, function and connectivity of the human brain. *Clinical EEG and Neuroscience*, 42(2), 107–121. <https://doi.org/10.1177/155005941104200211>
- Eickhoff, S. B., Heim, S., Zilles, K., & Amunts, K. (2006). Testing anatomically specified hypotheses in functional imaging using cytoarchitectonic maps. *NeuroImage*, 32(2), 570–582. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.04.204>
- Eickhoff, S. B., Laird, A. R., Grefkes, C., Wang, L. E., Zilles, K., & Fox, P. T. (2009). Coordinate-based activation likelihood estimation meta-analysis of neuroimaging data: A random-effects approach based on empirical estimates of spatial uncertainty. *Human Brain Mapping*, 30(9), 2907–2926. <https://doi.org/10.1002/hbm.20718>
- Eickhoff, S. B., Paus, T., Caspers, S., Grosbras, M. H., Evans, A. C., Zilles, K., & Amunts, K. (2007). Assignment of functional activations to probabilistic cytoarchitectonic areas revisited. *NeuroImage*, 36(3), 511–521. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.03.060>
- Eickhoff, S. B., Stephan, K. E., Mohlberg, H., Grefkes, C., Fink, G. R., Amunts, K., & Zilles, K. (2005). A new SPM toolbox for combining probabilistic cytoarchitectonic maps and functional imaging data. *NeuroImage*, 25(4), 1325–1335. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.12.034>
- Eickhoff, S. B., Walters, N. B., Schleicher, A., Kril, J., Egan, G. F., Zilles, K., ... Amunts, K. (2005). High-resolution MRI reflects myeloarchitecture and cytoarchitecture of human cerebral cortex. *Human Brain Mapping*, 24(3), 206–215. <https://doi.org/10.1002/hbm.20082>
- Elliott, R., Dolan, R. J., & Frith, C. D. (2000). Dissociable Functions in the Medial and Lateral Orbitofrontal Cortex: Evidence from Human Neuroimaging Studies. *Cerebral Cortex*, 10(3), 308–317. <https://doi.org/10.1093/cercor/10.3.308>
- Evans, A. C., Janke, A. L., Collins, D. L., & Baillet, S. (2012). Brain templates and atlases. *NeuroImage*, 62(2), 911–922. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.01.024>
- Evans, A. C., Marrett, S., Neelin, P., Collins, L., Worsley, K., Dai, W., ... Bub, D. (1992). Anatomical mapping of functional activation in stereotactic coordinate space. *NeuroImage*, 1(1), 43–53. [https://doi.org/10.1016/1053-8119\(92\)90006-9](https://doi.org/10.1016/1053-8119(92)90006-9)
- Fox, P. T., Laird, A. R., Fox, S. P., Fox, P. M., Uecker, A. M., Crank, M., ... Lancaster, J. L. (2005). BrainMap taxonomy of experimental design: Description and evaluation. *Human Brain Mapping*, 25(1), 185–198. <https://doi.org/10.1002/hbm.20141>
- Friston, K. J. (1994). Functional and effective connectivity in neuroimaging: A synthesis.

- Human Brain Mapping*, 2(1–2), 56–78. <https://doi.org/10.1002/hbm.460020107>
- Ganella, E. P., Burnett, A., Cheong, J., Thompson, D., Roberts, G., Wood, S., ... Bartholomeusz, C. (2015). Abnormalities in orbitofrontal cortex gyrification and mental health outcomes in adolescents born extremely preterm and/or at an extremely low birth weight. *Human Brain Mapping*, 36(3), 1138–1150. <https://doi.org/10.1002/hbm.22692>
- Gerlach, C., Aaside, C. T., Humphreys, G. W., Gade, A., Paulson, O. B., & Law, I. (2002). Brain activity related to integrative processes in visual object recognition: bottom-up integration and the modulatory influence of stored knowledge. *Neuropsychologia*, 40, 1254–1267.
- Glasser, M. F., Coalson, T. S., Robinson, E. C., Hacker, C. D., Harwell, J., Yacoub, E., ... Van Essen, D. C. (2016). A multi-modal parcellation of human cerebral cortex. *Nature*, 536(7615), 171–178. <https://doi.org/10.1038/nature18933>
- Glasser, M. F., Smith, S. M., Marcus, D. S., Andersson, J. L. R., Auerbach, E. J., Behrens, T. E. J., ... Van Essen, D. C. (2016). The Human Connectome Project's neuroimaging approach. *Nature Neuroscience*, 19(9), 1175–1187. <https://doi.org/10.1038/nn.4361>
- Glasser, M. F., & Van Essen, D. C. (2011). *Mapping Human Cortical Areas In Vivo Based on Myelin Content as Revealed by T1- and T2-Weighted MRI*. 31(32), 11597–11616. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2180-11.2011>
- Goodkind, M. S., Sollberger, M., Gyurak, A., Rosen, H. J., Rankin, K., Miller, B., & Levenson, R. (2012). Tracking Emotional Valence: The Role of the Orbitofrontal Cortex. *Human Brain Mapp.*, 33(4), 753–762. <https://doi.org/10.1002/hbm.21251>
- Grefkes, C., Geyer, S., Schormann, T., Roland, P., & Zilles, K. (2001). Human somatosensory area 2: Observer-independent cytoarchitectonic mapping, interindividual variability, and population map. *NeuroImage*, 14(3), 617–631. <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0858>
- Henssen, A., Zilles, K., Palomero-Gallagher, N., Schleicher, A., Mohlberg, H., Gerboga, F., ... Amunts, K. (2016). Cytoarchitecture and probability maps of the human medial orbitofrontal cortex. *Cortex*, 75, 87–112. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2015.11.006>
- Hill, J., Inder, T., Neil, J., Dierker, D., Harwell, J., & Van Essen, D. (2010). Similar patterns of cortical expansion during human development and evolution. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(29), 13135–13140. <https://doi.org/10.1073/pnas.1001229107>
- Hirose, S., Osada, T., Ogawa, A., Tanaka, M., Wada, H., Yoshizawa, Y., ... Konishi, S. (2016). Lateral-medial dissociation in orbitofrontal cortex-hypothalamus connectivity. *Frontiers in Human Neuroscience*, 10(MAY2016), 1–12. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00244>
- Hof, P. R., Mufson, E. J., & Morrison, J. H. (1995). Human orbitofrontal cortex: Cytoarchitecture and quantitative immunohistochemical parcellation. *Journal of Comparative Neurology*, 359(1), 48–68. <https://doi.org/10.1002/cne.903590105>
- Holmes, C. J., Hoge, R., Collins, L., Woods, R., Toga, A. W., & Evans, A. C. (1998). Enhancement of MR Images Using Registration for Signal Averaging. *J Comput Assist Tomogr*, 22(2), 324–333. <https://doi.org/10.1097/00004728-199803000-00032>
- Hömke, L. (2006). A multigrid method for anisotropic PDEs in elastic image registration. *Numerical Linear Algebra with Applications*, 13(2–3), 215–229. <https://doi.org/10.1002/nla.477>
- Isomura, S., Hashimoto, R., Nakamura, M., Hirano, Y., Yamashita, F., Jimbo, S., ... Onitsuka, T. (2017). Altered sulcogyral patterns of orbitofrontal cortex in a large cohort

of patients with schizophrenia. *Npj Schizophrenia*, 3(1).  
<https://doi.org/10.1038/s41537-016-0008-y>

- Jansen, A. G., Mous, S. E., White, T., Posthuma, D., & Polderman, T. J. C. (2015). What Twin Studies Tell Us About the Heritability of Brain Development, Morphology, and Function: A Review. *Neuropsychology Review*, 25(1), 27–46. <https://doi.org/10.1007/s11065-015-9278-9>
- Jones, S. E., Buchbinder, B. R., & Aharon, I. (2000). Three-dimensional mapping of cortical thickness using Laplace's equation. *Human Brain Mapping*, 11(1), 12–32. [https://doi.org/10.1002/1097-0193\(200009\)11:1<12::AID-HBM20>3.0.CO;2-K](https://doi.org/10.1002/1097-0193(200009)11:1<12::AID-HBM20>3.0.CO;2-K)
- Kahnt, T., Chang, L. J., Park, S. Q., Heinzle, J., & Haynes, J. D. (2012). Connectivity-based parcellation of the human orbitofrontal cortex. *Journal of Neuroscience*, 32(18), 6240–6250. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0257-12.2012>
- Keller, S. S., Crow, T., Foundas, A., Amunts, K., & Roberts, N. (2009). Broca's area: Nomenclature, anatomy, typology and asymmetry. *Brain and Language*, 109(1), 29–48. <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2008.11.005>
- Kier, E. L., Staib, L. H., Davis, L. M., & Bronen, R. A. (2004). MR imaging of the temporal stem: Anatomic dissection tractography of the uncinat fasciculus, inferior occipitofrontal fasciculus, and Meyer's loop of the optic radiation. *American Journal of Neuroradiology*, 25(5), 677–691.
- Kringelbach, M. L., & Rolls, E. T. (2003). Neural correlates of rapid reversal learning in a simple model of human social interaction. *NeuroImage*, 20(2), 1371–1383. [https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(03\)00393-8](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00393-8)
- Kringelbach, M. L., & Rolls, E. T. (2004). The functional neuroanatomy of the human orbitofrontal cortex: Evidence from neuroimaging and neuropsychology. *Progress in Neurobiology*, 72(5), 341–372. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2004.03.006>
- Laird, A. R., Eickhoff, S. B., Fox, P. M., Uecker, A. M., Ray, K. L., Saenz, J. J., ... Fox, P. T. (2011). The BrainMap strategy for standardization, sharing, and meta-analysis of neuroimaging data. *BMC Research Notes*, 4. <https://doi.org/10.1186/1756-0500-4-349>
- Laird, A. R., Eickhoff, S. B., Kurth, F., Fox, P. M., Uecker, A. M., Turner, J. A., ... Fox, P. T. (2009). ALE meta-analysis workflows via the BrainMap database: Progress towards a probabilistic functional brain atlas. *Frontiers in Neuroinformatics*, 3(JUL), 1–11. <https://doi.org/10.3389/neuro.11.023.2009>
- Laird, A. R., Eickhoff, S. B., Li, K., Robin, D. A., Glahn, D. C., & Fox, P. T. (2009). Investigating the functional heterogeneity of the default mode network using coordinate-based meta-analytic modeling. *Journal of Neuroscience*, 29(46), 14496–14505. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4004-09.2009>
- Lavoie, S., Bartholomeuz, C. F., Nelson, B., Lin, A., McGorry, P. D., Velakoulis, D., ... Wood, S. J. (2014). Sulcogyral pattern and sulcal count of the orbitofrontal cortex in individuals at ultra high risk for psychosis. *Schizophrenia Research*, 154(1–3), 93–99. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.02.008>
- Levitin, D. J., & Menon, V. (2003). Musical structure is processed in “language” areas of the brain: A possible role for Brodmann Area 47 in temporal coherence. *NeuroImage*, 20(4), 2142–2152. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2003.08.016>
- Li, Y., Wang, Z., Boileau, I., Dreher, J. C., Gelskov, S., Genauck, A., ... Sescousse, G. (2019). Altered orbitofrontal sulcogyral patterns in gambling disorder: a multicenter study. *Translational Psychiatry*, 9(1). <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0520-8>
- Liu, H., Qin, W., Qi, H., Jiang, T., & Yu, C. (2015). Parcellation of the human orbitofrontal

- cortex based on gray matter volume covariance. *Human Brain Mapping*, 36(2), 538–548. <https://doi.org/10.1002/hbm.22645>
- Lu, K., Xu, Y., Yin, P., Oxenham, A. J., Fritz, J. B., & Shamma, S. A. (2017). Temporal coherence structure rapidly shapes neuronal interactions. *Nature Communications*, 8, 1–12. <https://doi.org/10.1038/ncomms13900>
- Mahalanobis, P. C., Majumdar, D. N., Yeatts, M. W. M., & Rao, C. R. (1949). Anthropometric Survey of the United Provinces, 1941: A Statistical Study. *Calcutta Statistical Association Bulletin*, 9(2/3), 89–324.
- Merker, B. (1983). Silver staining of cell bodies by means of physical development. *Journal of Neuroscience Methods*, 9(3), 235–241. [https://doi.org/10.1016/0165-0270\(83\)90086-9](https://doi.org/10.1016/0165-0270(83)90086-9)
- Morecraft, R. J., Geula, C., & Mesulam, M. -M. (1992). Cytoarchitecture and neural afferents of orbitofrontal cortex in the brain of the monkey. *Journal of Comparative Neurology*, 323(3), 341–358. <https://doi.org/10.1002/cne.903230304>
- Morosan, P., Rademacher, J., Schleicher, A., Amunts, K., Schormann, T., & Zilles, K. (2001). Human primary auditory cortex: Cytoarchitectonic subdivisions and mapping into a spatial reference system. *NeuroImage*, 13(4), 684–701. <https://doi.org/10.1006/nimg.2000.0715>
- Nakamura, M., Nestor, P. G., McCarley, R. W., Levitt, J. J., Hsu, L., Kawashima, T., ... Shenton, M. E. (2007). Altered orbitofrontal sulcogyral pattern in schizophrenia. *Brain*, 130(3), 693–707. <https://doi.org/10.1093/brain/awm007>
- Nakamura, M., Nestor, P. G., & Shenton, M. E. (2020). Orbitofrontal Sulcogyral Pattern as a Transdiagnostic Trait Marker of Early Neurodevelopment in the Social Brain. *Clinical EEG and Neuroscience*, 1550059420904180. <https://doi.org/10.1177/1550059420904180>
- Nestor, P. G., Nakamura, M., Niznikiewicz, M., Thompson, E., Levitt, J. J., Choate, V., ... McCarley, R. W. (2013). In search of the functional neuroanatomy of sociality: Mri subdivisions of orbital frontal cortex and social cognition. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 8(4), 460–467. <https://doi.org/10.1093/scan/nss018>
- Neubert, F. X., Mars, R. B., Sallet, J., & Rushworth, M. F. S. (2015). Connectivity reveals relationship of brain areas for reward-guided learning and decision making in human and monkey frontal cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 112(20), E2695–E2704. <https://doi.org/10.1073/pnas.1410767112>
- Nishikawa, Y., Takahashi, T., Takayanagi, Y., Furuichi, A., Kido, M., Nakamura, M., ... Suzuki, M. (2016). Orbitofrontal sulcogyral pattern and olfactory sulcus depth in the schizophrenia spectrum. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 266(1), 15–23. <https://doi.org/10.1007/s00406-015-0587-z>
- O'Doherty, J., Kringelbach, M. L., Rolls, E. T., Hornak, J., & Andrews, C. (2001). Abstract reward and punishment representations in the human orbitofrontal cortex. *Nature Neuroscience*, 4(1), 95–102.
- Öngür, D. (2000). The Organization of Networks within the Orbital and Medial Prefrontal Cortex of Rats, Monkeys and Humans. *Cerebral Cortex*, 10(3), 206–219. <https://doi.org/10.1093/cercor/10.3.206>
- Öngür, D., Ferry, A. T., & Price, J. L. (2003). Architectonic subdivision of the human orbital and medial prefrontal cortex. *Journal of Comparative Neurology*, 460(3), 425–449. <https://doi.org/10.1002/cne.10609>
- Ono, M., Kubik, S., & Abernathy, C. D. (1990). *Atlas of the Cerebral Sulci*. New York:

Georg Thieme Verlag.

- Palomero-Gallagher, N., Eickhoff, S. B., Hoffstaedter, F., Schleicher, A., Mohlberg, H., Vogt, B. A., ... Zilles, K. (2015). Functional organization of human subgenual cortical areas: Relationship between architectonical segregation and connectional heterogeneity. *NeuroImage*, 115, 177–190. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.04.053>
- Papathanassiou, D., Etard, O., Mellet, E., Zago, L., Mazoyer, B., & Tzourio-Mazoyer, N. (2000). A common language network for comprehension and production: A contribution to the definition of language epicenters with PET. *NeuroImage*, 11(4), 347–357. <https://doi.org/10.1006/nimg.2000.0546>
- Patti, M. A., & Troiani, V. (2018). Orbitofrontal sulcogyral morphology is a transdiagnostic indicator of brain dysfunction. *NeuroImage: Clinical*, 17(September 2017), 910–917. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.12.021>
- Petrides, M. (2005). Lateral prefrontal cortex: Architectonic and functional organization. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 360(1456), 781–795. <https://doi.org/10.1098/rstb.2005.1631>
- Petrides, M., & Pandya, D. N. (1988). Temporal Region in the Rhesus Monkey. *The Journal of Comparative Neurology*, 273, 52–66.
- Petrides, M., & Pandya, D. N. (2001). Comparative cytoarchitectonic analysis of the human and the macaque ventrolateral prefrontal cortex and corticocortical connection patterns in the monkey. *European Journal of Neuroscience*, 16(2), 291–310. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2001.02090.x>
- Petrides, M., Tomaiuolo, F., Yeterian, E. H., & Pandya, D. N. (2012). The prefrontal cortex: Comparative architectonic organization in the human and the macaque monkey brains. *Cortex*, 48(1), 46–57. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2011.07.002>
- Rajkowska, G., & Goldman-Rakic, P. S. (1995). Cytoarchitectonic definition of prefrontal areas in the normal human cortex: II. Variability in locations of areas 9 and 46 and relationship to the Talairach coordinate system. *Cerebral Cortex*, 5(4), 323–337. <https://doi.org/10.1093/cercor/5.4.323>
- Rodrigues, T. P., Rodrigues, M. A. S., De Araújo Paz, D., Da Costa, M. D. S., Centeno, R. S., Chaddad-Neto, F. E., & Cavalheiro, S. (2015). Orbitofrontal sulcal and gyrus pattern in human: an anatomical study. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 73(5), 431–435. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20150048>
- Rogers, J., Kochunov, P., Zilles, K., Shelledy, W., Lancaster, J., Thompson, P., ... Glahn, D. C. (2010). On the genetic architecture of cortical folding and brain volume in primates. *NeuroImage*, 53(3), 1103–1108. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.02.020>
- Rolls, E. T. (2000). The Orbitofrontal Cortex and Reward. *Cerebral Cortex*, 10(3), 284–294. <https://doi.org/10.1093/cercor/10.3.284>
- Rolls, E. T. (2004). The functions of the orbitofrontal cortex. *Brain and Cognition*, 55(1), 11–29. [https://doi.org/10.1016/S0278-2626\(03\)00277-X](https://doi.org/10.1016/S0278-2626(03)00277-X)
- Rolls, E. T., & Grabenhorst, F. (2008). The orbitofrontal cortex and beyond: From affect to decision-making. *Progress in Neurobiology*, 86(3), 216–244. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2008.09.001>
- Rolls, E. T., Joliot, M., & Tzourio-Mazoyer, N. (2015). Implementation of a new parcellation of the orbitofrontal cortex in the automated anatomical labeling atlas. *NeuroImage*, 122, 1–5. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.07.075>
- Ross, R. S., LoPresti, M. L., Schon, K., & Stern, C. E. (2013). Role of the hippocampus

- and orbitofrontal cortex during the disambiguation of social cues in working memory. *Cogn Affect Behav Neurosci*, 23(4). <https://doi.org/10.3758/s13415-013-0170-x>
- Rudebeck, P. H., & Rich, E. L. (2018). Orbitofrontal cortex. *Current Biology*, 28(18), R1083–R1088. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2018.07.018>
- Rudebeck, P. H., Saunders, R. C., Lundgren, D. A., & Murray, E. A. (2017). Specialized Representations of Value in the Orbital and Ventrolateral Prefrontal Cortex: Desirability versus Availability of Outcomes. *Neuron*, 95(5), 1208-1220.e5. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.07.042>
- Sah, P., Faber, E. S. L., De Armentia, M. L., & Power, J. (2003). The amygdaloid complex: Anatomy and physiology. *Physiological Reviews*, 83(3), 803–834. <https://doi.org/10.1152/physrev.00002.2003>
- Samara, Z., Evers, E. A. T., Goulas, A., Uylings, H. B. M., Rajkowska, G., Ramaekers, J. G., & Stiers, P. (2017). Human orbital and anterior medial prefrontal cortex: Intrinsic connectivity parcellation and functional organization. *Brain Structure and Function*, 222(7), 2941–2960. <https://doi.org/10.1007/s00429-017-1378-2>
- Saur, D., Kreher, B. W., Schnell, S., Kümmerera, D., Kellmeyer, P., Vrya, M. S., ... Weiller, C. (2008). Ventral and dorsal pathways for language. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105(46), 18035–18040. <https://doi.org/10.1073/pnas.0805234105>
- Scheperjans, F., Eickhoff, S. B., Hömke, L., Mohlberg, H., Hermann, K., Amunts, K., & Zilles, K. (2008). Probabilistic maps, morphometry, and variability of cytoarchitectonic areas in the human superior parietal cortex. *Cerebral Cortex*, 18(9), 2141–2157. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhm241>
- Scheperjans, F., Hermann, K., Eickhoff, S. B., Amunts, K., Schleicher, A., & Zilles, K. (2008). Observer-independent cytoarchitectonic mapping of the human superior parietal cortex. *Cerebral Cortex*, 18(4), 846–867. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhm116>
- Schleicher, A., Amunts, K., Geyer, S., Kowalski, T., Schormann, T., Palomero-Gallagher, N., & Zilles, K. (2000). A stereological approach to human cortical architecture: Identification and delineation of cortical areas. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 20(1), 31–47. [https://doi.org/10.1016/S0891-0618\(00\)00076-4](https://doi.org/10.1016/S0891-0618(00)00076-4)
- Schleicher, A., Amunts, K., Geyer, S., Kowalski, T., & Zilles, K. (1998). An observer-independent cytoarchitectonic mapping of the human cortex using a stereological approach. *Acta Stereologica*, Vol. 17, pp. 75–82.
- Schleicher, A., Amunts, K., Geyer, S., Morosan, P., & Zilles, K. (1999). Observer-independent method for microstructural parcellation of cerebral cortex: A quantitative approach to cytoarchitectonics. *NeuroImage*, 9(1), 165–177. <https://doi.org/10.1006/nimg.1998.0385>
- Schleicher, A., Morosan, P., Amunts, K., & Zilles, K. (2009). Quantitative architectural analysis: A new approach to cortical mapping. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 39(11), 1568–1581. <https://doi.org/10.1007/s10803-009-0790-8>
- Schleicher, A., Palomero-Gallagher, N., Morosan, P., Eickhoff, S. B., Kowalski, T., De Vos, K., ... Zilles, K. (2005). Quantitative architectural analysis: A new approach to cortical mapping. *Anat Embryol*, 210, 373–386. <https://doi.org/10.1007/s00429-005-0028-2>
- Schleicher, A., & Zilles, K. (1990). A quantitative approach to cytoarchitectonics: Analysis of structural inhomogeneities in nervous tissue using an image analyser. *Journal of Microscopy*, 157(3), 367–381. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2818.1990.tb02971.x>
- Schleicher, A., Zilles, K., & Wree, A. (1986). A quantitative approach to cytoarchitectonics :

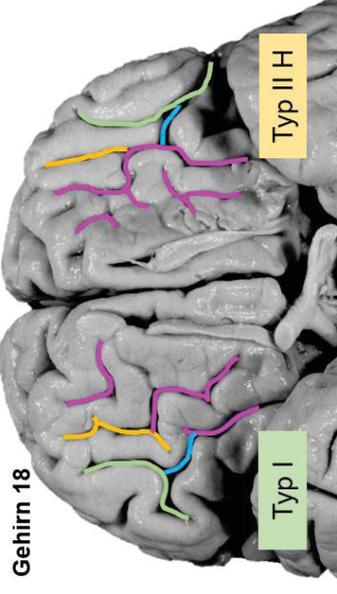
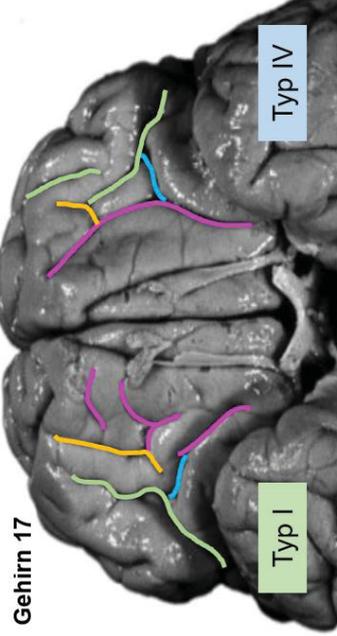
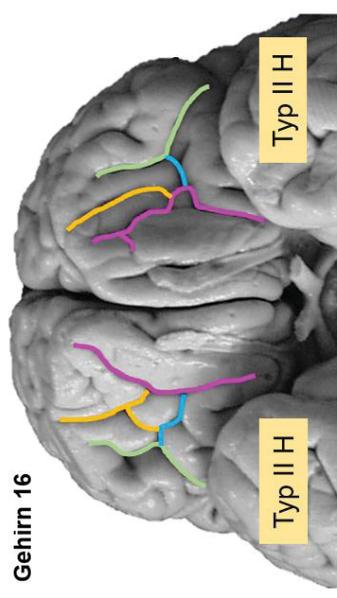
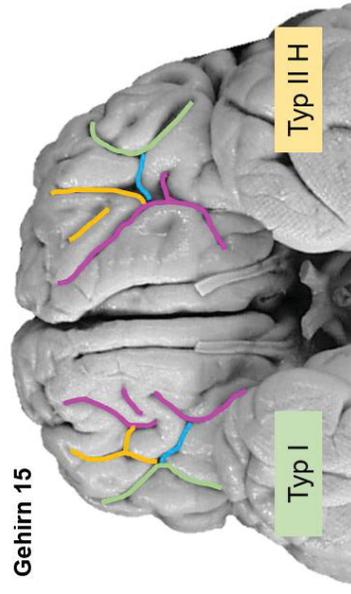
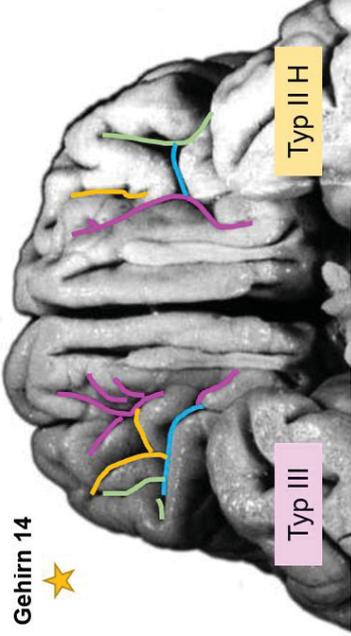
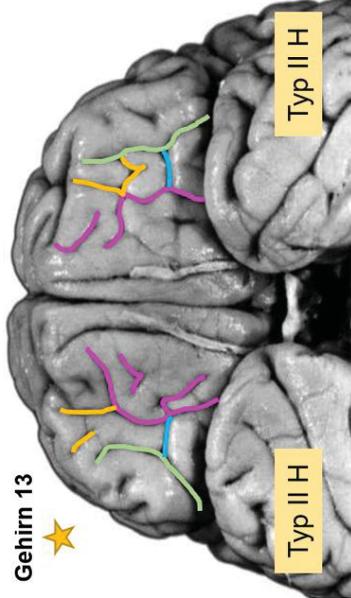
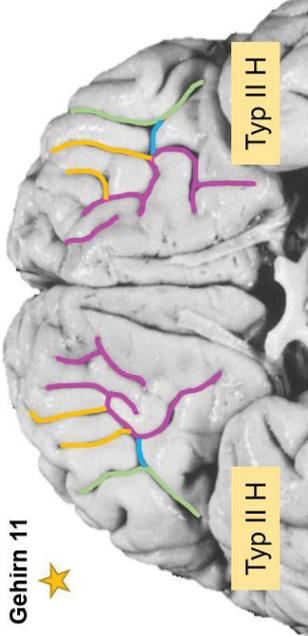
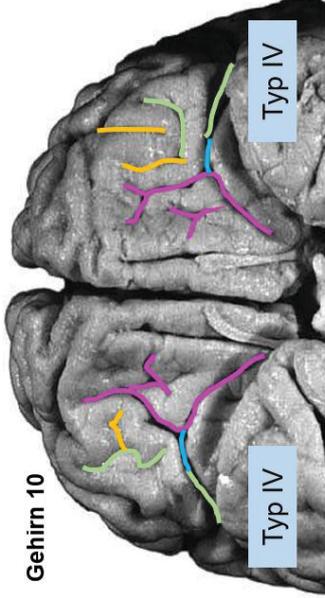
- software and hardware aspects of a system for the evaluation and analysis of structural inhomogeneities in nervous tissue. *Journal of Neuroscience Methods*, *d*, 221–235.
- Schmahmann, J. D., Pandya, D. N., Wang, R., Dai, G., D'Arceuil, H. E., De Crespigny, A. J., & Wedeen, V. J. (2007). Association fibre pathways of the brain: Parallel observations from diffusion spectrum imaging and autoradiography. *Brain*, *130*(3), 630–653. <https://doi.org/10.1093/brain/awl359>
- Semendeferi, K., Lu, A., Schenker, N., & Damasio, H. (2002). Humans and great apes share a large frontal cortex. *Nature Neuroscience*, *5*(3), 272–276. <https://doi.org/10.1038/nn814>
- Sergent, J., Ohta, S., & Macdonald, B. (1992). Functional neuroanatomy of face and object processing: A positron emission tomography study. *Brain*, *115*(1), 15–36. <https://doi.org/10.1093/brain/115.1.15>
- Smaers, J. B., Steele, J., Case, C. R., Cowper, A., Amunts, K., & Zilles, K. (2011). Primate prefrontal cortex evolution: Human brains are the extreme of a lateralized ape trend. *Brain, Behavior and Evolution*, *77*(2), 67–78. <https://doi.org/10.1159/000323671>
- Smaers, J. B., Steele, J., & Zilles, K. (2011). Modeling the evolution of cortico-cerebellar systems in primates. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1225*(1), 176–190. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2011.06003.x>
- Takahashi, T., Nakamura, M., Nishikawa, Y., Komori, Y., Nishiyama, S., Takayanagi, Y., ... Suzuki, M. (2019). Potential role of orbitofrontal surface morphology on social and cognitive functions in high-risk subjects for psychosis and schizophrenia patients. *Psychiatry Research - Neuroimaging*, *283*(December 2018), 92–95. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2018.12.002>
- Takahashi, T., Nakamura, Y., Nakamura, Y., Aleksic, B., Takayanagi, Y., Furuichi, A., ... Suzuki, M. (2014). The polymorphism of YWHAE, a gene encoding 14-3-3epsilon, and orbitofrontal sulco-gyral pattern in patients with schizophrenia and healthy subjects. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *51*, 166–171. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2014.02.005>
- Takayanagi, Y., Takahashi, T., Orikabe, L., Masuda, N., Mozue, Y., Nakamura, K., ... Suzuki, M. (2010). Volume reduction and altered sulco-gyral pattern of the orbitofrontal cortex in first-episode schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *121*(1–3), 55–65. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.05.006>
- Troiani, V., Dougherty, C. C., Michael, A. M., & Olson, I. R. (2016). Characterization of face-selective patches in orbitofrontal cortex. *Frontiers in Human Neuroscience*, *10*(June), 1–14. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00279>
- Turkeltaub, P. E., Eden, G. F., Jones, K. M., & Zeffiro, T. A. (2002). Meta-analysis of the functional neuroanatomy of single-word reading: Method and validation. *NeuroImage*, *16*(3 Pt 1), 765–780. <https://doi.org/10.1006/nimg.2002.1131>
- Uylings, H. B. M., Arigita, E. J. S., de Vos, K., Pool, C. W., Evers, P., & Rajkowska, G. (2010). 3-D Cytoarchitectonic parcellation of human orbitofrontal cortex. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *183*(1), 1–20. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2010.04.012>
- Uylings, H. B. M., Sanz Arigita, E., De Vos, K., Smeets, W. J. A. J., Pool, C. W., Amunts, K., ... Zilles, K. (2000). The importance of a human 3D database and atlas for studies of prefrontal and thalamic functions. *Progress in Brain Research*, *126*(1988), 357–368. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(00\)26024-X](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(00)26024-X)
- Van Essen, D. C., Donahue, C. J., & Glasser, M. F. (2018). Development and evolution of cerebral and cerebellar cortex. *Brain, Behavior and Evolution*, *91*(3), 158–169.

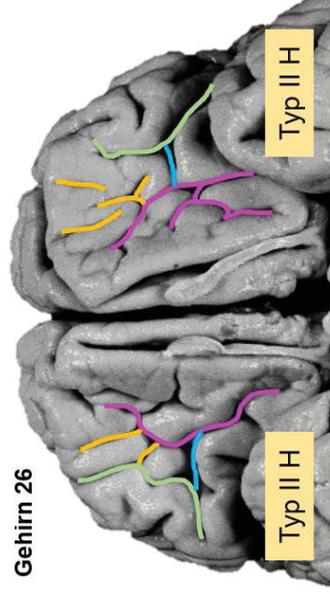
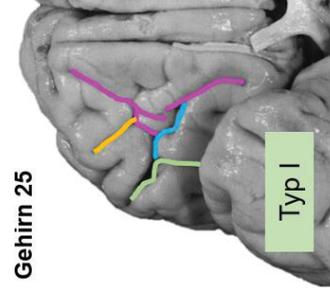
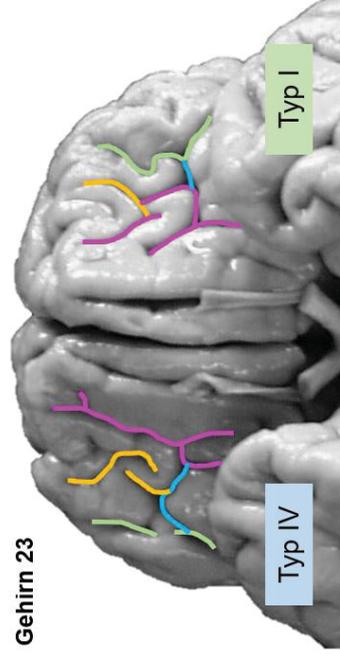
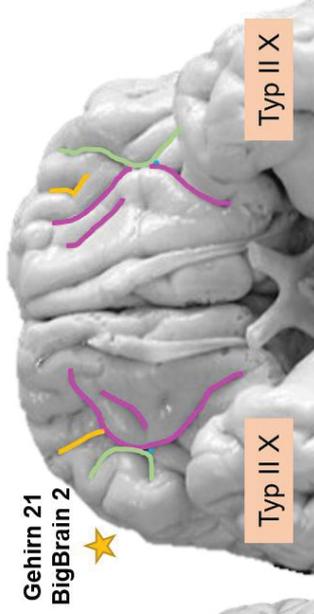
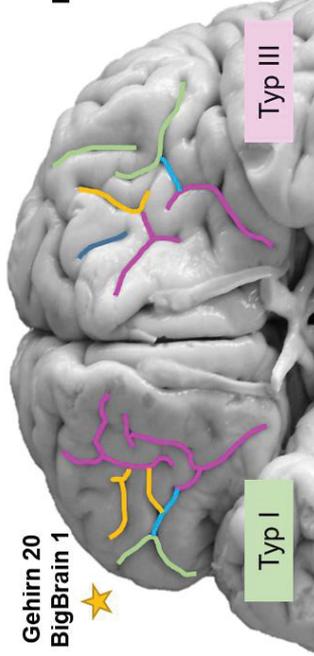
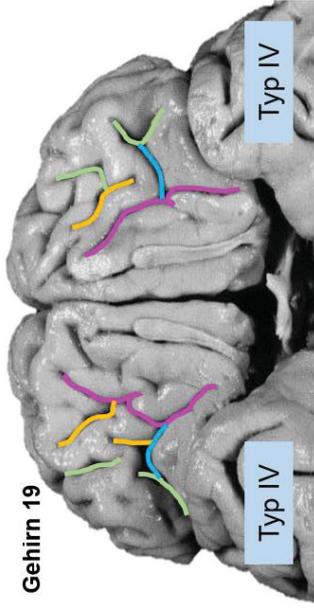
<https://doi.org/10.1159/000489943>

- Vogt, B. A., Hof, P. R., Zilles, K., Vogt, L. J., Herold, C., & Palomero-Gallagher, N. (2013). Cingulate area 32 homologies in mouse, rat, macaque and human: Cytoarchitecture and receptor architecture. *Journal of Comparative Neurology*, 521(18), 4189–4204. <https://doi.org/10.1002/cne.23409>
- Von Economo, C. (1929). Der Zellaufbau der Grosshirnrinde und die progressive Cerebration. *Ergebnisse Der Physiologie*, 29(1), 83–128. <https://doi.org/10.1007/BF02322367>
- von Economo, C., & Koskinas, G. N. (1925). Die Cytoarchitektonik der Hirnrinde des erwachsenen Menschen. In *Journal of Anatomy*. Wien & Berlin: Verlag von Julius Springer.
- Walker, A. E. (1940). A cytoarchitectural study of the prefrontal area of the macaque monkey. *Journal of Comparative Neurology*, 73(1), 59–86. <https://doi.org/10.1002/cne.900730106>
- Wallis, J. D. (2007). Orbitofrontal Cortex and Its Contribution to Decision-Making. *Annual Review of Neuroscience*, 30(1), 31–56. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.30.051606.094334>
- Watanabe, H., Nakamura, M., Ohno, T., Itahashi, T., Tanaka, E., Ohta, H., ... Hashimoto, R. (2014). Altered orbitofrontal sulcogyral patterns in adult males with high-functioning autism spectrum disorders. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 9(4), 520–528. <https://doi.org/10.1093/scan/nst016>
- Whittle, S., Bartholomeusz, C., Yücel, M., Dennison, M., Vijayakumar, N., & Allen, N. B. (2014). Orbitofrontal sulcogyral patterns are related to temperamental risk for psychopathology. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 9(2), 232–239. <https://doi.org/10.1093/scan/nss126>
- Wojtasik, M., Bludau, S., Eickhoff, S. B., Mohlberg, H., Gerboga, F., Caspers, S., & Amunts, K. (2020). Cytoarchitectonic Characterization and Functional Decoding of Four New Areas in the Human Lateral Orbitofrontal Cortex. *Frontiers in Neuroanatomy*, 14(February), 1–18. <https://doi.org/10.3389/fnana.2020.00002>
- Wree, A., Schleicher, A., & Zilles, K. (1982). Estimation of volume fractions in nervous tissue with an image analyzer. *Journal of Neuroscience Methods*, 6(1–2), 29–43. [https://doi.org/10.1016/0165-0270\(82\)90014-0](https://doi.org/10.1016/0165-0270(82)90014-0)
- Xu, T., Nenning, K.-H., Schwartz, E., Hong, S.-J., Vogelstein, J. T., Fair, D. A., ... Langs, G. (2019). Cross-species Functional Alignment Reveals Evolutionary Hierarchy Within the Connectome. *BioRxiv*, 692616. <https://doi.org/10.1101/692616>
- Yan, C., Su, L., Wang, Y., Xu, T., Yin, D. Z., Fan, M. X., ... Chan, R. C. K. (2016). Multivariate Neural Representations of Value during Reward Anticipation and Consummation in the Human Orbitofrontal Cortex. *Scientific Reports*, 6(June), 1–12. <https://doi.org/10.1038/srep29079>
- Yeterian, E. H., Pandya, D. N., Tomaiuolo, F., & Petrides, M. (2012). The cortical connectivity of the prefrontal cortex in the monkey brain. *Cortex*, 48(1), 58–81. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2011.03.004>
- Yoshimi, A., Suda, A., Hayano, F., Nakamura, M., Aoyama-Uehara, K., Konishi, J., ... Hirayasu, Y. (2016). Effects of NRG1 genotypes on orbitofrontal sulcogyral patterns in Japanese patients diagnosed with schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 70(7), 261–268. <https://doi.org/10.1111/pcn.12384>
- Zald, D. H., McHugo, M., Ray, K. L., Glahn, D. C., Eickhoff, S. B., & Laird, A. R. (2014). Meta-Analytic Connectivity Modeling Reveals Differential Functional Connectivity of

- the Medial and Lateral Orbitofrontal Cortex. *Cerebral Cortex*, 24(1), 232–248. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhs308>
- Zhang, H., Harris, L., Split, M., Troiani, V., & Olson, I. R. (2016). Anhedonia and individual differences in orbitofrontal cortex sulcogyral morphology. *Human Brain Mapping*, 37(11), 3873–3881. <https://doi.org/10.1002/hbm.23282>
- Zilles, K., Amunts, K., & Smaers, J. B. (2011). Three brain collections for comparative neuroanatomy and neuroimaging. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1225(SUPPL. 1), 94–104. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2011.05978.x>
- Zilles, K., Armstrong, E., Schleicher, A., & Kretschmann, H. J. (1988). The human pattern of gyrification in the cerebral cortex. *Anatomy and Embryology*, 179(2), 173–179. <https://doi.org/10.1007/BF00304699>
- Zilles, K., Kawashima, R., Dabringhaus, A., Fukuda, H., & Schormann, T. (2001). Hemispheric shape of European and Japanese brains: 3-D MRI analysis of intersubject variability, ethnical, and gender differences. *NeuroImage*, 13(2), 262–271. <https://doi.org/10.1006/nimg.2000.0688>
- Zilles, K., Palomero-Gallagher, N., & Amunts, K. (2013). Development of cortical folding during evolution and ontogeny. *Trends in Neurosciences*, 36(5), 275–284. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2013.01.006>
- Zilles, K., Schleicher, A., Palomero-Gallagher, N., & Amunts, K. (2002). Quantitative Analysis of Cyto- and Receptor Architecture of the Human Brain. *Brain Mapping: The Methods*, 573–602. <https://doi.org/10.1016/b978-012693019-1/50023-x>







**Anhang B: Auflistung der Cluster von koaktivierten Hirnregionen für die Ausgangsareale des lateralen OFC Fo4 – Fo7 mit entsprechenden Koordinaten im MNI152 Referenzraum.** Berechnet wurden die Koaktivierungen mittels der SPM Anatomy Toolbox (Eickhoff, Stephan, et al., 2005). Für makroanatomische Bezeichnungen konnten mehrere zytoarchitektonische Areale mit einer Aktivierungswahrscheinlichkeit identifiziert werden. Die X-, Y- und Z-Koordinaten beschreiben den Masseschwerpunkt der gefundenen koaktivierten Areale. L = links, R = rechts. Tabelle entnommen aus Wojtasik et al., 2020.

Cluster Nr.	Clustergröße [Voxel]	Makroanatomische Bezeichnung	Zytoarchitektonische Areale [Aktivierungswahrscheinlichkeit]	MNI152 Koordinaten		
				X	Y	Z
<b>Koaktivierungen von Fo4</b>						
1	1302	R Gyrus frontalis medialis	R Areal Fp1 [20.4%]	34	54	12
		R Gyrus orbitalis medialis	R Areal Fo3 [11.3%]	32	50	-16
2	1007	L Gyrus orbitalis medialis	L Areal Fp1 [25.9%]	-30	52	-14
			L Areal Fo3 [14.0%]			
3	764	L Gyrus frontalis inferior, pars triangularis	L Areal 45 [1.0%]	-40	36	8
			L Areal 44 [0.3%]	-48	22	20
4	698	L Lobulus insulae		-32	20	-4
5	648	L Gyrus cinguli		0	26	34
		L Lobulus parietalis inferior	L Areal hIP3 (IPS) [37.7%]	-36	-52	44
6	528	L Lobulus parietalis superior	L Areal hIP1 (IPS) [43.1%]	-28	-60	48
		L Lobulus parietalis inferior	L Areal 2 [6.7%]	-42	-40	48
7	335	L Gyrus praecentralis	L Areal 44 [23.6%]	-50	10	34
		R Lobulus parietalis inferior	R Areal hIP3 (IPS) [44.1%]	34	-54	46
8	261		R Areal hIP1 [32.3%]			
		R Gyrus frontalis inferior, pars orbitalis		34	24	-10
<b>Koaktivierungen von Fo5</b>						
1	2559	R Gyrus orbitalis medialis	R Areal Fp1 [15.9%]	34	58	-4
		R Gyrus frontalis inferior, pars triangularis	R Areal 45 [6.9%]	50	24	28
2	1273	L Gyrus praecentralis	L Areal 44 [15.3%]	-46	8	30
		L Gyrus frontalis inferior, pars triangularis	L Areal 45 [9.6%]	-46	26	20
3	1110	L Gyrus medialis superior		0	26	40
		L Gyrus frontalis medialis posterior		2	22	48
4	1078	L Gyrus orbitalis medialis	L Areal Fp1 [19.4%]	-36	56	-8
		L Lobulus parietalis inferior	L Areal hIP3 (IPS) [29.5%]	-36	-48	48
5	812		L Areal hIP1 (IPS) [14.4%]			
			L Areal 2 [11.4%]	-48	-36	48
			L Areal hIP2 (IPS) [8.9%]			
6	735	R Gyrus frontalis inferior, pars opercularis	R Areal 44 [2.2%]	52	18	-2
			R Areal 45 [1.4%]			
7	666	L Lobulus insulae		-32	20	-4
8	572	R Gyrus angularis	R Areal hIP3 (IPS) [25.5%]	38	-60	50
		R Lobulus parietalis inferior	R Areal hIP2 (IPS) [21.6%]	48	-44	48
			R Areal PFm (IPL) [14.6%]			
9	208	R Gyrus angularis	R Areal hIP1 (IPS) [10.4%]	44	-58	36
		R Nucleus caudatus		14	14	-6

<b>10</b>	199	L Nucleus caudatus		-14	6	10
<b>Koaktivierungen von Fo6</b>						
<b>1</b>	3065	L Gyrus frontalis inferior, pars triangularis	L Areal 45 [10.4%]	-50	20	22
		L Gyrus frontalis inferior, pars opercularis	L Areal 44 [8.0%]	-48	10	28
<b>2</b>	2264	R Gyrus frontalis inferior, pars opercularis	R Areal 44 [5.6%]	54	16	10
			R Areal 45 [4.4%]			
<b>3</b>	1166	L Gyrus medialis superior		-4	26	40
<b>4</b>	251	R Gyrus frontalis inferior, pars triangularis	R Areal 45 [5.2%]	52	24	26
<b>5</b>	219	L Lobulus parietalis superior		-26	-62	48
		L Lobulus parietalis inferior	L Areal hIP3 (IPS) [52.7%]	-36	-60	44
			L Areal hiP1 (IPS) [20.4%]			
<b>6</b>	194	R Lobulus parietalis inferior	R Areal hIP1 (IPS) [48.8%]	42	-50	40
			R Areal hIP2 (IPS) [11.7%]	50	-42	46
			R Areal PFm (IPL) [7.0%]			
		R Gyrus angularis	R Areal PGa (IPL) [9.4%]	52	-52	30
<b>Koaktivierungen von Fo7</b>						
<b>1</b>	3447	L Gyrus frontalis inferior, pars triangularis	L Areal 45 [8.3%]	-46	30	16
<b>2</b>	1593	R Gyrus frontalis inferior, pars orbitalis	R Areal Fo3 [13.7%]	36	36	-16
<b>3</b>	808	L Gyrus medialis superior		-4	24	40
		L Gyrus frontalis medialis posterior		0	16	58
<b>4</b>	267	L Gyrus rectus	L Areal s32 [20.4%]	-2	42	-16
			L Areal Fp2 [17.0%]			
<b>5</b>	217	L Gyrus temporalis medialis	L Areal TE3 [0.5%]	-56	-40	6
		L Hippocampus	L Amygdala (LB) [21.1%]	-22	-10	-20
<b>6</b>	139		L amygdala (CM) [13.8%]			
			L Hippocampus (CA1) [9.7%]			
			L HATA Region [4.4%]			

**Anhang C: Koaktivierungen des lateralen OFC in kortikalen Arealen und subkortikalen Nuclei und ihre berichteten Funktionen.** Diese Tabelle diente als Grundlage für die Ermittlung der Koaktivierungen der Areale des lateralen OFC und für die funktionelle Klassifizierung der Areale. Tabelle entnommen aus Wojtasik et al., 2020.

Koaktiviertes Areal	Funktionen dieses Areals	Referenzen
2	Form- und Krümmungsänderungen, höheres Niveau der somatosensorischen Verarbeitung	Grefkes, Geyer, Schormann, Roland, & Zilles, 2001
44	Sprachproduktion & -wahrnehmung, phonologische & syntaktische Verarbeitung, verbale Gewandtheit, Spontansprache, semantische Verarbeitung, Textproduktion	Amunts et al., 2004
45	Sprachproduktion & -wahrnehmung, phonologische & syntaktische Verarbeitung, verbale Gewandtheit, Spontansprache, semantische Verarbeitung, Textproduktion	Amunts et al., 2004
<b>Amygdala CM</b>	Verteidigung, Flucht, Schmerz, Motivation, emotionale Diskriminierung	Amunts et al., 2005
<b>Amygdala LB</b>	Verteidigung, Flucht, Schmerz, Motivation, emotionale Diskriminierung	Amunts et al., 2005
<b>CA1</b>	Lernen, Gedächtnis	Amunts et al., 2005
<b>Fo3</b>	Links: hedonistische Beurteilung von Geruchsreizen, emotionale Bewertung von visuellen und auditiven Reizen; Rechts: Urteile zur Vertrautheit; Ganz: Erwartung eines angenehmen Geschmacks, positive Erinnerungen	Henssen et al., 2016
<b>Fp1</b>	Kognition, episodisches & Arbeitsgedächtnis, Wahrnehmung, Planung	Bludau et al., 2014
<b>Fp2</b>	Affektive Verarbeitung, soziale Kognition, emotionale Verarbeitung	Bludau et al., 2014
<b>HATA</b>	Verteidigung, Flucht, Schmerz, Motivation, emotionale Diskriminierung, Lernen, Gedächtnis	Amunts et al., 2005
<b>hip1</b>	Numerische Verarbeitung, visuell-räumliche & visuell-motorische Operationen, räumliches & Objekt-Arbeitsgedächtnis	Choi et al., 2006
<b>hip2</b>	Numerische Verarbeitung, Kalkulation	Choi et al., 2006
<b>hip3</b>	Visuell-motorische Integration, Greifbewegungen, Kalkulation	Scheperjans, Eickhoff, et al., 2008; Scheperjans, Hermann, et al., 2008
<b>PFm</b>	Rechts: Aufmerksamkeitsumorientierung, affektive Erregung, Bewegungsplanung, kognitive Kontrolle	Caspers et al., 2008, 2006
<b>PGa</b>	Sprachbezogene Verarbeitung, Semantik, phonologische Verarbeitung	Caspers et al., 2008, 2006
<b>s32</b>	Negative Emotionen, wertabhängige Veränderungen der monetären Belohnung, körperliche Schmerzen, autonome Funktionen, emotionale Erinnerungen	Vogt et al., 2013

## Danksagung

Der größte Dank gebührt meiner Doktormutter Univ.-Prof. Dr. med. Katrin Amunts, die es mir ermöglicht hat meine Doktorarbeit am Cécile & Oskar Vogt – Institut für Hirnforschung in Düsseldorf zu verwirklichen. Sie hat mich unentwegt dabei unterstützt, dass ich jedwede Unebenheit problemlos überschreiten konnte sowie meine fachgebundenen als auch meine persönlichen Stärken gefördert. Ich hatte stets das Gefühl, dass ich mit jeder neuen Idee, aber auch jedem Problem, ein offenes Ohr bei ihr finde. Dafür möchte ich mich herzlich bedanken. Es ist mir eine Ehre und eine ausgesprochen große Freude gewesen mit Frau Prof. Amunts gearbeitet haben zu dürfen.

Meinen nächsten großen Dank möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Rüdiger J. Seitz aussprechen. Herr Prof. Seitz hat mich bei der Realisierung und der fachlichen Beratung immer zu meinen Freuden unterstützt. Ich habe die anregenden fachspezifischen Gespräche genossen, bei denen ich nicht nur Neues dazulernen konnte, sondern auch eigene Ideen einbringen konnte. Herr Prof. Seitz hat mich auf sympathische und professionelle Art optimal unterstützt.

Meinen Eltern möchte ich über alle Maßen danken, dass sie stets an mich geglaubt haben und mir den Weg geebnet haben diese Promotion zu schaffen. Eure Liebe, eure Hilfe und euer Glaube an mich und meine Fähigkeiten hat es mir ermöglicht so weit zu kommen. Auch wenn ich zwischendurch kein Licht am Ende des Tunnels sehen konnte, wart ihr da und habt meinen Pfad wieder erleuchtet. Ich danke euch von ganzem Herzen und widme diese Arbeit deshalb euch.

Meiner großen Liebe Sergej möchte ich danken, dass er immer an mich geglaubt hat und mir gezeigt hat, zu was ich noch fähig sein kann. Er hat mich bis an meine Grenzen gebracht und darüber hinaus. Durch ihn habe ich gelernt, dass ich zu größerer Leistung imstande bin, als ich jemals geglaubt hätte. Seine Worte, seine Taten und seine Liebe haben mir geholfen mich weiterzuentwickeln und dafür werde ich ihm für immer dankbar sein. Du bist das Beste, was mir passiert ist. Deshalb widme ich diese Arbeit auch dir.

Zu guter Letzt möchte ich meinen Kollegen herzlich danken, dass es im Büro nie langweilig wurde und wir uns so gut verstanden und gegenseitig unterstützt haben. Besonderer Dank gilt der ganzen Mannschaft aus dem C. & O. Vogt – Institut für Hirnforschung. Die Zeit mit euch zusammen war ausgesprochen angenehm, freundschaftlich, lehrreich und wertvoll.