

Aus dem Institut für Anatomie I

Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktorin: Universitätsprofessorin Dr. med. Dr. rer. pol. Svenja Caspers

**Zytoarchitektonische Kartierung der
Gehirnareale des olfaktorischen Systems beim
Menschen**

Dissertation

zur Erlangung eines Doktors der Zahnmedizin der Medizinischen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Ann-Kristin Heckrath

2021

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

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachterin: Prof. Dr. med. Dr. rer. pol. Svenja Caspers

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Simon Eickhoff

Meinen Eltern gewidmet

Hans-Dieter Heckrath

Dorothee Heckrath geb. Flintrop

Zusammenfassung (deutsch)

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der zytoarchitektonischen Kartierung des olfaktorischen Kortex beim Menschen. Neben dem Hippocampus und dem entorhinalen Kortex gehört der olfaktorische Kortex zum phylogenetisch ältesten Teil des menschlichen Gehirns, dem Allokortex. Dieser Kortex typ zeichnet sich im Gegensatz zum sechsschichtigen Neokortex dadurch aus, nur wenige schwer voneinander unterscheidbare Schichten aufzuweisen. Der Allokortex wird weiterhin als sehr heterogen beschrieben und so unterscheiden sich auch die Areale des olfaktorischen Kortex in ihrem zytoarchitektonischen Bild sehr stark voneinander. Es wurde eine Untersuchung an zehn post-mortem Gehirnen durchgeführt, anhand derer sowohl zyto- als auch myeloarchitektonische Kriterien zur Abgrenzung der verschiedenen Areale festgelegt wurden. Hierbei konnten zwei kortikale Regionen im olfaktorischen System identifiziert werden: die Regio piriformis und die Regio retrobulbaris. Diese lassen sich in einzelne Areale gliedern, welche wiederum teilweise aus Subarealen aufgebaut sind. Dies gilt insbesondere für solche Areale, die an den Isokortex grenzen. Hier konnten Subareale identifiziert werden, die sowohl allo- als auch isokortikale Charakteristika aufweisen. Sie werden als „periallokortikale Übergangszonen“ bezeichnet. Innerhalb der Regio piriformis konnten drei Areale identifiziert werden: Area piriformis frontalis, Area piriformis temporalis und Area piriformis insulae. Die Area piriformis insulae lässt sich wiederum in drei Subareale gliedern, von denen zwei Subareale periallokortikalen Übergangszonen entsprechen. Die Regio retrobulbaris besteht aus vier Arealen: Area olfactoria centralis, Area olfactoria medialis, Area olfactoria lateralis, sowie der Area retrobulbaris. Die Areae olfactoriae centralis et lateralis lassen sich dabei in Subareale gliedern und auch hier sind an der Grenze zum Isokortex Übergangszonen zu erkennen. Das funktionell ebenfalls zum olfaktorischen System gehörende und sich medial an die Regio retrobulbaris anschließende Tuberculum olfactorium ändert sein Erscheinungsbild im Verlauf von anterior nach posterior. Die Grenze zwischen diesen Anteilen sowie die Frage, ob es sich aufgrund des fehlenden Oberflächenkontakts des anterioren Anteils bei dem Tuberculum um ein kortikales Gebiet oder eher um einen Teil des darunterliegenden ventralen Striatums handelt, kann aufbauend auf dieser Arbeit in zukünftigen Untersuchungen eruiert werden.

Die zytoarchitektonischen Daten aus den Untersuchungen der zehn post-mortem Gehirne wurden in den MNI-Referenzraum transferiert und für die Erstellung einer Wahrscheinlichkeitskarte pro Areal genutzt. Über eine volumetrische Analyse wurden die Daten hinsichtlich interindividueller Variabilität sowie Größenunterschiede bezogen auf die Faktoren Hemisphäre und Geschlecht untersucht. Hierbei konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Die Übertragung der Daten auf das MNI-Referenzgehirn erlaubt eine gemeinsame Analyse funktioneller Studien. So können Kenntnisse, des zytoarchitektonischen Aufbaus sowie der topographischen Lage der Gebiete des olfaktorischen Kortex dazu genutzt werden, strukturelle Veränderungen mit Ergebnissen funktioneller Studien in Einklang zu bringen. Dies ist insbesondere in der Erforschung neurodegenerativer Erkrankungen interessant, da Anosmie als Frühsymptom neurodegenerativer Erkrankungen, wie Morbus Alzheimer und Morbus Parkinson, gilt. Die genaue Analyse des olfaktorischen Systems kann Erkenntnisse liefern, die Diagnoseverfahren und Therapieansätze weiterentwickeln können.

Zusammenfassung (englisch)

The aim of this doctoral thesis is to analyze the cytoarchitecture of the human olfactory cortex. Next to hippocampus and entorhinal cortex the olfactory cortex belongs to the allocortex, a cortex type that is characterized by only few clearly defined layers. Isocortex in contrast has six layers. The allocortex is described as being heterogeneous and so is the olfactory cortex whose regions differ widely in their cytoarchitecture. In order to define criteria for each region of the olfactory cortex a cytoarchitectonical analysis was done on ten post-mortem brains. By this, three regions have been identified, namely Regio piriformis, Regio retrobulbaris and Tuberculum olfactorium. These regions, however, consist of areas and subareas. In those areas that have borders to the isocortex, „periallocortical transition zones“ can be found. These are subareas that contain cytoarchitectonical features of both, allo- and isocortex. Regio piriformis is composed of three areas: Area piriformis insulae, Area piriformis temporalis and Area piriformis frontalis. However, Area piriformis insulae consists of three subareas. Two of them, located next to isocortex, can be defined as transition zones. Regio retrobulbaris can be divided into four areas: Area olfactoria centralis, Area olfactoria medialis, Area olfactoria lateralis and Area retrobulbaris. Area olfactoria centralis and lateralis feature subareas that contain transition zones. Medial to Regio retrobulbaris the Tuberculum olfactorium can be found, a region functionally belonging to the olfactory cortex. The appearance of the Tuberculum olfactorium differs from anterior to posterior. However, a clear border between these two parts cannot be figured out. The fact that the anterior part does not have any contact to the brain surface raises the question whether the Tuberculum can be considered as a laminar structure or if it is rather more an extension of the ventral forebrain, by which it is surrounded. Based on this work future studies can productively explore this issue.

The cytoarchitectonic data provided in this thesis is transformed into the MNI reference brain and then used to create a probability map per area. A volumetric analysis shows that there is no significant difference between left and right hemisphere nor between sexes. The transformation of the cytoarchitectonic data into the MNI brain allows to compare the location of the olfactory cortex to activation patterns of functional magnetic resonance imaging studies. Knowing about condition and location of the olfactory cortex can thus help bringing structural changes and results of functional studies into accordance. As olfactory dysfunction plays a role in the early pathogenesis of certain neurodegenerative diseases, e.g. in Alzheimer's disease, analysis of the olfactory system can provide insights that enhance treatment and diagnosis of these conditions.

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: der olfaktorische Kortex in den klassischen Hirnkarten nach Stephan und von Economo und Koskinas.....	6
Abb. 2: Hierarchie der Areale des olfaktorischen Kortex.....	15
Abb. 3: Verlauf der Area piriformis insulae	18
Abb. 4: Zytoarchitektonische Charakteristika der (anterioren) Subarea piriformis insulae centralis.....	19
Abb. 5: Zytoarchitektonische Charakteristika der Subarea piriformis insulae lateralis.....	20
Abb. 6: Zytoarchitektonische Charakteristika der Subarea piriformis insulae medialis.....	23
Abb. 7: Zytoarchitektonische Charakteristika der Grenze zwischen Subarea piriformis insulae centralis und Subarea olfactoria lateralis	25
Abb. 8: Zytoarchitektonische Charakteristika der Grenze zwischen Subarea piriformis insulae centralis und Subarea olfactoria lateralis, vergrößert.....	25
Abb. 9: Verlauf der Area piriformis frontalis	26
Abb. 10: Zytoarchitektonische Charakteristika der Area piriformis frontalis.....	27
Abb. 11: Zytoarchitektonische Charakteristika der Grenze zwischen Area piriformis frontalis und Area piriformis temporalis	29
Abb. 12: Zytoarchitektonische Charakteristika der Grenze zwischen Area piriformis frontalis und Area piriformis temporalis, vergrößert	29
Abb. 13: Zytoarchitektonische Charakteristika der Grenze zwischen Area piriformis frontalis und Subarea olfactoria lateralis.....	30
Abb. 14: Verlauf der Area piriformis temporalis.....	32
Abb. 15: Zytoarchitektonische Charakteristika der Area piriformis temporalis	33
Abb. 16: Zytoarchitektonische Charakteristika der Grenze zwischen Area piriformis temporalis und dem entorhinalen Kortex.....	35
Abb. 17: Verlauf der Area olfactoria centralis.....	37
Abb. 18: Zytoarchitektonische Charakteristika der Subarea olfactoria centralis.....	38
Abb. 19: Zytoarchitektonische Charakteristika der Subarea olfactoria centralis lateralis	40
Abb. 20: Zytoarchitektonische Charakteristika der Subarea olfactoria centralis medialis	40
Abb. 21: Zytoarchitektonische Charakteristika der Grenze zwischen Subarea olfactoria centralis und Area retrobulbaris	42
Abb. 22: Verlauf der Area olfactoria lateralis.....	44
Abb. 23: Zytoarchitektonische Charakteristika der anterioren Subarea olfactoria lateralis.....	45
Abb. 24: Zytoarchitektonische Charakteristika der posterioren Subarea olfactoria lateralis.....	45

Abb. 25: Zytoarchitektonische Charakteristika der posterioren Subarea olfactoria lateralis, vergrößert.....	46
Abb. 26: Zytoarchitektonische Charakteristika der Subarea olfactoria lateralis lateralis	47
Abb. 27: Zytoarchitektonische Charakteristika der Grenze zwischen Subarea olfactoria lateralis und dem Tuberculum Olfactorium.....	49
Abb. 28: Verlauf der Area olfactoria	50
Abb. 29: Zytoarchitektonische Charakteristika der Area olfactoria medialis	51
Abb. 30: Zytoarchitektonische Charakteristika der Area olfactoria medialis, vergrößert	51
Abb. 31: Übersicht der Area retrobulbaris	54
Abb. 32: Zytoarchitektonische Charakteristika der Area retrobulbaris	54
Abb. 33: dreidimensionale Darstellung des olfaktorischen Kortex	58
Abb. 34: maximale Wahrscheinlichkeitskarte der Regio piriformis.....	59
Abb. 35: maximale Wahrscheinlichkeitskarte der Regio retrobulbaris	60
Abb. 36: Modell der Informationsverarbeitung zwischen Riechepithel und Regio retrobulbaris	85

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Liste der verwendeten Gehirne	9
Tabelle 2: Topographie der Area piriformis insulae	17
Tabelle 3: Topographie der Area piriformis frontalis	26
Tabelle 4: Topographie der Area piriformis temporalis.....	31
Tabelle 5: Topographie der Area olfactoria centralis.....	36
Tabelle 6: Topographie der Area olfactoria lateralis	43
Tabelle 7: Topographie der Area olfactoria medialis.....	50
Tabelle 8: Topographie der Area retrobulbaris	53
Tabelle 9: Schwerpunktkoordinaten des olfaktorischen Kortex	57
Tabelle 10: volumetrische Daten des olfaktorischen Kortex	63

Abkürzungsverzeichnis

Anatomische Abkürzungen	
Gr	Gyrus rectus
Olfc	Subarea olfactoria centralis
Olfcl	Subarea olfactoria centralis lateralis
Olfcm	Subarea olfactoria centralis medialis
Olfll	Subarea olfactoria lateralis
Olfll	Subarea olfactoria lateralis lateralis
Olfm	Area olfactoria medialis
Pirf	Area piriformis frontalis
Piric	Subarea piriformis insulae centralis
Piril	Subarea piriformis insulae lateralis
Pirim	Subarea piriformis insulae medialis
Pirt	Area piriformis temporalis
Rb	Area retrobulbaris
Tu	Tuberculum olfactorium
Weitere Abkürzungen	
3D-FLASH Sequenz	Drei dimensionale <i>Fast Low-Angle Shot</i> Sequenz
Ca	Karzinom
dpi	Punktdichte (<i>dots per inch</i>)
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
MNI	<i>Montreal Neurological Institute</i>
MPM	Maximale Wahrscheinlichkeitskarte
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
T1	Wichtung zur Kontrastdarstellung von MRT-Bildern
TE	Zeiteinheit, <i>echo time</i>
TR	Zeiteinheit, <i>repetition time</i>

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung (deutsch)

Zusammenfassung (englisch)

Abbildungsverzeichnis

Tabellenverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Der olfaktorische Kortex beim Menschen	1
1.1.1 Der olfaktorische Kortex und seine phylogenetische Entwicklung	1
1.1.2 Funktionelle Bedeutung des olfaktorischen Kortex	3
1.2 Entwicklung der Hirnkartierung	4
1.2.1 Die „klassischen“ Karten und daraus resultierende Probleme	4
1.2.2 Moderne Methoden der Hirnkartierung	7
1.3 Zielsetzung und Aufbau der Arbeit	8
2 Material und Methoden	9
2.1 Zytoarchitektonische Kartierung	9
2.1.1 Histologische Präparation	9
2.1.2 Untersuchung	11
2.2 3D-Rekonstruktion und räumliche Normalisierung	11
2.3 Berechnung der zytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarten	12
2.4 Volumetrische Analyse	14
3 Ergebnisse	15
3.1 Topographie und Hierarchie der Areale des olfaktorischen Kortex	15
3.2 Regio piriformis	16
3.2.1 Area piriformis insulae	16
3.2.2 Area piriformis frontalis	26
3.2.3 Area piriformis temporalis	31

3.3 Regio retrobulbaris	35
3.3.1 Area olfactoria centralis	36
3.3.2 Area olfactoria lateralis	42
3.3.3 Area olfactoria medialis	49
3.3.4 Area retrobulbaris	53
3.4 Tuberculum olfactorium	55
3.5 Wahrscheinlichkeitskarten und Variabilität im Raum	56
3.6 Volumetrische Analyse	60
4 Diskussion	64
4.1 Vergleich mit klassischen Hirnkarten	64
4.2 Wahrscheinlichkeitskarten und interindividuelle Variabilität	81
4.3 Volumetrische Analyse	81
4.4 Funktionelle Einordnung	82
4.5 Anosmie als Frühsymptom neurodegenerativer Erkrankungen	89
4.6 Offene Fragen und Ausblick	91
5 Literaturverzeichnis	92
Danksagung	

1 Einleitung

1.1 Der olfaktorische Kortex beim Menschen

1.1.1 Der olfaktorische Kortex und seine phylogenetische Entwicklung

Der olfaktorische Kortex nimmt eine Sonderstellung innerhalb des menschlichen Kortex ein. Er gehört zum phylogenetisch ältesten Teil des Gehirns, dem Allokortex, und erhält seine Informationen direkt über den Nervus olfactorius. Über eine genaue Gliederung des olfaktorischen Kortex herrscht bis heute Uneinigkeit, was nicht zuletzt auf den verschiedenen Herangehensweisen der Autoren beruht. Einig ist man sich jedoch, dass der olfaktorische Kortex aus drei Gebieten besteht: der Regio retrobulbaris, der Regio piriformis und dem Tuberculum olfactorium.

Der olfaktorische Kortex besitzt im Gegensatz zu neokortikalen Strukturen keinen sechsschichtigen Aufbau. Die Erscheinungsform der einzelnen Teilgebiete des olfaktorischen Kortex unterscheiden sich zum Teil sehr stark voneinander und in den Bereichen in denen Allo- und Neokortex aufeinandertreffen, können Übergangsareale beobachtet werden, die Eigenschaften beider Gebiete aufweisen. Das menschliche Riechhirn erscheint in vielen Gebieten zellarm und inhomogen. Eine mögliche Erklärung hierfür bietet die im Laufe der Evolution erfolgten morphologischen Veränderungen des Gehirns. Als Folge der Entwicklung vom Makrosmatiker zum Mikrosmatiker erfuhr diese Region eine Degeneration, die sich durch eine Abnahme von Zelldichte und Konnektivität auszeichnet. Gleichzeitig fordert ein stetig größer werdender Frontalkortex mehr Raum. Das Riechhirn, das sich an dessen Basis befindet, erfährt so ebenfalls eine räumliche Ausdehnung (Rose, 1927). Aus diesem Grund beschreiben einige Autoren, wie Rose (Rose, 1927) und Stephan (Stephan, 1975) das Riechhirn als rudimentären Kortex und greifen bei dessen Beschreibung auf Homologien mit artverwandten Spezies zurück. Andere Autoren wie z.B. von Economo und Koskinas (von Economo and Koskinas, 1925), die ansonsten überwiegend neokortikale Gebiete beschreiben, grenzen die Gebiete des olfaktorischen Kortex anhand ihrer Topographie voneinander ab und beschreiben ihren Aufbau, in dem sie Vergleiche zum Neokortex ziehen.

Vergleicht man die Hauptaussagen der allein oben genannten Autoren, wird deutlich inwiefern immer noch Kontroversen bezüglich Definition, Gliederung und Ausdehnung der einzelnen Gebiete des olfaktorischen Kortex bestehen. Die Regio retrobulbaris erfährt von verschiedenen Autoren verschiedene Definitionen, insbesondere was ihre Ausdehnung betrifft. So beginnt sie für Rose beispielsweise bereits im Bulbus olfactorius, für Stephan und von Economo und Koskinas dagegen erst an der Übergangsstelle des Bulbus in die Hemisphäre. Rose führte keine weitere Unterteilung der Region durch und konnte einen durchweg zweischichtigen

Aufbau erkennen. Von Economo und Koskinas unterschieden zwei Subareale, während Stephan sogar drei Anteile erkennt und Übergangsregionen zum Isokortex definiert. Ähnlich verhält es sich mit der Regio piriformis, die ebenfalls je nach Autor, je eine andere Anzahl an Subarealen erhält. So teilen von Economo und Koskinas die Regio piriformis in drei Subareale, welche sehr unterschiedliche zytoarchitektonische Merkmale aufweisen. Rose erkennt dagegen keine Subareale und beschreibt den Aufbau als durchgehend zweischichtig. Stephan erkennt zwei Subareale mit einem jeweils dreischichtigen Aufbau. Das Tuberculum wird von Rose als zweischichtiges Areal beschrieben, welches aus drei Anteilen bestünde, pars anterior, pars intermedia und pars caudalis. Stephan sowie von Economo und Koskinas haben das Tuberculum nicht in weitere Subareale unterteilt. Von Economo und Koskinas erkannten, genau wie Rose zwei Schichten, Stephan konnte dagegen drei Schichten innerhalb des Tuberculums ausmachen.

Darüber hinaus steht zur Diskussion, ob es sich beim Tuberculum und bei der Regio retrobulbaris überhaupt um Rindengebiete und nicht um Kerngebiete handelt. Die Regio retrobulbaris wird von einigen Autoren auch als „*Nucleus olfactorius anterior*“ bzw. „*anterior olfactory nucelus*“ bezeichnet. Pigache (Pigache, 1970) argumentiert in seiner Übersichtsarbeit beispielsweise, dass ein Rindengebiet per Definition drei Schichten aufweisen müsse, in der Regio retrobulbaris allerdings nur zwei Schichten auszumachen seien. Stephan und Rose ordnen dieses Gebiet dagegen dem Kortex zu, indem sie typische kortikale Charakteristika erkennen und den eindeutigen Rindencharakter homologer Felder bei Primaten betonen. Haberly (Haberly, 2001) ordnet die Regio retrobulbaris ebenfalls dem Kortex zu, argumentiert allerdings nicht über die Zytoarchitektur, sondern betrachtet das Gebiet funktionell. Hierbei sieht er Ähnlichkeiten der Regio retrobulbaris mit primär sensorischen Rindenfeldern anderer Sinnesmodalitäten. Ähnlich wie Pigache argumentieren einige Autoren, dass das Tuberculum, aufgrund der fehlenden Schichtung und unmittelbaren Nähe zum Nucleus accumbens, ebenfalls nicht zum Kortex zähle. So weist Brockhaus (Brockhaus, 1942) in seiner Arbeit auf den striatalen Ursprung einiger Anteile des Tuberculums hin. Auch Millhouse und Heimer (Millhouse and Heimer, 1984) sehen Ähnlichkeiten in den Zellkonfigurationen des Tuberculums mit denen des Nucleus accumbens, des Striatums und denen des Globus pallidus. Dies führt sie ebenfalls zu der Hypothese, dass zumindest einige Anteile des Tuberculums einen ventralen Ausläufer des Striatum repräsentieren.

Während die genauen Definitionen der Areale noch kontrovers diskutiert werden, erlauben neue Forschungsmethoden wie funktionelle bildgebende Verfahren, neue Einblicke in Organisation, Verschaltung und Funktion der Areale. Durch diese Verfahren ist es möglich Aktivierungsmuster zu visualisieren und Verschaltungswege nachzuvollziehen. Nun gilt es diese funktionellen Darstellungen mit zytoarchitektonischen Strukturanalysen in sinnvolle Struktur-Funktionsbeziehungen in Zusammenhang zu bringen.

1.1.2 Funktionelle Bedeutung des olfaktorischen Kortex

Die aus dem Riechsystem stammenden Sinneseindrücke werden im olfaktorischen Kortex zentral verarbeitet. Schon bevor die olfaktorischen Reize zum Kortex gelangen, werden sie über verschiedene Schaltstellen kontinuierlich moduliert (Mainland and Sobel, 2006). Geruchsmoleküle, die mit der Atemluft in die Nase gelangen, werden von den Riechzellen der Regio olfactoria registriert. Ein Duft setzt sich aus verschiedenen Geruchsbestandteilen zusammen, welche über die chemischen Eigenschaften ihrer Monomoleküle charakterisiert werden (Breer, 2003). Im Riechepithel können diese Monomoleküle an spezifische Rezeptoren binden und eine Signalkaskade in Gang setzen (Reisert and Restrepo, 2009). Der daraus resultierende sensorische Reiz wird zum Bulbus olfactorius fortgeleitet, wo eine Umschaltung stattfindet. Anschließend gelangt der Reiz über den Traktus olfactorius zum Kortex. Die auf kortikaler Ebene ablaufenden Verarbeitungsprozesse konnten dabei bis heute nicht vollständig entschlüsselt werden. Und so ist es auch nicht möglich, die neuronale Reaktion auf einen Geruch vorherzusagen. Die genauen Funktionen der einzelnen Regionen des olfaktorischen Kortex sind ebenfalls noch nicht abschließend geklärt und auch hinsichtlich einer Unterteilung in Subareale besteht noch weiterer Forschungsbedarf. So bleibt beispielsweise weiterhin ungeklärt, warum die Geruchsinformationen sowohl im Riechepithel (Buck, 1996) als auch im Bulbus olfactorius (Matsumoto et al., 2010, Auffarth et al., 2011) chemotopisch organisiert vorliegen, diese Chemotopie aber verloren geht, sobald die Informationen den Kortex über die Regio retrobulbaris erreichen. Verschiedene Studien deuten darauf hin, dass es sich bei der Regio retrobulbaris nicht nur um die erste kortikale Umschaltstelle handelt, sondern dass sie dafür verantwortlich ist, die Aktivierungsmuster der einzelnen Monomoleküle wieder zu einer komplexen Geruchsinformation zusammenzufügen (Brunjes et al., 2005, Haberly, 2001, Lei et al., 2006). Gleichzeitig hat man festgestellt, dass unterschiedliche Bereiche der Regio retrobulbaris unterschiedlich stark mit anderen Hirnregionen vernetzt sind und auch in der Rezeptorverteilung gibt es Unterschiede innerhalb dieser Region (Brunjes et al., 2005, Brunjes and Kenerson, 2010). Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Regio retrobulbaris aus Subregionen besteht, die unterschiedliche Funktionen aufweisen. Die Regio piriformis ist stark mit jenen Hirnregionen verknüpft, die mit Lernvorgängen und kognitiven Prozessen in Zusammenhang gebracht werden (Courtiol and Wilson, 2017). Man geht davon aus, dass hier Informationen über Qualität und Struktur eines Reizes in Zusammenhang gebracht werden (Gottfried et al., 2006). Auch hier deuten Ergebnisse aus fMRT-Studien auf das Vorhandensein von Subregionen mit unterschiedlichen Funktionen hin. So sollen im anterioren Anteil der Regio piriformis vor allem Geruchsstrukturen verarbeitet werden, während der posteriore Anteil für die Geruchsqualität zuständig ist (Gottfried et al., 2006, Howard et al., 2009). Das Tuberculum olfactorium soll eine Rolle in der Verhaltensregulation und dem Belohnungssystem spielen (Fallon et al., 1978). Eine genaue funktionelle Zuordnung, sowie die Aufgaben der einzelnen Subareale werden zurzeit

immer noch diskutiert (siehe 4.4). Der Verdacht liegt nahe, dass funktionelle Unterschiede innerhalb einzelner Regionen, auch in der Zytoarchitektur der Gebiete erkennbar sind. So können, zur Entschlüsselung des olfaktorischen Systems, Ergebnisse aus funktionellen und zytoarchitektonischen Studien im Sinne von sinnvollen Struktur-Funktionsbeziehungen in Zusammenhang gebracht werden. Wie bedeutsam die Erforschung des olfaktorischen Systems ist, zeigt die Tatsache, dass Anosmie als Frühsymptom neurodegenerativer Erkrankungen beobachtet werden kann (siehe 4.5). Auf neuronaler Ebene können dabei messbare Veränderungen festgestellt werden, die sich in verschiedenen Gebieten manifestieren und eine unterschiedliche Ausprägung der Symptome bedingen. Wissen über die exakte Lage, Größe, Variabilität und Funktion der Areale kann so konkret dazu beitragen, entsprechende Erkrankungen frühzeitig erkennen und behandeln zu können.

1.2 Entwicklung der Hirnkartierung

1.2.1 Die „klassischen“ Karten und daraus resultierende Probleme

Zu Beginn des 20. Jahrhunderts wuchs das Interesse am mikroskopischen Aufbau des Gehirns. Man erkannte die Zusammenhänge einzelner Hirnstrukturen mit spezifischen Funktionen. Neue Technologien (Mikroskop, Nisselfärbung) erlaubten es, Gewebe auf zellulärer Ebene zu untersuchen. Die erste Arbeit zum Aufbau des Kortex stammt von Alfred W. Campbell und wurde 1905 verfasst (Campbell, 1905). Eine der bekanntesten Karten stammt von Korbinian Brodmann (Brodmann, 1909). Ihr Einfluss beruht vor allem darauf, dass sie 1988 in den stereotaktischen Atlas von Talairach und Tournoux integriert wurde (Talairach and Tournoux, 1988). Brodmanns Karte unterteilt die Großhirnrinde in 52 Areale. Darunter befindet sich auch eine „*Regio olfactoria*“, welche von Brodmann aber nicht näher beschrieben wird. 1925 verfasste Maximilian Rose eine detaillierte Beschreibung des olfaktorischen Kortex. Er beschreibt dabei die Phylogenese des Riechhirns und vergleicht den anatomischen Aufbau des menschlichen Riechhirns mit denen anderer Spezies. Dabei erkennt Rose einen zweischichtigen Grundaufbau (Zonalschicht und Zellschicht α) des olfaktorischen Kortex. Eine weitere wichtige Karte stammt von von Economo und Koskinas (s. Abb. 1b). Die Autoren beschreiben in ihrer ebenfalls 1925 erschienen Arbeit die gesamte Großhirnrinde des Menschen. Bis in die Mitte des 20. Jahrhunderts entstanden weitere Karten, die nach zytoarchitektonischen (Gerhardt, 1940) oder myeloarchitektonischen Kriterien (Vogt, 1919) erfasst wurden. Dabei entspricht die von Vogt und Vogt in ihrer myeloarchitektonischen Arbeit vorgenommene Einteilung des olfaktorischen Kortex weitestgehend denen aus zytoarchitektonischen Studien. Die letzte „klassische Hirnkarte“ wurde 1955 in der russischen Schule nach Sarkissov erstellt (Sarkissov et al., 1955). 1975 erschien von Heinz Stephan eine Arbeit über den Allokortex. Stephan vergleicht darin sehr ausführlich Ergebnisse eigener Studien mit denen vorrausgehender Autoren und zieht anatomische

Vergleiche zu anderen Spezies. Er beschreibt einen dreischichtigen Aufbau des Allokokortex und beschreibt detailliert die Grenzregionen zwischen Iso- und Allokokortex (s.Abb. 1a).

Die beschriebenen Karten werden als klassische Hirnkarten bezeichnet. Vergleicht man sie untereinander wird deutlich, dass sie ähnliche konzeptionelle Schwächen aufweisen und teilweise im Widerspruch zueinanderstehen, was die Anzahl, Lage und Ausdehnung kortikaler Areale betrifft. Die Einteilung dieser Karten beruht auf subjektiven Kriterien der jeweiligen Untersucher. Fehlende Beschreibungen und Abbildungen der Areale erschweren das Verständnis und machen eine Reproduktion der Ergebnisse unmöglich. Die interindividuelle Variabilität bleibt unberücksichtigt, denn häufig beruhen die klassischen Hirnkarten lediglich auf Untersuchungen von ein bis zwei Gehirnen. Dies birgt zusätzlich das Risiko, biologische Besonderheiten einzelner Individuen zur Norm zu erklären. Ein weiterer Schwachpunkt der klassischen Karten ist, dass sie zweidimensionalen schematischen Zeichnungen entsprechen. Somit sind sie nur schwer mit funktionellen Studien überlagerbar, die mithilfe der Methoden des *Neuroimaging* durchgeführt wurden. Dies macht eine exakte Zuordnung unmöglich. Diese Zweidimensionalität führt außerdem dazu, dass Sulci, welche zwei Drittel des Kortex ausmachen (Zilles et al., 1988), nicht ausreichend berücksichtigt werden. Eine Einteilung des Kortex ohne Berücksichtigung der Sulci würde den realen Größenverhältnissen somit nicht gerecht.

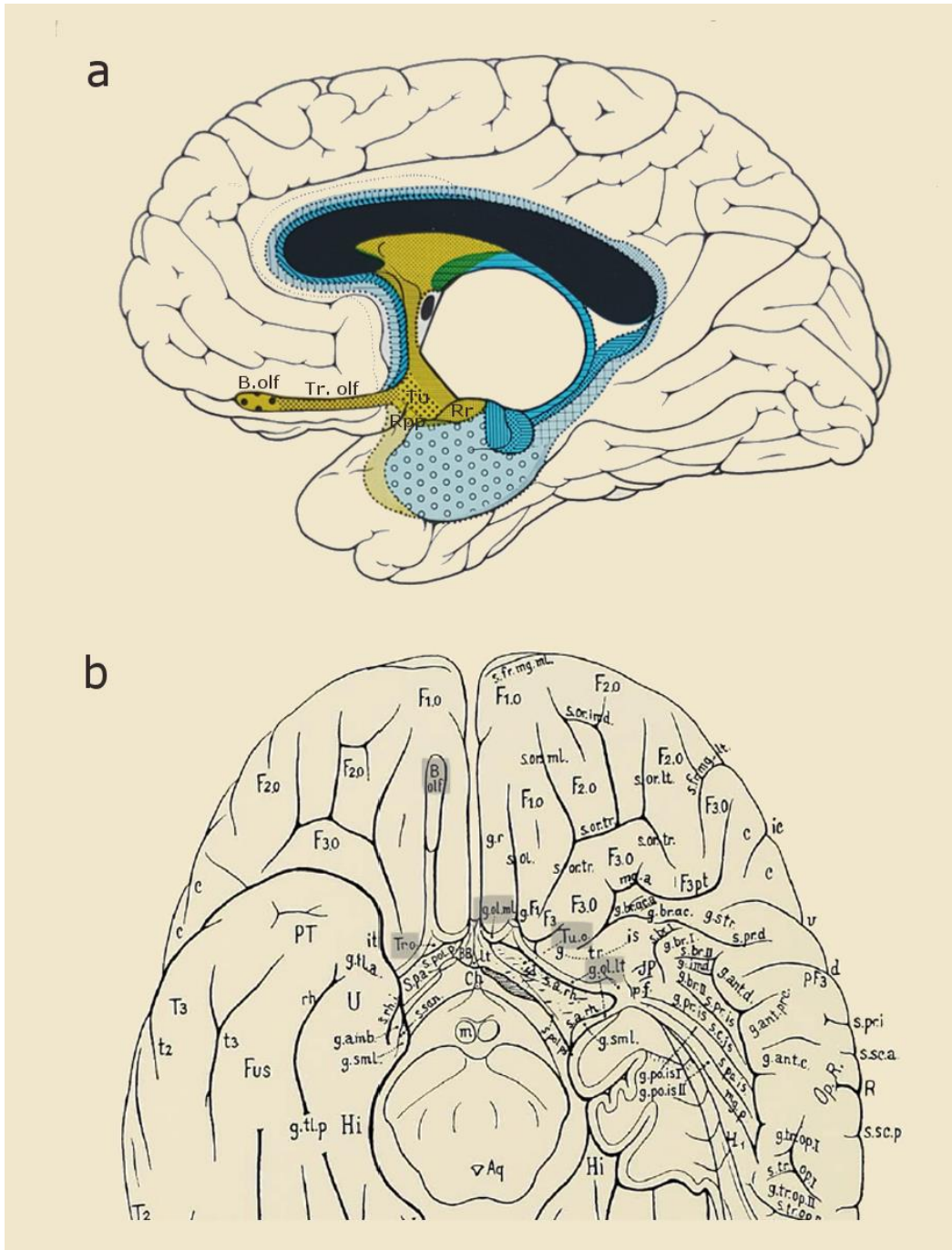


Abb. 1: der olfaktorische Kortex in den klassischen Hirnkarten nach Stephan und von Economo und Koskinas, a nach Stephan (Stephan, 1975), B.olf bezeichnet den Bulbus olfactorius, Tr. olf den Tractus olfactorius, Tu das Tuberculum olfactorium, Rr die Regio retrobulbaris und Rpp die Regio praepiriformis, b nach von Economo und Koskinas (von Economo et al., 2008), B.olf. bezeichnet den Bulbus olfactorius, T.ro den Tuber olfactorium, Tu.o. das Tuberculum olfactorium, g.ol.ml. den Gyrus olfactorius medialis und g.ol.lt. den Gyrus olfactorius lateralis

1.2.2 Moderne Methoden der Hirnkartierung

Die fortschreitende technische Entwicklung bietet neue Möglichkeiten, Struktur und Funktion des Gehirns zu erforschen und Mängel der klassischen Hirnkarten auszugleichen. Neben den klassischen postmortem Analysen scheint die Idee einer *in vivo* Untersuchung einzelner Probanden mittels Magnetresonanztomographie sehr vielversprechend. Mit dieser Methode sollen Hirnkarten lebender Menschen individuell erstellt werden. Der Vorteil wäre hierbei, dass die daraus resultierenden Daten mit den Daten funktioneller Bildgebungsexperimente desselben Probanden verglichen werden könnten. So ist es möglich anatomische Kartierung und funktionelle Untersuchungen direkt zu vergleichen. Allerdings steht die Entwicklung dieses *in vivo* Verfahrens noch in den Startlöchern, so dass diese Technik zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht angewendet werden kann (Fatterpekar et al., 2002, Eickhoff et al., 2005c, Walters et al., 2003, Walters et al., 2007). Inzwischen haben sich allerdings auch die Methoden der postmortem Analyse weiterentwickelt. Ein vielversprechendes Konzept stellt die zytoarchitektonische probabilistische Kartierung der Großhirnrinde dar (Schleicher et al., 1999, Schleicher et al., 2000, Schleicher et al., 2005, Zilles et al., 2002). Diese beinhaltet die mikroskopische Untersuchung von zehn *post-mortem* Gehirnen. Die Gebiete des Isokortex können dabei zusätzlich mittels eines untersucherunabhängigen Grenzfindungsalgorithmus untersucht werden. Dieser erfasst Unterschiede in der Zellkörperdichte und grenzt Areale auf Grund dieses Kriteriums zueinander ab. Anschließend werden alle kartierten Areale auf einen 3D-Datensatz übertragen. Die Datensätze der zehn Einzelgehirne werden daraufhin auf ein Referenzgehirn übertragen. Die Größe, Lage und Ausdehnung der Areale innerhalb des Referenzgehirns sind nun miteinander vergleichbar und können überlagert werden. Aus diesen Überlagerungen werden Wahrscheinlichkeitskarten generiert, indem für jeden Voxel die Wahrscheinlichkeit der Zugehörigkeit zu einem bestimmten Areal angegeben wird. Die zytoarchitektonische probabilistische Kartierung bietet gegenüber den klassischen Hirnkarten deutliche Vorteile: Zum einen werden die Unterschiede der Areale, die zuvor rein subjektiv bewertet wurden, durch untersucherunabhängige Methoden quantitativ erfassbar. Zum anderen wird die biologische Variabilität durch die Stichprobe von 10 Gehirnen und die Berechnung der Auftretenswahrscheinlichkeit der einzelnen Areale berücksichtigt. Im Gegensatz zu den klassischen Hirnkarten liegen die resultierenden Wahrscheinlichkeitskarten im dreidimensionalen Raum vor. Sie werden innerhalb eines allgemein verfügbaren Referenzraums erstellt und können hierdurch mit Daten aus funktionellen Magnetresonanztomographie(MRT)- und Positronen-Emissions-Tomographie(PET)-Studien verglichen werden. Dadurch, dass die Karten im dreidimensionalen Raum vorliegen, werden hier auch die Sulci, welche einen Großteil des Cortex cerebri ausmachen, berücksichtigt.

1.3 Zielsetzung und Aufbau der Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist die Erstellung einer zytoarchitektonischen probabilistischen Kartierung des Riechhirns. Der Fokus liegt hierbei auf den beiden Regionen, die eine grundsätzliche topographische Ähnlichkeit zu neokortikalen Arealen haben, d.h. der Regio piriformis und der Regio olfactoria. Die dritte große Region, das Tuberculum olfactorium, wird hiervon abgegrenzt, aber nicht in seiner vollständigen Ausdehnung kartiert. Die Untersuchung von zehn *post-mortem* Gehirnen stellt ein valides Verfahren dar, das interindividuelle Variabilität sowie Geschlechts- und Seitenunterscheide berücksichtigt und eine volumetrische Analyse der kartierten Regionen erlaubt. Die 3D-Rekonstruktion der Daten und anschließende Übertragung in den Referenzraum des *Montreal Neurological Institute (MNI)* ermöglichen es außerdem, die Ergebnisse dieser Arbeit mit denen funktioneller MRT Studien zu vergleichen.

Zunächst wird eine Untersuchung an zehn *post-mortem* Gehirnen durchgeführt, in denen eine Gliederung der Areale nach zytoarchitektonischen Gesichtspunkten stattfindet. Zur Abgrenzung des Tuberculum olfactorium gegenüber den angrenzenden olfaktorischen Arealen werden zusätzlich myeloarchitektonische Schnitte verwendet. Für die Regio olfactoria und die Regio piriformis, welche Kontakt zur Kortexoberfläche aufweisen, werden dreidimensionale Wahrscheinlichkeitskarten der Areale berechnet. Die digital erfassten Aufzeichnungen der beiden Regionen werden für eine 3D-Rekonstruktion der Gehirne genutzt. Anschließend werden die Daten in den MNI-Referenzraum übertragen. Dies erlaubt einen Abgleich mit funktionellen MRT-Studien. Anschließend werden Wahrscheinlichkeitskarten sowie maximale Wahrscheinlichkeitskarten erstellt, mit deren Hilfe sich die Areale weiter untersuchen lassen. So können Aussagen über die interindividuelle Variabilität, Seiten- und Geschlechtsunterschiede sowie über die räumliche Größe der Areale getroffen werden. Gleichzeitig erlaubt die Einordnung in den MNI-Referenzraum einen Vergleich mit funktionellen Studien. Schließlich sollen die Koordinaten des MNI-Referenzraumes vorliegen und für weitere Analysen genutzt werden können.

2 Material und Methoden

2.1 Zytoarchitektonische Kartierung

2.1.1 Histologische Präparation

Zur zytoarchitektonischen Analyse wurden zehn post-mortem Gehirne untersucht. Die Gehirne stammten aus dem Körperspenderprogramm des Zentrums für Anatomie und Hirnforschung der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. Bei der Auswahl der Gehirne wurde Wert auf ein ausgewogenes Geschlechterverhältnis gelegt, so dass fünf Gehirne von weiblichen und fünf Gehirne von männlichen Spendern stammen. Außerdem wurde darauf geachtet, dass der olfaktorische Kortex dieser Gehirne sowohl makroskopisch als auch mikroskopisch intakt ist. So zeigten neun von zehn Spendern keine psychiatrischen oder neurologischen Vorerkrankungen in ihren klinischen Unterlagen. Ein Gehirn stammte von einer Spenderin mit Metastasen eines rechtsseitigen Mamma-Carcinoms. Die zu untersuchenden Areale sind von den pathologischen Veränderungen allerdings unberührt geblieben. Die zehn untersuchten Gehirne stammten von Spendern im Alter zwischen 37 und 86 Jahren. Das Durchschnittsalter der Körperspender der untersuchten Gehirne liegt bei 65,5 Jahren und der Median bei 68,5 Jahren. Tabelle 1 bietet eine Übersicht über die verwendeten Gehirne:

Brain-code	Geschlecht	Alter	Todesart	Fixierung
BC01	weiblich	79 J.	Harnblasen-Ca	Bodian
BC02	männlich	65 J.	Rectum-Ca	Formalin
BC05	weiblich	59 J.	Kardiorespiratorische Insuffizienz	Formalin
BC07	männlich	37 J.	Akutes Rechtsherzversagen, Coma hepaticum	Formalin
BC08	weiblich	72 J.	Nierenversagen	Formalin
BC09	weiblich	79 J.	Generalisierte Atherosklerose, Aortenklappenstenose, Linksherzinsuffizienz, Basalganglieninfarkt	Bodian
BC11	männlich	74 J.	Herzinfarkt	Formalin
BC13	männlich	39 J.	ertrinken	Formalin
BC14	weiblich	86 J.	Kardiorespiratorische Insuffizienz, rechtsseitiges Mamma-Ca	Formalin
BC20	männlich	65 J.	Dekompensierte Herzinsuffizienz, Ateminsuffizienz, Prostata-Ca, Tumorämie	Formalin

Tabelle 1: Liste der verwendeten Gehirne, „BC“ steht für Braincode, „Ca“ steht für Karzinom

Innerhalb der ersten 24 Stunden nach Eintritt des Todes wurden die Gehirne den Spendern entnommen und anschließend für einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten in einer Fixationslösung aufbewahrt. Als Fixationslösung kann dafür entweder eine 4%ige Formaldehydlösung oder eine Bodian-lösung (100ml bestehen aus 90ml 80%iges Ethanol, 5ml Glutaraldehyd und 5 ml Essigsäure) dienen. Solange sich die Gehirne in der Fixationslösung befanden, wurden sie freischwebend an der Arteria basilaris aufgehängt. So wurden Verformungen vermieden, die durch das Eigengewicht der Gehirne entstehen könnten. Nach Ablauf der sechs Monate und vor dem Beginn der eigentlichen Präparation wurden die ursprüngliche Größe und Form der Gehirne erfasst. Dafür wurde für jedes Gehirn eine Aufnahme eines T1-gewichteten MRT-Volumendatensatzes (3D-FLASHsequenz, Flip-Winkel=40°, TR=40ms, TE= 5ms, Voxelgröße= 1,0mm x 1,0mm x 1,17mm) durch einen 1,5 T Siemens Magnetom® SP Scanner angefertigt. Diese Aufnahmen dienten der späteren digitalen Rekonstruktion im dreidimensionalen Raum und konnten außerdem als Referenz zur Korrektur von Artefakten genutzt werden, die in Folge der histologischen Präparation entstehen könnten. Um später die anatomische Orientierung zu erleichtern, wurden zusätzlich Fotos der fixierten Gehirne von dorsal, ventral, links und rechts aufgenommen. Zu Beginn der histologischen Präparation wurden die Gehirne in aufsteigender Alkoholreihe dehydriert und anschließend in Paraffin eingebettet. Als nächstes wurden die in den Paraffinblock eingebetteten Gehirne durch ein Großschnittmikrotom in koronarer Ausrichtung in Serie geschnitten. Die Schnittdicke betrug dabei 20 µm. Während des Schneidevorgangs wurde, durch eine auf dem Mikrotom angebrachte Kamera (XC-75, Sony/Japan, 256×256Pixel, 256Graustufen), nach jedem 60. Schnitt ein Aufsichtsbild („*blockface-image*“) des Paraffinblocks erstellt. Diese Aufnahmen wurden ebenfalls zur späteren Rekonstruktion verwendet. Nachdem die Gehirne in Serie geschnitten wurden, wurde jeder 15. Schnitt auf einen mit Gelatine beschichteten Objektträger gezogen und mit einer nach Merker (Merker, 1983) modifizierten Nisslfärbung angefärbt. Die Auswahl der modifizierten Nisslfärbung nach Merker bietet gegenüber der klassischen Nisslfärbung den Vorteil, dass sie einen sehr guten Kontrast zwischen den Zellkörpern (schwarz) und dem Neuropil (weiß-braun) erzeugt, wodurch sie sich besonders zur digitalen Bildbearbeitung eignet. So entstand eine Schnittserie, in der jeder 15. Schnitt eines Gehirns als histologisches Präparat vorlag. Für die Gehirne 544/91 und 189/92 wurden zusätzlich Schnitte mittels der Gallyas Technik (Gallyas, 1979) angefärbt, die eine Analyse der Faserverläufe der myelinisierten Axone, d.h. eine myeloarchitektonische Analyse, erlaubten. Die Sammlung des C. und O. Vogt Instituts für Hirnforschung der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf und des Instituts für Neurowissenschaften und Medizin (INM-1) des Forschungszentrums Jülich umfasst insgesamt 26 Gehirne, die dort archiviert vorliegen. Nach den oben genannten Kriterien (Unversehrtheit, Geschlecht) wurden zehn Gehirne für die vorliegende Untersuchung ausgewählt. Der

Studienaufbau wurde von der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf geprüft und genehmigt (Studennummer 4863).

2.1.2 Untersuchung

Die Untersuchung der histologischen Schnitte erfolgte mithilfe eines Lichtmikroskops (Optovar®: 1,25 – 2,5). Makro- und mikroanatomische Leitstrukturen wurden zur Orientierung und zur groben Eingrenzung der Areale herangezogen. Hierbei diente beispielsweise die Einmündungsstelle des Traktus olfactorius zur Auffindung der Regio retrobulbaris und der temporofrontale Übergang zur Lokalisierung der Regio piriformis. Nach einer ersten Untersuchung der Gehirnschnitte und Abgleich mit vorhandener Literatur wurden für jedes Areal zytoarchitektonische Kriterien aufgestellt. Anhand dieser Kriterien wurden die Areale voneinander abgegrenzt. Im Falle der Regio olfactoria wurden zusätzlich Myelinschnitte zur Verifizierung der Grenzen zum Tuberculum herangezogen. Die Ergebnisse wurden in das im Institut erstellte Software-Programm „Section Tracer“ geladen, das die histologischen Schnitte in digitaler Form enthält und dessen Bilder später zur 3D-Rekonstruktion verwendet werden können. Innerhalb dieses Programms war es möglich, Grenzen bereits kartierter Areale zu visualisieren, um die eingetragenen Grenzen zu den Nachbargebieten zu überprüfen. Die Grenzen aller zu untersuchenden Areale wurden auf die Schnitte im Section Tracer übertragen. Anschließend konnten die Daten der Regio piriformis und Regio olfactoria für die 3D-Analyse genutzt werden. Zur Dokumentation und Veranschaulichung der aufgestellten Kriterien wurden ausgewählte Schnitte eingescannt. Hierzu wurde ein computergesteuertes Mikroskop verwendet, das mit einer CCD Kamera (XC-75®, Sony, Japan), einem motorisierten Objektisch und einem Autofokus ausgestattet war. Die Schnitte wurden in einer mäanderförmigen Sequenz mit einer Auflösung von 1µm pro Pixel (Objektiv Zeiss Planapo® 6,3; Optovar® 1,25) eingescannt. Anschließend wurden sie mit den Bildbearbeitungsprogrammen Fiji ImageJ-win64® und Gimp2® geschnitten und beschriftet.

2.2 3D-Rekonstruktion und räumliche Normalisierung

Um die kartierten kortikalen Gebiete zu visualisieren und später mit funktionellen Studien vergleichen zu können, wurden Wahrscheinlichkeitskarten erstellt. Hierzu wurde der Datensatz der Section Tracerdateien aus der Untersuchung verwendet, in dem die ermittelten zytoarchitektonischen Arealgrenzen interaktiv eingezeichnet wurden. Zuvor waren die Bilddateien erstellt worden, indem jeder 15. Schnitt, von jedem der zehn verwendeten Gehirne durch ein mit einer CCD-Kamera (Bildmatrix: 256 x 256 Pixel, Farbhilfe: 256 Graustufen) ausgestattetes Leuchtpult aufgenommen und anschließend digitalisiert wurde. Im Anschluss daran, wurde jeder eingezogene Schnitt mit Hilfe einer Bildverarbeitungssoftware in horizontaler

und vertikaler Richtung auf seinen Nachbarschnitt ausgerichtet. Anhand der hieraus resultierenden Aufnahmen sowie der „*blockface images*“ und des MR-Datensatzes wurde jedes der zehn Gehirne nun im dreidimensionalen Raum rekonstruiert. Dabei diente der vor der histologischen Präparation aufgenommene MR-Datensatz dem Ausgleich von Artefakten, die durch den Präparationsvorgang entstanden sein könnten, wie beispielsweise eine Kompression infolge des Schneideprozesses. Die 3D-Rekonstruktion wurde mittels linearer, sowie nicht linearer Verfahren (Hömke, 2006, Mohlberg et al., 2003) durchgeführt. Anschließend wurden die ermittelten zytoarchitektonischen Arealgrenzen im Rahmen der Untersuchung auf den zugehörigen transformierten digitalen Einzelbildaufnahmen übertragen und auf jedem Schnitt mit Hilfe der Software Section Tracer interaktiv eingezeichnet. So konnten 3D-Rekonstruktionen der Areale erstellt werden. Zum Ausgleich der interindividuellen Variabilität bezüglich Größe, Form und Konfiguration der Gyri und Sulci wurde eine räumliche Normalisierung der rekonstruierten Gehirne durchgeführt. Die Gehirne wurden dafür dem durch das Montreal Neurological Institute (MNI) definierten Referenzraum (Holmes et al., 1998, Collins et al., 1994, Evans et al., 1992) angepasst. Die Adaption erfolgte in drei Schritten: Zuerst wurden die korrigierten 3D-Volumina mittels einer affinen Transformation an das Referenzgehirn angepasst. Hierdurch konnten Unterschiede in der Skalierung, Translation, Rotation und Scherung ausgeglichen werden. Im Anschluss daran, erfolgte im zweiten Schritt eine nichtlineare Feinanpassung, welche es erlaubte, die Gehirnareale als elastisch verformbare Körper darzustellen. Hierfür wurde das *fluid elastic warping*-Verfahren verwendet. Um auch größere Deformationen zu berücksichtigen, wurde das Modell im nächsten Schritt, durch eine hochdimensionale Transformation (bis zu 24 Millionen Freiheitsgrade) zu einem Bewegungsmodell erweitert. Über die beschriebenen Methoden erfolgte eine präzise Anpassung der Einzelgehirne auf das Referenzgehirn (Amunts et al., 2004). Der Koordinatenursprung des verwendeten Referenzraums wurde anschließend an der Commissura anterior der Einzelgehirne ausgerichtet, indem die resultierenden Volumina um 4mm nach kaudal (y-Achse) und 5mm nach dorsal (z-Achse) in den sogenannten „*anatomischen MNI-Referenzraum*“ (Amunts et al., 2005b) verschoben wurden. So konnten die erstellten Karten mit denen früherer zytoarchitektonischer Studien vergleichbar gemacht werden.

2.3 Berechnung der zytoarchitektonischen

Wahrscheinlichkeitskarten

Die Daten aus den zuvor durchgeführten Prozessen konnten nun zur Erstellung einer Wahrscheinlichkeitskarte für die Areale des olfaktorischen Kortex genutzt werden. Hierzu wurden die zytoarchitektonisch definierten Areale aus den Untersuchungen der zehn individuellen Gehirne im MNI-Referenzraum miteinander überlagert. Durch diese Überlagerung erhielt man für jedes Voxel des Referenzgehirns den Grad der Überlappung der zehn

Einzelgehirne für das jeweilige Areal. So konnten für jedes Gebiet Wahrscheinlichkeiten berechnet werden, die über eine Spektralfarbskala farbkodiert wurden: Die Skala reichte dabei von dunkelblau (Auftrittswahrscheinlichkeit von 10%) über Zwischenstufen zu dunkelrot (Auftrittswahrscheinlichkeit von 100%). Ein Voxel erhält für ein Areal beispielsweise die Farbe dunkelblau, wenn das Areal lediglich in einem von zehn Gehirnen an dieser Stelle des Referenzraums aufzufinden ist. Die Auftretenswahrscheinlichkeit beträgt somit 10%. Würde ein Areal dagegen in allen zehn Gehirnen in einem bestimmten Voxel des Referenzraums lokalisiert (Auftrittswahrscheinlichkeit von 100%), so würde dieser in dunkelrot dargestellt. Auf diese Weise visualisieren die räumlichen Wahrscheinlichkeitskarten die interindividuelle Variabilität eines Areals, das in der Regel aus einem stabilen Zentrum mit hohen Auftretenswahrscheinlichkeiten und einem Randgebiet mit weniger hohen Wahrscheinlichkeiten und somit hoher Variabilität besteht. Durch die interindividuellen Unterschiede kommt es allerdings auch zu Überlappungen in den Grenzbereichen verschiedener Areale. Um dennoch eine genaue Zuordnung der Voxel zu erreichen, wurde eine sogenannte Maximale Wahrscheinlichkeitskarte (*Maximum probabilitymap* MPM) (Eickhoff et al., 2005b, Eickhoff et al., 2005a) erstellt. Dabei wurde für jedes Voxel nur genau das Areal ausgewählt, dessen Auftretenswahrscheinlichkeit am höchsten ist. Weist innerhalb eines Voxels also ein Areal eine Auftretenswahrscheinlichkeit von 60% auf, während zwei andere Areale eine Auftretenswahrscheinlichkeit von 20% aufweisen, so würde dieses Voxel dem Areal mit der Auftretenswahrscheinlichkeit von 60% zugeordnet. Angenommen zwei oder mehr Areale weisen innerhalb eines Voxels eine gleich hohe Auftretenswahrscheinlichkeit auf, so würde der Voxel dennoch nur einem Areal zugeordnet. Hierbei ist ausschlaggebend, welches Areal für die umgebenden Voxel eine höhere Durchschnittswahrscheinlichkeit aufweist: das entsprechende Voxel würde dann demselben Areal zugeordnet. Auf diese Weise entsteht eine überlappungsfreie eindeutige Wahrscheinlichkeitskarte, in der jeder Voxel genau einem Areal zugeordnet ist. Aufgrund der geringen Größe der einzelnen Areale und Subareale der Regio piriformis und der Regio retrobulbaris wurden diese Regionen zur Darstellung der Wahrscheinlichkeitskarten zusammengefasst. Zu kleine Areale würden beispielsweise durch *Smoothing*-Prozesse verdeckt, so dass es sich hier anbot, die zusammengefassten Regionen zu betrachten. Die resultierenden Wahrscheinlichkeitskarten umfassen somit die Regio piriformis und die Regio retrobulbaris.

Diese Karten, die auf der statistischen histologischen Untersuchung von zehn Gehirnen beruhen und im dreidimensionalen Referenzgehirn vorliegen, bieten einen idealen Bezugspunkt für die Zuordnung funktioneller Bildgebungsdaten. Hierfür wurden, sowohl für die Wahrscheinlichkeitskarten als auch für die MPM, Schwerpunktkoordinaten berechnet, welche eine genaue Lokalisierung im MNI-Referenzraum erlauben.

2.4 Volumetrische Analyse

Im Folgenden wurden die Volumina der analysierten Areale innerhalb der einzelnen Gehirne berechnet und signifikante Unterschiede der Volumengröße hinsichtlich der Faktoren Geschlecht und Hemisphäre über einen Permutationstest ermittelt.

Nach Messung der abgegrenzten Areale in den digitalisierten Bildern der einzelnen histologischen Schnitte, erfolgte unter Anwendung folgender Formel die Volumina-Berechnung:

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

Die Bilder hatten dabei eine Auflösung von 1200dpi. V steht hier für das zu berechnende Volumen, während S für die Anzahl der Schnitte steht, wobei jeder 60. Schnitt ausgewertet wurde. T entspricht der Dicke des Schnitts, welche 20µm entspricht. Für X und Y sind die Höhe und Breite eines Pixels (jeweils 21,16µm) einzusetzen, während $\sum A_i$ die Summe der in Pixeln gemessenen Flächen in allen i verwendeten Schnitten entspricht. F bezeichnet den individuellen Schrumpfungsfaktor des Gehirns (Amunts et al., 2005a). Der individuelle Grad der Schrumpfung setzt sich aus verschiedenen Faktoren wie Alter, Geschlecht, Krankengeschichte, Gehirngröße, Ursache des Todes, Autopsiebedingungen und Techniken der histologischen Präparation (Haug, 1980, Skullerud, 1985, Blinkov and Glezer, 1968, Vierordt, 1906) zusammen. Zur Berücksichtigung der individuellen Schrumpfung jedes Gehirns wurde ein Quotient aus dem Frischvolumen und dem Volumen nach der Anfertigung der histologischen Schnitte definiert (Amunts et al., 2005a). Anschließend wurden die berechneten Volumina auf arealspezifische, geschlechtsspezifische und interhemisphärische Unterschiede mithilfe paarweiser Permutationstests (rm-ANOVA) untersucht. Hierfür wurden die Hemisphären (links / rechts) und der olfaktorische Kortex als Innersubjekt-Faktoren und das Geschlecht (männlich/weiblich) als Zwischensubjekt-Faktor betrachtet. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt.

3 Ergebnisse

3.1 Topographie und Hierarchie der Areale des olfaktorischen Kortex

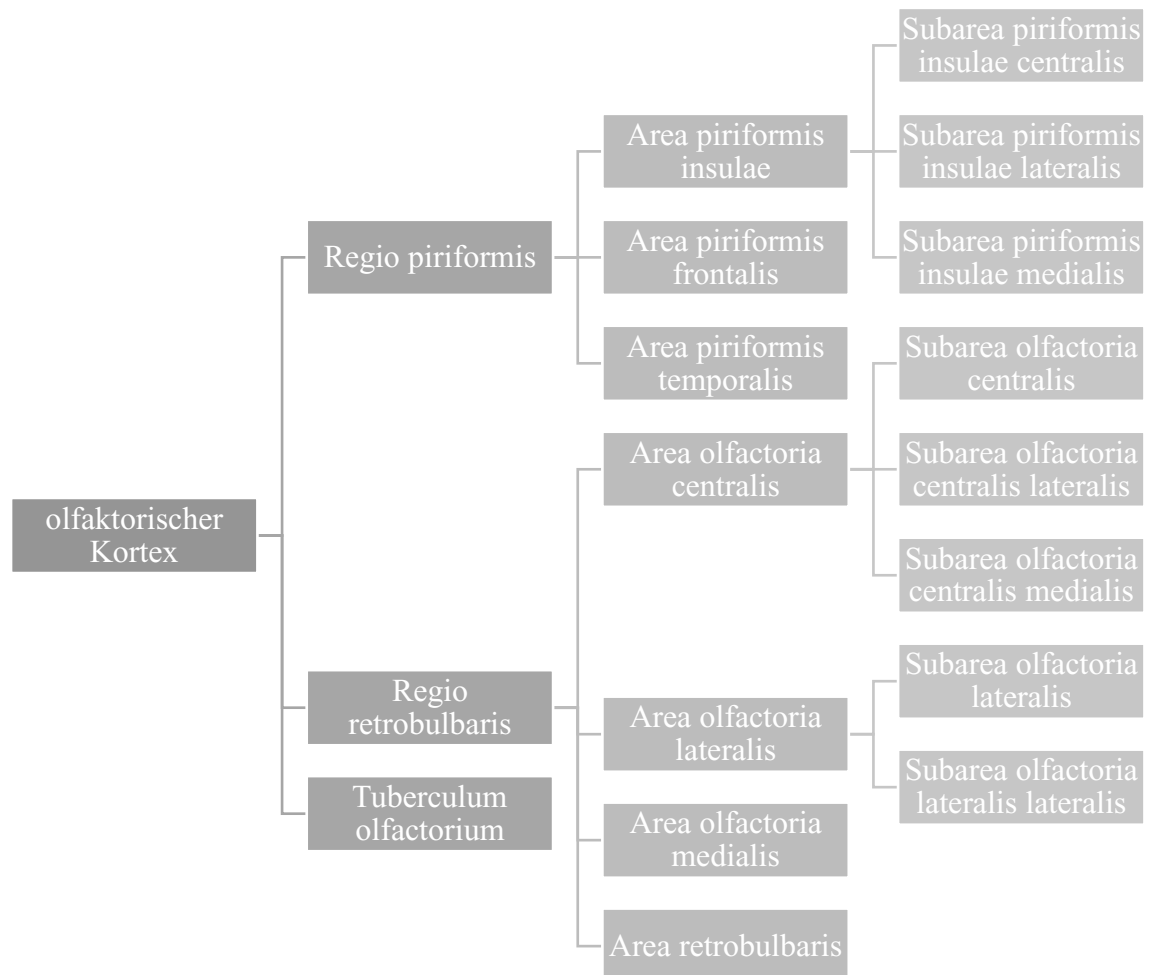


Abb. 2: Hierarchie der Areale des olfaktorischen Kortex

Der olfaktorische Kortex lässt sich in die drei Regionen Regio piriformis, Regio retrobulbaris und Tuberculum olfactorium gliedern. Die Regionen wiederum bestehen aus Arealen und Subarealen. Abb. 2 gibt einen Überblick über die Hierarchie der Areale des olfaktorischen Kortex.

Die in dieser Arbeit beschriebene Regio retrobulbaris schließt sich dem, in den Kortex mündenden Teil des Traktus olfactorius an. Hier teilt sich die Region in eine basale Area retrobulbaris und eine dorsale Area olfactoria centralis. Die Area olfactoria centralis besteht aus

drei Subarealen, der Subarea olfactoria centralis sowie zwei Übergangsregionen zum Isokortex, der Subarea olfactoria centralis lateralis und der Subarea olfactoria centralis medialis. Die Area olfactoria centralis teilt sich wenig später. Hierbei entstehen zwei neue Areale, die Area olfactoria lateralis und die Area olfactoria medialis. Die Area olfactoria lateralis besteht aus zwei Teilgebieten, der Subarea olfactoria lateralis, sowie der Übergangsregion Subarea olfactoria lateralis lateralis. Die Area olfactoria medialis besitzt keine Subareale. Die Regio piriformis dieser Arbeit erstreckt sich von der Basis des Frontal- und Temporallappens bis zur Inselrinde. Sie lässt sich in drei Areale gliedern, der Area piriformis frontalis, der Area piriformis temporalis und der Area piriformis insulae. Die Area piriformis insulae wiederum besteht ihrerseits aus drei Teilgebieten. Auch hier bilden zwei Teilgebiete Übergangsregionen zum Isokortex: Die Subarea piriformis insulae lateralis und die Subarea piriformis insulae medialis. Sie umgeben die Subarea piriformis insulae centralis. Das Tuberculum olfactorium wurde als dritte große Struktur des olfaktorischen Systems von den vorher genannten Regionen abgegrenzt. Die genauen Ausdehnungen und mögliche Unterteilungen in Subareale wurden nicht weiter betrachtet. Es befindet sich basal des Frontallappens und besitzt eine enge topographische Beziehung zum Striatum.

3.2 Regio piriformis

Die allokortikale Regio piriformis befindet sich an der Basis des Frontallappens und erstreckt sich bis auf die rostromediale Seite des Temporallappens. Sie besteht aus drei Arealen: Der Area piriformis insulae, der Area piriformis temporalis und der Area piriformis frontalis. Die Area Piriformis insulae wiederum, lässt sich in drei Subareale unterteilen: Die Subarea piriformis insulae centralis (Piric), die Subarea piriformis insulae lateralis (Piril) und die Subarea piriformis medialis (Pirim).

3.2.1 Area piriformis insulae

3.2.1.1 Topographie

Die Area piriformis insulae ist der auf dem Lobus insularis gelegene Anteil der Regio piriformis und besteht ihrerseits aus drei Subarealen: Der Subarea piriformis insulae centralis (Piric) und den beiden Übergangsarealen Subarea piriformis insulae lateralis (Piril) und Subarea piriformis medialis (Pirim). Die Area piriformis insulae ist das am weitesten anterior gelegene Areal der Regio piriformis. Sie beginnt in etwa auf derselben Höhe wie die Regio retrobulbaris. In 13 von 20 untersuchten Hemisphären beginnt das Areal im Sulcus orbitalis. In zwei Hemisphären beginnt es unmittelbar lateral des orbitalen Sulcus. In fünf Hemisphären beginnt es dagegen deutlich weiter lateral und bereits außerhalb des orbitalen Sulcus (siehe Tabelle 2). Das Areal gewinnt rasch an Volumen, hierbei verzeichnet vor allem die Subarea piriformis insulae centralis eine

deutliche Vergrößerung. Das Gebiet breitet sich nach lateral aus bis es sein maximales Volumen erreicht. Anschließend nimmt das Volumen ab, in dem sich das Areal sowohl von medial als auch von lateral verringert. Das Areal schrumpft soweit zusammen, bis es nur noch das Gebiet einnimmt, das später den fronto-temporalen Übergang ausmachen wird. Mit Entwicklung des fronto-temporalen Übergangs wird der mediale Anteil der Piric zur Pirf. An der Stelle des lateralen Anteils und der Übergangsregion wird sich keine Kortexoberfläche mehr befinden, sondern die weiße Substanz des fronto-temporalen Übergangs (siehe Abb. 3). Die Area piriformis insulae ist in ihrem anterioren Anteil zunächst beidseits von Proisokortex umgeben: medial grenzt sie an den Gyrus orbitalis medialis und lateral an die Inselrinde. Den Übergang vom allokortikalen Anteil der Area piriformis insulae, der Subarea piriformis insulae centralis, zum Isokortex bilden die periallokortikalen Übergangsareale Subareae piriformis insulae lateralis und medialis. Mit ihrem fünfschichtigen Aufbau weisen sie sowohl allo- als auch isokortikale Eigenschaften auf, werden aber dem Allokokortex zugeordnet. (Dies wird in den Abschnitten 3.2.1.2.2 und 3.2.1.2.3 erläutert.) Im Verlauf nach posterior wird das Gebiet des Gyrus orbitalis medialis immer kleiner, während sich die Area olfactoria lateralis immer weiter nach lateral ausbreitet. Schließlich trifft dieses Areal auf die Area piriformis insulae. Da hier somit Allokokortex auf Allokokortex trifft, ist ab diesem Punkt kein mediales periallokortikales Übergangsareal mehr anzutreffen. Piric und Piril bleiben bestehen, bis der mediale Anteil des Gebiets zur Pirf wird und der laterale Anteil am frontotemporalen Übergang von weißer Substanz abgelöst wird. Die Area piriformis insulae besitzt eine enge topographische Beziehung zum Claustrum, welches sich striatal zu dessen Schicht 3 befindet.

Eigenschaft		Anzahl der Hemisphären
beginnt anterior ...		
	im Sulcus orbitalis	13
	lateral des Sulcus orbitalis	2
	einen Sucus weiter lateral des Sulcus orbitalis	5
Grenzen zu den umliegenden Gebieten		
	Inselrinde	20
	Gyrus orbitalis medialis	20
	Claustrum	20
	Area olfactoria lateralis	20

Tabelle 2: Topographie der Area piriformis insulae, aus 20 Hemisphären

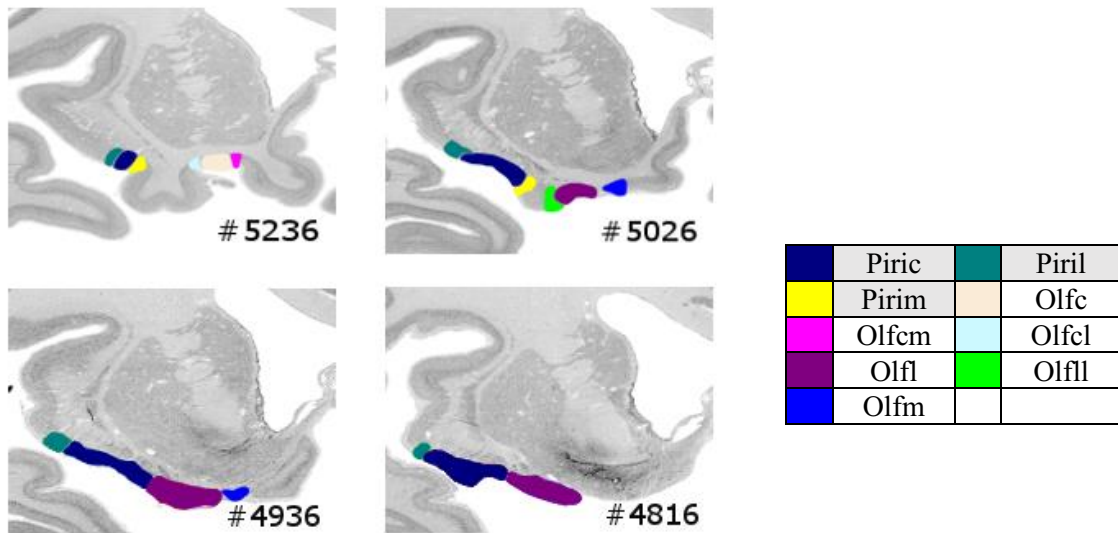


Abb. 3: Verlauf der Area piriformis insulae -die grau unterlegten Felder der Legende entsprechen der Area piriformis insulae, die weiß unterlegten Felder stellen Nachbargebiet dar, „Piric“ steht für Subarea piriformis insulae centralis, „Piril“ steht für Subarea piriformis insulae lateralis, „Pirim“ steht für Subarea piriformis insulae medialis, „Olfc“ steht für Subarea olfactoria centralis, „Olfcm“ steht für Subarea olfactoria centralis medialis, „Olfcl“ steht für Subarea olfactoria centralis lateralis, „Ofl“ steht für Subarea olfactoria lateralis, „Oflfl“ steht für Subarea olfactoria lateralis lateralis und „Olfm“ für Area olfactoria medialis

3.2.1.2 Zytoarchitektur

Die Area piriformis insulae besteht aus drei Subarealen: der allokortikalen Piric, sowie den periallokortikalen Piril und Pirim. Die Piric besitzt drei Schichten, die Übergangsareale Pirim und Piril fünf. Diese Übergangsareale bilden das Bindeglied zwischen dem sechsschichtigem (Pro-) Isokortex und dem dreischichtigen Allokokortex. Sie weisen somit Eigenschaften beider Gebiete auf, sind aber dem Allokokortex zuzuordnen. So tauchen sie ausschließlich in Begleitung eines allokortikalen Areals auf. Sie besitzen eine geringe Zelldichte und ihre Schichten sind nur undeutlich voneinander abzugrenzen. Genau wie im Allokokortex sind die Zellen nicht in Kolumnen angeordnet. Die äußeren drei Schichten können in ähnlicher Form, sowohl im Isokortex als auch im Allokokortex nachvollzogen werden. Anhand dieser Schichten ist zu erkennen, wie Merkmale wie die Homogenität der Zellverteilung und die Abgrenzbarkeit der Schichten untereinander in Richtung Isokortex immer deutlicher ausgeprägt werden. Die inneren Schichten sind nicht mit denen der Nachbarareale homologisierbar. Die Schichten 4 und 5 der Übergangsareale weisen vollkommen andere Charakteristika auf als die Schichten IV und V (und VI) des Isokortex, während die Piric gar keine Schichten 4 und 5 mehr besitzt.

3.2.1.2.1 Subarea piriformis insulae centralis

Bei der Subarea piriformis insulae centralis handelt es sich um das größte Teilgebiet der Area piriformis insulae. Das Gebiet ist allokortikal und besitzt einen dreischichtigen Aufbau.

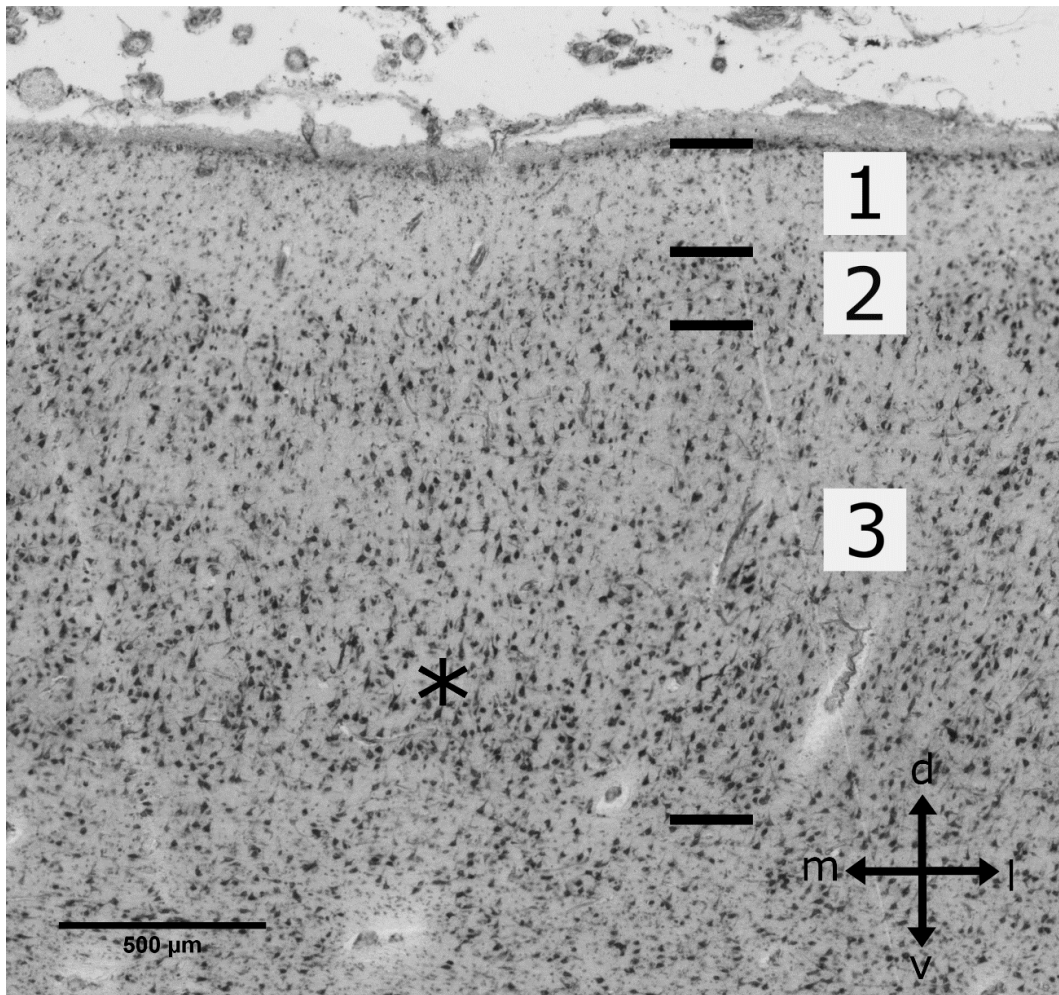


Abb. 4: Zytoarchitektonische Charakteristika der (anterioren) Subarea piriformis insulae centralis (Piric), Zahlen 1 bis 3 bezeichnen die Schichten, „*“ markiert einen Bereich mittelgroßer Pyramidenzellen innerhalb der Schicht 3, Koordinatenkreuz: v steht für ventral, l für lateral, m für medial und d für dorsal

- Schicht 1: schmale Zellverdichtung direkt unterhalb der Kortexoberfläche, unscharf zu Schicht 2 begrenzt, unregelmäßige Breite
- Schicht 2: kleine Pyramidenzellen, inhomogen verteilt, Zellen liegen deutlich dichter beieinander als in Schicht 3, unscharfer Übergang zu 3
- Schicht 3: Inhomogene polymorphe Zellschicht aus mittelgroßen Pyramidenzellen und „Körnerzellen“, im posterioren Teil deutlich inhomogener, im anterioren Teil befindet sich ein Bereich dicht gelagerter mittelgroßer Pyramidenzellen(*) (wird nach posterior schrittweise schwächer ausgeprägt, bis er am Ende gar nicht mehr vorhanden ist)

Die erste Schicht, befindet sich unmittelbar an der Kortexoberfläche. Direkt unter der Kortexoberfläche ist ein schmales Band verdichteter sehr kleiner Pyramidenzellen zu erkennen. Auf diese Zellverdichtung folgt der typische zellarme, faserreiche Aufbau. Schicht 1 ist breiter als die ersten Schichten der Nachbarareale, jedoch ist ihre Breite sehr unregelmäßig. Zur darauffolgenden Schicht 2 ist die erste Schicht nur unscharf abgegrenzt. Schicht 2, enthält kleine Pyramidenzellen, die inhomogen verteilt sind. Die Zellen liegen dabei deutlich dichter beieinander als in Schicht 3. Der Übergang zu Schicht 3 ist unscharf begrenzt. In der darauffolgenden dritten Schicht ist eine inhomogene polymorphe Zellschicht aus mittelgroßen Pyramidenzellen und „Körnerzellen“ zu erkennen. Im posterioren Teil der Area piriformis insulae ist diese Schicht deutlich inhomogener als im anterioren Anteil. Auffallend ist eine Schicht dicht gelagerter mittelgroßer Pyramidenzellen (*) innerhalb der Schicht im anterioren Anteil der Piric. Diese Schicht verliert sich im weiteren Verlauf nach posterior, in dem sie schrittweise schwächer ausgeprägt wird, bis sie am Ende gar nicht mehr vorhanden ist. Abb. 4 zeigt die Schichtung der (anterioren) Subarea piriformis insulae centralis.

3.2.1.2.2 Subarea piriformis insulae lateralis

Bei der Subarea piriformis lateralis handelt es sich um ein periallokortikales Areal, das den Übergang des Allokortex (Piric) zum insulären Isokortex markiert. Es besitzt einen fünfschichtigen Aufbau, grenzt lateral an die Inselrinde und medial an die Piric. Die Subarea piriformis insulae lateralis behält über ihren gesamten Verlauf in etwa dieselbe Größe, wird aber von der sich stetig ausbreitenden Piric immer weiter nach lateral gedrängt. Dies geschieht solange, bis sich die Piril schließlich genau auf der Position befindet, auf der sich später der frontotemporale Übergang ausbilden wird. Weiter posterior wird die Piril somit von weißer Substanz abgelöst, welche den Frontal- und den Temporallappen miteinander verbindet.

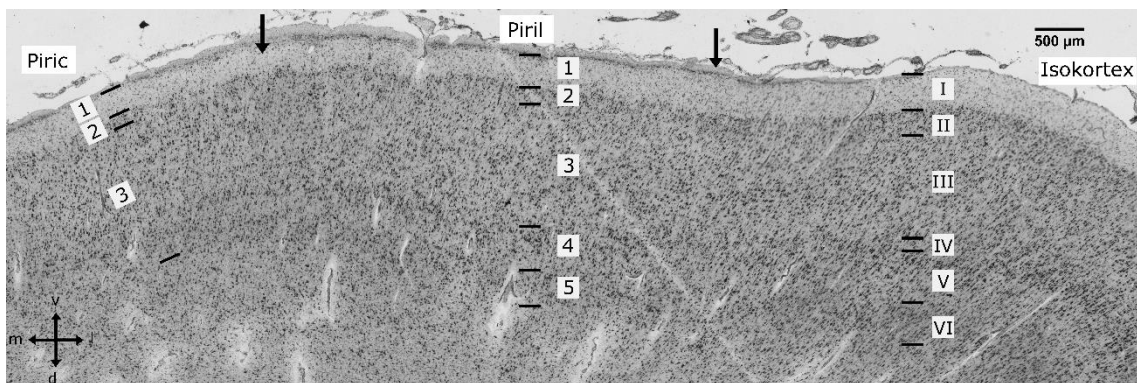


Abb. 5: Zytoarchitektonische Charakteristika der Subarea piriformis insulae lateralis (Piril), die arabischen Zahlen bezeichnen die Schichten des Allokortex, die römischen Zahlen die des Isokortex, die Pfeile kennzeichnen die Arealgrenzen, Koordinatenkreuz: v steht für ventral, l für lateral, m für medial und d für dorsal, „Piric“ bezeichnet die Subarea piriformis insulae centralis

- Schicht 1: durchgehend dieselbe Breite, parallel zur Oberfläche, ähnlich wie im Isokortex, Zellverdichtung direkt unterhalb der Kortexoberfläche
- Schicht 2: Deutlicher ausgeprägt als in Piric, dennoch diskontinuierlich und deutlich unregelmäßiger als im Isokortex
- Schicht 3: Mittelgroße Pyramidenzellen mit ähnlicher Zellgröße wie im Isokortex, allerdings geringere Zelldichte, keine säulenartige Anordnung
- Schicht 4: kleine bis mittelgroße Pyramidenzellen, fließender Übergang in angrenzende Schichten, geringe Zelldichte, nicht homologisierbar mit Schicht IV des Isokortex.
- Schicht 5: Kleine Pyramidenzellen, mit fließendem Übergang in angrenzende Schichten, in Richtung medial abnehmend

Die Subarea piriformis insulae lateralis ist ein periallokortikales Übergangsareal und weist somit sowohl iso- als auch allokortikale Eigenschaften auf. Sie bildet das Bindeglied zwischen der allokortikalen Subarea piriformis insulae centralis und der proisokortikalen Inselrinde. Abb. 5 zeigt die Piril sowie Ausschnitte der Piric und des Isokortex. Hier ist der Übergang von Iso- zum Allokortex zu erkennen.

Die Subarea piriformis insulae lateralis besitzt einen fünfschichtigen Aufbau. Die erste Schicht zeigt dabei eine ähnlich Breite wie Schicht I des Isokortex. Während im Isokortex aber eine scharfe Grenze zwischen I und II vorliegt, ist dies in der Subarea piriformis insulae centralis nicht der Fall: Der Übergang ist unscharf begrenzt und auch unregelmäßig. Genau wie die Piric, weist die Piril unterhalb der Kortexoberfläche ein schmales Band dichtgelagerter kleiner Pyramidenzellen auf, Dieses Band ist im Isokortex nicht mehr auszumachen. Die Piril bildet das Bindeglied zwischen Isokortex und Allokortex: Die Grenze zwischen Schicht 1 und 2 der Piril verläuft deutlich gleichmäßiger als die Grenze zwischen Schicht 1 und 2 der Piric und ist dennoch nicht so scharf zueinander abgegrenzt wie Schicht I zu Schicht II des Isokortex. Gleiches gilt für die Grenzen zwischen den Schichten 2 und 3, die in der Piril deutlicher ausgeprägt sind als in der Piric, im Isokortex jedoch noch klarer ausgemacht werden können. Die Schicht 3 der Piril ist diskontinuierlich und von unregelmäßiger Breite. Sie besteht aus mittelgroßen Pyramidenzellen, die keine säulenartige Anordnung aufweisen, wie dies im Isokortex der Fall ist. Stattdessen liegen sie inhomogen verteilt vor. Die Zelldichte dieser Schicht ist geringer als die der Schicht III des Isokortex, aber höher als in Schicht 3 der Piric. Die Schicht 4 der Piril ist nicht mehr mit den Schichten der Nachbarareale homologisierbar: So besitzt Piric keine vierte Schicht, während die Schicht IV des Isokortex, die Lamina granularis interna, völlig andere Eigenschaften ausweist. Die Schicht 4 der Piril besteht aus sehr locker und inhomogen verteilten kleinen und mittelgroßen Pyramidenzellen. Die Zelldichte nimmt in Richtung dorsal, also in Richtung der fünften Schicht ab. Der Übergang in Schicht 3 ist unscharf begrenzt. Die innerste Schicht, Schicht 5, besteht aus

kleinen Pyramidenzellen. Der Übergang zu Schicht 4 ist unscharf, wobei Schicht 4 und 5 in Richtung lateral, also in Richtung des Isokortex deutlich einfacher voneinander abzugrenzen sind als in Richtung der Piric. Die Ursache hierfür liegt in der Breite der Schicht 4, die nach lateral, in Richtung Isokortex zunimmt, während sie in Richtung medial immer schmaler wird, bis sie schließlich verschwindet. Schicht 5 trifft dann auf die Schicht 3. Ab hier beginnt die Subarea piriformis insulae centralis.

3.2.1.2.3 Subarea piriformis insulae medialis

Die Subarea piriformis insulae medialis ist ein periallokortikales Übergangsareal und verbindet die Subarea piriformis insulae centralis mit dem medialen Proisokortex. Sie erstreckt sich nicht über das gesamte Gebiet der Area piriformis insulae, sondern nur über ihren anterioren Anteil. Dies ist dadurch bedingt, dass sich die Area olfactoria lateralis immer weiter in lateraler Richtung ausbreitet, bis sie schließlich auf die Area piriformis trifft. Lateral der Area piriformis insulae befindet sich dann kein Isokortex mehr und somit auch kein Übergangsareal.

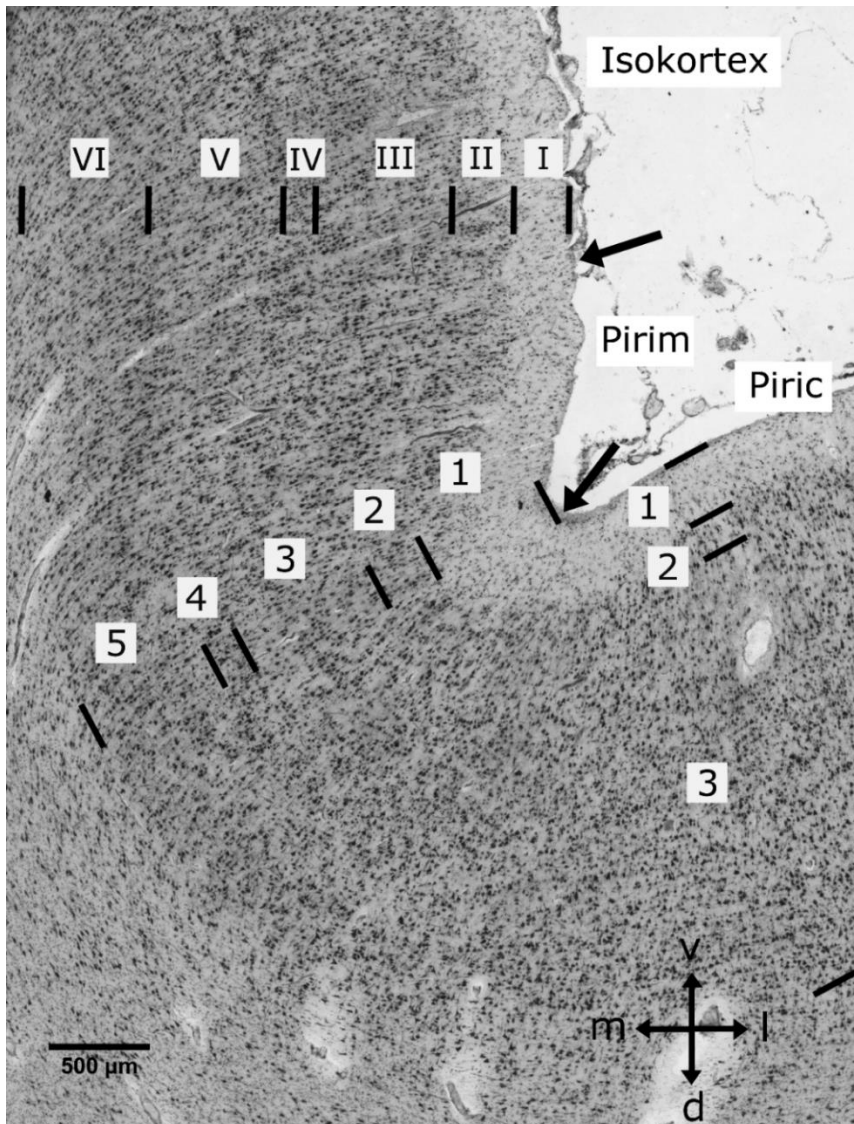


Abb. 6: Zytoarchitektonische Charakteristika der Subarea piriformis insulae medialis (Pirim), die arabischen Zahlen bezeichnen die Schichten des Allokokortex, die römischen Zahlen die des Isokortex, die Pfeile kennzeichnen die Arealgrenzen, Koordinatenkreuz: v steht für ventral, l für lateral, m für medial und d für dorsal, Piric“ steht für Subarea piriformis insulae centralis

- Schicht 1: ähnlich aufgebaut wie Schicht I des Isokortex und Schicht 1 der Piric
- Schicht 2: deutlicher ausgeprägt als in Piric, dennoch diskontinuierlich und deutlich unregelmäßiger als im Isokortex
- Schicht 3: Zellschicht mittelgroßer Pyramidenzellen mit ähnlicher Zellgröße wie in Schicht III des Isokortex
- Schicht 4: kleine Pyramidenzellen, mit fließendem Übergang in angrenzende Schichten, verliert sich nach lateral (in Richtung Piric)
- Schicht 5: mittelgroße Pyramidenzellen, geringere Zelldichte in Nähe der Schicht 4

Die Subarea piriformis insulae medialis zeichnet sich durch einen fünfschichtigen Aufbau aus. Die äußeren Schichten finden sich in ähnlichen Konstellationen in den Nachbararealen wieder. So ist die erste Schicht ähnlich aufgebaut wie die Schicht 1 in der Piric bzw. die Schicht I des Isokortex. Die zweite Schicht der Pirim besteht aus kleinen Pyramidenzellen, ähnlich der Schicht II des Isokortex und Schicht 2 der Piric. Im Gegensatz zum Isokortex ist die zweite Schicht der Pirim diskontinuierlich, sie weist also auf Grund inhomogener Zellverteilung Unterbrechungen auf. Dennoch ist diese Schicht deutlicher ausgeprägt als in der Piric, so dass das Übergangsareal Pirim auch hier das Bindeglied zwischen Iso- und Allokokortex darstellt. Die Schicht 3 der Pirim besteht aus mittelgroßen Pyramidenzellen. Sie ist die breiteste Schicht innerhalb der Pirim und kann bis in die Piric verfolgt werden, wo die Zellen allerdings deutlich inhomogener verteilt sind. So erinnert die Anordnung der Zellen in Schicht 3 der Pirim zwar an die säulenartige Anordnung der Zellen der Schicht III, dennoch erreicht die Zellverteilung noch nicht die Homogenität des Isokortex. In Richtung der Schicht 4 nimmt die Zelldichte ab. Schicht 4 der Pirim ist weder mit den Schichten des Isokortex noch mit denen der Piric homologisierbar: Sie besteht aus kleinen Pyramidenzellen und ist von den zellärmeren Bereichen der Schicht 3 und 5 umgeben. In Richtung lateral, also in Richtung der Piric, ist sie weniger deutlich ausgeprägt. Die fünfte Schicht besteht aus kleinen bis mittelgroßen Pyramidenzellen. Sie weist an der Grenze zu Schicht 4 eine geringere Dichte auf, nimmt nach dorsal an Dichte zu, bevor sie an die weiße Substanz grenzt. Der fünfschichtige Aufbau der Pirim sowie die Grenzen zu den Nachbararealen sind in Abb. 6 zuerkennen.

3.2.1.3 Grenzen zu den umliegenden Gebieten

Die Area piriformis insulae grenzt an isokortikale und allokokortikale Gebiete und besitzt eine enge topographische Beziehung zum Claustrum. Der Übergang zur isokortikalen Inselrinde, sowie der Übergang zum Gyrus orbitalis medialis werden in den Abschnitten 3.2.1.2.2 und 3.2.1.2.3 beschrieben.

Die Area piriformis insulae grenzt außerdem an die Area olfactoria lateralis. Da hier keine isokortikale Grenze vorliegt, gibt es auch keine Übergangsareale, so dass Piric und Olfl direkt aneinandergrenzen. Schon bei geringer Vergrößerung lassen sich die beiden Areale unterscheiden und die Grenze ausfindig machen (s. Abb. 7). Dies ist schon allein daran festzumachen, dass die Piric eine deutlich homogenere Zellverteilung aufweist, wodurch die einzelnen Schichten einfacher zu differenzieren sind. Die erste Schicht der Piric ist deutlich von der zweiten Schicht zu unterscheiden, wohingegen die Grenze zwischen den ersten beiden Schichten der Olfl deutlich unschärfer ist. Während in der Piric eine schmale, aus kleinen Pyramidenzellen bestehende Schicht 2 folgt, besteht die zweite Schicht der Olfl aus inhomogen verteilten Pyramidenzellen, welche sich je weiter posterior sich der Schnitt befindet, immer mehr in Zellnestern organisieren.

Die dritte Schicht der Oflf ist in diesem posterioren Anteil nur schwach ausgeprägt, weist aber deutlich andere Merkmale auf, als die dritte Schicht der Piric. So besteht die dritte Schicht der Oflf aus großen Pyramidenzellen, die der Piric aus einer polymorphen Zellschicht. Abb. 8, welche eine Vergrößerung aus Abb. 7 zeigt, verdeutlicht die unterschiedlichen Zellkonfigurationen von der Subarea piriformis centralis und der Subarea olfactoria lateralis.

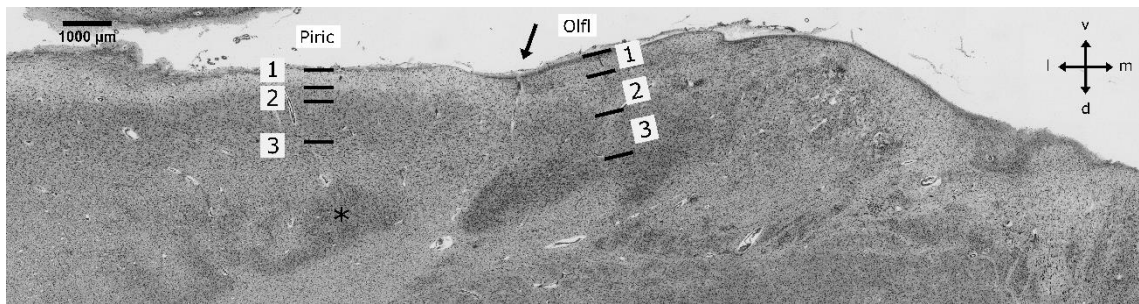


Abb. 7: Zytoarchitektonische Charakteristika der Grenze zwischen Subarea piriformis insulae centralis (Piric) und Subarea olfactoria lateralis (Oflf), die arabischen Zahlen bezeichnen die Schichten des Allokortex, die Pfeile kennzeichnen die Arealgrenzen, „*“ markiert das Claustrum, Koordinatenkreuz: v steht für ventral, l für lateral, m für medial und d für dorsal

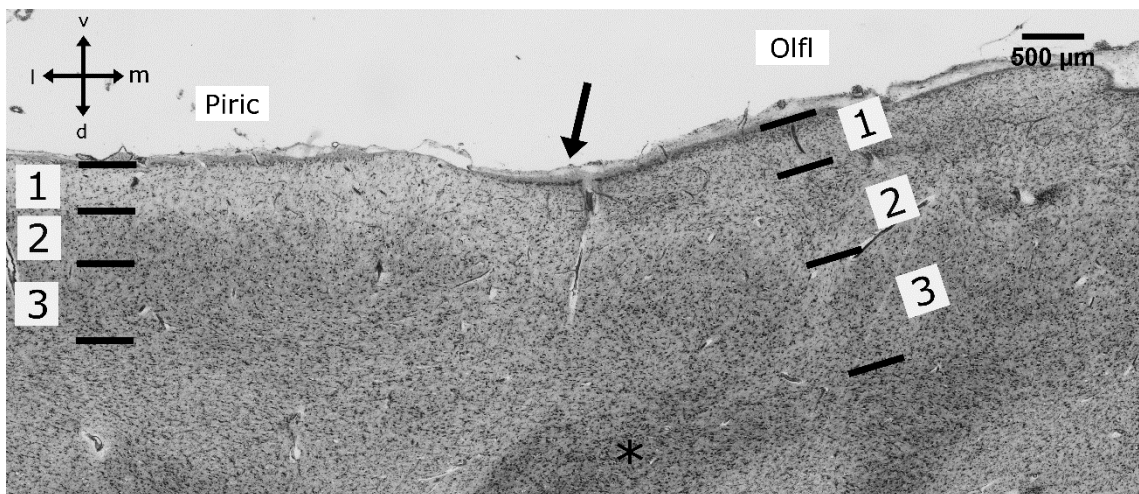


Abb. 8: Zytoarchitektonische Charakteristika der Grenze zwischen Subarea piriformis insulae centralis (Piric) und Subarea olfactoria lateralis (Oflf), Vergrößerung aus Abb. 7 die arabischen Zahlen bezeichnen die Schichten des Allokortex, die Pfeile kennzeichnen die Arealgrenzen, Koordinatenkreuz: v steht für ventral, l für lateral, m für medial und d für dorsal

Das Claustrum liegt in enger topographischer Beziehung zur Area piriformis insulae. Meist sind die Gebiete durch weiße Substanz voneinander getrennt, dennoch erreichen einige Ausläufer des Claustrums die dritte Schicht der Piric. Die Zellen des Claustrums sind deutlich größer, wodurch sie sich leicht von den Zellen der Area piriformis insulae unterscheiden lassen (vgl. Abb. 7 und Abb. 8, „*“ markiert das Claustrum).

3.2.2 Area piriformis frontalis

3.2.2.1 Topographie

Die Area piriformis frontalis befindet sich an der Basis des Frontallappens. Sie entsteht aus dem medialen Anteil der Area piriformis insulae. Über ihren Verlauf hinweg bleibt die Größe weitgehend konstant, während die Zelldichte dagegen nach posterior stetig abnimmt, bis der charakteristische Schichtaufbau nicht mehr nachvollzogen werden kann und schlussendlich kaum noch Zellen in dem Gebiet vorhanden sind (vgl. Abb. 9). In allen untersuchten Gehirnen grenzt die Area piriformis frontalis ventral an die Area piriformis temporalis, in zwei Hemisphären blieb sie über die Ausdehnung der Area piriformis temporalis noch weiter bestehen, so dass sie in den posterioren Schnitten lateral an freie Oberfläche grenzt. In 18 Hemisphären grenzt sie medial an die Area olfactoria lateralis. In allen Hemisphären bestand eine enge topographische Beziehung zum periamygdalären Claustrum und in zwei Hemisphären konnte ebenfalls eine enge Beziehung zur Amygdala beobachtet werden (s. Tabelle 3).

Eigenschaft		Anzahl der Hemisphären
Grenzregionen der Pirf		
	Area piriformis temporalis	20
	periamygdaläres Claustrum	20
	Area olfactoria lateralis	18
	lateral freie Oberfläche	2
	Amygdala	2

Tabelle 3: Topographie der Area piriformis frontalis (Pirf), aus 20 Hemisphären

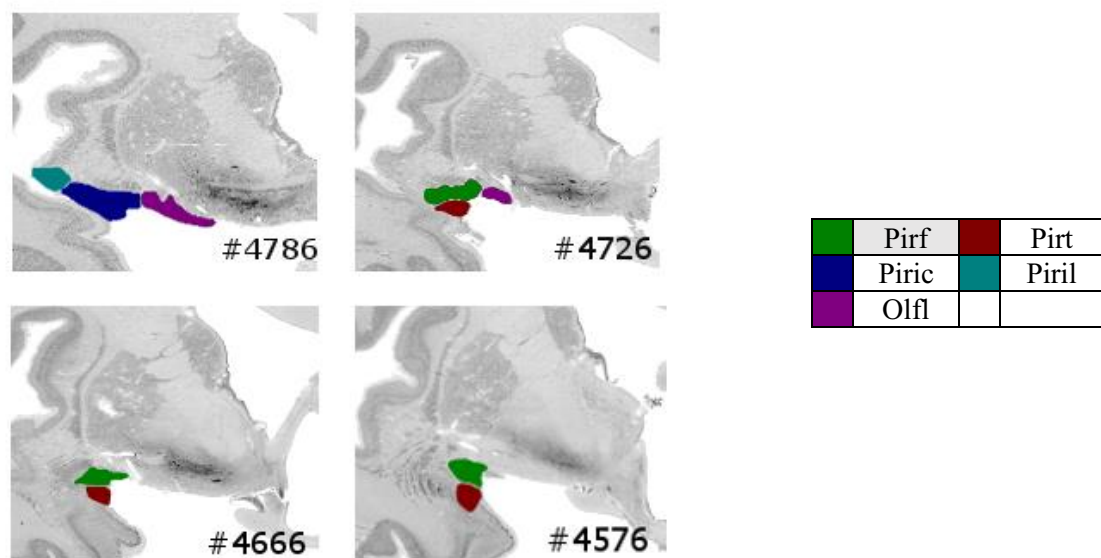


Abb. 9: Verlauf der Area piriformis frontalis -das grau unterlegte Feld der Legende entspricht der Area piriformis frontalis, die weiß unterlegten Felder stellen Nachbargebiet dar. „Pirf“ steht für Area piriformis frontalis, „Pirt“ steht für Area piriformis temporalis, „Piric“ steht für Subarea piriformis insulae centralis, „Piril“ steht für Subarea piriformis insulae lateralis und „Ofl“ steht für Subarea olfactoria lateralis

3.2.2.2 Zytoarchitektur

Die Area piriformis frontalis ist ein dreischichtiges Areal. Sie grenzt an die Area piriformis temporalis, mit der sie einige morphologischen Merkmale teilt, jedoch sind die Schichten der beiden Areale nicht identisch. Die Größe und Lage des Gebiets bleiben über ihren Verlauf weitgehend konstant. Jedoch nimmt die Zelldichte nach posterior ab. Dies geschieht so lange bis kaum noch Zellen vorhanden sind, an Hand derer man eine Schichtung ausmachen könnte.

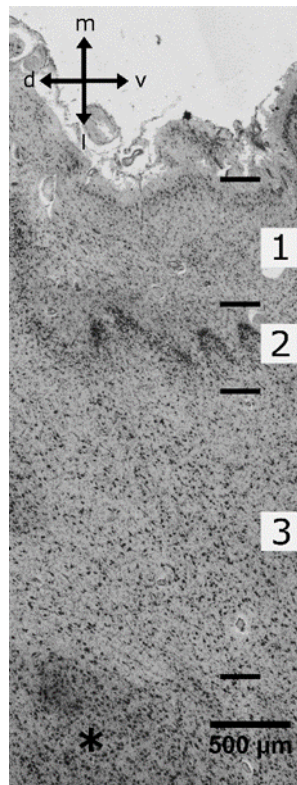


Abb. 10: Zytoarchitektonische Charakteristika der Area piriformis frontalis (Pirf), die arabischen Zahlen bezeichnen die Schichten des Allokortex, „*“ kennzeichnet das Claustrum, Koordinatenkreuz: v steht für ventral, l für lateral, m für medial und d für dorsal

- Schicht 1: breit, aus locker verteilten kleinen Pyramidenzellen, sowie mittelgroßen Pyramidenzellen und „Körnerzellen“, besteht aus drei Untereinheiten unterschiedlicher Zelldichte
- Schicht 2: eng beieinanderliegende große Pyramidenzellen, enthält mittig dunkles Zellband eng beieinander liegender Zellen, in Richtung der Schichtgrenzen nimmt die Zelldichte ab
- Schicht 3: kleine und mittelgroße Pyramidenzellen, sowie „Körnerzellen“, reichen bis ans Claustrum

Die erste Schicht der Area piriformis frontalis ist recht breit und lässt sich in drei Untereinheiten einteilen: Oberflächennah beginnt sie mit einem schmalen Band, welches der Schicht I des Isokortex ähnelt. Dieses Band ist jedoch deutlich schmaler. Darauf folgt ein ebenso schmales Band kleiner Pyramidenzellen. Diese liegen zunächst dicht gelagert vor, die Zelldichte nimmt jedoch nach Innen ab, so dass auf dieses Band eine polymorphe Masse aus inhomogen verteilten, kleinen und mittelgroßen Pyramidenzellen folgt. Dieser Abschnitt der ersten Schicht ist deutlich breiter als die beiden vorherigen. Die zweite Schicht besteht an ihren Schichtgrenzen zu 1 und 3 aus einer polymorphen Zellmasse aus kleinen und mittelgroßen Pyramidenzellen. In ihrer Mitte enthält sie ein charakteristisches „dunkles Band“. Dieses dunkle Band besteht aus eng beieinander liegenden großen Pyramidenzellen. Es zieht sich mit einigen Unterbrechungen durch das Areal. Dort wo es unterbrochen wird, ist die polymorphe Zellmasse aus homogenverteilten Pyramidenzellen zu erkennen, welche auch im Grenzbereich zu den Schichten 1 und 3 zu finden ist. Es folgt die Schicht 3, welche mit einem hellen zellarmen Bereich beginnt. Hierauf folgen kleine und mittelgroße Pyramidenzellen, sowie Körnerzellen und bilden eine Zellmasse inhomogener Struktur. Auf diese Schicht folgt das Claustrum, dieses besteht aus großen dichtgelagerten Pyramidenzellen ist somit leicht von der Area piriformis frontalis zu unterscheiden. Der Verlauf der Schichten der Pirf ist in Abb. 10 zu erkennen.

3.2.2.3 Grenzen zu den umliegenden Gebieten

Die Area piriformis frontalis grenzt an die allokortikalen Gebiete Area piriformis temporalis und Area olfactoria lateralis, sowie an das periamygdaläre Claustrum und an freie Oberfläche.

Vergleicht man die Areale Pirt und Pirf miteinander, so scheinen sie zunächst einige markante Eigenschaften zu teilen: Sie besitzen beide auf etwa derselben Höhe eine Schicht mit dunkelgefärbten dicht beieinander liegenden Zellen, die als schwarzes Band erkennbar sind. In der Pirf ist dies Schicht 2, in der Pirt Schicht 4. Des Weiteren besitzen beide Areale eine innerste Schicht, die aus einer polymorphen homogene Zellmasse besteht und bis an das periamygdaläre Claustrum reicht. Abb. 11 gibt einen Überblick über die gemeinsame Grenze der Areae piriformes frontalis und temporalis. In einigen wichtigen Punkten unterscheiden sich die Areale allerdings. So kann der Bereich, der in der Pirf die erste Schicht darstellt, in der Pirt in drei Schichten aufgeteilt werden. Auch ist die darauffolgende Schicht (in Pirt 4, in Pirf 2) in der Pirf deutlich schmaler. Die Grenze zwischen den Arealen wird durch einer plötzliche „Lücke“ markiert. In diesem Bereich sind so wenig Zellen zu finden, dass über eine kurze Distanz keine Schichtung erkannt werden kann. Auf der anderen Seite beginnt sofort das jeweils andere Areal (vgl. Abb. 12)

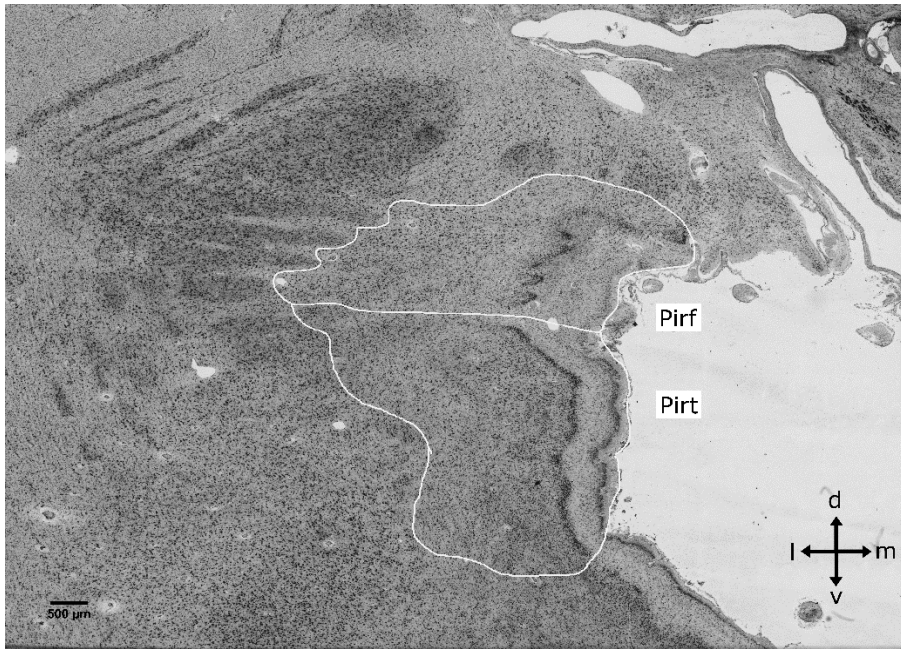


Abb. 11: Zytoarchitektonische Charakteristika der Grenze zwischen Area piriformis frontalis (Pirf) und Area piriformis temporalis (Pirt), die Gebiete sind weiß eingekreist, das dorsale Gebiet entspricht der Pirf, das ventrale der Pirt, Koordinatenkreuz: v steht für ventral, l für lateral, m für medial und d für dorsal

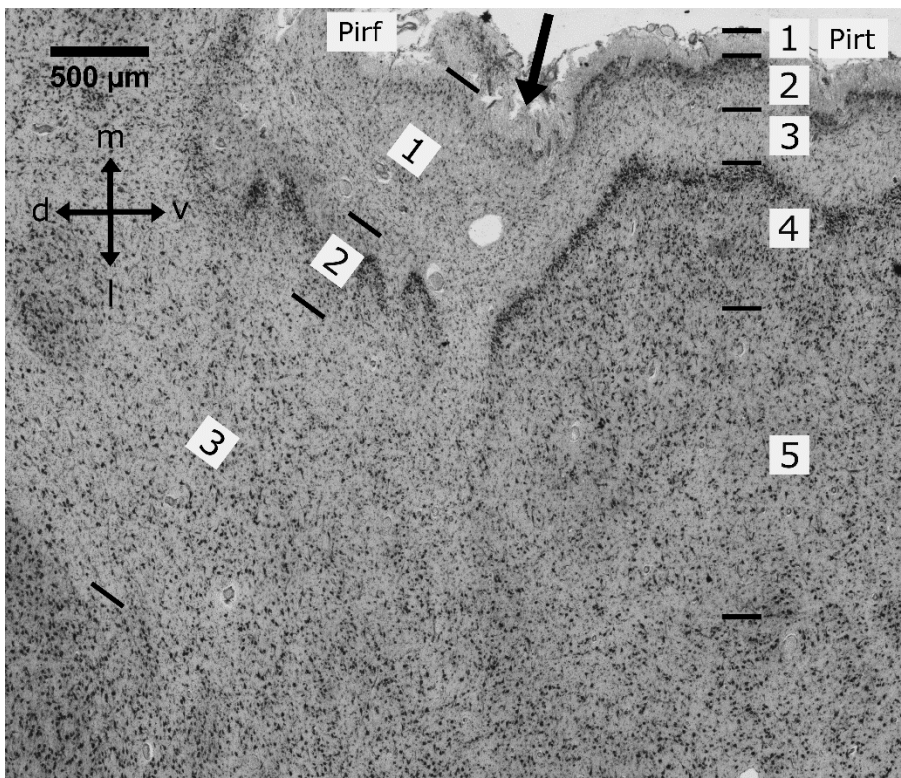


Abb. 12: Zytoarchitektonische Charakteristika der Grenze zwischen Area piriformis frontalis (Pirf) und Area piriformis temporalis (Pirt), vergrößert, Vergrößerung aus Abb. 11, Schichten im Grenzgebiet, die arabischen Zahlen bezeichnen die Schichten, der Pfeil kennzeichnet die Arealgrenze, Koordinatenkreuz: v steht für ventral, l für lateral, m für medial und d für dorsal

Die Area piriformis frontalis und die Area olfactoria lateralis bilden eine klare Grenze (vgl. Abb. 13). Der fünfschichtige Aufbau der Pirf endet dabei abrupt, was besonders deutlich an den dunkel gefärbten Anteilen der Schicht 4 zu erkennen ist, der mit einem Mal aufhört. Aber auch die anderen Schichten enden ebenso abrupt und werden durch die inhomogene, nicht zusammenhängende Zellmasse der posterioren Area olfactoria lateralis abgelöst. Zusätzlich befindet sich die Grenze an jener Position des frontotemporalen Übergangs, in dem Gefäße die Oberfläche des Kortex durchbrechen, so dass hier eine zusätzliche Barriere zwischen den beiden Arealen entsteht. Die Zelldichte beider Areale nimmt kontinuierlich nach posterior ab. Dabei nimmt die Dichte der Area olfactoria lateralis schneller ab, so dass dieses Gebiet noch vor der Area piriformis frontalis verschwindet. Es bleibt ein zellarmes, faserreiches Gebiet, das medial an die Pirf grenzt.

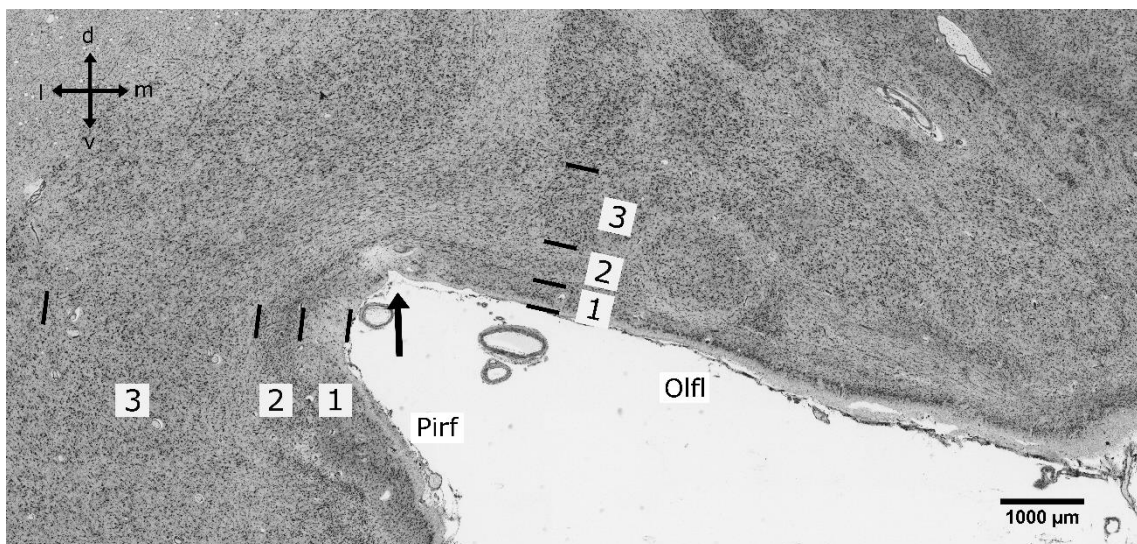


Abb. 13: Zytoarchitektonische Charakteristika der Grenze zwischen Area piriformis frontalis (Pirf) und Subarea olfactoria lateralis (Ofl), die arabischen Zahlen bezeichnen die Schichten, der Pfeil kennzeichnet die Arealgrenze, Koordinatenkreuz: v steht für ventral, l für lateral, m für medial und d für dorsal

Darüber hinaus befindet sich die Pirf in enger topographischer Beziehung zum periamygdalären Claustrum. Hierbei handelt es sich um ein Kerngebiet ohne Kontakt zur Oberfläche, dessen mediale Ausläufer bis an die Schicht 5 der Pirf reichen. Die Zellen der Schicht 5 lassen sich insofern von denen des Claustrums unterscheiden, als das diese kleiner sind. Sie sind inhomogen verteilt und auch die Zelldichte der Schicht 5 ist deutlich geringer als die des Claustrums (vgl. Abb. 10).

3.2.3 Area piriformis temporalis

3.2.3.1 Topographie

Die Area piriformis temporalis befindet sich am fronto-temporalen Übergang. Sie entsteht basal der Area piriformis frontalis, breitet sich nach kaudal aus und nimmt dabei stetig an Größe zu. Abb. 14 illustriert den Verlauf der Area piriformis temporalis. In vier der 20 untersuchten Hemisphären erreichte die Area piriformis temporalis dabei den Tiefpunkt der Einziehung des fronto-temporalen Übergangs. In den restlichen Hemisphären endete die Area lateral davon. Nach okzipital nimmt die Zelldichte dieses Areals stetig ab, bis der charakteristische Schichtaufbau nicht mehr nachvollzogen werden kann. Neben der Area piriformis frontalis grenzt die Area piriformis temporalis an den entorhinalen Kortex, der sich ventral von dieser befindet. Außerdem steht die Area piriformis temporalis in enger topographischer Beziehung zum periamygdalären Claustrum, dass sich lateral der Area piriformis temporalis befindet. In fünf von 20 Hemisphären besteht außerdem eine enge topographische Beziehung zur Amygdala (vgl Tabelle 4).

Eigenschaften		Anzahl der Hemisphären
Grenzen	Area piriformis frontalis	20
	entorhinaler Kortex	20
	periamygdaläres Claustrum	20
	amygdaläre Region	5
Ausdehnung nach lateral	bis in den Tiefpunkt Einziehung fronto-temp.-Übergang	4
	lateral des Tiefpunkt Einziehung fronto-temp. Übergang	16

Tabelle 4: Topographie der Area piriformis temporalis, aus 20 Hemisphären, „fronto-temp.-Übergang“ bezeichnet den fronto-temporalen Übergang

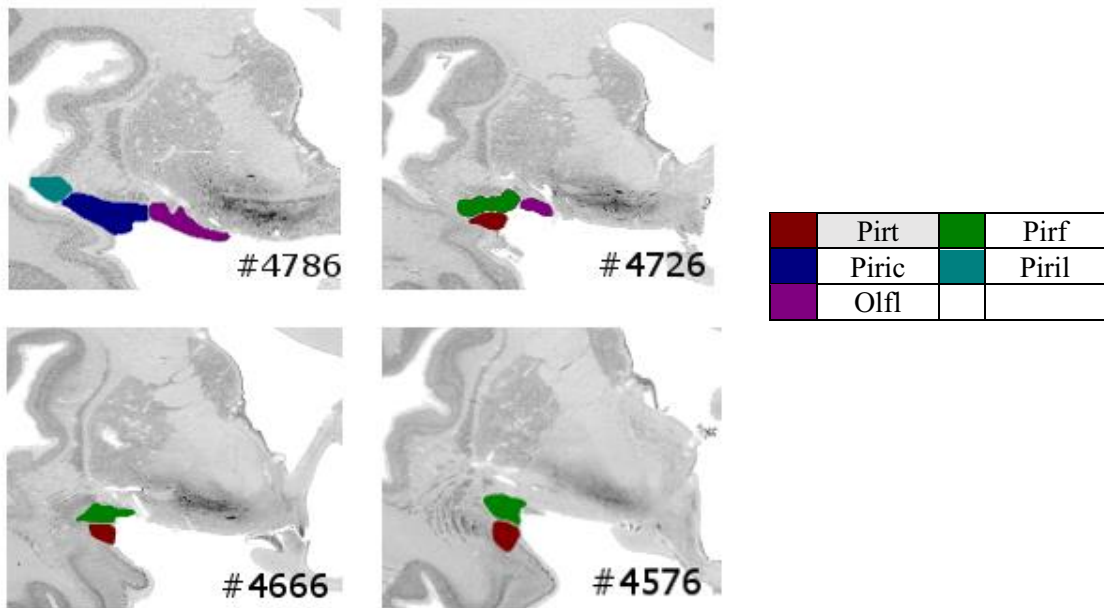


Abb. 14: Verlauf der Area piriformis temporalis-das grau unterlegte Feld der Legende entspricht der Area piriformis temporalis, die weiß unterlegten Felder stellen Nachbargebiet dar. „Pirt“ steht für Area piriformis temporalis, „Pirf“ steht für Area piriformis frontalis, „Piric“ steht für Subarea piriformis insulae centralis, „Piril“ steht für Subarea piriformis insulae lateralis und „Ofl“ steht für Subarea olfactoria lateralis.

3.2.3.2 Zytoarchitektur

Die Area piriformis temporalis besitzt fünf Schichten, wobei die vierte Schicht einen besonders charakteristischen Anteil besitzt, die sich als dichtes Zellband darstellt. Die Area piriformis temporalis beginnt als kleines Gebiet ventral der Area piriformis. Sie nimmt im Verlauf nach okzipital an Größe zu. Schließlich nimmt allerdings, ähnlich wie im Verlauf der Area piriformis frontalis die Zelldichte ab, bis keine Schichtung mehr ausgemacht werden kann.

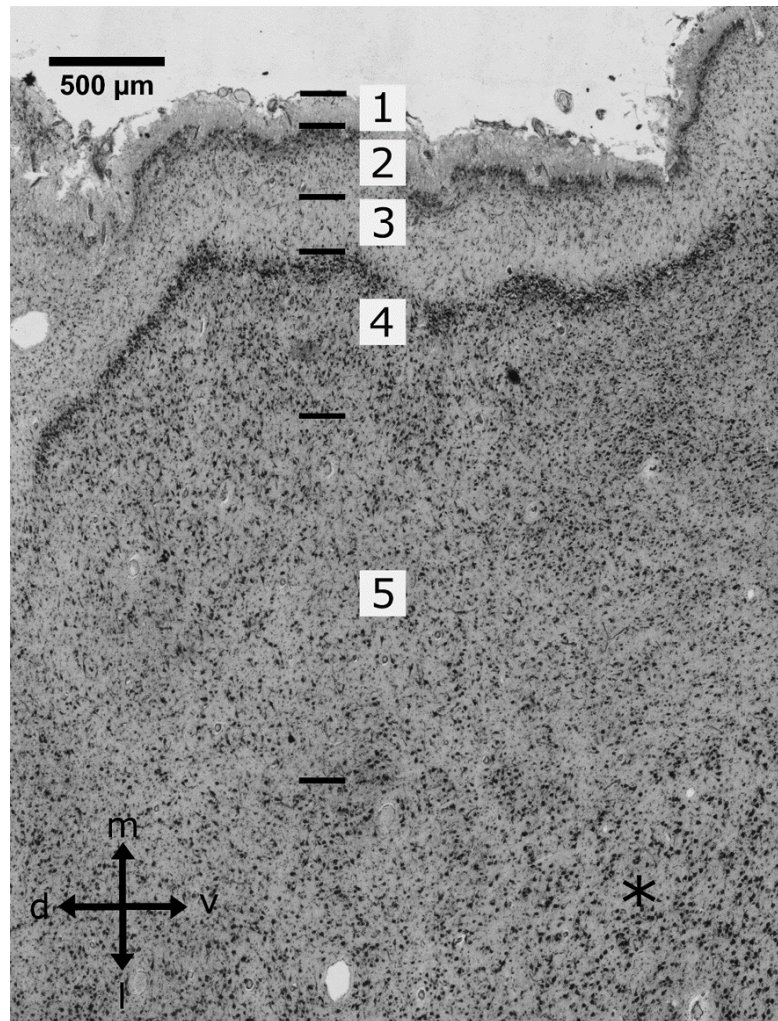


Abb. 15: Zytoarchitektonische Charakteristika der Area piriformis temporalis (Pirt), die arabischen Zahlen bezeichnen die Schichten, „*“ kennzeichnet das periamygdaläre Claustrum, Koordinatenkreuz: v steht für ventral, l für lateral, m für medial und d für dorsal

- Schicht 1: unregelmäßige Breite, Grenze zu Schicht 2 nicht durchgängig
- Schicht 2: kleine Pyramidenzellen, Zellen liegen sehr dicht beieinander. Zelldichte und Zellgröße nehmen in Richtung Schicht 3 stetig ab,
- Schicht 3: kleine Pyramidenzellen, sehr locker verteilt, geringe Zelldichte, unscharfer Übergang zu Schicht 2, scharfer Übergang zu Schicht 4
- Schicht 4: polymorphe Zellmasse, aus mittelgroßen Pyramidenzellen und Körnerzellen, inhomogen verteilt, nahe Grenze zu Schicht 3 sehr hohe Zelldichte, charakteristisches Zellband, nach innen verschwinden die Pyramidenzellen, Zelldichte nimmt ab, scharfe Grenze zu Schicht 3 und unscharfe Grenze zu Schicht 5
- Schicht 5: locker verteilte mittelgroße Pyramidenzellen, sehr inhomogen verteilt, geringe Zelldichte, grenzt an das periamygdaläre Claustrum (dessen Zellen sind größer und liegen dichter beieinander)

Die erste Schicht, das Stratum moleculare, weist eine unregelmäßige Breite auf. Auf diese Schicht folgt eine zweite Schicht, die sich scharf zur Ersten abgrenzt. Diese Abgrenzung ist allerdings diskontinuierlich, da die Zellansammlungen dieser zweiten Schicht immer wieder Lücken aufweisen. Diese zweite Schicht besteht aus kleinen Pyramidenzellen. Die Zellen liegen sehr dicht beieinander. Dabei ist die Zelldichte in Richtung Kortexoberfläche noch sehr hoch und nimmt kontinuierlich ab. Auch die Zellgröße nimmt ab. Es folgt eine dritte Schicht, in der kleine Pyramidenzellen sehr locker verteilt und in geringer Zelldichte vorliegen. Die dritte Schicht besitzt einen scharfen Übergang zu Schicht 4. Diese zeichnet sich durch eine polymorphe Zellmasse aus mittelgroßen Pyramidenzellen und Körnerzellen aus. Diese liegen zunächst an der Grenze zu Schicht 3 so dicht beieinander, dass sie wie ein schwarzes Zellband erscheinen. Die Zelldichte nimmt auch hier in Richtung weiße Substanz kontinuierlich ab, bis ein unscharfer Übergang zur nächsten Schicht entsteht. Die darauffolgende Schicht, Schicht fünf, setzt sich aus sehr locker verteilten mittelgroßen Pyramidenzellen zusammen. Auf diese Schicht folgt das periamygdaläre Claustrum, dessen Zellen deutlich größer sind und enger beieinander liegen (vgl. Abb. 15).

3.2.3.3 Grenzen zu den umliegenden Gebieten

Die Area piriformis temporalis grenzt an zwei allokortikale Gebiete: an die Area piriformis frontalis und an den entorhinalen Kortex. Außerdem besitzt sie Grenzen zum periamygdalären Claustrum und der Amygdala.

Die Grenze zur Area piriformis frontalis wird in Abschnitt 3.2.2.3 beschrieben. Die Grenze zum entorhinalen Kortex ist in Abb. 16 zu sehen. Die Schichten 1 bis 3 verschmelzen nach medial zu einer Schicht. Die in der Pirt so markante Schicht 4, an dessen äußersten Rand Zellen sehr dicht beieinander liegen, verliert ihre Kontinuität, außerdem ist die Verteilung der Zelldichte deutlich gleichmäßiger als in der Schicht 4 der Pirt. Der Übergang in den entorhinalen Kortex ist fließend. Die genaue Grenze kann jedoch mit Verschwinden der Zellverdichtung in Schicht 4 markiert werden.

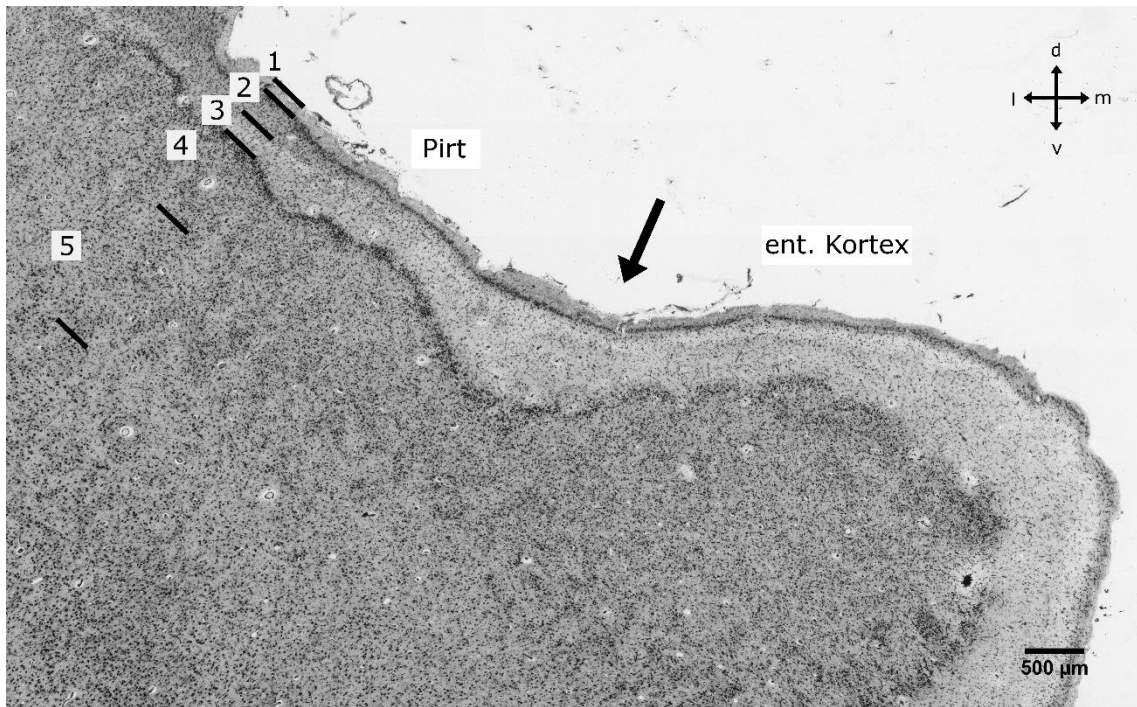


Abb. 16: Zytoarchitektonische Charakteristika der Grenze zwischen Area piriformis temporalis (Pirt) und dem ent. Kortex, die arabischen Zahlen bezeichnen die Schichten, der Pfeil kennzeichnet die Arealgrenze, Koordinatenkreuz: v steht für ventral, l für lateral, m für medial und d für dorsal, „ent. Kortex“ bezeichnet den entorhinalen Kortex

Ähnlich wie schon die Pirf grenzt die Pirt an das periamygdaläre Claustrum. Und auch hier kann die Zellgröße und Zellverteilung als Unterscheidungskriterium zwischen der innersten Schicht, Schicht 5, und dem periamygdalären Claustrum herhalten. Denn auch hier sind die Zellen des Claustrums deutlich größer und liegen enger beieinander als in der Schicht 5 (siehe Abb. 15). Ähnlich stellt sich auch die Grenze zur Amygdala dar, die auch anhand eines unterschiedlichen Zelltypus von der Schicht 5 der Pirt unterschieden werden kann. Zusätzlich besteht in den meisten Gehirnen keine direkte Grenze der Pirt zur Amygdala, sondern lediglich eine topographische Nähe. Eine zellefreie, helle „Barriere“ zwischen der Schicht 5 und den Zellen der Amygdala trennt die beiden Gebiete dann voneinander.

3.3 Regio retrobulbaris

Die Regio retrobulbaris schließt sich dem in den Kortex mündenden Tractus olfactorius an. Der Tractus teilt sich dabei unmittelbar in die basale Area retrobulbaris und die dorsale Area olfactoria. Die Area retrobulbaris ist nur über einen kurzen Streckenabschnitt vorhanden, während sich die Area olfactoria centralis in zwei Areale aufspaltet, die Area olfactoria lateralis und medialis. Diese ziehen dann jeweils in mediale bzw. laterale Richtung.

3.3.1 Area olfactoria centralis

3.3.1.1 Topographie

Die Area olfactoria centralis stellt den Übergang des Tractus olfactorius auf den Kortex dar. Noch bevor der Tractus olfactorius in Kontakt mit der Kortexoberfläche kommt, beginnt die Area olfactoria centralis als kleines Gebiet im Sulcus olfactorius. Abb. 17 zeigt den Verlauf der Area olfactoria centralis. Dabei konnte in 15 Hemisphären beobachtet werden, dass das Gebiet genau zentral im Sulcus beginnt. In fünf Hemisphären begann es dagegen etwas weiter medial. Lateral der tiefsten Stelle des Sulcus konnte das Gebiet dagegen gar nicht beobachtet werden (s. Tabelle 5). Vom Sulcus olfactorius aus nimmt das Gebiet an Größe zu: es breitet sich sowohl nach medial als auch nach lateral aus, gleichzeitig beginnt sich in diesem Gebiet ein Gyrus zu entwickeln. Dieser kommt weiter posterior schließlich in Kontakt mit dem Tractus olfactorius. Von diesem Punkt an grenzt die Area olfactoria centralis kaudal an die Area retrobulbaris. Die Area olfactoria centralis breitet sich weiter nach medial und lateral aus. Zentral bildet sich eine Einziehung, die sich in Richtung Kortexoberfläche ausdehnt und so zur Teilung des Areals führt. Es entstehen zwei separate Gebiete, die dann durch einen zellfreien Raum, dem Truncus olfactorius, voneinander getrennt werden. Medial entsteht die Area olfactoria medialis und lateral die Area olfactoria lateralis. Die Area olfactoria centralis ist ein allokortikales Gebiet, das von Isokortex umgeben ist. Ebenso wie die Area piriformis insulae bildete es Übergangsareale aus, die den Übergang von Isokortex zum Allokortex darstellen.

Eigenschaften		Anzahl der Hemisphären
Grenzen	Gyrus rectus	20
	Gyrus orbitalis medialis	20
	Area retrobulbaris	20
Beginn im Sulcus olfactorius	zentral	15
	medial	5
	lateral	0

Tabelle 5: Topographie der Area olfactoria centralis, aus 20 Hemisphären

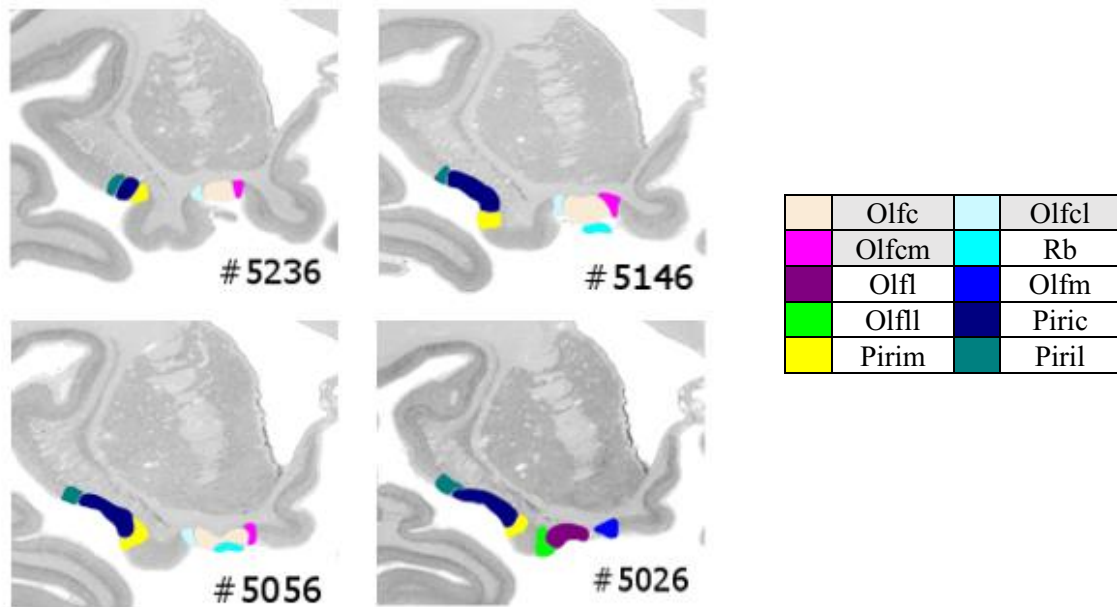


Abb. 17: Verlauf der Area olfactoria centralis -die grau unterlegten Felder der Legende entsprechen der Area olfactoria centralis, die weiß unterlegten Felder stellen Nachbargebiete dar. „Olfc“ steht für Subarea olfactoria centralis, „Olfcl“ steht für Subarea olfactoria centralis lateralis, „Olfcm“ steht für Subarea olfactoria centralis medialis, „Rb“ steht für Area retrobulbaris, „Olf“ steht für Subarea olfactoria lateralis, „Olfm“ steht für Area olfactoria medialis, „Olfll“ steht für Subarea olfactoria lateralis lateralis, „Piric“ steht für Subarea piriformes insulae centralis, „Pirim“ steht für Subarea piriformis insulae medialis und „Piril“ steht für Subarea piriformis lateralis.

3.3.1.2 Zytoarchitektur

Die Area olfactoria centralis besteht aus der allokortikalen Subarea olfactoria centralis (Olfc) und den periallokortikalen Subareae olfactoriae centrales medialis (Olfcm) und lateralis (Olfcl). Die allokortikale Olfc besitzt einen vierschichtigen Aufbau, die periallokortikalen Übergangsbereiche besitzen einen fünfschichtigen Aufbau. Indem sie Eigenschaften beider Nachbarareale aufweisen, bilden sie das Bindeglied zwischen dem sechsschichtigem Isokortex und der Olfc. Hierbei kann, ähnlich wie in den Übergangsbereichen der Area piriformis insulae (vgl. 3.2.1.2) zwischen den äußeren Schichten (Schicht 1 bis 3) und den inneren Schichten (Schicht 4 und 5) unterschieden werden. Die äußeren Schichten lassen sich in allen drei Arealen nachvollziehen, wobei sie in Richtung Isokortex kontinuierlich homogener und zellreicher werden. Gleichzeitig differenzieren sich die einzelnen Schichten immer deutlicher voneinander. Die inneren Schichten sind nicht auf die Nachbarareale übertragbar. So ähneln die Schichten 4 und 5 der Übergangsbereiche weder der Schicht 4 der Olfc noch den Schichten IV bis VI des benachbarten Isokortex.

3.3.1.2.1 Subarea olfactoria centralis

Die Area olfactoria centralis besitzt einen allokortikalen Aufbau aus vier Schichten. Die Area olfactoria centralis befindet sich anterior im Sulcus olfactorius, nach posterior bildet sich ein Gyrus aus, dessen komplette Fläche von der Area olfactoria centralis eingenommen wird. Von der Flächenzunahme profitieren vor allem Schicht 2 und 3, die deutlich breiter werden.

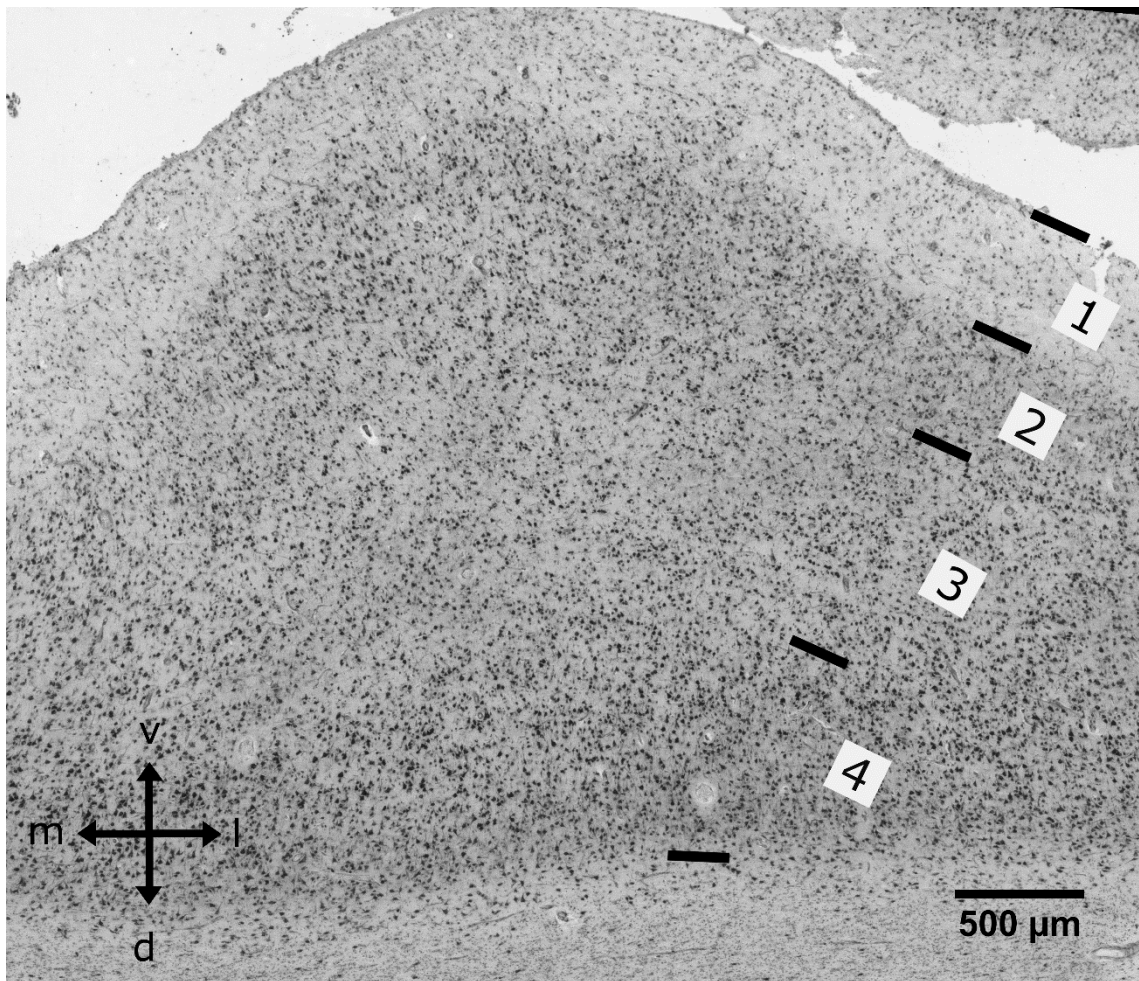


Abb. 18: Zytoarchitektonische Charakteristika der Subarea olfactoria centralis (Olfc), die arabischen Zahlen bezeichnen die Schichten, Koordinatenkreuz: v steht für ventral, l für lateral, m für medial und d für dorsal

- Schicht 1: unregelmäßige Breite, unscharf zu 2 abgegrenzt.
- Schicht 2: sehr breit, kleine Pyramidenzellen. Zellen sehr inhomogen verteilt, Zelldichte höher als in Schicht 3.
- Schicht 3: locker, inhomogen verteilte kleine und mittelgroße Pyramidenzellen, mit unscharfen Grenzen zu Schicht 2 und 4.

- Schicht 4: kleine bis mittelgroße Pyramidenzellen, Zellgröße nimmt in Richtung Schicht 3 zu, hohe Zelldichte, zieht mit Ausprägung der Einziehung in Richtung Kortexoberfläche

Schicht 1 zeichnet sich, vor allem im Vergleich zum umliegenden Isokortex, durch eine unregelmäßige Breite aus und ist zudem unscharf zu Schicht 2 begrenzt. Die auf die Schicht 1 folgende Schicht 2 besteht aus eng beieinander liegenden kleinen Pyramidenzellen. Sie ist recht breit und die Zellen sind inhomogen verteilt, so dass hier keine Homologie zur Schicht II des Isokortex besteht. Die Schicht 2 geht fließend in die dritte Schicht über. Diese besteht aus kleinen bis mittelgroßen Pyramidenzellen die sehr locker und inhomogen verteilt vorliegen. Es sind hauptsächlich diese beiden Schichten, die mit Ausprägung des Gyrus an Fläche zunehmen. Gleichzeitig scheint die Zellzahl aber konstant zu bleiben, so dass diese beiden Schichten nach posterior eine geringere Zelldichte aufweisen und immer größere zellenfreie Bereiche zwischen den Zellen entstehen. Die Schicht 4 besteht aus kleinen Pyramidenzellen, die sehr dicht beieinander liegen. Die Zellgröße nimmt in Richtung Schicht 3 zu. Die vierte Schicht zeichnet sich durch eine hohe Zelldichte aus (s. Abb. 18). Mit Ausprägung der Einziehung, welche das Areal später in die *Areae olfactoriae medialis* und *lateralis* teilt, zieht die vierte Schicht ebenfalls in Richtung Oberfläche. An dieser Stelle werden sich später die inneren Schichten der *Areae olfactoriae lateralis* und *medialis* befinden. Die innersten Schichten der *Olf* und *Olfm* werden ähnlich wie die Schicht 4 der *Olfc* die Schicht mit der höchsten Zelldichte sein.

3.3.1.2.2 Subareae olfactoriae centrales lateralis et medialis

Die Subareae olfactoriae centrales lateralis und medialis verbinden die Subarea olfactoria centralis mit dem Isokortex. Beide sind periallokortikal und besitzen denselben fünfschichtigen Aufbau.

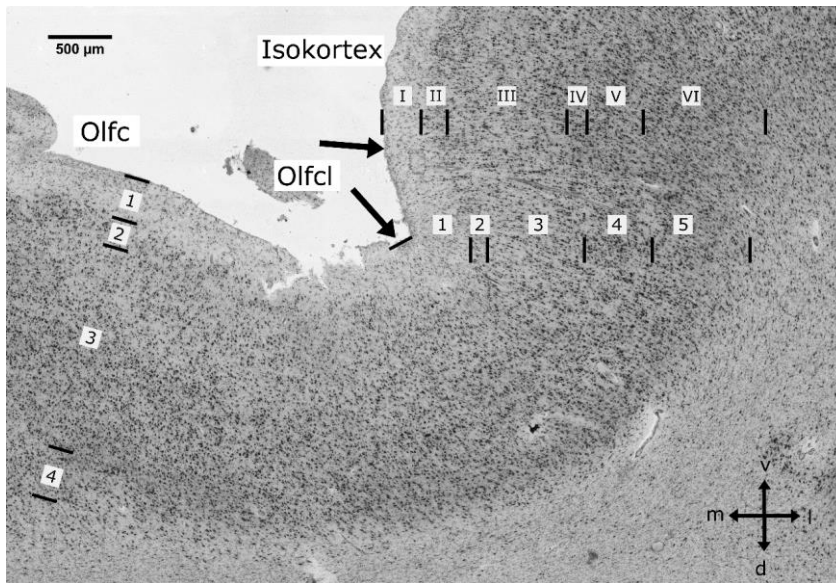


Abb. 19: Zytoarchitektonische Charakteristika der Subarea olfactoria centralis lateralis (Olfcl), die arabischen Zahlen bezeichnen die Schichten des Allokortex, die römischen Zahlen die des Isokortex, die Pfeile kennzeichnen die Arealgrenzen, Koordinatenkreuz: v steht für ventral, l für lateral, m für medial und d für dorsal, „Olfc“ bezeichnet die Subarea olfactoria centralis

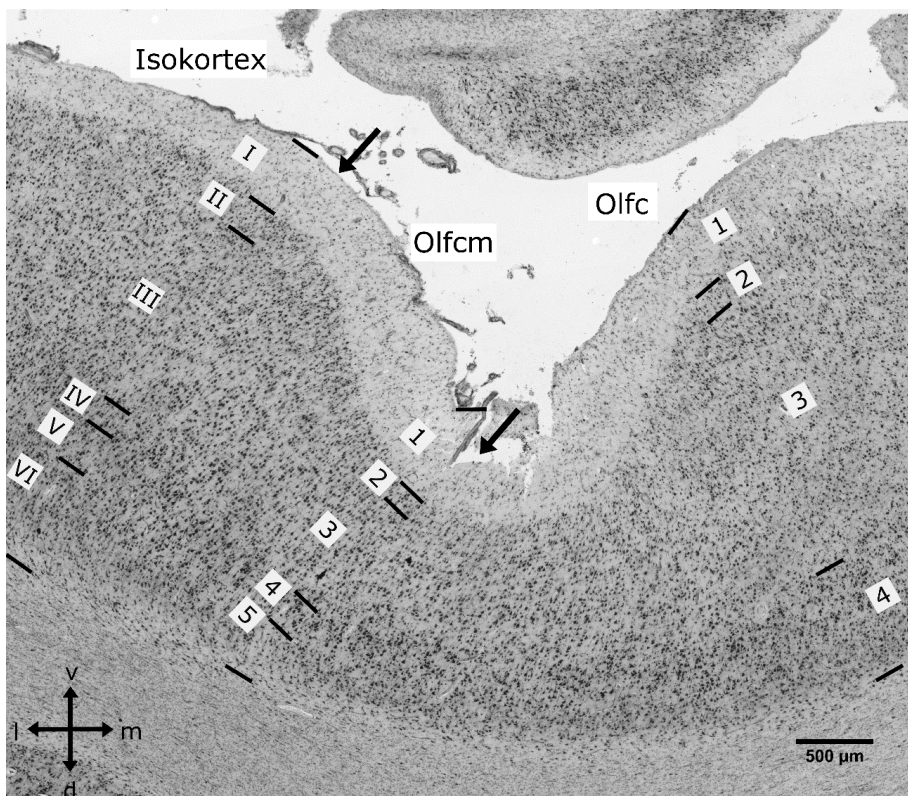


Abb. 20: Zytoarchitektonische Charakteristika der Subarea olfactoria centralis medialis (Olfcm), „Olfc“ bezeichnet die Subarea olfactoria centralis, die arabischen Zahlen bezeichnen die Schichten des Allokortex, die römischen Zahlen die des Isokortex, die Pfeile kennzeichnen die Arealgrenzen, Koordinatenkreuz: v steht für ventral, l für lateral, m für medial und d für dorsal

- Schicht 1: unscharf zur darauffolgenden Schicht begrenzt
- Schicht 2: kleine Pyramidenzellen, sehr dicht beieinander
- Schicht 3: kleine bis mittelgroße Pyramidenzellen, ähnliche Zellanordnung wie im Isokortex, jedoch geringere Zelldichte
- Schicht 4: große Pyramidenzellen, hohe Zelldichte, Zelldichte nimmt in Richtung Schicht 5 ab, weder mit der Schicht IV des Isokortex noch mit Schicht 4 der Olfc homologisierbar
- Schicht 5: kleine bis mittelgroße Pyramidenzellen, hohe Zelldichte, inhomogen verteilt

Genau wie in den Übergangsarealen der Area piriformis insulae bilden Olfl und Olfm das Bindeglied zwischen (Pro-)Isokortex und Allokokortex (vgl. Abb. 19 und Abb. 20). Die äußeren Schichten umfassen die Schichten 1 bis 3. Ihre Merkmale können sowohl im Iso-, Periallo-, als auch im Allokokortex nachvollzogen werden. Die inneren Schichten sind dagegen nicht mit denen der Nachbarareale homologisierbar. Die erste Schicht der Area olfactoria centralis medialis bzw. lateralis zeichnet sich durch eine unscharfe Grenze zur zweiten Schicht aus. Zwar ist die Grenze der ersten beiden Schichten der Olfc noch wesentlich unschärfer, jedoch lassen sich im Isokortex die beiden Schichten deutlich einfacher voneinander differenzieren. Die zweite Schicht besteht aus kleinen Pyramidenzellen. Auch sie bildet im Grad der Ausprägung von Zelldichte und Homogenität der Zellverteilung das Bindeglied zwischen der Schicht II des Isokortex und der Schicht 2 der Olfc. Schicht 3 besteht, genau wie die dritte Schicht der Olfc, aus kleinen bis mittelgroßen Pyramidenzellen. Sie ist ähnlich breit wie die dritte Schicht der Olfc. Die beiden Areale unterscheiden sich allerdings dadurch, dass die Zellen der Schicht 3 im Übergangsareal säulenartiger angeordnet sind. Damit ähnelt sie der Zellanordnung des Isokortex, jedoch liegen die Zellen hier nicht so dicht beieinander wie im Isokortex. Die Schichten 4 und 5 sind nicht mehr mit denen der Nachbarareale homologisierbar, da sie völlig andere Merkmale aufweisen. Die Schicht 4 der Übergangsareale besteht aus großen Pyramidenzellen. Sie besitzt eine hohe Zelldichte, diese nimmt allerdings in Richtung Schicht 5 ab. Die fünfte Schicht besteht aus kleinen bis mittelgroßen Pyramidenzellen. Die Zellen liegen eng beieinander und sind inhomogen verteilt. In Richtung Allokokortex wird die Grenze dieser beiden Schichten immer unschärfer bis sich die Schichten schließlich ganz vermischen, dabei nimmt die Zahl der großen Pyramidenzellen stark ab.

3.3.1.3 Grenzen zu den umliegenden Gebieten

Die Area olfactoria centralis ist medial und lateral von Isokortex umgeben. Ventral grenzt sie an die ebenfalls allokokortikale Area retrobulbaris. Die Subarea olfactoria centralis ist ein allokokortikales Areal, welches zwei periallokokortikale Übergangsareale besitzt, die den Übergang zum Isokortex bilden. Medial der Area olfactoria centralis befindet sich der Gyrus rectus. Lateral

grenzt sie an den Gyrus orbitalis medialis. Der genaue Verlauf des Übergangs wird in Abschnitt 3.3.1.2.2 beschrieben.

Nachdem der Tractus olfactorius auf die Kortexoberfläche, und somit auf die Area olfactoria centralis, trifft, bleiben die Area olfactoria centralis und die Area retrobulbaris zunächst durch Faserbahnen voneinander getrennt. Das Faserband, das die beiden Areale voneinander trennt, wird nach posterior immer dünner bis es schlussendlich ganz verschwindet. Gleichzeitig breitet sich die Einziehung, die die Area olfactoria teilen wird, weiter in Richtung Oberfläche aus und erreicht schließlich die Area retrobulbaris, welche sie ebenfalls teilt. Aus den Arealen Area olfactoria centralis und der Area retrobulbaris, welche durch horizontale Faserbahnen getrennt sind (s. Abb. 21), werden so schließlich die Area olfactoria medialis und lateralis, die vertikal durch den Truncus olfactorius geteilt werden.

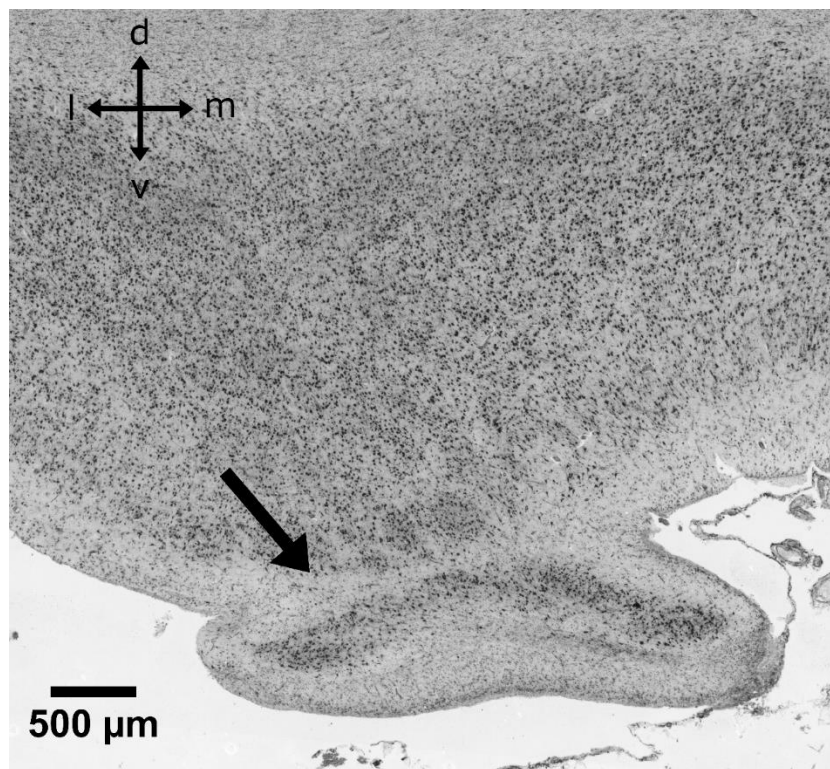


Abb. 21: Zytoarchitektonische Charakteristika der Grenze zwischen Subarea olfactoria centralis (Olfc) (dorsal) und Area retrobulbaris (Rb) (ventral), der Pfeil zeigt auf die Arealgrenze, Koordinatenkreuz: v steht für ventral, l für lateral, m für medial und d für dorsal

3.3.2 Area olfactoria lateralis

3.3.2.1 Topographie

Die Area olfactoria lateralis entsteht aus dem lateralen Anteil der Area olfactoria centralis, nach dem diese durch den Truncus olfactorius geteilt wird. Dadurch grenzt das Gebiet medial zunächst an den Truncus und lateral, genau wie die Area olfactoria centralis, an den isokortikalen Gyrus

orbitalis medialis. An dieser Stelle befindet sich, genau wie in der Area olfactoria centralis, ein Übergangsareal, das sowohl Eigenschaften des Iso- also auch des Allokortex aufweist. Aus diesem Grund lässt sich die Area olfactoria lateralis in zwei Teile untergliedern, der allokortikalen Subarea olfactoria lateralis und deren Übergangsareal der Subarea olfactoria lateralis lateralis. Das Übergangsareal bleibt so lange bestehen, wie die Area olfactoria lateralis an den Isokortex grenzt. Im Verlauf nach posterior breitet sich das Areal nach lateral aus, bis sie auf die ebenfalls allokortikale Area piriformis insulae stößt. Ab diesem Punkt ist kein Übergangsareal mehr zwischen den beiden allokortikalen Gebieten auszumachen. Gleichzeitig breitet sich die Area olfactoria lateralis auch nach medial aus, dabei stößt sie in 16 von 20 Hemisphären wieder auf die Area olfactoria medialis, so dass die beiden Areale eine direkte Grenze bilden (s. Tabelle 6). Mit Erreichen ihrer maximalen Ausdehnung nach lateral, beginnt die Fläche der Area olfactoria lateralis von medial aus abzunehmen, sodass sich der posteriore Anteil der Area olfactoria lateralis ausschließlich nahe des Gebiets um den temporo-frontalen Übergang befindet. Hier grenzt die Area olfactoria lateralis an die Area piriformis frontalis. Das Areal verliert an Größe und gleichzeitig nimmt auch die Zelldichte ab, bis die charakteristische Schichtung der Area olfactoria lateralis nicht mehr nachvollzogen werden kann. Medial und striatal grenzt die Area olfactoria an das Tuberculum olfactorium. Abb. 22 illustriert den Verlauf der Area olfactoria lateralis. Auch zum Claustrum besteht eine enge topographische Beziehung.

Eigenschaften		Anzahl der Hemisphären
	Clastrum	20
	Area piriformis insulae	18
	Area piriformis frontalis	18
	Area olfactoria medialis	16
	Area retrobulbaris	7

Tabelle 6: Topographie der Area olfactoria lateralis, aus 20 Hemisphären

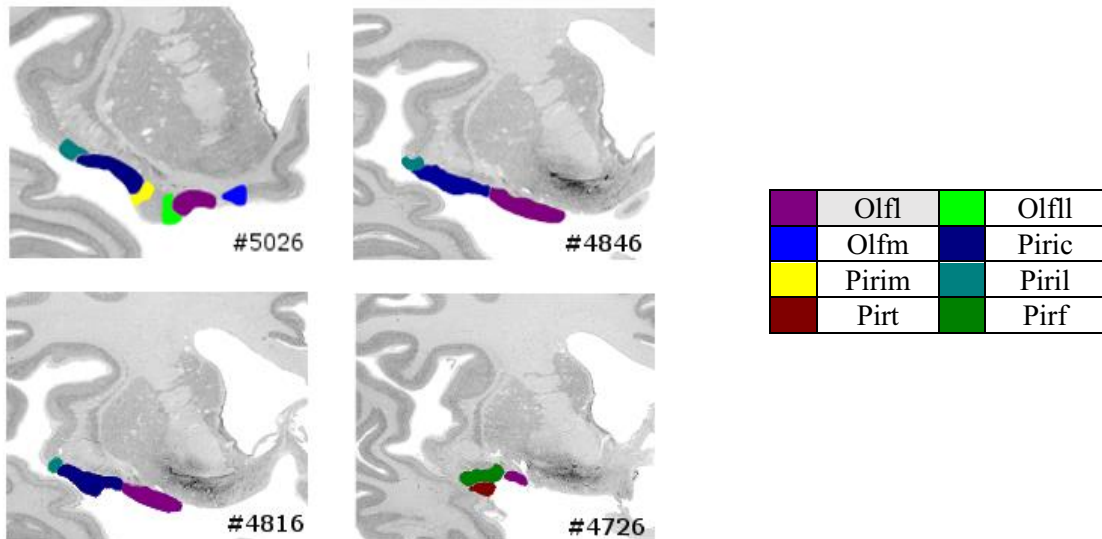


Abb. 22: Verlauf der Area olfactoria lateralis -das grau unterlegte Feld der Legende entspricht der Area olfactoria lateralis, die weiß unterlegten Felder stellen Nachbargebiete dar. „Olf“ steht für Subarea olfactoria lateralis, „Oflfl“ steht für Subarea olfactoria lateralis lateralis, „Olfm“ steht für Area olfactoria medialis, „Piric“ steht für Subarea piriformis insulae centralis, „Pirim“ steht für Subarea piriformis insulae medialis, „Piril“ steht für Subarea piriformis insulae lateralis, „Pirt“ steht für Area piriformis temporalis und „Pirf“ steht für Area piriformis frontalis.

3.3.2.2 Zytoarchitektur

3.3.2.2.1 Subarea olfactoria lateralis

Die Subarea olfactoria lateralis weist einen dreischichtigen Aufbau auf. Sie entsteht aus dem lateralen Anteil der Area olfactoria centralis. In posteriorer Richtung breitet sie sich nach lateral aus. Kurz bevor sie an den fronto-temporalen Übergang gelangt, erreicht die Olf ihre maximale Ausdehnung. Danach verliert sie von medial aus Fläche. Während die laterale Grenze also an Ort und Stelle bleibt, wandert die mediale Grenze nach lateral. Kurz vor Verschwinden des Areals befinden sich die verbleibenden Anteile am fronto-temporalen Übergang. Im Verlauf von anterior nach posterior verändern sich die zytoarchitektonischen Eigenschaften der Subarea olfactoria lateralis: Zwar bleibt der dreischichtige Aufbau weiterhin vorhanden, jedoch nimmt die Zelldichte stark ab. Es entstehen Zellinseln und, um diese Inseln herum, zellarme Gebiete (vgl. Abb. 23, Abb. 24 und Abb. 25).

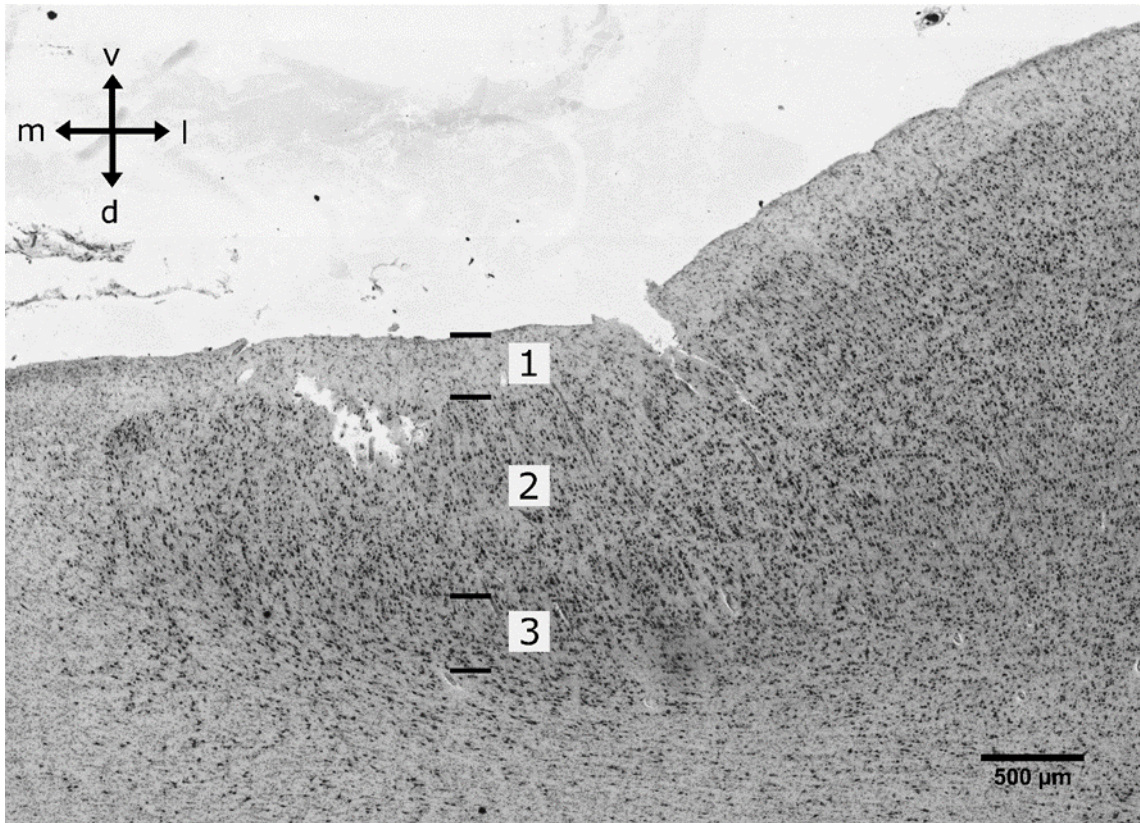


Abb. 23: Zytoarchitektonische Charakteristika der anterioren Subarea olfactoria lateralis (anteriore Olf), die arabischen Zahlen bezeichnen die Schichten, Koordinatenkreuz: v steht für ventral, l für lateral, m für medial und d für dorsal

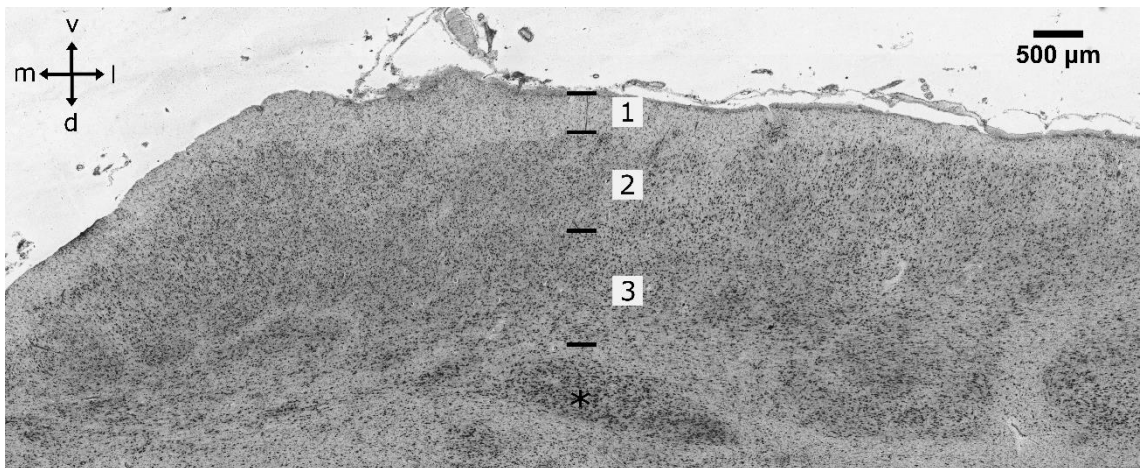


Abb. 24: Zytoarchitektonische Charakteristika der posterioren Subarea olfactoria lateralis (posteriore Olf), Koordinatenkreuz: v steht für ventral, l für lateral, m für medial und d für dorsal

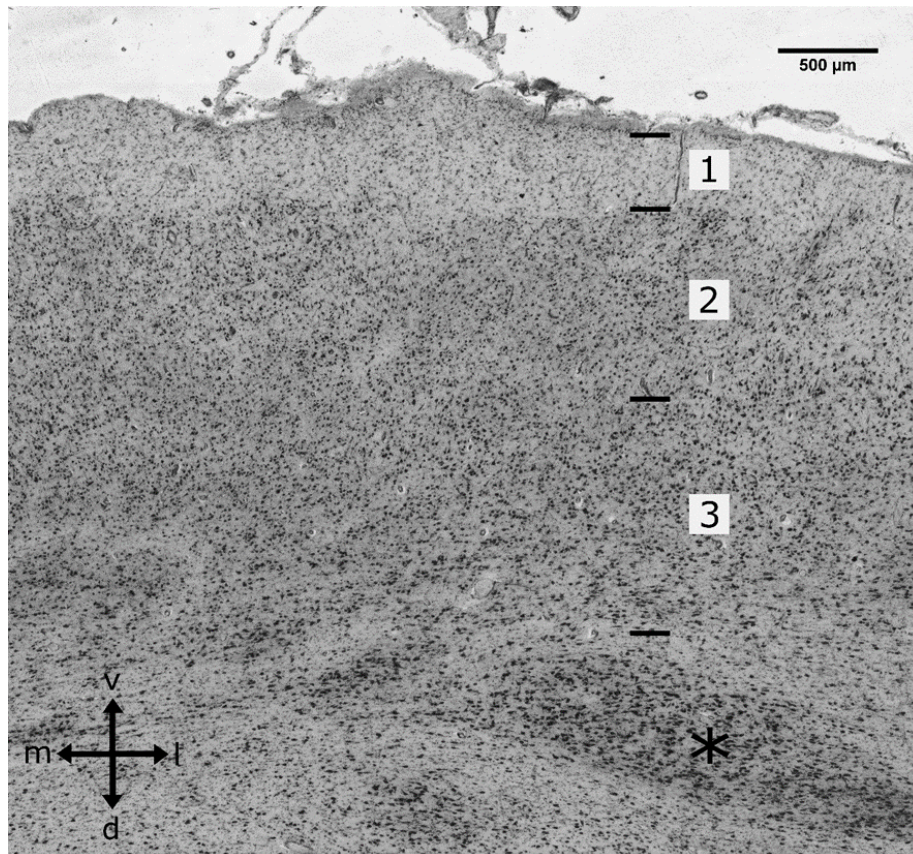


Abb. 25: Zytoarchitektonische Charakteristika der posterioren Subarea olfactoria lateralis (posteriore Olf), vergrößert, Vergrößerung aus Abb. 24, die arabischen Zahlen bezeichnen die Schichten, „*“ kennzeichnet das Claustrum, Koordinatenkreuz: v steht für ventral, l für lateral, m für medial und d für dorsal

- Schicht 1: anterior scharf zu 2 abgegrenzt, posterior unregelmäßige Breite
- Schicht 2: kleine bis mittelgroße Pyramidenzellen, inhomogen verteilt, nach posterior deutlich inhomogener und geringere Zelldichte als anterior, fortlaufender Prozess bis die Schicht nicht mehr durchgehend zusammenhängend ist: zellarme Partien wechseln sich dann mit einzelnen Zellinseln ab.
- Schicht 3: Große Pyramidenzellen, posterior deutlich schwächer ausgeprägt

Die erste Schicht der Subarea olfactoria lateralis ist scharf zur darauffolgenden Schicht abgegrenzt. Dabei weist sie anterior noch eine regelmäßige Breite auf, die sie im Verlauf nach posterior verliert. Die zweite Schicht besteht aus kleinen bis mittelgroßen Pyramidenzellen, welche unregelmäßig verteilt vorliegen. Nach posterior nimmt die Fläche der Subarea olfactoria lateralis stetig zu, die Zellzahl scheint aber konstant zu bleiben, so dass eine Abnahme der Zelldichte zu beobachten ist, die sich in Bildung von zellarmen Räumen äußert. Im posterioren Abschnitt wechseln sich in der zweiten Schicht also zellarme Räume und Zellinseln ab. Hier sind vor allem kleine Pyramidenzellen aufzufinden. Die dritte Schicht besteht aus großen

Pyramidenzellen und ist im posterioren Anteil deutlich schwächer ausgeprägt als anterior. So ändert die Area olfactoria lateralis zwar in Richtung posterior einige ihrer Eigenschaften, dennoch bleiben die Hauptcharakteristika weiterhin vorhanden: Die Zelldichte nimmt insgesamt nach lateral ab und dort wo die Zellen anterior noch säulenartig angeordnet waren, liegen im posterioren Abschnitt Zellnester vor (s. Abb. 25). Dennoch kann der dreischichtige Aufbau über das gesamte Areal verfolgt werden und auch der Zelltypus bleibt über den gesamten Verlauf hinweg derselbe.

3.3.2.2.2 Subarea olfactoria lateralis lateralis

Die Subarea olfactoria lateralis lateralis ist das Übergangsgebiet der Subarea olfactoria lateralis und verbindet diese mit dem Isokortex. Sobald die Subarea olfactoria lateralis auf die Area piriformis frontalis trifft und somit nicht mehr an den Isokortex grenzt, verschwindet die Subarea olfactoria lateralis lateralis.

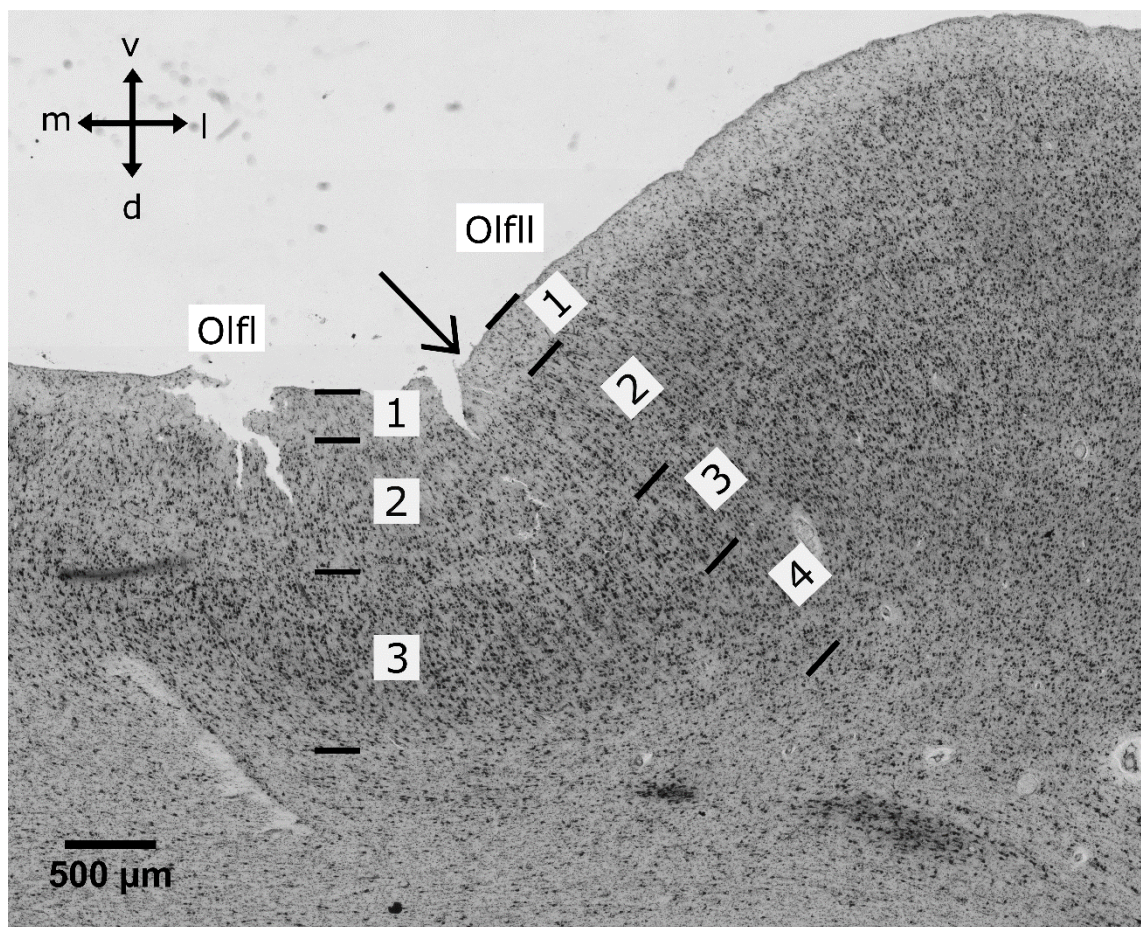


Abb. 26: Zytoarchitektonische Charakteristika der Subarea olfactoria lateralis lateralis (Olfll), „OlfI“ bezeichnet die Subarea olfactoria lateralis, die arabischen Zahlen bezeichnen die Schichten, der Pfeil kennzeichnet die Arealgrenze, Koordinatenkreuz: v steht für ventral, l für lateral, m für medial und d für dorsal

- Schicht 1: regelmäßige Breite, genau wie in der posterioren Ofl
- Schicht 2: Kleine Pyramidenzellen, homogener verteilt als in der Ofl
- Schicht 3: Mittelgroße bis große Pyramidenzellen, unscharfe Übergänge zu 2 und 4
- Schicht 4: Kleine, homogen verteilte Pyramidenzellen

Das periallokortikale Übergangsareal besitzt einen vierschichtigen Aufbau. Es bildet die Verbindung zwischen dem Isokortex und der Ofl. Dies zeichnet sich über alle Schichten hinweg über die Anordnung der Zellen aus, die homogener angeordnet sind als in Ofl, jedoch nicht so homogen wie im Isokortex. Die erste Schicht besitzt, genau wie die erste Schicht der umgebenen Areale, eine ebenmäßige Breite. Hierauf folgt die Schicht 2 welche aus kleinen Pyramidenzellen besteht, ähnlich wie die zweite Schicht der Ofl, nur dass diese homogener verteilt vorliegen und zu den Nachbarschichten schärfer abgegrenzt werden kann. Die dritte Schicht besteht aus mittelgroßen bis großen Pyramidenzellen und weist Ähnlichkeiten zu der dritten Schicht der Ofl auf. Die darauffolgende vierte Schicht besteht aus kleinen, homogen verteilten Pyramidenzellen und besitzt keine homologe Schicht in der Ofl. Abb. 26 zeigt die Schichten der Subarea olfactoria lateralis und der Subarea olfactoria lateralis.

3.3.2.3 Grenzen zu den umliegenden Gebieten

Die Area olfactoria lateralis ist das Gebiet der Regio retrobulbaris, das die größte Fläche aufweist, dementsprechend grenzt sie an zahlreiche andere Areale. Allein innerhalb des Allokortex grenzt sie an das Tuberculum olfactorium (Tu), die Area piriformis insulae und frontalis, an die Area olfactoria medialis und an die Area retrobulbaris. Außerdem grenzt sie an das Claustrum und den isokortikalen Gyrus orbitalis medialis.

Bedingt durch den Verlauf der Tuberculums können Area olfactoria lateralis und das Tuberculum auf zwei Arten aneinandergrenzen: Das anteriore Tuberculum, welcher in enger topographischer Beziehung zum Ncl. accumbens steht und noch keinen Kontakt zur Oberfläche hat, grenzt dorsal an die Area olfactoria lateralis. Weiter okzipital, wenn das Tuberculum Kontakt zur Kortexoberfläche hat, grenzt es ein weiteres Mal an die Area olfactoria lateralis und bildet dieses Mal die mediale Grenze. Das deutlichste Merkmal, welches das kortikale Tuberculum zur Area olfactoria lateralis abgrenzt, ist die rudimentär ausgebildete Schicht 1 des Tuberculums. Darüber hinaus fehlt die weitere Schichtung der Area olfactoria lateralis im Tuberculum olfactorium. Das anteriore Tuberculum, welches keinen Kontakt zur Oberfläche aufweist, bleibt von Faserbahnen umgeben, welche das Tuberculum von der Area olfactoria lateralis trennen. Des Weiteren liegen die Zellen des Tuberculums deutlich dichter beieinander als die Zellen der Schicht 3 der Area olfactoria lateralis. Auch sind sie kleiner als die Zellen der dritten Schicht (s. Abb. 27).

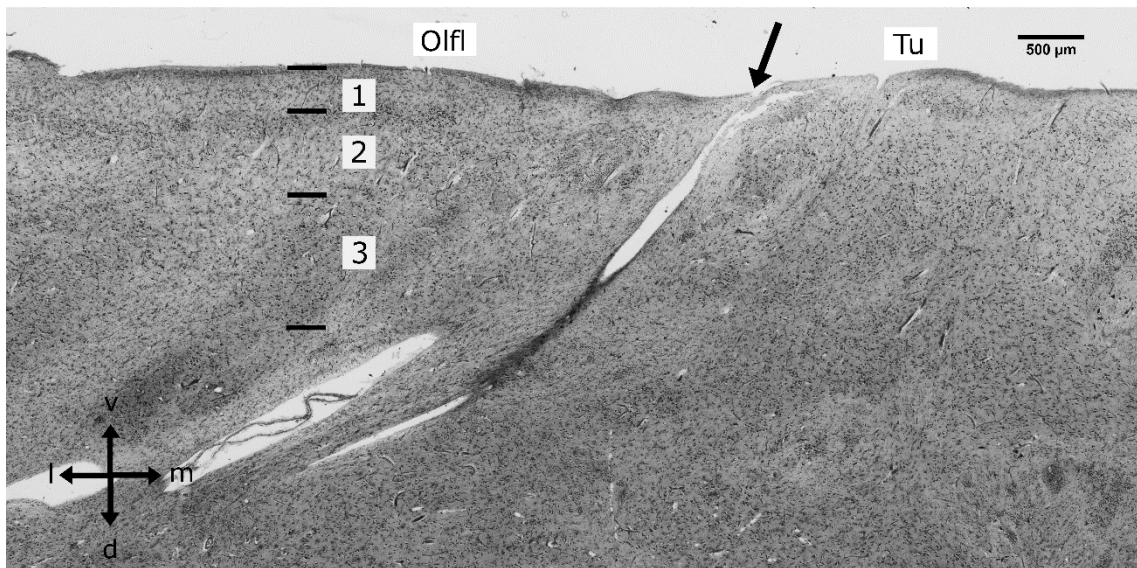


Abb. 27: Zytoarchitektonische Charakteristika der Grenze zwischen Subarea olfactoria lateralis (Olf) und dem Tuberculum Olfactorium (Tu), die arabischen Zahlen bezeichnen die Schichten, der Pfeil kennzeichnet die Arealgrenze, Koordinatenkreuz: v steht für ventral, l für lateral, m für medial und d für dorsal

Die Grenze zur Area piriformis insulae wird im Abschnitt 3.2.1.3 beschrieben, die Grenze zur Area piriformis frontalis in Abschnitt 3.2.2.3. In Abschnitt 3.3.3.3 wird die Grenze zur Area olfactoria medialis beschrieben, in Abschnitt 3.3.4.3 die zur Area retrobulbaris. Die Grenze zum Isokortex wird in Abschnitt 3.3.2.2.2 behandelt. Das Claustrum, welches sich striatal der Area olfactoria lateralis befindet, grenzt an deren Schicht 3. Die Zellen des Claustrums sind deutlich größer und liegen dichter beieinander als die der Schicht 3 (vgl. Abb. 25).

3.3.3 Area olfactoria medialis

3.3.3.1 Topographie

Aus dem medialen Anteil der Area olfactoria centralis entsteht die Area olfactoria medialis. Abb. 28 zeigt den Verlauf der Olfm. Dieses Areal besitzt eine sehr kleine Fläche und zählt zum Allokortex. Sie grenzt medial an den Gyrus rectus und wird lateral zunächst durch den Truncus olfactorius von der Area olfactoria lateralis getrennt. Im weiteren Verlauf nach posterior verzüngt sich der Truncus olfactorius, so dass in 16 von 20 Hemisphären eine gemeinsame Grenze zwischen Areae olfactoriae lateralis und medialis beobachtet werden konnte. In sechs Hemisphären zeigte sich eine enge topographische Beziehung zum Tuberculum olfactorium, welches sich striatal der Area olfactoria medialis befindet. In fünf Hemisphären konnte eine Grenze zur Area retrobulbaris beobachtet werden (s. Tabelle 7).

Eigenschaften		Anzahl der Hemisphären
Grenzen	Gyrus rectus	20
	Area retrobulbaris	7
	Area olfactoria lateralis	16

Tabelle 7: Topographie der Area olfactoria medialis, aus 20 Hemisphären

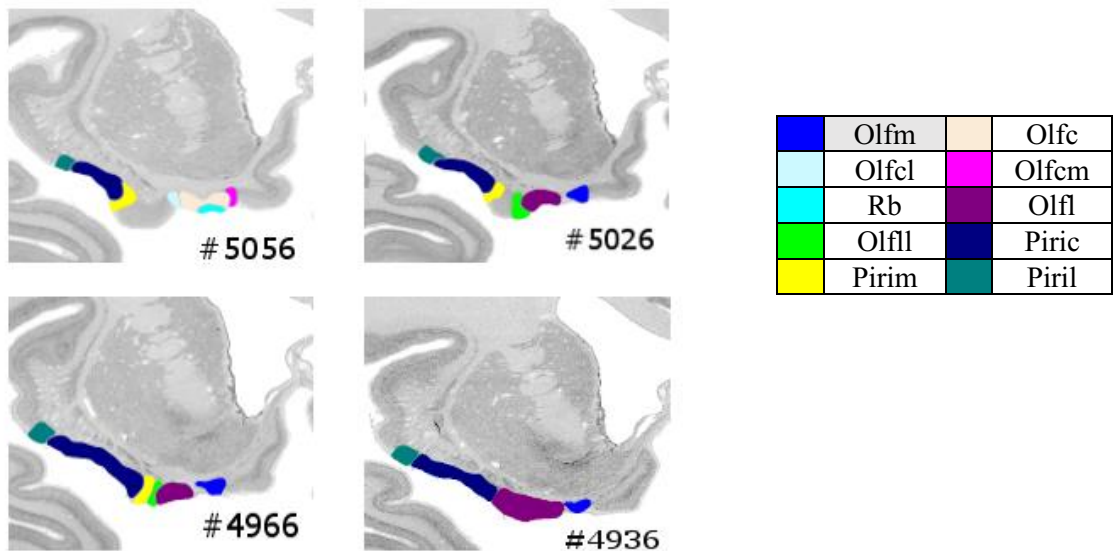


Abb. 28: Verlauf Area olfactoria -das grau unterlegte Feld der Legende entspricht der Area olfactoria medialis, die weiß unterlegten Felder stellen Nachbargebiete dar. „Olfm“ steht für Area olfactoria medialis, „Olfc“ steht für Subarea olfactoria centralis, „Olfcl“ steht für Subarea olfactoria centralis lateralis, „Olfll“ steht für Subarea olfactoria centralis medialis, „Rb“ steht für Area retrobulbaris, „Olfll“ steht für Subarea olfactoria lateralis lateralis, „Piric“ steht für Subarea piriformis insulae centralis, „Pirim“ steht für Subarea piriformis insulae medialis und „Piril“ steht für Subarea piriformis insulae lateralis.

3.3.3.2 Zytoarchitektur

Die Area olfactoria medialis besitzt nur ein sehr kleines Volumen. Man kann vier Schichten unterscheiden, die Übergänge der einzelnen Schichten sind fließend (s. Abb. 29).

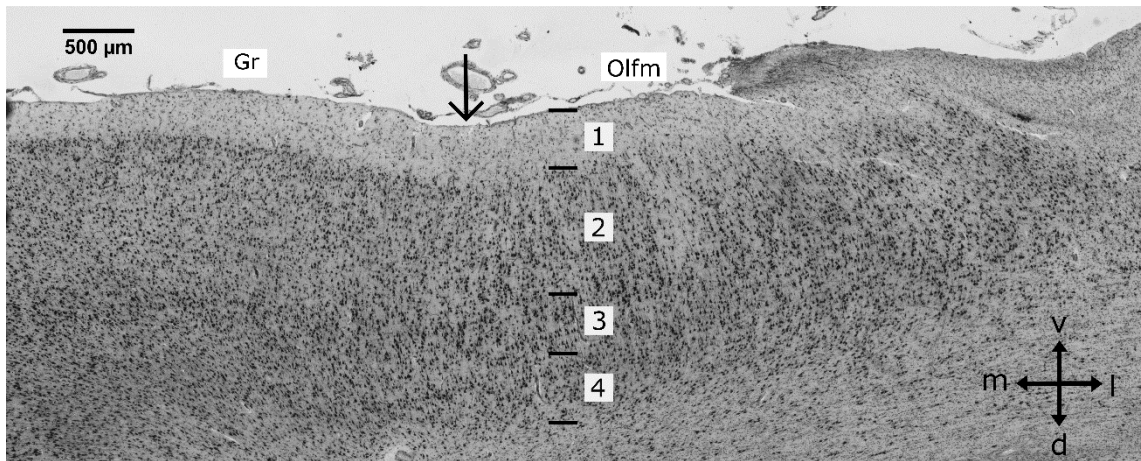


Abb. 29: Zytoarchitektonische Charakteristika der Area olfactoria medialis (Olfm) Übersicht, die arabischen Zahlen bezeichnen die Schichten, der Pfeil kennzeichnet die Arealgrenze, „Gr“ steht für Gyrus rectus, Koordinatenkreuz: v steht für ventral, l für lateral, m für medial und d für dorsal

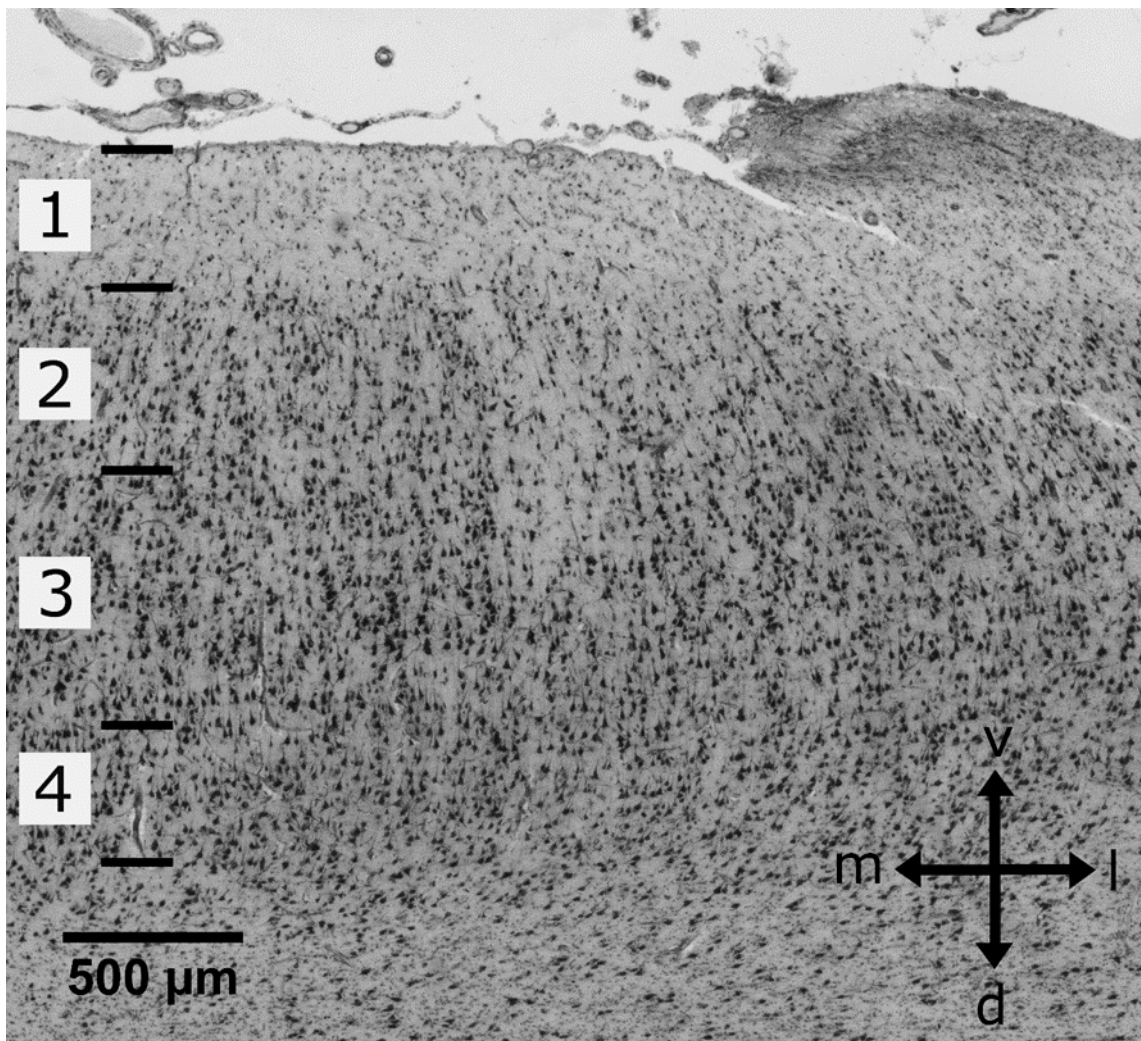


Abb. 30: Zytoarchitektonische Charakteristika der Area olfactoria medialis (Olfm), vergrößert, die arabischen Zahlen bezeichnen die Schichten, Koordinatenkreuz: v steht für ventral, l für lateral, m für medial und d für dorsal

- Schicht 1: unregelmäßige Breite, unscharfe Grenze zu Schicht 2
- Schicht 2: locker verteilte kleine Pyramidenzellen, zwar noch eine säulenartige Anordnung, aber deutlich inhomogener verteilt als im Isokortex
- Schicht 3: Mittelgroße Pyramidenzellen, fließender Übergang in die angrenzenden Schichten
- Schicht 4: kleine Pyramidenzellen, homogen verteilt, fließender Übergang in Schicht 3

Die Area olfactoria medialis zeigt einen vierschichtigen Aufbau: Die erste Schicht weist eine unregelmäßige Breite auf und besitzt einen fließenden Übergang zu Schicht 2. Diese besteht aus locker verteilten Pyramidenzellen. Zwar ist auch in dieser Schicht, ähnlich wie im Isokortex, eine säulenartige Anordnung der Zellen zu erkennen, dennoch sind die Zellen noch deutlich inhomogener angeordnet als dies im Isokortex der Fall ist. Auf die zweite Schicht folgt eine dritte Schicht, deren Zellen deutlich dichter beieinander gelagert sind. Zudem sind hier nicht nur kleine, sondern auch mittelgroße Pyramidenzellen anzutreffen. Die vierte Schicht besteht aus kleinen Pyramidenzellen, die homogen verteilt vorliegen. Zwischen allen Schichten der Olfm besteht ein unscharfer Übergang (siehe Abb. 30).

3.3.3.3 Grenzen zu den umliegenden Gebieten

Die Area olfactoria medialis besitzt innerhalb des olfaktorischen Kortex Grenzen zur Area olfactoria lateralis, zur Area retrobulbaris und zum Tuberculum olfactorium. Zusätzlich grenzt die Area olfactoria medialis an den Gyrus rectus.

Der Übergang zum Gyrus rectus ist fließend. Man erkennt jedoch, dass die Zellen in diesem deutlich gerichteter vorliegen. Die Zelldichte ist darüber hinaus deutlich höher und die Zellen sind homogen verteilt. Die Grenzen der einzelnen Schichten des Gyrus rectus sind deutlicher zur erkennen. Besonders anschaulich wird dies am Beispiel des Übergangs von Schicht 1 zu Schicht 2, dieser Übergang befindet sich in beiden Arealen auf derselben Höhe. Hier kann besonders gut beobachtet werden, wie der kontinuierliche Übergang der ersten beiden Schichten des Gyrus rectus in der Area olfactoria medialis inhomogen und diskontinuierlich wird (siehe Abb. 29). Dorsal der Area olfactoria medialis befindet sich das Tuberculum, jedoch sind die beiden Gebiete durch Fasern, die das Tuberculum umgeben, sowie durch die weiße Substanz voneinander getrennt. Die Areae olfactoriae medialis und lateralis entstehen aus der Area olfactoria centralis. Sie sind über eine Distanz hinweg durch einen zellarmen Bereich, den Truncus olfactorius voneinander getrennt. Jedoch gibt es auch Abschnitte, in denen die beiden Areale direkt aneinandergrenzen. Dies ist vor allem im posterioren Anteil der beiden Areale der Fall: die zwei Areale liegen nach der Teilung der Area olfactoria centralis zunächst getrennt voneinander vor, zwischen ihnen liegt der zelllose Truncus olfactorius. Weiter nach posterior

verschwindet der Truncus und die beiden Areale bewegen sich wieder aufeinander zu. Sie haben dann eine gemeinsame Grenze, die sich dadurch auszeichnet, dass die posteriore Area olfactoria lateralis sehr inhomogen ist (vgl. 3.3.2.2.1) und viele Zellinseln, sowie zellarme Partien aufweist. Die Area olfactoria medialis dagegen weist zwar auch inhomogen verteilte Zellen auf, diese bilden allerdings eine zusammenhängende Zellmasse. Die gemeinsame Grenze der Areae olfactoriae lateralis und medialis wurde in 16 Hemisphären beobachtet. In den restlichen Hemisphären verschwand die Area olfactoria medialis, bevor die beiden Gebiete eine gemeinsame Grenze bilden konnten.

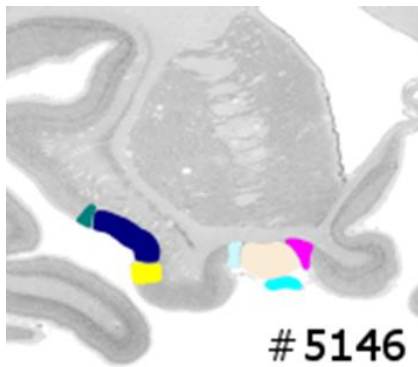
3.3.4 Area retrobulbaris

3.3.4.1 Topographie

Die Area retrobulbaris bezeichnet die Region, welche die Area olfactoria centralis kaudal begleitet. Sie befindet sich an der Übergangsstelle des Tractus olfactorius auf die Kortexoberfläche (siehe Abb. 31). Basal ist der Tractus olfactorius zu erkennen. Dorsal grenzt die Area retrobulbaris an die Area olfactoria centralis. In sieben Hemisphären dehnt sie sich soweit nach posterior aus, dass sie noch über den Bereich der Teilung der Area olfactoria centralis hinaus zu sehen ist und somit an die Areae olfactoriae lateralis und medialis grenzt (siehe Tabelle 8).

Eigenschaften		Anzahl der Hemisphären
Grenzen	Area olfactoria centralis	20
	Areae olfactoriae medialis et lateralis	7

Tabelle 8: Topographie der Area retrobulbaris, aus 20 Hemisphären



	Rb		Olfc
	Olfcl		Olfcm
	Piric		Piril
	Pirim		

Abb. 31: Übersicht der Area retrobulbaris -das grau unterlegte Feld der Legende entspricht der Area retrobulbaris, die weiß unterlegten Felder stellen Nachbargebiete dar. „Rb“ steht für Area retrobulbaris, „Olfc“ steht für Subarea olfactoria centralis, „Olfcl“ steht für Subarea olfactoria centralis lateralis, „Olfcm“ steht für Subarea olfactoria centralis medialis, „Piric“ steht für Subarea piriformis insulae centralis, „Piril“ steht für Subarea piriformis insulae lateralis und „Pirim“ steht für Subarea piriformis insulae medialis.

3.3.4.2 Zytoarchitektur

Die Area retrobulbaris befindet sich ventral der Area olfactoria centralis. Das Areal ist zirkulär von der Schicht 1 umgeben.

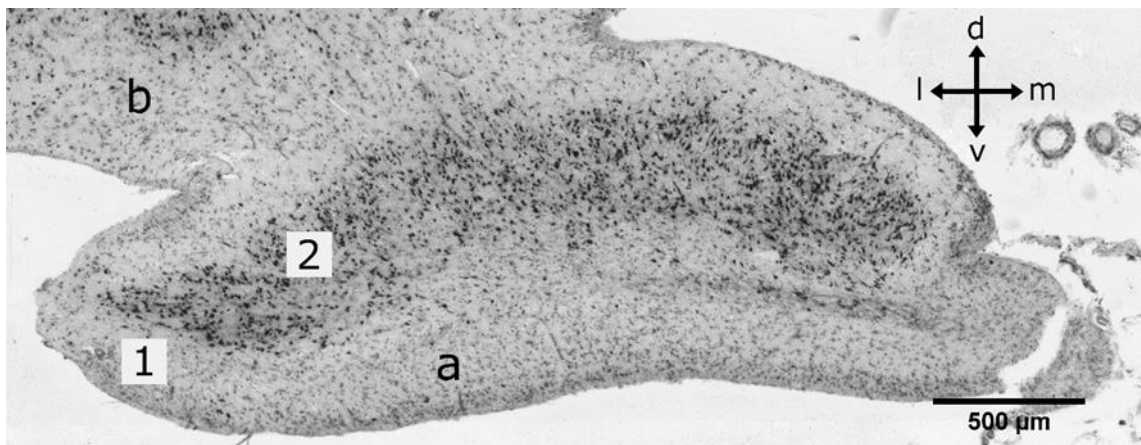


Abb. 32: Zytoarchitektonische Charakteristika der Area retrobulbaris (Rb), die arabischen Zahlen bezeichnen die Schichten, a kennzeichnet den Tractus olfactorius, b die Olfc, Koordinatenkreuz: v steht für ventral, l für lateral, m für medial und d für dorsal

- zirkulär von Schicht 1 umgeben
- Schicht 2: kleine bis mittelgroße Pyramidenzellen, die inhomogen über die Fläche verteilt sind, Zellverteilung am medialen und lateralen Rand tendenziell dichter ist als im Zentrum.
- basal ist der Tractus olfactorius zu erkennen

Die Area retrobulbaris bezeichnet die Region, welche die Area olfactoria centralis kaudal begleitet. Sie zeichnet sich dadurch aus, zirkulär von einer Schicht umgeben zu sein, die der Schicht I des Isokortex ähnelt. In ihrem Inneren befindet sich eine Schicht kleiner bis mittelgroßer Pyramidenzellen, welche inhomogen verteilt vorliegen, wobei die Zellverteilung am medialen und lateralen Rand tendenziell dichter ist als im Zentrum (siehe Abb. 32). Basal der Area retrobulbaris ist der Tractus olfactorius zu erkennen.

3.3.4.3 Grenzen zu den umliegenden Gebieten

Die Area retrobulbaris grenzt an die Area olfactoria centralis. Die beiden Gebiete sind durch Faserbahnen voneinander getrennt (Vgl. Abschnitt 3.3.1.3). In den Hemisphären, in denen eine gemeinsame Grenze zwischen der Area retrobulbaris und den Area olfactoriae lateralis und medialis beobachtet werden konnte, sind die Gebiete durch dieselben Fasern von der Area retrobulbaris getrennt, die zuvor die Grenze zur Area olfactoria centralis ausgemacht haben.

3.4 Tuberculum olfactorium

Das Tuberculum befindet sich am basalen Frontallappen. Es besitzt eine enge topographische Beziehung zu den Strukturen des basalen Vorderhirns. In dieser Arbeit konnten zwei Untereinheiten ausgemacht werden: ein anteriorer Anteil, sowie ein posteriorer Anteil.

Der anteriorer Anteil besteht aus einer polymorphen Zellmasse ohne erkennbare Schichtung. Er weist keinen Kontakt zur Kortexoberfläche auf, steht aber in enger topographischer Beziehung zum Striatum. Im Verlauf nach posterior kommt das Tuberculum in Kontakt mit der Kortexoberfläche. Ab diesem Zeitpunkt können im Tuberculum drei Schichten ausgemacht werden. Die erste Schicht ist eine rudimentäre Schicht. Sie ist schmaler und enthält mehr Zellen als die ersten Schichten anderer Areale und fällt somit deutlich ins Auge. Sie besteht aus sehr kleinen „Körnerzellen“, die sich unmittelbar an der Oberfläche befinden. Auf diese Schicht folgt eine zelldichtere Schicht 2. Sie besteht aus kleinen bis mittelgroßen Pyramidenzellen, die inhomogen verteilt vorliegen und teilweise auch Zellinseln bilden. Calleja-Inseln sind ebenfalls in Schicht 2 zu finden, wenn auch nicht so häufig wie in Schicht 3. Die dritte Schicht enthält größere Zellen als die zweite Schicht und auch die Ansammlung in Zellinseln ist hier noch deutlicher ausgeprägt. Des Weiteren enthält diese Schicht ebenfalls Calleja-Inseln. Auf die dritte Schicht folgt dorsal der Ncl. accumbens. Der Übergang ist fließend.

3.5 Wahrscheinlichkeitskarten und Variabilität im Raum

Um Wahrscheinlichkeitskarten zu generieren, werden die zytoarchitektonisch definierten Kortexareale der zehn untersuchten Gehirne im MNI-Referenzraum überlagert. Hierbei wird jedes Voxel des MNI-Referenzgehirns untersucht und dabei gemessen, in wie vielen der zehn Gehirne genau dort ein bestimmtes Areal zu finden ist. War beispielsweise in acht der zehn Gehirnen in einem Voxel ein Areal zu finden, so liegt eine hohe Wahrscheinlichkeit vor (in der Grafik rot dargestellt). Eine geringe Wahrscheinlichkeit liegt dagegen dann vor, wenn lediglich zwei der zehn Gehirne an dieser Stelle das entsprechende Areal aufweisen (hier durch die Farbe Blau gekennzeichnet). Hier ist die interindividuelle Variabilität sehr hoch. Bei der Anpassung der Einzeldaten an das MNI-Referenzgehirn, ergibt sich bei sehr kleinen Arealen die Schwierigkeit, dass sich diese aufgrund der *Smoothing*-Prozesse nicht optimal darstellen und somit nicht separat mit Ergebnissen funktioneller Studien überlagern lassen. Daher macht es Sinn, sich bei der Auswertung nicht auf die einzelnen Teilgebiete, sondern auf die Regionen Regio piriformis und Regio retrobulbaris zu konzentrieren. In der Regio piriformis fanden sich auf der linken Seite Überlappungen von bis zu 96% und auf der rechten Seite bis zu 99%. Auch in der Regio retrobulbaris konnten ähnlich hohe Überlappungen gefunden werden, so wurden hier in der linken Hemisphäre Überlappungen von bis zu 90% und in der rechten Hemisphäre bis 86% gemessen. Die Areale weisen in ihrer Ausdehnung eine hohe Stabilität auf, was sich in Überlappungswahrscheinlichkeiten von mindestens 80% zeigt. Gleichzeitig existieren, vor allem in den Randbereichen, aber auch Voxel mit geringen Überlappungswahrscheinlichkeiten. In diesen Gebieten ist davon auszugehen, dass es zu Überlagerungen mit benachbarten Arealen kommt. Um jedes Voxel jedoch einem Areal zuordnen zu können, wurden maximale Wahrscheinlichkeitskarten (MPM) erstellt. Die maximale Wahrscheinlichkeitskarte wurde zur besseren Visualisierung in eine 3D-Darstellung umgewandelt. Ein zusätzliches Modell, in dem die Areale auf die weiße Substanz projiziert werden, ermöglicht es zudem, die Ausdehnung der Areale in die Sulci darzustellen (siehe: Abb. 33 b, c, d und e, Abb. 34 d und e sowie Abb. 35 b und c). Das „*inflated brain*“, eine Darstellung ohne invariable Sulci, ermöglicht, die Arealanteile, die sich in den Tiefen der Sulci befinden auf die Oberfläche zu projizieren, sodass ihre Flächenausdehnung zusätzlich visualisiert werden kann (siehe: Abb. 33 a, Abb. 34 a, b und c sowie Abb. 35 a).

Sowohl für die Wahrscheinlichkeitskarten als auch für die MPM wurden Schwerpunktkoordinaten berechnet (siehe Tabelle 9), die eine genaue Lokalisation im MNI-Referenzraum erlaubt und zum Abgleich mit funktionellen Studien genutzt werden können.

		PMap			MPM		
		x	y	z	x	z	z
Pir	rechts	30,50 ± 3,32	13,25 ± 1,99	-23,40 ± 1,46	31,8	5,1	-13,2
	links	-30,21 ± 3,70	11,50 ± 1,43	-23,89 ± 1,02	-29,2	3,5	-14
Rb	rechts	15,70 ± 2,07	15,03 ± 1,27	-24,36 ± 1,24	18,3	4,8	-14,3
	links	-15,67 ± 2,35	14,47 ± 1,45	-24,92 ± 1,09	-15,3	4,6	-15,7

Tabelle 9: Schwerpunktkoordinaten des olfaktorischen Kortex nach nicht-linearer Normalisierung in der linken und rechten Hemisphäre. Koordinaten angegeben im anatomischen MNI-Raum. Mittelwerte (\pm Standardabweichung) basierend auf den Daten der 10 post-mortem Gehirne. PMap zeigt die Schwerpunktkoordinaten der Wahrscheinlichkeitskarten, MPM zeigt die Schwerpunktkoordinaten der korrespondierenden maximalen Wahrscheinlichkeitskarten (Eickhoff et al., 2005b). „Pir“ steht für Regio piriformis, „Rb“ steht für Regio retrobulbaris

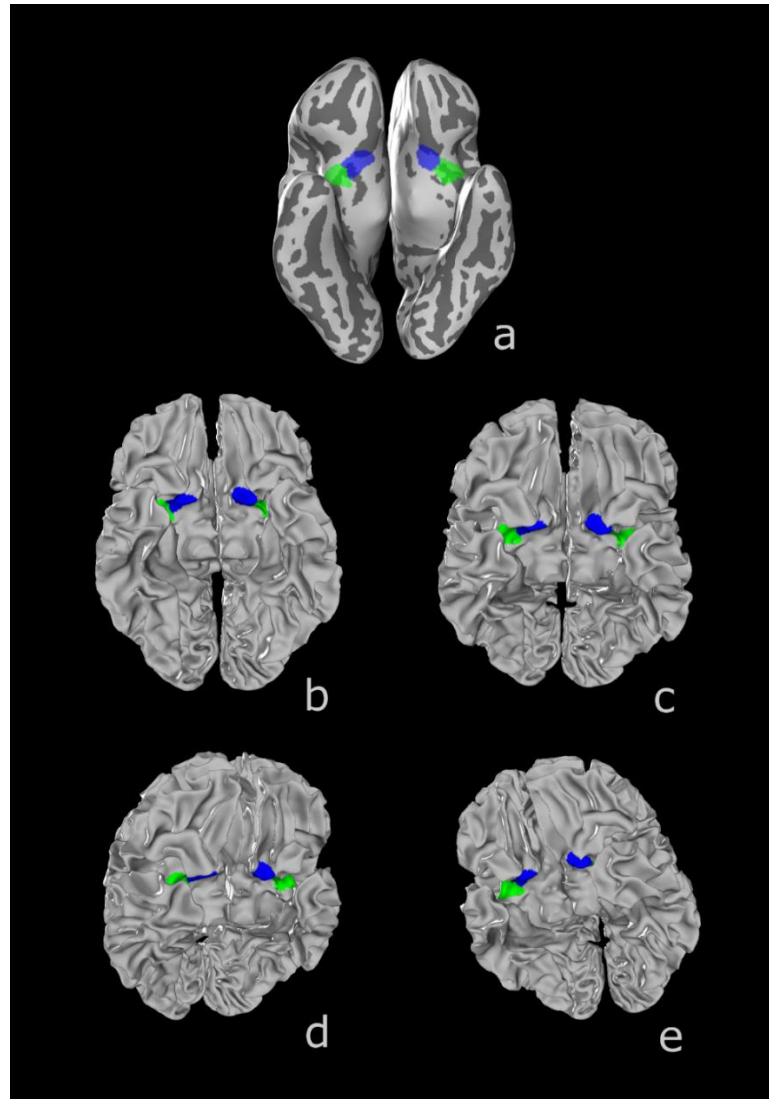


Abb. 33: dreidimensionale Darstellung des olfaktorischen Kortex, der olfaktorische Kortex projiziert auf das „inflated brain“ des anatomischen MNI-Referenzgehirns, Basalansicht (a), olfaktorischer Kortex im anatomischen MNI-Referenzgehirn nach Entfernung der weißen Substanz, Ansichten von basal (b) und (c), sowie Lateralansichten (d) und (e), der blaue Bereich markiert die Regio retrobulbaris und der grüne Bereich die Regio piriformis

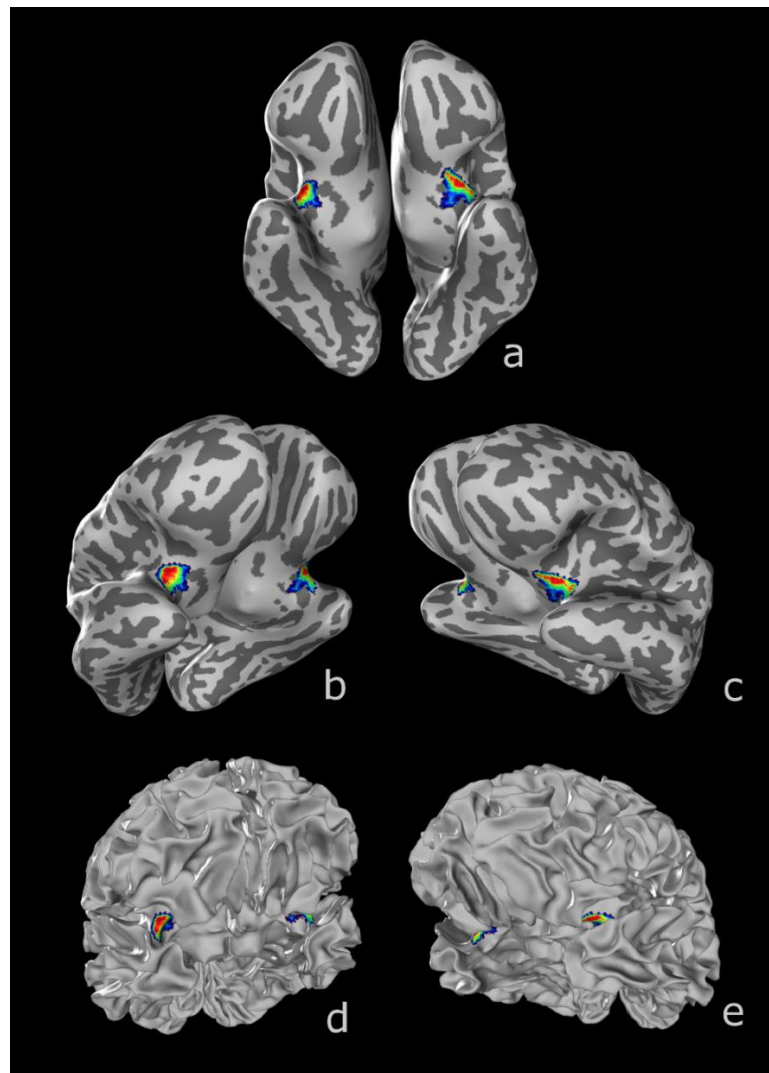


Abb. 34: maximale Wahrscheinlichkeitskarte (MPM) der Regio piriformis, MPM der Regio piriformis projiziert auf das „inflatetd brain“ des anatomischen MNI-Referenzgehirns, (a) Ansicht von basal und als Lateralansichten (b) und (c), MPM der Regio piriformis im anatomischen MNI-Referenzgehirn nach Entfernung der weißen Substanz, (d) und (e) Lateralansichten

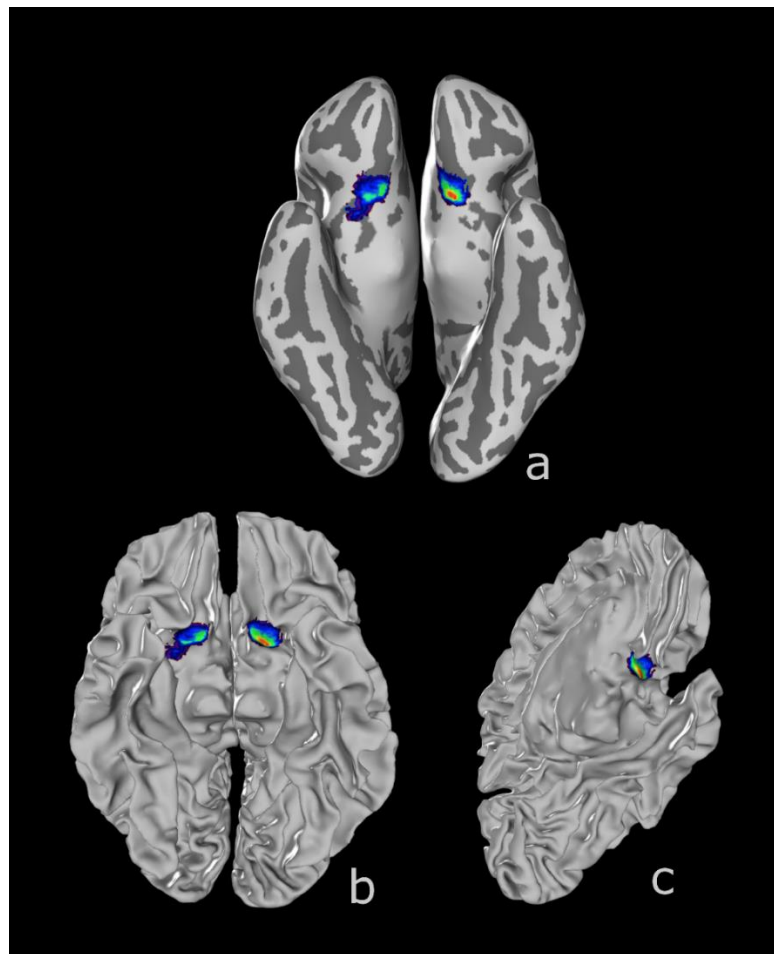


Abb. 35: maximale Wahrscheinlichkeitskarte (MPM) der Regio retrobulbaris, MPM der Regio retrobulbaris projiziert auf das „inflatetd brain“ des anatomischen MNI-Referenzgehirns, (a) Ansicht von basal, MPM der Regio retrobulbaris im anatomischen MNI-Referenzgehirn nach Entfernung der weißen Substanz, (b) Basalansicht, (c) Ansicht von lateral

3.6 Volumetrische Analyse

Die Volumina aller kortikalen Areale und Subareale des olfaktorischen Kortex wurden unter Berücksichtigung des Schrumpfungsfaktors ermittelt und die durchschnittliche Größe inklusive ihrer Standardabweichung berechnet und sind in Tabelle 10 dargestellt. Die Volumina der Areale des olfaktorischen Kortex zeigen eine große interindividuelle Variabilität, was sich in einer hohen Standardabweichung darstellt. Die hohe Standardabweichung ist bei der geringen Größe der Areale allerdings auch nicht verwunderlich. Der olfaktorische Kortex, welcher für sich gesehen schon ein kleines Gebiet darstellt, besteht aus vielen Subarealen. Einige davon besitzen nur sehr kleine Volumina, wie z.B. die Übergangsbereiche der Piric, Olfc und Olf1 oder die Area retrobulbaris.

So besitzt die Area retrobulbaris beispielsweise bei einer durchschnittlichen Größe von 17,101mm² (links) und 17,925mm² (rechts) und einer Standardabweichung von 11,802mm²

(links) und $14,168\text{mm}^2$ (rechts) eine hohe Variabilität. Die Piric ist dagegen deutlich stabiler: Sie besitzt eine durchschnittliche Größe von $210,125\text{mm}^2$ (links) und $198,682\text{mm}^2$ (rechts) mit Standardabweichungen von $88,524\text{mm}^2$ (links) bzw. $87,99\text{mm}^2$ (rechts). Allerdings sind auch hier die Standardabweichungen immer noch recht hoch und somit liegt auch hier eine breite Streuung vor. Die Größe der Piric schwankt von $101,99\text{mm}^2$ bis $351,382\text{mm}^2$ auf der linken Seite und von $107,41\text{mm}^2$ bis $384,69\text{mm}^2$ auf der rechten Seite. Innerhalb der Regio piriformis stellt die Piric das stabilste Gebiet dar, darauf folgen die Areale PirT (mit einer durchschnittlichen von Größe von $73,50\text{mm}^2$ und einer Standardabweichung $19,39\text{mm}^2$ auf der linken Seite und einer durchschnittlichen Größe $73,45\text{mm}^2$ und einer Standardabweichung von $35,93\text{mm}^2$ auf der rechten Seite) und PirF. Die PirF weist auf der linken Seite eine durchschnittliche Größe von $116,00\text{mm}^2$ mit einer Standardabweichung von $35,23\text{mm}^2$ auf. Rechts wurde eine durchschnittliche Größe von $121,21\text{mm}^2$ mit einer Standardabweichung von $83,73\text{mm}^2$ ermittelt. Die Übergangsbereiche, welche nur auf eine geringe Größe kommen (Piril: links $49,14\text{mm}^2$ und rechts $44,22\text{mm}^2$, Pirim links $27,786\text{mm}^2$ und rechts $25,73\text{mm}^2$), besitzen eine hohe Standardabweichung (Prirl: links $16,57\text{mm}^2$ rechts $16,91\text{mm}^2$ und Pirim links $15,63\text{mm}^2$ und rechts $10,01\text{mm}^2$) und somit eine hohe interindividuelle Variabilität. In der Regio retrobulbaris ist das größte und stabilste Areal die Olfl mit einer durchschnittlichen Größe von $145,46\text{mm}^2$ auf der linken und $153,28\text{mm}^2$ auf der rechten Seite sowie einer Standardabweichung von $39,62\text{mm}^2$ links und $32,54\text{mm}^2$ rechts. Die Größe dieses Areals liegt dabei zwischen $90,23\text{mm}^2$ und $203,86\text{mm}^2$ auf der linken und zwischen $117,97\text{mm}^2$ und $215,60\text{mm}^2$ auf der rechten Seite. Die Olfc mit einer durchschnittlichen Größe von $83,97\text{mm}^2$ links und $80,00\text{mm}^2$ rechts sowie einer Standardabweichung von $33,02\text{mm}^2$ auf der linken und $26,31\text{mm}^2$ auf der rechten Seite, ist ebenfalls sehr stabil. Die Olfm weist eine Größe von $39,97\text{mm}^2$ (links) bzw. $34,60\text{mm}^2$ (rechts) auf. Die Standardabweichung liegt hier auf der linken Seite bei $14,68\text{mm}^2$ und $10,17\text{mm}^2$ auf der rechten Seite. Auffallend ist das sehr kleine Gebiet der Area retrobulbaris, welches eine durchschnittliche Größe von $17,101\text{mm}^2$ auf der linken Seite und $17,93\text{mm}^2$ auf der rechten Seite aufweist. Auf der linken Seite erreicht die Standardabweichung einen Wert von $11,802\text{mm}^2$ und auf der rechten Seite einen Wert von $14,17\text{mm}^2$. Dabei reicht die Größe des Areals in einzelnen Gehirnen von $4,08\text{mm}^2$ bis $44,617\text{mm}^2$ in der linken Hemisphäre und von $5,94\text{mm}^2$ bis $54,83\text{mm}^2$ in der rechten Hemisphäre. Hieraus ergibt sich ein Unterschied um den Faktor elf. Auch die drei Übergangsbereiche Olfc_m, Olfc_l und Olfl zeigen eine hohe interindividuelle Variabilität und eine geringe Größe (Olfc_m links: $13,41\text{mm}^2$ bei einer Standardabweichung von $5,63\text{mm}^2$ und rechts $11,73\text{mm}^2$ bei einer Standardabweichung von $4,34\text{mm}^2$, Olfc_l: links: $18,47\text{mm}^2$ bei einer Standardabweichung von $7,486\text{mm}^2$ und rechts $16,15\text{mm}^2$ bei einer Standardabweichung von $10,64\text{mm}^2$, Olfl: links: $13,15\text{mm}^2$ bei einer Standardabweichung von $10,716\text{mm}^2$ und rechts $13,17\text{mm}^2$ bei einer Standardabweichung von $9,71\text{mm}^2$). Es zeigen sich insgesamt nur geringe Seitenunterschiede.

Zum Vergleich der Volumina der Regionen Regio piriformis und Regio retrobulbaris bezogen auf Geschlecht oder mögliche Größenunterschiede der beiden Hemisphären wurde ein paarweiser Permutationstest durchgeführt mit $p < 0,05$. Hierbei konnte für beide Faktoren kein signifikanter Unterschied gemessen werden. Lediglich das Areal Olfam zeigt unkorrigiert eine Tendenz ($p = 0,04787$) für einen Geschlechtsunterschied, welcher aber nicht der Korrektur für multiple Vergleiche standhält.

Areal	Mittelwert	Standardabweichung
Regio piriformis		
Subarea piriformis insulae centralis	links	210,125
	rechts	88,524
Subarea piriformis insulae lateralis	links	198,682
	rechts	87,986
Subarea piriformis insulae medialis	links	49,143
	rechts	16,566
Subarea piriformis insulae medialis	links	27,786
	rechts	15,630
Area piriformis frontalis	links	116,002
	rechts	35,286
Area piriformis temporalis	links	121,207
	rechts	83,732
Area piriformis temporalis	links	73,495
	rechts	19,389
Area piriformis temporalis	links	73,456
	rechts	35,928
Regio retrobulbaris		
Subarea olfactoria centralis	links	83,97
	rechts	33,03
Subarea olfactoria centralis lateralis	links	80,003
	rechts	26,310
Subarea olfactoria centralis lateralis	links	18,470
	rechts	7,486
Subarea olfactoria centralis medialis	links	16,145
	rechts	10,642
Subarea olfactoria centralis medialis	links	13,408
	rechts	5,628
Subarea olfactoria lateralis	links	11,734
	rechts	4,344
Subarea olfactoria lateralis	links	145,463
	rechts	39,619
Subarea olfactoria lateralis lateralis	links	153,276
	rechts	32,535
Subarea olfactoria lateralis lateralis	links	13,148
	rechts	10,716
Area olfactoria medialis	links	13,169
	rechts	9,707
Area olfactoria medialis	links	39,972
	rechts	13,682
Area olfactoria medialis	links	34,605
	rechts	10,172
Area retrobulbaris	links	17,101
	rechts	11,802
Area retrobulbaris	links	17,925
	rechts	14,168

Tabelle 10: volumetrische Daten des olfaktorischen Kortex, Mittlere Volumina (\pm Standardabweichung) in mm³ Eine individuelle Korrektur für die durch die histologische Verarbeitung entstehende Schrumpfung wurde durchgeführt nach Amunts et al. (Amunts et al., 2005b)

4 Diskussion

Diese Arbeit beschäftigt sich mit der zytoarchitektonischen Kartierung des olfaktorischen Kortex. Dieser lässt sich in drei Regionen unterteilen, die Regio piriformis, die Regio retrobulbaris und das Tuberculum Olfactorium. Diese Regionen lassen sich wiederum in Areale und Subareale unterteilen. Allen Gebieten gemein ist, dass sie nicht zum Isokortex zählen, sondern allokortikale bzw. periallokortikale Eigenschaften aufweisen oder wie im Fall des Tuberculums Merkmale eines Kerngebiets tragen. Der Aufbau der verschiedenen Regionen unterscheidet sich deutlich voneinander, was Anzahl, Breite und Morphologie der Schichten betrifft. So konnten insgesamt 13 verschiedene Gebiete identifiziert werden. Die Charakteristika und Lage der Areale werden in dieser Arbeit beschrieben. Zusätzlich wurden Wahrscheinlichkeitskarten, sowie maximale Wahrscheinlichkeitskarten der kortikalen Areale erstellt, welche die interindividuelle Variabilität sowie Geschlechts- und Seitenunterschiede berücksichtigten. Die einzelnen Areale und Subareale sind jedoch zu klein, um sie in den Wahrscheinlichkeitskarten erfassen zu können, ohne dass sie sich mathematisch herauskürzen und unter Berücksichtigung der Auflösung funktioneller MRT-Bildgebungsstudien sinnvoll für Struktur-Funktions-Vergleiche nutzen ließen. Daher wurden die Areale und Subareale für die Berechnungen zu den beiden Regionen Regio piriformis und Regio olfactoria zusammengefasst. Bezogen auf die Faktoren Geschlecht und Hemisphäre lassen sich keine signifikanten Unterschiede festmachen.

4.1 Vergleich mit klassischen Hirnkarten

4.1.1 Vergleich mit Rose (1927)

Eines der wichtigsten und richtungsweisenden Werke der Zytoarchitektonik des Riechhirns stammt von Rose (Rose, 1927). Er schildert darin sehr ausführlich den zyto- und myeloarchitektonischen Aufbau des olfaktorischen Kortex und stellt dabei einen Bezug zur vergleichenden Anatomie von Makro- und Mikrosmatikern anderer Spezies, sowie der ontogenetischen Entwicklung des Menschen her.

In seiner Arbeit beschreibt Rose, dass die Regio retrobulbaris mit ihrem frontalsten Teil im Bulbus olfactorius läge, während sich der hintere Teil ausgedehnt zwischen Bulbus und Hemisphärenpol befände. Die Lage des hinteren Teils, der eine Verbindung zwischen Hemisphäre und Bulbus darstellt, konnte in dieser Arbeit nachvollzogen werden, nicht aber jener Anteil, der direkt im Bulbus läge. Laut Rose handelt es sich dabei um rudimentäre Zellgruppen, deren Zuordnung sich anhand von Homologien zu Vögeln und Reptilien nachvollziehen lassen. Die Zuordnung der Zellen des Bulbus olfactorius zur Regio retrobulbaris wurde in dieser Arbeit nicht vorgenommen. In dieser Arbeit ist es vielmehr so, dass der Tractus olfactorius in Form der Area retrobulbaris auf den Kortex (Area olfactoria centralis) trifft, welcher an dieser Stelle einen

Gyrus ausgebildet. Die beiden Areale verschmelzen miteinander, um sich kurz darauf in die *Areae olfactoriae medialis et lateralis* aufzuteilen.

Rose nimmt keine weitere Unterteilung der *Area retrobulbaris* vor, während in dieser Arbeit sieben Subareale unterschieden werden konnten. Er beschreibt keine Übergangsbereiche zum Isokortex, was umso mehr ins Auge fällt, da er den Aufbau der *Regio retrobulbaris* als durchgehend zweischichtig beschreibt. Er beschreibt eine Zonal- und eine Zellschicht, fügt aber hinzu, dass die *Regio retrobulbaris* an einigen Stellen ihre architektonischen Merkmale verloren habe. Dies sei womöglich durch die starke Entwicklung des Frontallappens bedingt. Die Diskrepanz zwischen Roses zweischichtiger *Regio retrobulbaris* und den in dieser Arbeit beschriebenen Übergangsbereichen kann darauf beruhen, dass Rose diese Gebiete zum Isokortex zählt und somit nicht mit in seine Arbeit aufnimmt. Ein zweischichtiger Aufbau konnte dennoch nur in der *Area retrobulbaris* beobachtet werden. In allen anderen Subarealen hingegen waren mehr als zwei Schichten zu erkennen. So kommen die *Areae olfactoriae centralis et medialis* auf einen vierschichtigen Aufbau, während die *Area olfactoria lateralis* drei Schichten aufweist.

Anders als andere Autoren unterteilt Rose die *Regio piriformis* nicht in weitere Subregionen. Er nennt sie „*Regio praepyriiformis communis*“ mit dem Verweis, dass der Name „*Regio piriformis*“ aus vergleichend-anatomischen Gründen nichtzutreffend sei, denn die piriforme Rinde der Säuger entspreche der entorhinalen Rinde des Menschen. Das Gebiet, welches Rose als „*Regio praepyriiformis communis*“ beschreibt, befindet sich zwischen der *Area retrobulbaris* und der *Regio periamygdalaris* und enthalte weiterhin den *Tractus olfactorius lateralis*. Diese Topographie der *Regio piriformis* konnte in dieser Arbeit bestätigt werden. Rose teilt die *Regio praepyriiformis* nicht in weitere Subareale auf und beschreibt einen über die gesamte Region gleichartigen zytoarchitektonischen Aufbau. In dieser Arbeit wurde die *Regio piriformis* dagegen in drei Subareale mit zwei Übergangsregionen eingeteilt. Rose beginnt seine Beschreibung der Zytoarchitektur mit der „*Lamina zonalis (I)*“, einer breiten mit zahlenreichen Gliazellen ausgestatteten Schicht. Die Gliazellen sieht Rose als ein Indiz dafür, dass es sich hierbei um den *Tractus olfactorius lateralis* handelt. Als nächste Schicht folge die Zellschicht (α). Laut Rose zeichnet sich diese Schicht durch kleine, sehr dicht nebeneinanderliegende pyramidenförmige, stark tingierbare Nervenzellen aus und wird von einem hellen lichten Streifen begrenzt, der die *Regio praepyriiformis* vom *Nucleus amygdalae* trennt. Rose beschreibt den Aufbau als „über die gesamte Ausdehnung hinweg gleichartig“, dies konnte sich in dieser Arbeit nicht bestätigen. So unterscheiden sich die drei Subareale der *Regio piriformis*, *Area piriformis insulae*, *Area piriformis frontalis* und *Area piriformis temporalis* in ihrer Zytoarchitektur deutlich voneinander. Sie unterscheiden sich in ihrer Schichtanzahl, als auch vom Zellbild innerhalb der einzelnen Schichten. Auch auf die Übergangsregionen der *Regio praepyriiformis* zum Isokortex geht Rose in seiner Arbeit nicht ein. Rose beschreibt einen dreischichtigen Aufbau, bestehend aus *Lamina zonalis (I)*, Zellschicht (α) und dem hellen Streifen. Der dreischichtige

Aufbau konnte auch in dieser Untersuchung beobachtet werden. Sie bildet die basale Ähnlichkeit der drei Areale, die die Grundlage dazu bietet, diese als Regio piriformis zusammenzufassen. Auch wenn Roses Beschreibungen nicht exakt auf die Einteilung dieser Arbeit zutreffen, so kann die dreischichtige Grundstruktur nachvollzogen werden. Eine breite Schicht 1, sowie eine aus zahlreichen Pyramidenzellen bestehende Schicht 2 sind die zentralen Merkmale in Roses Regio praepyriiformis und werden auch in dieser Arbeit in allen drei Subarealen beschrieben. Jedoch fehlen die von Rose beschriebenen, ausgeprägten Gliazellen in Schicht eins und auch das Zellbild der Schicht zwei ist nicht exakt dasselbe. In den Areae piriformis frontalis und temporalis handelt es sich nicht um kleine, sondern große Pyramidenzellen. Laut Rose folgte auf die zweite Schicht ein heller Streifen, der die Regio praepyriiformis von dem Nucleus amygdalae trennt. Tatsächlich kann dies nur auf Areae piriformis temporalis und frontalis zutreffen, da Area piriformis insulae keine gemeinsame Grenze zum Nucleus amygdalae aufweist. Auch in dieser Arbeit konnte ein heller Streifen, der von kleinen Pyramiden- und Körnerzellen umgeben ist und bis an die darauffolgende Struktur grenzt, beobachtet werden. Bei dieser Struktur handelt es sich allerdings um das Claustrum. Innerhalb der Area piriformis insulae centralis folgt auf die zweite Schicht eine weitere Schicht aus inhomogen verteilten Pyramiden- und Körnerzellen. Die Schicht wird nach posterior hin schmaler, bis sie schließlich verschwindet. Auf die Übergangsgebiete der Area piriformis insulae zum Isokortex geht Rose in seiner Arbeit nicht ein.

Rose definiert das Tuberculum olfactorium als den frontal vor der Area diagonalis liegenden Teil der Substantia perforata anterior. Dies entspricht der makroanatomischen Lokalisation der Tuberculums dieser Untersuchung. Rose unterteilt das Tuberculum in drei Bereiche: pars anterior, pars intermedia und pars caudalis. Die Pars anterior beschreibt er als zwischen dem Gyrus olfactorius lateralis und medialis, vor deren Einmündung in die Area retrobulbaris gelegen. Er stellt fest, dass die Zonalschicht dieses Gebiets sehr schmal ist und nur wenige Gliazellen enthält. Auf die Zonalschicht folge eine dichte Zellschicht mit kleinen, polymorphen mit Ausläufern ausgestatteten Elementen. Der Übergang der Zellschicht in das angrenzende Striatum sei fließend. Die pars intermedia des Tuberculum olfactorium beschreibt Rose als sehr rudimentär, daher nutzt er zu deren Beschreibung zusätzlich das myeloarchitektonische Bild. Rose stellte fest, dass die Zonalschicht recht schmal sei und auch die Zellschicht nur noch aus vereinzelt Körnerzellen anstelle einer zusammenhängenden Schicht bestehe. Darauf folgt eine helle Zone, die sich myeloarchitektonisch als starke Faserbündel darstellen. Den dritten Bereich, pars caudalis, beschreibt Rose ebenfalls sowohl zyto-, als auch myeloarchitektonisch. Dieser Bereich zeichne sich dadurch aus, dass es aus großen Zellnestern bestehe, die aus kleinen Zellen zusammengesetzt seien. Zwischen den Zellnestern seien eingestreute Pyramidenzellen zu erkennen. Bei der Betrachtung der Myelinschnitte stellte Rose fest, dass die Zellnester faserarmen Partien entsprächen, welche voneinander durch dunkel tingierbare Faserbündel getrennt seien.

Roses Beschreibungen des Tuberculums decken sich in Teilen mit denen dieser Arbeit. Zunächst fällt auf, dass Rose nur zwei Schichten anstelle von drei Schichten beschreibt und dass er eine Unterteilung des Tuberculums in drei Subregionen (pars anterior, pars intermedia und pars caudalis) durchführt. Zwar konnte auch hier festgestellt werden, dass sich die zytoarchitektonischen Eigenschaften des Tuberculums in seinem Verlauf verändern, allerdings sind die Übergänge fließend, was eine exakte Trennung der Gebiete schwierig gestaltet. Rose beschreibt die makroanatomische Lage der Pars anterior als „an einer kleinen Strecke im Winkel, welchen die *Taenia tecta* (tt) oder der *Gyrus olfactorius medialis* an der Basis des Vorderhirns mit der *Area praepyramiformis* (Prpy) oder dem *Gyrus olfactorius lateralis* vor der Einmündung derselben in die *Area retrobulbaris* (Rb) bilden“ (Rose, die sogenannte Riechrinde beim Menschen und beim Affen, Bd34, Heft 6 1927, S.327) gelegen. Auch in dieser Arbeit konnte beobachtet werden, dass das Tuberculum posterior hinter der Gabelung der *Area olfactoria centralis* in Erscheinung tritt. Rose beschreibt, dass der anteriore Anteil aus zwei Schichten bestehe. Die erste Schicht, die Zonalschicht, beschreibt er als sehr schmal mit wenigen Gliazellen, die zweite Schicht als zusammenhängend und aus kleinen, polymorphen, mit Ausläufern ausgestatteten Elementen bestehend. Auch in dieser Arbeit wird die erste Schicht als sehr schmal und rudimentär beschrieben. Anstelle einer zweiten Schicht konnten hier allerdings zwei separate Schichten ausgemacht werden. Die erste Schicht zeichnet sich eine inhomogene Zellmasse aus und ähnelt somit der von Rose beschriebenen Schicht. Während Rose nun weiter schreibt, dass auf diese Schicht ein fließender Übergang ins Striatum folgt, wird in dieser Arbeit eine weitere Schicht beschrieben, die aus mittelgroßen, in Zellnestern organisierten Pyramidenzellen besteht und anterior durch Faserbündel zum *Nucleus accumbens* abgegrenzt ist. Im posterioren Tuberculum besteht, genau wie von Rose beobachtet, ein fließender Übergang ins Striatum. Den Pars Intermedia beschreibt Rose als sehr rudimentär, weswegen er zu dessen Analyse auf eine zusätzliche Untersuchung von Myelinschnitten zurückgreift. Er beobachtet auch hier eine sehr schmale Zonalschicht, auf die eine Körnerschicht folgt, die wiederum durch Fasern vom Tuberculum abgegrenzt ist. Roses Beschreibungen einer schmalen Zonalschicht konnten auch hier bestätigt werden. Gerade im intermediären Anteil des Tuberculums konnte eine deutlich ausgeprägte zweite Schicht beobachtet werden, sowie eine dritte aus Pyramidenzellen bestehende Schicht, in der sich die Zellen zu Zellnestern organisieren, die auch Calleja-Inseln enthält. Die von Rose definierte Pars caudalis zeichnet sich durch Zellnester kleiner Zellen aus. Zwischen diesen Zellnestern lägen vereinzelt eingestreute große Pyramidenzellen. In dem Faserbild erkenne man, dass die Zellnester faserarme Partien darstellen, die von dunkel tingierbaren Faserbündeln getrennt seien. Diese Beschreibungen des kaudalen Anteils ähnelt dem in dieser Arbeit beschriebenen posterioren Tuberculum.

Auch wenn es Unterschiede bezüglich hervorstechender Merkmale, wie die Anzahl der Schichten, die Erwähnung der Calleja-Inseln und die Einteilung in Subregionen gibt, so ähneln

sich der prinzipielle Aufbau und die Ausdehnung des Tuberculum in beiden Arbeiten doch sehr stark. Die in dieser Arbeit vorgenommene Unterteilung der Zellschicht in zwei Schichten ergibt insofern Sinn, als dass hierdurch das unterschiedliche Verhältnis zwischen Zellnestern und mit gestreuten Zellen gefüllten Zwischenraum berücksichtigt wird. Rose hat durchaus recht, darauf zu verweisen, dass zytoarchitektonische Unterschiede zwischen anterioren, intermediären und kaudalen Anteil bestehen. Die Übergänge dieser Unterscheide sind fließend und auch interindividuell verschieden stark ausgeprägt. Die an sich schon geringe Größe des Tuberculum erschwert eine präzise Einteilung in Subregionen zusätzlich.

4.1.2 Vergleich mit Stephan (1975)

In seiner Arbeit richtet Stephan den Fokus speziell auf den Allokokortex (Stephan, 1975). Er beschreibt die Areale des Riechhirns sehr ausführlich und definiert drei charakteristische allokokortikale Schichten: das Stratum moleculare, das Stratum densocellulare und das Stratum multiforme. Als einer der wenigen Autoren beschreibt Stephan die Grenzregionen zwischen Allo- und Isokortex. Er definiert diese Gebiete als Übergangsareale, welche er entweder dem Isokortex („*Proisokortex*“) oder dem Allokokortex („*Periallokokortex*“) zuordnet.

Er verknüpft dabei eigene Ergebnisse mit denen vorangegangener Arbeiten und beruft sich bei den Definitionen dieser Areale auf die Werke von Filimonoff (Filimonoff, 1947), Sanides (Sanides, 1962) und Vogt (Vogt, 1956). Demnach zeichne sich der Periallokokortex dadurch aus, dass er den Allokokortex vollständig umgebe und ihn vom Isokortex abtrenne. Gleichzeitig besitze dieser Rindentypus sowohl Eigenschaften des Allo-, als auch des Isokortex. Auch in dieser Arbeit wurden Übergangsareale beobachtet, welche ebenfalls als Periallokokortex bezeichnet werden. Genau wie Stephans Periallokokortex umgeben sie den Allokokortex und bilden die Grenze zum Isokortex. Die Tatsache, dass sie sowohl Merkmale von Iso-, also auch Allokokortex aufweisen und somit das Bindeglied zwischen diesen Arealen aufweisen konnte auch hier beobachtet werden. Stephan hebt bei seiner Definition den Stellenwert der Schicht 2 der Übergangsregionen hervor, welche aus einer Verdichtung mittelgroßer, polymorpher Zellen (Büschelzellen) bestehe, die sich an der Oberfläche der zellführenden Schichten befänden und einen ganz anderen Charakter aufwiesen, als die Schicht II des Isokortex, „*welche aus kleinen, meist pyramidenartigen Zellen*“ aufgebaut ist (Allokokortex Heinz Stephan, Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York 1975, S. 28). Des Weiteren zeichne sich das periallokokortikale Gebiet durch eine starke Verkörnelerung der Außenschichten aus und besitze kurze radiäre Markfasern. Auch in dieser Arbeit nimmt die Schicht 2 eine wichtige Rolle bei der Differenzierung der Übergangsregion ein. Da diese Schicht in der Grenzregion über alle drei Gebiete nachzuverfolgen ist und sich an Hand dieser Schicht der Eigenschaftswandel von Isokortex zum Allokokortex nachvollziehen lässt. So prägen sich Merkmale, wie die Homogenität der Zellverteilung und die Abgrenzbarkeit der Schichten

untereinander, in Richtung Isokortex immer deutlicher aus. Zwar ist auch die erste Schicht sowohl in Iso- und Allokortex vorhanden, ändert seine Charakteristika allerdings kaum. Die dritte Schicht konnte in den anderen Arealen ebenfalls bis in die Nachbarareale verfolgt werden, veränderte sich aber deutlich stärker als die Schicht 2. Die Schichten 4 und 5 der Übergangsbereiche verändern sich dagegen so stark, dass in den benachbarten Arealen keine homologen Schichten zu finden sind.

Als Regio retrobulbaris beschreibt Stephan jene Region, die sich kaudal unmittelbar an den Bulbus olfactorius anschließt. Sie bildet damit die Verschmelzungsstelle des Bulbus mit den Hemisphären. Diese topographische Einordnung konnte in dieser Arbeit nachvollzogen werden. Stephan spricht sich dafür aus, dieses Gebiet zum Kortex zu zählen und nicht wie von einigen Autoren gefordert, den Begriff „*anterior olfactory nucleus*“ zu verwenden. Er führt hierzu zwei Argumente an: zum einen den eindeutigen Rindencharakter homologer Felder in Primaten, zum anderen die uneindeutigen Grenzen der Regio retrobulbaris zur Regio praepiriformis, welche zweifelsfrei kortikal sei. Stephan räumt jedoch ein, dass dieses Gebiet beim Menschen sehr stark zurückgebildet sei. Es verliere so teilweise seinen Zusammenhang sowie seine allokortikalen Charakteristika. Der allokortikale Grundaufbau aus Stratum moleculare, Stratum densocellulare und Stratum multiforme sei dennoch nachzuvollziehen.

Stephan gliedert die Area retrobulbaris in Subareale, deren Kriterien aus Untersuchungen verschiedenster Arten stammen. Hierdurch seien nicht mehr alle an Makrosmatikern beobachteten Merkmale und Subareale beim Menschen in dieser Form wieder zu erkennen. Die verbleibenden Gebiete seien jedoch mit den Gebieten der Makrosmatiker homologisierbar, weswegen Stephan weiterhin an dieser Einteilung festhält. Er unterscheidet einen zweischichtigen von einem dreischichtigen Haupttypus. Dem zweischichtigen Haupttypus fehle die dritte multiforme Schicht. Er ließe sich in drei Subareale einteilen, einem rostralen, einem ventralen und einem caudalen Anteil. Der rostrale Anteil bestehe aus intrabulbär verlagerten Zellgruppen, die auch beim Menschen nachzuweisen seien. Diese konnten in dieser Arbeit nicht beobachtet werden. Der ventrale Anteil umgibt den Bulbus von medial und lateral, während dieser mit den Hemisphären verschmilzt. Seine Zellschicht ist sehr dick und die Zellen darin sind diffus verteilt. Die Lokalisation des ventralen Anteils entspricht somit der Area olfactoria centralis dieser Arbeit. Stephan beschreibt eine sehr dicke Zellschicht, die in dieser Arbeit in vier einzelne Schichten aufgeteilt werden konnte. Stephans pars caudalis befindet sich caudal von der Verbindung zwischen den Ependymresten des Riechhirnventrikels und dem Seitenventrikel in Richtung Tuberculum. Sie zeichne sich durch eine breite, in die Tiefe vordringende Schicht großer Zellen aus. Dieses Subareal entspricht der Area olfactoria medialis dieser Arbeit. Stephan beschreibt, dass sich nach der Verschmelzung der Area retrobulbaris ventralis mit den Hemisphären sich an beiden Seiten Zellverdichtungen bildeten, wodurch dreischichtige Übergangsregionen zum Isokortex entstünden. Diese umgeben die Area retrobulbaris ventralis von medial („*Area retrobulbaris dorsomedialis*“) und von lateral („*Area retrobulbaris lateralis*“). Im Gegensatz zu

den zweischichtigen Gebieten besitzen diese Gebiete ein Stratum multiforme, sie erreichten beim Menschen aber nicht die klare Schichtung wie bei den Makrosmatikern. In dieser Arbeit konnten die Übergangsregionen zwischen der Area olfactoria centralis zum Isokortex nachvollzogen werden, sowie ein Übergangsareal der Area olfactoria lateralis zum Isokortex. Auch hier konnte beobachtet werden, dass die Übergangsareale mehr Schichten als die allokortikalen Areale besitzen, die sie umgeben.

Daneben beobachtete Stephan noch einzelne diskontinuierliche Zellansammlungen kleiner tiefgefärbter Neurone, die in verschiedenen Gebieten und Schichten, vor allem aber in der Molekularschicht, auftauchten. Diese nennt er „*pars externa*“, in Anlehnung an andere Autoren, die die Area retrobulbaris als nichtkortikalen Nucleus olfactorius anterior ansehen. Er lässt die Frage bewusst offen, ob es sich bei der *pars externa* für ihn um eine autonome Schicht oder Unterschicht des Stratum moleculare oder densocellulare handelt und wählt dafür den neutralen Begriff der „*pars externa*“.

Stephan beschreibt einen dreischichtigen Aufbau der Regio retrobulbaris. Die erste Schicht, das Stratum moleculare sei recht breit und lasse sich in drei Untereinheiten aufteilen: einem Stratum superficiale, welches Fasern des Tractus olfactorius enthalte, einem Stratum supertangientiale, das recht breit, aber arm an Markfasern sei, und einem Stratum tangientiale, das sich durch kurze, schräg verlaufende, wellenförmige Fasern auszeichne. Die zweite Schicht, das Stratum densocellulare, bestehe aus kleinen und großen Pyramidenzellen. Hierauf folge die dritte Schicht, das Stratum multiforme, welches innerhalb der Regio retrobulbaris sehr variabel sei und nach dessen Ausprägung die Gliederung der Area in einzelne Subareale erfolge. Diese Schicht bestehe aus überwiegend radial verlaufenden Fasern und zerstreuten Neuronen, unterschiedlicher Gestalt und Dicke. In dieser Arbeit konnte ein drei- bis vierschichtiger Aufbau der Subareale, sowie ein bis zu fünfschichtiger Aufbau der Übergangsareale beobachtet werden. Das Stratum moleculare wurde nicht weiter eingeteilt, zeigt aber in den verschiedenen Subarealen der Regio retrobulbaris eine unterschiedliche Breite. In Stephans Arbeit folgen hierauf ein Stratum densocellulare und ein Stratum multiforme, welches nur in den Übergangsregionen deutlich erkennbar sei. Dass das Stratum multiforme bzw. Schicht 3 nur in einigen wenigen Subarealen auftaucht, konnte in dieser Arbeit nicht bestätigt werden. Vielmehr konnten in den Areae olfactoriae centralis et medialis vier Schichten und der Area olfactoria lateralis drei Schichten erkannt werden. Auch besteht die innere Schicht der Subareale nicht überwiegend aus radial verlaufenden Fasern, sondern aus Pyramidenzellen unterschiedlichster Größe.

Die Regio praepiriformis ist die Region, die sich kaudal an die Regio retrobulbaris anschließt und das Tuberculum von lateral umfasst. Auch hier stimmt die vom Autor beschriebene Lage mit der dieser Arbeit überein. Stephan beschreibt, dass die Regio praepiriformis anders als die Regio retrobulbaris allgemein klar als Rinde definiert werde. Sie habe sich über die

Rindenplatte entwickelt und nehme somit eine Sonderstellung innerhalb des Riechhirns ein. Stephan befürwortet eine klare Trennung des praepiriformen Kortex von den anderen Regionen des Palaeokortex. Er spricht sich jedoch dagegen aus, dieses Gebiet herauszunehmen, oder es als einziges richtiges Rindengebiet des Riechhirns anzuerkennen. Er begründet dies damit, dass es sich auch bei den anderen Gebieten um rindenartig gefaltete Oberflächenstrukturen handele und dass die Grenzen der Gebiete des Riechhirns nicht klar gezogen werden könnten. Stephan teilt die Area praepiriformis in zwei Gebiete ein: in die Area praepiriformis frontalis und die Area praepiriformis temporalis. Diese Gebiete unterscheiden sich zytoarchitektonisch. Ein drittes insulares Gebiet, wie in dieser Arbeit oder in der Arbeit von Von Economo und Koskinas (siehe 4.1.3) beschrieben wird, konnte Stephan nicht beobachten. Die Grenze zwischen den beiden von Stephan beschriebenen Arealen liegt am frontotemporalen Übergang. Genau wie es in dieser Arbeit der Fall ist. Zur Festlegung der genauen Position gibt Stephan an, sowohl Gehirne untersucht zu haben, an denen die Grenze an der Vorderkante der Verwachsungszone läge, als auch solche, an denen die Grenze weiter rostral zu finden gewesen sei. Genau wie in dieser Arbeit, beobachtet Stephan sowohl im temporalen als auch im frontalen Teilgebiet einen grundsätzlichen dreischichtigen Aufbau, aus Stratum moleculare, densocellulare und multiforme. Das Stratum moleculare sei breit und scharf zur darauffolgenden Schicht abgegrenzt. Außerdem strahle der Tractus olfactorius teilweise in dieses Gebiet ein. Das Stratum densocellulare sei schmal und dichtzellig und das Stratum multiforme sehr breit und zellarm. Auf das Stratum multiforme folgen Ausläufer der Capsula interna bzw. des Claustrums. Dieselbe enge Lagebeziehung dieser Strukturen konnten auch in dieser Arbeit beobachtet werden. Stephan beschreibt weiterhin einen andersartigen Aufbau des temporalen und frontalen Gebiets, so könne in der Area praepiriformis frontalis die multiforme Schicht in zwei Lagen unterteilt werden. Die oberflächliche Schicht sei dabei zellarm, während die tiefere Schicht zellreicher sei. In der Area praepiriformis temporalis sei die Trennung dagegen weniger deutlich und die gesamte dritte Schicht zellreich. In dieser Arbeit ist es jedoch die Area piriformis temporalis, in der mehr Schichten differenziert werden können. So besitzt diese fünf Schichten, wohingegen die Area piriformis frontalis dagegen nur drei Schichten aufweist. Auch nimmt, anders als bei Stephan, die Zelldichte der innersten Schicht in Richtung Claustrum ab. Stephan stellt fest, dass die bei Mikrosmatikern beginnende Auflockerung der Zellen bei gleichzeitiger Verbreiterung und Verwischung der klaren Grenzen beim Menschen weiter fortgeschritten ist. Durch diesen Prozess komme es in der Regio praepiriformis stellenweise zur Bildung von Zellinseln.

Stephan beschreibt die makroanatomische Lage des Tuberculum olfactorium als kaudal zur Area retrobulbaris gelegen, mit einer engen Beziehung zum Nucleus accumbens. Diese Beschreibung konnte in dieser Arbeit gut nachvollzogen werden. Aus Vergleichen mit Markrosmatikern und Primaten schließt Stephan, dass sich das menschliche Tuberculum im Laufe der Entwicklung zunehmend in die Tiefe verlagert habe, wo es durch dort zusammendrängende

Gefäße perforiert werde. Er stellt fest, dass das Tuberculum im Laufe der Entwicklung die typischen Charakteristika eines Kortex verloren habe, dennoch zählt er es aus phylogenetischen Gründen zum Kortex. Er unterscheidet drei Schichten, das Stratum moleculare, das Stratum densocellulare und das Stratum multiforme. Zur Beschreibung der Schichten zitiert er andere Autoren: Das Stratum moleculare bestehe aus dreieckigen und polygonalen Riesenzellen. Außerdem enthalte es Dendriten tiefer gelegener Pyramidenzellen, sowie Aufzweigungen autochtoner Neurone. Diese Schicht habe eine wechselnde Dicke und sei von Fasern des Tractus olfactorius lateralis durchzogen. Die zytoarchitektonischen Kriterien, die für das Stratum moleculare in der vorliegenden Arbeit erhoben werden konnten, unterschieden sich deutlich von denen Stephans. Hier besteht das Stratum moleculare aus sehr kleinen „Körnerzellen“, welche sich unmittelbar an der Kortexoberfläche befinden. Stephan beschreibt weiter, dass das Stratum densocellulare aus unregelmäßig verteilten Zellen, welche zur Inselbildung neigen, bestehe. Dabei seien die oberflächlich gelegenen Zellen sehr klein, während die tiefer gelegenen Körnerzellen größer und pyramidenförmiger seien. Die insellosen Gebiete bestünden aus einer dichtzelligen Schicht, welche der Schicht der piriformen Rinde ähnelt. Jedoch hätten die Zellen des Tuberculums eine unregelmäßigere Ausrichtung und seien deutlich kleiner als die der piriformen Rinde. Die multiforme Schicht bestehe aus mittelgroßen Pyramidenzellen, spindelförmigen Zellen und einem Typus großer efferenter Neurone, welche den von Cajal beschriebenen Riesenzellen entsprächen. Die Zellen lägen ungerichtet vor. Die zytoarchitektonischen Kriterien für die densocelluläre und multiforme Schicht konnten gut nachvollzogen werden. Stephan verzichtet auf eine Unterteilung des Tuberculums in Subareale, da es ihm nicht gelänge, die Kriterien so zu definieren, dass sie sich in verschiedenen Arten wiederfinden ließen. Er weist jedoch darauf hin, dass er eine Unterteilung für sinnvoll halte, da Untersuchungen von Faserverbindungen auf funktionelle Unterschiede innerhalb des Tuberculums hindeuten. Es sei bisher jedoch nicht gelungen, diese Unterschiede auch morphologisch darzustellen.

4.1.3 Vergleich mit von Economo und Koskinas (1925)

Von Economo und Koskinas (1925) beschreiben in ihrer Arbeit den gesamten Kortex des Großhirns. Sie gehen dabei ausführlich auf Merkmale und Schichtaufbau der Areale ein. Den größten Teil ihrer Arbeit widmen sich von Economo und Koskinas den isokortikalen Gebieten, für deren Beschreibung sie ein aus sechs Schichten (I bis VI) bestehendes Schema heranziehen. Dieses Schema verwenden sie auch zur Beschreibung der allokortikalen Gebiete, mit dem Verweis, dass in diesem Fall nicht jede einzelne Schicht voll ausgebildet sei. Die Autoren weisen jedoch darauf hin, dass dieses Vorgehen an seine Grenzen stößt, da Allo- und Isokortex teilweise eine so unterschiedliche Morphologie aufweisen, dass ihre Schichten nicht homologisiert werden können.

Von Economo und Koskinas beschreiben die Area retrobulbaris, welche sie als Trigonum olfactorium bezeichnen, als die Stelle, an der der Traktus olfactorius (durch eine kleine Eminenz des Rindengraus markiert) seine Markfasern in die Hirnsubstanz senke. Diese Lage entspricht somit der Lage der Regio retrobulbaris dieser Arbeit. Von Economo und Koskinas unterteilen diese Region in zwei Areale: zum einen in die Area geniculata (F_m), welche der Area olfactoria medialis dieser Arbeit entspricht, und die Area geniculata trigoni (F_{mt}), welche den Areae olfactoriae centralis et lateralis entspricht. Die Autoren beschreiben eine starke Ähnlichkeit der beiden Gebiete in ihrem Aufbau. Verfolge man den Aufbau der an die Area geniculata grenzenden Area parolfactoria tertia, so könne man beobachten, wie die (Unter-) Schicht Vb immer größer werde und sich mit der Schicht VI vermische. An dieser Stelle beginne der Allokortex und somit die Area geniculata. Sobald die Schichten V und VI miteinander verschmelzen, gingen die Schichten II, III und IV verloren, so dass dieses Areal im Prinzip nur noch aus Schicht Vb und VI bestehe. Die Autoren beschreiben weiterhin, dass die Area geniculata nicht durchgehend denselben Aufbau aufweise. Am Rand könne man beobachten, wie die tiefere Zelllage in die obere hineindränge, so dass „*das Rindeneinde wie ein Konglomerat aus Zellen*“ (von Economo, C. F. & Koskinas, G. N. 1925. Die Cytoarchitektonik der Hirnrinde des Erwachsenen Menschen, J. Springer, S. 411) aussähe. In dieser Arbeit konnten wir in der Area olfactoria medialis vier Schichten erkennen. Versucht man eine Homologie dieser Schichten mit denen des sechsschichtigen Isokortex zu erkennen, erscheinen die Ausführungen von von Economo und Koskinas durchaus plausibel. So sind Schichten die mit einer Zellkonfiguration, wie wir sie in Schicht I bis III des Isokortex finden, in der Area olfactoria medialis nicht zu erkennen. Vergleicht man die Schichten 2 bis 4 dieser Arbeit mit denen des Isokortex, so wären sie am ehesten mit den Schichten V und VI homologisierbar. Jedoch besteht die Area olfactoria medialis in dieser Arbeit nicht nur aus einer einzelnen Zellschicht (Vermischung von Vb und VI). Stattdessen konnten an dieser Stelle drei Schichten (2 bis 4) erkannt werden.

Die Area geniculata trigoni entspricht den Areae olfactoriae centralis et lateralis. Ebenso wie in der Area geniculata verschwinden hier die Schichten II, III und IV. Auch in dieser Arbeit finden sich keine Schichten innerhalb der Areae olfactoriae centralis et lateralis, die mit den Schichten II bis IV des Isokortex homologisierbar wären. Von Economo und Koskinas beschreiben weiterhin, dass eine scharfe Grenze zwischen den Schichten V und VI nicht mehr auszumachen sei und dass die Schichten zusammen empor in Richtung Schicht I aufsteigen, dabei allerdings weiterhin von dieser getrennt bleiben. Ein Emporsteigen der innersten Schicht, der Area olfactoria centralis in Richtung Oberfläche, konnte in dieser Arbeit kurz vor der Aufteilung in die Areae olfactoriae medialis et lateralis beobachtet werden. Dieses Verhalten ergibt Sinn, wenn man den Verlauf der Regio retrobulbaris betrachtet: die innerste Schicht stülpt sich an der Gabelung nach innen, so dass an dieser Stelle die Aufteilung der Area olfactoria centralis in die Areae olfactoriae medialis et lateralis beginnt. Beide Gebiete weisen nach der Gabelung jene

Schicht (bzw. deren Abkömmling) als innerste Schicht auf, die zuvor auch in der Area olfactoria centralis die innerste Schicht darstellte.

Die Area piriformis teilen von Economo und Koskinas in drei Subareale, welche sie in drei unterschiedlichen Kapiteln abhandeln. So wird jedes Teilgebiet zusammen mit seinen Nachbararealen der entsprechenden Lobi beschrieben.

Wie alle Areale des Großhirns beschreiben von Economo und Koskinas die Area piriformis insulae ebenfalls mittels ihres sechsschichtigen Konzeptes, gestehen aber ein, dass Schicht III und IV zellarm, wenn nicht sogar zellos seien, so dass diese Schichten im Prinzip wegfielen. Die „Molekularschicht“ (I) beschreiben sie als sehr breit, die „äußere Körnerschicht“ (II) als unregelmäßig und aus kleinen Zellhäufchen bestehend. Schicht V (die „ganglionäre Schicht“) bestehe aus vereinzelt Pyramidenzellen, die ordnungslos im Gewebe verstreut seien. Die Schichten V und VI verschmälerten sich, bis sie sich schließlich mit der großzelligen Masse der Substantia perforata vereinigten. Eine breite Molekularschicht konnte in dieser Arbeit ebenfalls nachvollzogen werden, genau wie eine zweite Schicht, die aus unregelmäßig verteilten kleinen Pyramidenzellen besteht. Danach folgt in dieser Arbeit eine Schicht unregelmäßig verteilter Pyramidenzellen, welche in etwa auf die ganglionäre Schicht von Economo und Koskinas zutrifft. Im rostralen Anteil der Area piriformis insulae konnten in dieser Arbeit dicht gelagerte Pyramidenzellen beobachtet werden. Diese Zellen könnten den Überresten der von von Economo und Koskinas beschriebenen Schichten V und VI entsprechen.

Von Economo und Koskinas beschreiben die Area piriformis frontalis als hinteren Rindensaum der orbitalen Hirnfläche. Sie ende nach hinten an den Markstrahlen des Nervus olfactorius in der Substantia perforata und werde vorne von der seichten Furchung, welche den Gyrus transversus insulae vom Gyrus olfactorius trenne, begrenzt. Medialwärts reiche das Gebiet bis an das Trigonum olfactorium. Außerdem gehe die Area piriformis frontalis in die Area piriformis insulae über, so dass beide Areae hinsichtlich ihrer Zytoarchitektur nur geringe Unterschiede aufweisen. Die Lage der Area piriformis insulae konnte in dieser Arbeit nachvollzogen werden. Nach von Economo und Koskinas sei die Molekularschicht (I) der Area piriformis frontalis sehr breit, was nicht zuletzt durch die Auflagerung tangentialer Markfaserzüge des Tractus olfactorius bedingt sei. Der restliche Anteil der Schicht bestehe aus Gliazellen und Gefäßwandkernen. Auch in dieser Arbeit konnte eine breite erste Schicht beobachtet werden. Diese zeichnet sich allerdings dadurch aus, dass sie nicht nur Gliazellen, sondern auch aus Pyramiden- und „Körnerzellen“ enthalte. Die von von Economo und Koskinas beschriebene darauffolgende Schicht, die äußere Körnerschicht, sei diskontinuierlich und bestehe nicht aus den sonst für diese Schicht typischen Körner- und kleinen Pyramidenzellen, sondern aus großen, polymorph gebauten Zellen. Diese Zellen seien in größeren und kleineren Gruppen anzutreffen. Die großen Pyramidenzellen konnten auch in dieser Arbeit beobachtet werden. Allerdings sind

diese weniger in Gruppen angeordnet, vielmehr bilden sie zunächst ein dunkles Band dicht gelagerter Zellen, das zunehmend an Dichte abnimmt, bis kaum noch Zellen vorhanden sind und ein heller Streifen entsteht, der die Grenze zur darauffolgenden Schicht bildet. Die Pyramidenzellschicht (III) nach von Economo und Koskinas ist eine zellarme Schicht, in welcher unregelmäßig verteilte Pyramidenzellen zu finden seien. Diese Schicht könnte dem zuvor erwähnten zellarmen hellen Streifen dieser Arbeit entsprechen. Laut von Economo und Koskinas fehle die Schicht IV in der Area piriformis frontalis, so dass auf die Schicht III direkt Schicht V, die ganglionäre Zellschicht, folge. Diese Schicht sei durch typische Stabzellen charakterisiert und ende dort, wo die Markbündel des Nervus olfactorius in die Tiefe ziehen. Die innerste Schicht, die Spindelzellschicht (VI) sei zell dicht, der Übergang ins Mark ist jedoch unscharf begrenzt und auch die Grenze zum Claustrum sei nicht eindeutig. In dieser Arbeit weist die Area piriformis frontalis lediglich drei Schichten auf, so dass die Schichten V und VI nicht mehr nachvollzogen werden konnten. Hier folgt auf den hellen Streifen der zweiten Schicht unmittelbar Schicht 3, welche aus locker verteilten Pyramidenzellen besteht.

Laut von Economo und von Koskinas handele es sich bei Area piriformis temporalis um eine weniger vollkommene Struktur als die anderen beiden piriformen Subareale. Die Schicht I sei sehr breit. Auf diese Schicht folge eine ziemlich strukturlose Anhäufung von größeren Zellen, deren obere Partie meist aus dunkel tingierten Pyramidenzellen bestünde. Die Begrenzung zum Mark bzw. zum Claustrum sei unscharf. In dieser Arbeit konnte in der Area piriformis temporalis ein ähnlicher Aufbau wie in der Area piriformis frontalis beobachtet werden. Die Area piriformis besitzt allerdings einen fünfschichtigen Aufbau. Die erste Schicht ist recht schmal und die darauffolgende Schicht ist, genau wie bei von Economo und Koskinas sehr zellreich. Es folgen drei weitere Schichten. In der vierten Schicht befindet sich eine sehr dichtzellige Zone, die als markantes Zellband in Erscheinung tritt, welche in der Arbeit von Economos und Koskinas allerdings keine Erwähnung findet. In Richtung Claustrum nimmt die Zelldichte ab, so dass genau wie bei von Economo und Koskinas eine unscharfe Grenze beobachtet werden konnte.

Das Tuberculum olfactorium bezeichnen von Economo und Koskinas als Substantia perforata bzw. Substantia perforata lateralis. Sie beschreiben seinen Aufbau als zwar nicht als über seine gesamte Ausdehnung hinweg gleichartig (am Inselpol sei er zellärmer), dennoch können sie einen grundsätzlichen Aufbau aus einer Molekularschicht und einer darunterliegenden Zellschicht erkennen. Die Molekularschicht beschrieben sie als auffallend kernreich. Die darunterliegende Schicht bestehe aus ganglionären Ansammlungen, kleinen Zellen an der Oberfläche und größeren Zellen in der Tiefe. Diese Schicht sei außerdem von zahlreichen Markfasern durchzogen. Die tiefer gelegenen Zellen setzten sich kontinuierlich ins Mark fort und bildeten lockere Zusammenhänge mit dem Grau der Stammganglien und des Claustrums.

Die von von Economo und Koskinas beschriebenen zytoarchitektonischen Kriterien konnten in dieser Arbeit nachvollzogen werden. Die Beschreibung der Molekularschicht entspricht der Beschreibung der ersten Schicht dieser Arbeit. Die darauffolgende Schicht wurde in dieser Arbeit jedoch in zwei Schichten geteilt: Schicht 2 aus kleinen inhomogen verteilten Pyramidenzellen, sowie einer Schicht 3 aus mittelgroßen Pyramidenzellen sowie den Calleja-Inseln. Dies stimmt jedoch mit der Beobachtung von Economos und Koskinas überein, dass sich an der Oberfläche kleinere und in der Tiefe der Zellschicht größere Zellen befänden. Insofern stimmen die zytoarchitektonischen Charakteristika, welche von Economo und Koskinas beschreiben, mit denen dieser Arbeit überein.

Die oberflächlichen Zelllagen bilden für von Economo und Koskinas den Rindenrest des bei Makrosmatikern vorhandenen allogenetisch gebauten Lobus parolfactorius. Die tiefen Zelllagen zählen dagegen zu den Ganglienmassen, so dass das Tuberculum entwicklungsgeschichtlich und architektonisch eine Mittelstellung zwischen der Rinde und den großen Hemisphärenanglien einnehme.

4.1.4 Weitere Hirnkarten

Der olfaktorische Kortex wurde in weiteren klassischen Hirnkarten beschrieben und so findet er auch in den Karten Brodmanns und Vogts Erwähnung. In diesen werden die Gebiete allerdings zwar benannt und eingeordnet, eine genau zytoarchitektonische Analyse fehlt jedoch.

Brodmann (Brodmann, 1909) unterscheidet in seiner Arbeit das Tuberculum olfactorium (Tol) und die Area praepyriiformis (Feld 51). Auf die genaue Morphologie der Gebiete geht er nicht ein und schreibt hierzu, dass es beim Menschen noch einer genaueren histologischen Untersuchung bedürfe. Er ordnet das Tuberculum dem Cortex primitivus zu, einem Rindentypus, der sich dadurch auszeichne, dass sich keine zelluläre Schichtung nachweisen ließe. Die Area praepyriiformis ordnet er dem Cortex striatus zu, dieser enthalte mehrere deutlich ausgebildete Schichten.

Vogt und Vogt (Vogt, 1956) nennen das Gebiet, welches sich unmittelbar dem Tractus olfactorius anschließt, Tuber olfactorium. Dieses teile sich in eine Radix olfactoria lateralis und eine Radix olfactoria medialis, welche sich wiederum als Gyrus olfactorius medialis und lateralis fortsetzten. Das Tuberculum stelle den oromedialen Anteil der Substantia perforata anterior dar. Vogt und Vogt ordnen die Gebiete des olfaktorischen Kortex dem Allokokortex zu.

Crosby und Humphrey beschreiben in ihrer Arbeit (Crosby and Humphrey, 1941) die Regio retrobulbaris und das Tuberculum. Ähnlich wie Stephan können sie schon im Bulbus olfactorius einzelne rudimentäre Zellgruppen der Regio retrobulbaris erkennen. Nachdem der Tractus olfactorius in die Hemisphäre eintritt, unterscheiden sie einen ventralen und einen

dorsalen Anteil. Der ventrale Anteil bestehe nur aus diffus verteilten Zellen. Der dorsale Anteil trenne sich weiterhin in einen medialen und einen lateralen Anteil, welche beide mit dem Neokortex verschmelzen. An der ventralen Grenze der pars lateralis zum Kortex seien einzelne Zellgruppen zu finden, die bis zum Übergang der piriformen Rinde reichten.

Besondere Aufmerksamkeit wurde dem Tuberculum und seiner Grenze zum Striatum zuteil, welche unter Anderem in den Arbeiten von Crosby und Humphrey (Crosby and Humphrey, 1941), Lauer und Heimsen (Lauer and Heimsen, 1996), sowie Brockhaus (Brockhaus, 1942), und Sanides (Sanides, 1957) diskutiert wurden.

Crosby und Humphrey unbescheiden, ähnlich wie Rose, einen rostralen, von einem mittleren und einem kaudalen Anteil des Tuberculums. Sie beschreiben dabei, dass das Tuberculum zunächst der Kurve des Nucleus accumbens in Richtung Ventrikel folge. Dabei sei das Tuberculum teilweise durch Faserbündel vom Nucleus accumbens getrennt. An anderen Stellen existiere aber auch ein fließender Übergang ins Striatum. Das Tuberculum breite sich in Richtung lateral aus und käme dabei in Kontakt mit der Pars lateralis des Nucleus olfactorius anterior, welche der Olf dieser Arbeit entspricht.

Crosby und Humphrey beschreiben einen dreischichtigen Aufbau des Tuberculums, der allerdings nur im mittleren Anteil vollständig nachzuvollziehen sei. Rostral und kaudal habe sich das Tuberculum bereits soweit zurückgebildet, dass keine Schichtung mehr nachvollzogen werden könne. Die Autoren beschreiben eine kortexnahe plexiforme Schicht aus Pyramidenzellen und kleinen Zellen, eine pyramidale Schicht sowie eine polymorphe Schicht, welche charakteristische große Neurone und gelegentlich kleine Inseln mit Körnerzellen (sogenannte Calleja-Inseln) enthalte. Auch in dieser Arbeit konnten, allerdings nur im posterioren Anteil, drei Schichten beobachtet werden. Diese ähneln in ihrer Morphologie sehr stark denen Cosbys und Humphreys: Schicht 1 besteht in dieser Arbeit aus kleinen Körnerzellen. Crosby und Humphrey konnten dagegen zwei Zelltypen, Pyramidenzellen und kleine Zellen, erkennen. Die darauffolgende Schicht dieser Arbeit besteht aus einer inhomogenen Zellmasse kleiner Pyramiden- und Körnerzellen und auch Crosby und Humphrey erkennen eine Schicht mit Pyramidenzellen. In der dritten Schicht beobachteten Crosby und Humphrey charakteristische große Neurone, sowie Calleja Inseln, welche auch in dieser Arbeit beobachtet werden konnten.

Brockhaus (Brockhaus, 1942) schreibt, dass eine den Makrosmatikern homologe Rindenschicht des Tuberculums beim Menschen gar nicht mehr oder nur noch in ganz spärlicher, rudimentärer Form existiere. Hieraus schlussfolgert er, dass das Tuberculum nicht mehr funktionsfähig sei. Während bei den Makrosmatikern ein mediales Feld von einem lateralen Feld unterschieden werden könne, seien beim Menschen nur rudimentäre Reste vorhanden. Es handle sich bei diesen Feldern um ein nicht ganz kontinuierliches, unregelmäßiges breites Band dicht liegender kleiner Körner. Sie seien etwas größer als Gliazellen und als die Körner der eigentlichen

Calleja'schen Inseln. Unter ihnen fänden sich vereinzelt etwas größere Formen mit kleinen Fortsätzen. Brockhaus beschreibt das laterale Tuberculum als zweischichtig. Es bestehe aus einer Zonalschicht (I), welche sich deutlich von der darauffolgenden Schicht C abgrenze. Die Schicht C wiederum bestünde aus deutlichen kleineren Neuronen als das Striatum. Auf diese Schicht folge eine zellarme Zone und auf diese zellarme Zone wiederum das Striatum. Das mediale Tuberculum bestehe ebenfalls aus zwei Schichten, einer Zonalschicht (I) und einer Schicht C. Die Körner der Schicht C seien dabei im Allgemeinen allerdings etwas größer und lockerer gelagert. Auch diese Schicht sei durch einen neuronfreien Raum vom Striatum getrennt. Brockhaus geht nicht genauer auf die Kriterien für die Zonalschicht ein, beschreibt die Zellschicht C aber als aus deutlich kleineren Neuronen bestehend als das Striatum. Dies konnte hier bestätigt werden.

Brockhaus beschreibt weiterhin ein Gebiet, welches er als „*insulae olfactoriae striatales*“ bezeichnet. Diese Bezeichnung umfasse die eigentlichen kleinzelligen Calleja'schen Inseln, sowie die rudimentären Überreste des medialen großzelligen Anteils des Nucleus accumbens. Diese Gebiete seien beim Menschen, im Gegensatz zum Makrosomatiker, so innig miteinander verschmolzen, dass sie einen zusammenhängenden Komplex bildeten, auch wenn sie vermutlich unterschiedlicher Herkunft seien. Sie lägen medial, ventromedial, ventral und ventrolateral vom Fundus striati und bildeten nach ventromedial einen konvexen Bogen, der sich vom unteren Ventrikelwinkel schräg nach lateroventral und kaudal bis zum Tuberculum und in diesem weiter ein Stück oralwärts ziehe. Brockhaus schreibt, dass die von ihm als „*insulae olfactoriae striatales*“ beschriebenen Zellformationen jeweils Zellen des gleichen Typs enthielten. Vergleiche man jedoch die einzelnen Zellinseln miteinander, so wiesen die Inseln Zellen unterschiedlicher Differenzierungshöhen auf.

Auch Lauer und Heinsen (Lauer and Heinsen, 1996) unterscheiden in ihrer Arbeit sogenannte „*insulae terminales*“ vom Tuberculum. Das Tuberculum bestehe aus einem medialen und einem lateralen Anteil, wobei der mediale Anteil im Menschen nicht mehr nachvollziehbar („*absent*“) sei. Der laterale Anteil dagegen bestehe noch in einer sehr rudimentären Form. Die Autoren unterscheiden „*insulae olfactoriae mediales*“ von den „*insulae olfactoriae laterales*“.

Sie konnten lediglich in den „*insulae olfactoriae lateralis*“ pyramidenförmige Zellen erkennen, während die „*insulae olfactoriae mediales*“ ihren Beobachtungen nach ausschließlich aus Granularzellen bestünden. Aus diesem Grund ordneten sie die lateralen Inseln dem Tuberculum zu, die medialen Inseln jedoch nicht.

Auch Friedrich Sanides (Sanides, 1957) befasst sich in seiner Arbeit mit den Inseln terminales und beschreibt Morphologie und Herkunft verschiedener Inselgruppen, darunter auch die Calleja-Inseln des Ncl. accumbens. Diese Inselgruppen fielen durch die Gleichartigkeit des Zellaufbaus der einzelnen Inseln auf. Auch Inselgruppen aus besonders kleinen Elementen konnte Sanides beobachten.

Über die genaue Zytoarchitektur sowie die Grenzen des Tuberculums herrscht bislang noch Uneinigkeit. Unbestritten ist jedoch die enge topographische Beziehung des Tuberculums zum Striatum: Rose, sowie Crosby und Humphrey sprechen hier sogar von einem fließenden Übergang des Tuberculums in das Striatum.

Daneben müssen auch die das Tuberculum umgebenden Strukturen genauer betrachtet werden. So konnten die Zellinseln, welche von sowohl von Brockhaus und Sanides als auch von Lauer und Heinsen untersucht wurden, bislang nicht eindeutig klassifiziert werden. Eine systematische Analyse und Kartierung des Tuberculums, zusammen mit den Strukturen des Striatums ist demnach unumgänglich.

4.1.5 Vergleich mit anderen Spezies

Die Namensgebung der Areale des olfaktorischen Kortex beruht vielfach auf Homologien zu anderen Spezies, insbesondere Makrosmatikern, deren Riechhirn weniger rudimentär angelegt ist als das des Menschen. Aus diesen Vergleichen versucht man Rückschlüsse auf den Zusammenhang der Areale zu ziehen. So erfuhr vor allem die Regio retrobulbaris beim Menschen infolge der starken Ausbildung des Frontallappens eine starke Ausdehnung (Rose, 1927). Hierdurch sind möglicherweise Charakteristika und Zusammenhänge verloren gegangen, die in anderen Spezies noch nachvollzogen werden können. Ein weiterer interessanter Aspekt ist die absolute und relative Größe des olfaktorischen Kortex. So konnte beobachtet werden, dass der olfaktorischen Kortex beim makrosomatischen Igel etwa zwei Drittel der Gehirnoberfläche ausmacht (Brodmann, 1909), während die einzelnen Areale beim Vogel sehr stark zurückgebildet sind und teilweise komplett fehlen (Rose, 1927). Die Tatsache, dass bei einem zurückgebildeten olfaktorischen Kortex auch der Bulbus nur noch rudimentär vorhanden und möglicherweise funktionslos ist, unterstützt die Hypothese der engen Verknüpfung von olfaktorischem Kortex und Bulbus.

Die Größe des olfaktorischen Kortex hängt stark vom Ausbildungsgrad des olfaktorischen Systems ab, dies betrifft die Regio retrobulbaris stärker als alle anderen Gebiete und stärker als den Bulbus olfactorius (Stephan 1975). An Vögeln und niederen Säugern konnte beobachtet werden, dass sich die Area retrobulbaris fast vollständig im Bulbus befindet, während bei Schlangen und Eidechsen sich nur der vordere Teil im Bulbus befindet und der hintere langgezogen auf dem Kortex erscheint (Rose 1927). Bei Primaten ist die Regio retrobulbaris nur sehr gering entwickelt (Stephan 1975), durch die gleichzeitig starke Entwicklung des Frontallappens wird diese Region langgestreckt (Rose 1927). Rose konnte in dieser Region beim Mantelpavian noch zwei Schichten ausmachen, während sie beispielsweise beim Tümmeler nicht mehr mit Sicherheit nachvollzogen werden konnte (Stephan 1975).

Die Regio piriformis lässt sich bei Makrosmatikern in mehrere Untereinheiten aufteilen. So kommen laut Rose (1927) Hunde beispielsweise auf fünf Unterfelder (Prpy 1,2,3,4 α und 4 β) und Insektivoren auf 4 Unterfelder (Prpy 1-4). Rose konnte außerdem beobachten, dass die Größe der Regio präpyriformis proportional zur Größe des Bulbus olfactorius ist. Auch Stephan und Brodmann konnten bei Makrosmatikern eine gut entwickelte Regio piriformis entdecken. Stephan konnte ebenfalls Unterfelder ausmachen. Bei Mikrosmatikern beobachtete Stephan dagegen eine schwach ausgebildete Regio piriformis. So konnte er beim Mantelpavian und beim Schimpansen, ähnlich wie beim Menschen, drei Unterfelder ausmachen, welche eine ähnliche Zytoarchitektonik und Lagebeschreibung wie beim Menschen aufweisen. Bei Tieren mit einem geringen Riechvermögen wie beispielsweise dem Schnabeltier ist die Regio piriformis laut Rose nur auf eine absolut und relativ kleine Fläche ausgedehnt. Bei Singvögeln und Papageien konnte er überhaupt keine Regio piriformis finden und auch der Bulbus olfactorius war in diesen Spezies nur sehr rudimentär und möglicherweise funktionslos. Auch Stephan beschreibt, dass die Regio piriformis in diesen Spezies derart klein sei, dass eine Homologisierung Probleme bereite.

Genau wie die anderen Gebiete des olfaktorischen Kortex sei das Tuberculum bei den Makrosmatikern gut entwickelt. Stephan konnte bei dem Meerschweinchen und beim Igel drei Unterfelder ausmachen und auch Brodmann teilte das Tuberculum des Igels in drei Anteile (Nucleus anterior, medius und posterior). Beim Primaten konnte Stephan zwei Unterfelder unterscheiden, während Rose wie beim Menschen drei Unterfelder erkannte. Und ähnlich wie bei den anderen Arealen des olfaktorischen Kortex ist auch das Tuberculum beim Schnabeltier und bei Vögeln nicht auszumachen (Rose).

4.1.6 Sonderstellung des Tuberculum olfactorium

Im Hinblick auf seine Lage und Zytoarchitektur, stellt das Tuberculum im Vergleich zu den anderen olfaktorischen Arealen einen Sonderfall dar. Es weist keine durchgehend erkennbare Schichtung auf und besitzt in Teilen keinen Kontakt zur Kortexoberfläche. Diese Eigenschaften lassen Zweifel am Rindencharakter des Tuberculums aufkommen. Die Tatsache, dass in großen Teilen ein fließender Übergang zwischen Tuberculum und Striatum besteht, unterstützt zusätzlich die Theorie, dass es sich beim Tuberculum vielmehr um einen Teil des basalen Vorderhirns, als um ein kortikales Areal handelt. In der Literatur wurde die Zuordnung des Tuberculums bereits kontrovers diskutiert. So erkennt Stephan ebenfalls, dass das Tuberculum im Laufe der Entwicklung typische Charakteristika eines Kortex verloren habe, er ordnet es aber dennoch aus philogenetischen Gründen zum Kortex. Von Economo und Koskinas sehen in dem Tuberculum entwicklungsgeschichtlich und architektonisch eine Mittelstellung zwischen Rinde und großen Hemisphärenganglien. Brodmann dagegen betrachtet das Tuberculum als Kortex und ordnet es dem Cortex primitivus zu, einem Rindentypus ohne zelluläre Schichtung. Andere Arbeiten, wie

die von Millhouse und Heimer (Millhouse and Heimer, 1984) betonen die zytoarchitektonischen Ähnlichkeiten des Tuberculum und der Strukturen des ventralen Vorderhirns, weshalb sie sich dafür aussprechen, das Tuberculum dem Striatum zuzuordnen.

Um der Tatsache gerecht zu werden, dass das Tuberculum Teil des olfaktorischen Systems ist, wurde seine Zytoarchitektur in dieser Arbeit beschrieben. Bei der Untersuchung zeigte sich, dass das Tuberculum andere Eigenschaften als die anderen olfaktorischen Areale aufweist und in seiner Zytoarchitektur tatsächlich eher den Strukturen des basalen Vorderhirns ähnelt. Vor allem die Tatsache, dass das Tuberculum fließende Übergänge zum Striatum aufweist, macht eine systematische Analyse des basalen Vorderhirns für eine Kartierung des Tuberculum unumgänglich. Erst dann können eindeutige Grenzen bestimmt und Wahrscheinlichkeitskarten unter den Kriterien eines Kerngebiets, für das Tuberculum berechnet werden.

4.2 Wahrscheinlichkeitskarten und interindividuelle Variabilität

Zur Berechnung und Darstellung der Wahrscheinlichkeitskarten wurden die Areale und Subareale zusammengefasst, so dass schließlich die zwei kortikalen Regionen Regio retrobulbaris und Regio piriformis untersucht wurden. Die Konzentration auf die Regionen ergibt insofern Sinn, als das durch Prozessierungprozesse wie der Normalisierung auf den MNI-Referenzraum oder durch *Smoothing* eine Unschärfe entstehen kann, die bei sehr kleinen Arealen stark ins Gewicht fallen kann.

Die Regio retrobulbaris und Regio piriformis erreichen sehr hohe maximale Wahrscheinlichkeiten (Regio retrobulbaris: links 90%, rechts 86%) (Regio piriformis; links 96%, rechts: 99%). In diesen Bereichen sind die Areale sehr stabil und in den Wahrscheinlichkeitskarten zeigt sich ein breites Zentrum mit hohen Wahrscheinlichkeiten. Gleichzeitig weisen diese Regionen aber auch einen breiten Randbereich mit geringen Wahrscheinlichkeiten und einer hohen Überlappungswahrscheinlichkeit mit anderen Arealen auf. In diesen Bereichen zeigen die Regionen eine hohe interindividuelle Variabilität. Die Tatsache, dass es sich trotz der Zusammenfassungen immer noch um sehr kleine Areale handelt, dürfte dazu beitragen, dass die interindividuellen Abweichungen in diesem Bereich sehr hoch sind.

4.3 Volumetrische Analyse

Die volumetrische Analyse, in der die durchschnittlichen Volumina und Standardabweichungen berechnet werden, wurde für alle zwölf kortikalen Areale und Subareale des olfaktorischen Kortex durchgeführt (s. Abschnitt 3.6). Bei Betrachtung der Standardabweichungen fällt auf, dass sie umso größer sind, je kleiner die Gebiete sind, so dass die Übergangsbereiche auf besonders hohe Werte kommen. Areale wie die Area piriformis frontalis weisen dagegen nur eine geringe

Standardabweichung auf. Gründe hierfür können sein, dass kleine Abweichungen in kleinen Gebieten mathematisch stärker ins Gewicht fallen und auch der Umstand, dass dies vor allem die Übergangsbereiche betrifft, dürfte hier eine Rolle spielen.

Beim Vergleich der Volumina von linker und rechter Hemisphäre, so wie beim Vergleich weiblicher und männlicher Gehirne konnten keine signifikanten Unterschiede beobachtet werden. Als Erklärung für dieses Ergebnis kann die Hypothese herhalten, dass es sich bei dem olfaktorischen Kortex um ein rudimentäres Gebiet handelt. So ist es funktionell und phylogenetisch plausibel, dass sowohl bezogen auf die Hemisphären als auch das Geschlecht keine Größenunterschiede messbar sind.

4.4 Funktionelle Einordnung

4.4.1 Das olfaktorische System

Die Geruchswahrnehmung ist ein komplexes Zusammenspiel, bei der die Informationsverarbeitung schon im Epithel beginnt und auf ihrem Weg ins zentrale Nervensystem kontinuierlich moduliert wird (Mainland and Sobel, 2006). Das olfaktorische System konnte jedoch noch nicht vollständig entschlüsselt werden. So bleibt weiterhin unklar, warum die Geruchsinformationen in Riechepithel und Bulbus chemotaktisch organisiert werden, diese Anordnung aber auf Höhe des Kortex verlieren (Boyd et al., 2015). Auch die Frage nach der Hierarchie der Areale und der Definition des „*primären olfaktorischen Kortex*“ konnte noch nicht abschließend beantwortet werden.

Atemluft gelangt in die Nasenhöhle und somit zum Riechepithel der Regio olfactoria, welche sich im oberen Anteil der Concha nasalis superior befindet. Das Riechepithel besteht aus drei Zelltypen: den Riechzellen, den Stützzellen sowie aus den Basalzellen. Hierbei sind die Riechzellen die eigentlichen Sinneszellen. Diese sind mit Zilien ausgestattet, an welchen sich wiederum Rezeptoren befinden. Bei diesen Rezeptoren handelt es sich um G-Proteingekoppelte Rezeptoren an denen Geruchsmoleküle binden können (Buck and Axel, 1991). Die Rezeptoren lassen sich weiterhin in Subtypen kategorisieren. Dabei wird jeder Subtyp von einer Reihe bestimmter Monomoleküle aktiviert und jedes Monomolekül wiederum kann an eine Reihe bestimmter Rezeptorsubtypen binden (Breer, 2003). Die Bindung eines Moleküls kann dabei inhibitorisch oder exzitatorisch wirken und somit eine Signalkaskade in Gang setzen (Reisert and Restrepo, 2009). Das Riechepithel lässt sich in vier Bereiche unterteilen, in denen vorrangig derselbe Rezeptortyp aufzufinden ist (Buck, 1996), so dass das Riechepithel, ähnlich wie die Zunge, eine Chemotopie aufweist. Die verschiedenen Moleküle durchqueren die Schleimhaut aufgrund ihrer Struktur in unterschiedlichen Geschwindigkeiten und auch die Stärke des Luftstroms mit dem sie in die Nasenhöhle gelangen, beeinflusst die Aufnahme (Mainland and Sobel, 2006), genau wie die Molekülkonzentration (Buck, 1996). In der Regio olfactoria findet

also nicht allein eine Reizaufnahme statt, sondern bereits eine erste Modulation der Geruchsinformation (Mainland and Sobel, 2006).

Nach Bindung der Moleküle an die Rezeptoren, wird der Reiz über die Axone der Riechzellen weitergeleitet. Diese laufen in Bündeln über die Lamina Cribrosa zum Bulbus olfactorius. Hier bilden die Axone Glomeruli, rundliche Nervenfaserknäule, die mit den Dendriten der nachgeschalteten Mitralzellen in Kontakt stehen. Die Axone eines Glomerulus, stammen dabei von Riechzellen, die denselben Rezeptorsubtypen ausbilden (Imai et al., 2010). Dies legt den Verdacht nahe, die Chemotopie des Riechepithels lasse sich innerhalb des Bulbus durch glomeruläre Aktivierungsmuster weiterverfolgen. Tatsächlich konnten auch für verschiedene Gerüche individuelle Aktivierungen in unterschiedlichen, sich aber zum Teil überlappenden Bereichen des Bulbus beobachtet werden (Matsumoto et al., 2010, Auffarth et al., 2011). Diese Aktivierungsmuster sind in beiden Hemisphären symmetrisch und innerhalb einer Spezies konstant (Mori et al., 2006). Die Ausdehnung dieser Muster ist von einer Reihe verschiedener Faktoren abhängig, wie der Länge der Kohlenstoffkette eines Moleküls (Johnson and Leon, 2007), seiner funktionellen Gruppe (Johnson and Leon, 2007), Konzentration (Cleland et al., 2007), sowie von seinen Eigenschaften wie beispielsweise der Wasserlöslichkeit (Johnson and Leon, 2007). Aus diesen Daten konnten Karten generiert werden, die eine chemotope Organisation anhand der molekularen Eigenschaften illustrieren (Johnson and Leon, 2007) (Mori et al., 2006). Die gebündelten Axone der Glomeruli konvergieren auf eine einzelne Mitralzelle. Sowohl die Glomeruli als auch die Mitralzellen sind untereinander zusätzlich durch hemmende periglomeruläre Zellen verbunden, die zu einer Kontrastverstärkung führen. Die Axone der Mitralzellen bilden den Tractus olfactorius und leiten die Informationen an höhere Hirnregionen weiter, sie stehen mit diesen dabei aber auch gleichzeitig über Interneurone in Wechselwirkung.

Zwar existieren Karten, die Hinweise auf eine chemotope Verteilung der glomerulären Aktivierung liefern, die komplexe Verschaltung der Glomeruli und Mitralzellen, sowohl mit- als auch untereinander, sowie die Reihe von Faktoren, die die Aktivierungsmuster beeinflussen, ermöglichen es uns bisher allerdings nicht, die Reaktion auf einen bestimmten Geruch innerhalb des Bulbus vorhersagen zu können (Arzi and Sobel, 2011). Ebenso wenig ist dies im Tractus olfactorius oder in den nachgeschalteten Kortexarealen möglich (Ghosh et al., 2011). Die Neurone des olfaktorischen Kortex erhalten ihre Information von mehreren Mitralzellen, die wiederum von einer großen Bandbreite an Glomeruli und somit Sinneszellen aktiviert werden (Miyamichi et al., 2011). Die Aktivierung erfolgt über verschiedene Leitungsbahnen (Apicella et al., 2010) und wird innerhalb der verschiedenen Areale unterschiedlich weiterverarbeitet. Des Weiteren weisen die dabei entstehenden Aktivierungsmuster eine große interindividuelle Variabilität auf (Ghosh et al., 2011). Die Tatsache, dass eine räumliche Organisation nach chemischer Struktur auf Höhe des Kortex nicht mehr nachvollzogen werden kann, unterstützt die

Theorie, dass auf dieser Ebene überwiegend assoziative Verarbeitungen stattfinden (Miyamichi et al., 2011).

Während Riechepithel und Bulbus olfactorius weitestgehend entschlüsselt sind, besteht auf Ebene der kortikalen Geruchsverarbeitung noch weiterer Forschungsbedarf. Eine Hypothese von Haberly beschreibt den Bulbus olfactorius als primären und die Regio retrobulbaris als sekundären olfaktorischen Kortex, während dem piriformen Kortex assoziative Aufgaben zugeteilt werden (Haberly, 2001). Andere Autoren zählen dagegen sowohl die Regio retrobulbaris als auch die Regio piriformis und das Tuberculum zum primären olfaktorischen Kortex (Carmichael et al., 1994). Es herrscht also Uneinigkeit über die genaue Einordnung der olfaktorischen Areale. Hier knüpft diese Arbeit an und liefert Erkenntnisse zur Anatomie, Strukturierung und Variabilität der einzelnen Areale. Zusammen mit Forschungsergebnissen zu Konnektivität und Funktionen können diese zum umfassenden Verständnis des olfaktorischen Systems beitragen.

4.4.2 Afferenzen und Efferenzen sowie Funktionen der einzelnen Gebiete

Die genaue Funktion und Organisation des olfaktorischen Kortex konnte bis zuletzt nicht vollständig entschlüsselt werden (Brunjes et al., 2005, Boyd et al., 2015). Die anatomische Lage und geringe Größe der Areale machen Artefakte innerhalb funktioneller MRT Studien wahrscheinlich (Arzi and Sobel, 2011) und erschweren eine meta-analytische Konnektivitätsmodellierung. Dennoch konnten aus Ergebnissen von fMRT-Studien und Tierexperimenten Rückschlüsse auf funktionelle Organisation und Leitungsbahnen des olfaktorischen Kortex gezogen werden.

4.4.2.1 *Regio retrobulbaris*

Die Funktion der Regio retrobulbaris konnte bis heute nicht zweifelsfrei geklärt werden. Bisher geht man davon aus, dass sie eine Rolle in der Integration von Geruchsinformationen einnimmt. Die anatomische Lage der Region legt zunächst den Verdacht nahe, dass es sich bei der Regio retrobulbaris lediglich um eine Verbindungsstelle zwischen Bulbus olfactorius und piriformen Kortex bzw. Tuberculum handelt. Die Tatsache, dass die chemotope Organisation der glomerulären Aktivierungsmuster des Bulbus olfactorius in der Regio retrobulbaris nicht mehr nachvollzogen werden kann, bietet ein Indiz dafür, dass hier keine reine Informationsweiterleitung, sondern bereits eine Modulation stattfindet.

Die Aufgabe der Regio retrobulbaris könnte dementsprechend darin liegen, die glomerulären Aktivierungsmuster, die sich aus den chemischen Eigenschaften einzelner Monomoleküle ergeben, wieder zu komplexen Geruchsinformationen zusammenzufügen

(Brunjes et al., 2005). Da eine glomeruläre Aktivierung lediglich eine Geruchskomponente darstellt und somit Teil verschiedenster komplexer Gerüche sein kann, erklärt dies, warum Signale einzelner Mitralzellen eine derart weite Streuung innerhalb der Regio retrobulbaris verursachen können (Lei et al., 2006).

Abb. 36 veranschaulicht wie die einzelnen Stimuli im Rahmen der Informationsverarbeitung, zunächst über die Riechzellen in ihre Bestandteile zerlegt werden, um sie anschließend, auf Ebene der Regio retrobulbaris wieder zu einer Information zusammenzufügen. Die Zellen der Regio retrobulbaris erhalten ihre Informationen von den Mitralzellen, die jeweils von einem Glomerulus aktiviert werden. Je mehr Mitralzellen eine Zelle der Regio retrobulbaris stimulieren, desto höher ist die Intensität mit der diese darauf reagiert. In diesem Beispiel, in dem der Stimulus aus den Komponenten „pinker“, „gelber“, „roter“ und „grüner Kreis“ besteht, reagiert die Zelle a4 mit der höchsten Intensität (durch das schwarze Kästchen dargestellt), da sie von allen vier Mitralzellen aktiviert wird. Die Zellen a2 (grau), a1 (blau) und b1 (weiß), werden lediglich von drei, zwei bzw. einer Mitralzelle stimuliert, während andere Zellen gar keine Änderung in ihrer Aktivität erfahren.

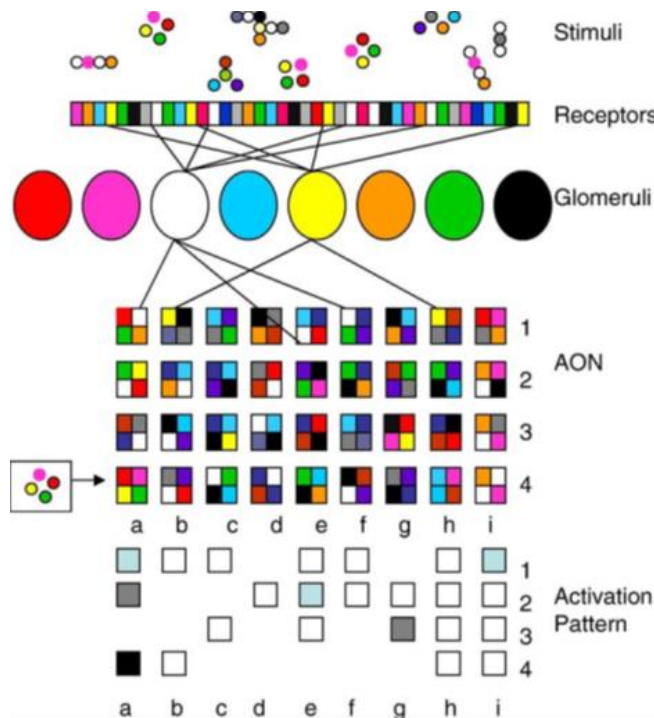


Abb. 36: Modell der Informationsverarbeitung zwischen Riechepithel und Regio retrobulbaris
Aon entspricht Regio retrobulbaris (mit freundlicher Genehmigung: (Brunjes et al., 2005))

Innerhalb dieses Modells spielt die Regio retrobulbaris also eine wichtige Rolle in der Kombination einzelner Duftkomponenten zu einem komplexen Reiz. Auch Haberly (Haberly, 2001) sah die Aufgabe der Region in der Zusammenführung einzelner Informationen und zieht

dabei einen Vergleich zur Rolle des sekundären visuellen Kortex innerhalb des visuellen Systems. Die Frage, ob es sich bei der Regio retrobulbaris um einen primären oder sekundären olfaktorischen Kortex handelt, kann allerdings noch nicht abschließend beantwortet werden.

Was die oben genannte Theorie jedoch außeracht lässt, sind Hinweise auf Subregionen der Regio retrobulbaris. Diese Subregionen unterscheiden sich in ihrer Rezeptorenverteilung und scheinen außerdem unterschiedlich stark mit anderen Hirnregionen vernetzt zu sein, so dass angenommen wird, dass sich diese Subregionen funktionell voneinander unterscheiden (Brunjes et al., 2005, Brunjes and Kenerson, 2010). Allgemein konnten neben der Tatsache, dass die Regio retrobulbaris das Bindeglied zwischen Tractus olfactorius und Regio piriformis darstellt, (Turner et al., 1978, Haberly and Price, 1978) noch weitere Verbindungen nachgewiesen werden. So stehen die obengenannten Gebiete nicht nur anterograd sondern auch retrograd in Kontakt (Haberly and Price, 1978, Haberly, 2001) und auch ein Informationsaustausch mit den kontralateralen Gebieten findet statt (Alheid et al., 1984). Daneben erreichen die Regio retrobulbaris Signale aus dem Hippocampus (Swanson and Cowan, 1977), dem ventralen Subiculum (Swanson and Cowan, 1977), dem posterolateralen kortikalen amygdaloiden Nucleus und dem Band von Broca (De Carlos et al., 1989). Die Regio retrobulbaris wiederum sendet ihre Informationen nicht nur an den piriformen Kortex (Luskin and Price, 1983), sondern auch an das Tuberculum olfactorium (Luskin and Price, 1983), die Calleja-Inseln (Fallon, 1983) und den Hypothalamus (Price et al., 1991).

Die Regio retrobulbaris ist eine bisher noch wenig erforschte Region. Die Datenmengen sind sehr klein und zum Teil widersprüchlich. Zwar gibt es hinsichtlich Funktionalität und Konnektivität Hinweise auf Subregionen, dennoch reicht die Datenlage bisher noch nicht aus, um definitive Rückschlüsse zu ziehen. Hier knüpft diese Arbeit an und kann weitere Information zu Struktur und Aufbau der Regio retrobulbaris liefern. Basierend auf der genauen anatomischen Kartierung der Regio retrobulbaris und seiner Subregionen stellt die vorliegende Arbeit eine fundierte strukturelle Basis für weitere Struktur-Funktions-Beziehungen dieses Gebietes dar.

4.4.2.2 *Regio piriformis*

Bei der Regio piriformis handelt es sich um die am besten untersuchte Subregion des olfaktorischen Kortex. Sie erhält Geruchsinformationen aus der Regio retrobulbaris und steht gleichzeitig mit anderen Hirnregionen in Kontakt, die mit Verhalten, Lernen und kognitiven Prozessen in Zusammenhang gebracht werden. Aus diesem Grund geht man heute davon aus, dass es sich bei dem piriformen Kortex um einen Assoziationskortex handelt (Haberly, 2001, Courtiol and Wilson, 2017).

Die Regio piriformis zeichnet sich durch eine Vielzahl afferenter und efferenter Verbindungen mit anderen Hirnregionen aus. So erhält dieses Gebiet einen Großteil seiner

Informationen aus der Area retrobulbaris (Isaacson, 2010) und dem Bulbus olfactorius (Wilson and Sullivan, 2011). Gleichzeitig steht die Regio piriformis mit diesen Gebieten auch reziprok in Verbindung (Diodato et al., 2016) und sendet Efferenzen an den lateralen entorhinalen Kortex (Courtiol and Wilson, 2017), den Nukleus mediodorsialis des Thalamus (Courtiol and Wilson, 2015), an die Amygdala (Nigri et al., 2013) sowie an den orbitofrontal Kortex, mit dem ebenfalls eine reziproke Verbindung besteht (Illig, 2005).

Neben den unterschiedlichen Vernetzungen deuten die Ergebnisse funktioneller MRT-Studien ebenfalls darauf hin, dass verschiedene Subregionen der Regio piriformis unterschiedliche Aufgaben erfüllen. Eine Trennung in einen anterioren und einen posterioren Anteil ist dabei die geläufigste, wobei der posteriore piriforme Kortex hinter der Einmündung des lateralen olfaktorischen Traktes beginnt (Haberly, 2001). Das chemotope Aktivierungsmuster des Bulbus olfactorius ist im gesamten olfaktorischen Kortex, und somit auch in allen Subregionen der Regio piriformis, nicht wieder zu finden. Die aus einem spezifischen olfaktorischen Rezeptor stammende Information verteilt sich auf ein klar definiertes, aber weitgestreutes Feld innerhalb des anterioren piriformen Kortex (Illig and Haberly, 2003). Gottfried et al. (Gottfried et al., 2006) konnten den Subregionen unterschiedliche Aufgaben zuordnen, in dem sie beobachteten, dass der posteriore piriforme Kortex Geruchsqualitäten aufschlüsselt, während der anteriore Anteil die Geruchsstruktur decodiert. Und auch Howard et al. (Howard et al., 2009) kommen zu dem Schluss, dass im posterioren piriformen Kortex die Informationsverarbeitung der Geruchsqualität stattfindet. Sie konnten beobachten, wie Gerüche, die innerhalb dieses Gebietes ähnliche fMRT Aktivierungsmustern hervorrufen, von ihren Probanden als „gleich“ empfunden wurden. Zelano et al. untersuchten, inwiefern bewusst und unbewusst wahrgenommene olfaktorische Reize auf Kortexebene unterschiedlich verarbeitet werden. Dabei konnten sie beobachten, dass der temporale piriforme Kortex auf beide Reize in ähnliche Weise reagiert, der frontale piriforme Kortex hingegen aber, bevorzugt bei bewussten Geruchreize aktiv ist (Zelano et al., 2005).

Die Subregionen des piriformen Kortex weisen also Unterschiede hinsichtlich Funktionalität und Konnektivität auf und sogar innerhalb der Subregionen konnten Teilgebiete ausgemacht werden. Die Grenzen, nach denen eine Subregion bestimmt wurde, gründen aber nicht auf zytoarchitektonischen Kriterien, sondern orientieren sich in den meisten Fällen an der makroanatomischen Lage des Tractus olfactorius lateralis (Haberly, 2001). So kommen verschiedene funktionelle Studien zu einer unterschiedlichen Gliederung der Regio piriformis, wobei eine Unterteilung in einen anterioren und einen posterioren Anteil die geläufigste ist. Jedoch fehlen nicht selten Angaben zur genauen Lage und Definition der Gebiete, was den Vergleich der Ergebnisse verschiedener Studien erschwert. Eine Unterteilung, die sich unabhängig von den funktionellen Ergebnissen hält, ist daher unumgänglich.

Diese Arbeit kann, durch die Beschreibung von Zytoarchitektonik und Strukturierung des piriformen Kortex und durch deren Orientierung im 3D-Raum, dazu genutzt werden, Subregionen präziser bestimmen zu können. Funktion, Konnektivität und Struktur können auf diese Weise in Zusammenhang gebracht werden.

4.4.2.3 *Tuberculum olfactorium*

Man geht heute davon aus, dass die funktionellen Schwerpunkte des Tuberculum in der Verarbeitung von Geruchsinformationen und in der Verhaltensmodulation liegen. Dabei galt der Focus der Forschung lange Zeit der Rolle des Tuberculum innerhalb der Integration olfaktorischer Reize in das Verhalten und des Belohnungssystems. Dies liegt nicht zuletzt an seiner räumlichen Nähe zum Ncl. accumbens, aber auch an den zahlreichen Verbindungen des Tuberculum zu Gebieten, die ebenfalls mit Verhalten assoziiert sind.

So besitzt das Tuberculum nicht nur Affenzen aus dem Bulbus (Scott et al., 1980) und dem olfaktorischen Kortex (Luskin and Price, 1983), sondern auch solche aus Gebieten wie: der Amygdala (Usunoff et al., 2009), dem Hippocampus (Kunzle, 2005), und der Area tegmentalis ventralis (Ikemoto, 2007). Das Tuberculum sendet Informationen an den Bulbus olfactorius (Shafa and Meisami, 1977), den Orbitofrontalkortex (Barbas, 1993), den Thalamus (Young et al., 1984) und den Hypothalamus (Price et al., 1991). Die enge topographische Beziehung zum Ncl. accumbens und dem diagonalen Band von Broca, sowie den im Tuberculum vorkommenden Calleja-Inseln, legen den Verdacht nahe, dass auch diese Gebiete funktionell in Verbindung stehen.

Neben dem Einfluss auf das Verhalten findet im Tuberculum auch eine Modulation der Geruchsinformation statt. So konnte gezeigt werden, dass das Tuberculum auf bewusst wahrgenommene Reize mit einer höheren Intensität reagiert als auf unbewusste Reize (Zelano et al., 2005). Durch die Ableitung elektrischer Signale an anästhesierten Ratten konnten gezeigt werden, dass die Anzahl der rekrutierten Neurone mit der Bedeutsamkeit des Geruchs korreliert (Rampin et al., 2012). Die Reaktion des Tuberculum ist demnach nicht vom Geruchstyp abhängig: Sie kann moduliert werden, indem einem Geruch eine höhere Bedeutung beigemessen wird. Murata et al. (2015) konnten dies in einem Versuch demonstrieren, in dem sie Mäuse auf Gerüche konditionierten, denen entweder eine Belohnung mit Zucker oder ein Elektroschock folgten. Dabei zeigte sich, dass, unabhängig vom Geruchstypus, positiv konditionierte Gerüche eine Aktivierung im anteromedialen Tuberculum verursachen, während negativ assoziierte Gerüche den lateralen Teil aktivieren (Murata et al., 2015).

Die Hypothese, dass das Tuberculum das Verhalten beeinflusst, bezieht sich dabei nicht allein auf seine anatomische Lage, sondern auch auf Beobachtungen von Verhaltensänderungen infolge tuberculärer Läsionen, sowie auf Suchtstudien.

So konnte in Tierexperimenten beobachtet werden, dass unilaterale Läsionen die Aufmerksamkeit, das soziale und sensible Reaktionsvermögen und das lokomotorische Verhalten beeinflussen (Hagamen et al., 1977), während bilaterale Läsionen zu Veränderungen im Sexualverhalten führen (Hitt et al., 1973). Kombinierte 6-Hydroxydopamin-Läsionen des Tuberculum, welche dopaminerge Neurone zerstören, führen zu Hyperphagia und zu einer Abschwächung des normalen alpha-Amphetamin-induzierten lokomotorischen Verhaltens (Koob et al., 1978). Insbesondere die Beobachtungen aus unilateralen Schäden deuten darauf hin, dass das Tuberculum Einfluss auf die Verhaltensflexibilität nimmt.

Auf eine Verbindung zwischen Tuberculum und dem Belohnungssystem deuten Ergebnisse verschiedener Suchtstudien hin. So erhöhte eine Amphetamin-Infusion in das Tuberculum die Verhaltensinteraktionsstimulation gegenüber unkonditionierten sensorischen Stimuli (Shin et al., 2010).

Das Tuberculum nimmt eine besondere Rolle innerhalb des olfaktorischen Kortex ein, so steht es in sehr enger topographischer Beziehung zum Nucleus accumbens und stellt auch funktionell eine Verknüpfung zwischen Striatum und olfaktorischem System dar. In verschiedenen Studien zeigte sich das Tuberculum als ein fester Bestandteil des striatalen Verarbeitungsnetzwerks. Gerade die Vernetzung dieser beiden Strukturen bieten weiteren Forschungsbedarf, bei denen eine exakte zytoarchitektonische Grenzbestimmung zwischen Nucleus accumbens und Tuberculum unabdingbar ist.

4.5 Anosmie als Frühsymptom neurodegenerativer Erkrankungen

Eine verminderte olfaktorische Leistung tritt als Nebensymptom in neurodegenerativen Erkrankungen wie Morbus Alzheimer, Morbus Parkinson oder Chorea Huntington auf. Aber auch bei Patienten mit Schizophrenie, Multipler Sklerose, Depressionen und Psychosen konnte eine veränderte Geruchswahrnehmung beobachtet werden.

Die herabgesetzte Leistung manifestiert sich dabei auf verschiedenste Art und Weise. So wurde eine verminderte Geruchsidentifikation bereits im Frühstadium von Morbus Alzheimer beobachtet (Jimbo et al., 2011); (Hori et al., 2015), während Parkinsonerkrankte Defizite in der Geruchswahrnehmung und -erkennung sowie eine erhöhte Geruchswahrnehmungsschwelle zeigen (Meshulam et al., 1998). Bei Patienten, die unter Schizophrenie leiden, konnte eine generell herabgesetzte Geruchsleistung beobachtet werden (Kamath et al., 2018). Des Weiteren wurden geschlechtsspezifische Unterschiede erkannt. So korrelierte bei Frauen eine olfaktorische Hypersensibilität mit Defiziten des emotionalen Ausdrucksvermögens, während emotionale Defizite bei Männern mit Defiziten in der Geruchserkennung korrelieren (Malaspina et al., 2012).

Auch Bildgebende Verfahren, Tierversuche und post-mortem Untersuchungen liefern Hinweise inwieweit diese Symptome auf Veränderungen des olfaktorischen Kortex zurück zu führen sind. So konnten Reyes et al. (1987) bei Morbus Alzheimer-Patienten eine Degeneration des piriformen Kortex, in Form einer erhöhten Anzahl an Alzheimer-Firbillen und seniler Plaques beobachten (Reyes et al., 1987). In der Parkinsonforschung konnte eine α -Synuclein-Ablagerungen entlang der olfaktorischen Leitungsbahn nachgewiesen werden (Ubeda-Banon et al., 2010). In PET-Studien konnten Plailly et al. (2006) funktionelle Abweichungen bei Patienten mit Schizophrenie darstellen. Diese waren bei der Zuordnung von Geruchsgruppen im posterioren piriformen Kortex und bei der Erkennung, Einordnung und Bewertung von Gerüchen im anterioren piriformen Kortex sichtbar (Plailly et al., 2006). Bei Chorea-Huntington Patienten konnte eine verminderte Plastizität des primären olfaktorischen Kortex beobachtet werden (Lazic et al., 2007) und bei MS-Erkrankten eine Fluktuation der Plaqueanzahl in den zentralen olfaktorischen Gehirnregionen (Doty et al., 1999).

Diese Beobachtungen zeigen, dass der olfaktorische Kortex durch neurodegenerative Erkrankungen direkt betroffen ist. Diese Erkrankungen entwickeln unterschiedliche Symptome und manifestieren sich in unterschiedlichen Gebieten des olfaktorischen Kortex. Es ist daher unumgänglich, diese Gebiete anatomisch exakt zu definieren und um ihre jeweilige interindividuelle Variabilität zu wissen. Die in dieser Arbeit gesammelten strukturellen Ergebnisse können mit zytoarchitektonischen Veränderungen erkrankter Patienten verglichen werden. Hieraus können Kenntnisse über frühe zelluläre Pathomechanismen dieser Erkrankungen gewonnen werden.

Auf diese Weise könnte es in Zukunft möglich sein, Früh- und Verlaufsdiagnosen über eine Testung des olfaktorischen Systems aufzustellen. So werden bereits heute Geruchserkennungstests zur Diagnose von Morbus Alzheimer angewendet. Diese liefern bereits in der präklinischen Phase Hinweise auf eine Erkrankung und ermöglichen so eine Frühtherapie. In Studien von Kayser et al. (2013), sowie Good et al. (2010), in denen Patienten untersucht wurden, die ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Psychose aufwiesen, entdeckten die Autoren eine Korrelation von Geruchsleistung und Krankheitsverlauf (Kayser et al., 2013) (Good et al., 2010). Sollte sich diese Hypothese bestätigen, könnten durch eine Testung des olfaktorischen Systems Erkenntnisse über den Krankheitsverlauf gewonnen werden. In einer Meta-Analyse in der Silva et al. 51 Artikel über den Zusammenhang zwischen verminderter Geruchsleistung und Morbus Alzheimer untersuchten, kommen die Autoren zu dem Schluss, dass insbesondere die Geruchsidentifikation bei Patienten mit Morbus Alzheimer herabgesetzt ist. Sie empfehlen daher die Geruchsidentifikation als ein Element der frühen diagnostischen Bewertung miteinzubeziehen (Silva et al., 2018). Hierdurch wäre es möglich, Therapieansätze besser auf die Patienten abzustimmen.

Die genannten Beispiele zeigen, dass die Erforschung des Riechhirns das Potenzial liegt neurodegenerative Erkrankungen besser diagnostizieren und behandeln zu können.

4.6 Offene Fragen und Ausblick

Die vorliegende Arbeit liefert Erkenntnisse über den zytoarchitektonischen Aufbau und die Strukturierung des olfaktorischen Kortex. Darüber hinaus wertet sie die Gehirnvolumina bezüglich Seiten- und Geschlechtsunterschiede aus und bietet einen Überblick über die interindividuelle Variabilität der Areale. Der 3D-Datensatz ermöglicht einen Vergleich mit funktionellen Bildgebungsstudien in einem gemeinsamen Referenzraum. Hierdurch können Ergebnisse funktioneller Studien mit den anatomischen Begrenzungen der Areale verglichen werden. Auf Grund dieser Basis können Struktur-Funktionsbeziehungen ermittelt werden, die Aufschluss über die Aufgaben und Verknüpfungen der einzelnen Areale liefern. Darüber hinaus kann eine Rezeptorautoradiographie, über eine quantitative Darstellung der im olfaktorischen Kortex vorkommenden Rezeptortypen, weitere Kenntnisse über die funktionelle Einteilung und die Verarbeitungswege des olfaktorischen Kortex liefern. Es gilt die Ergebnisse der verschiedenen Forschungsansätze zu einem umfassenden Bild über den Aufbau und die Funktionsweise des olfaktorischen Kortex zu verknüpfen.

Zukünftig muss die Rolle des Tuberculum genauer betrachtet werden, indem einerseits eine systematische Analyse und Kartierung der Strukturen des basalen Vorderhirns zusammen mit dem Tuberculum vorgenommen wird und andererseits seine funktionelle Verknüpfung mit dem Nucleus accumbens genauer untersucht wird.

Die Erforschung des olfaktorischen Systems ist im Zusammenhang mit neurodegenerativen Erkrankungen von besonderer Relevanz. So gilt Anosmie als ein Frühsymptom von Morbus Alzheimer und auch bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen wie Morbus Parkinson und Chorea Huntington konnten Geruchswahrnehmungsstörungen beobachtet werden. Bildgebende Verfahren, sowie Erkenntnisse aus Tierversuchen und post-mortem Untersuchungen liefern Hinweise, dass sich derartige Erkrankungen in strukturellen Veränderungen des olfaktorischen Kortex manifestieren. Hier können Erkenntnisse über Aufbau und Zytoarchitektur der entsprechenden Areale helfen, Pathologien bereits in frühen Stadien zu erkennen, präzise zu lokalisieren und Diagnose- und Therapiemethoden anzupassen.

5 Literaturverzeichnis

- ALHEID, G. F., CARLSEN, J., DE OLMOS, J. & HEIMER, L. 1984. Quantitative determination of collateral anterior olfactory nucleus projections using a fluorescent tracer with an algebraic solution to the problem of double retrograde labeling. *Brain Res*, 292, 17-22.
- AMUNTS, K., KEDO, O., KINDLER, M., PIEPERHOFF, P., MOHLBERG, H., SHAH, N., HABEL, U., SCHNEIDER, F. & ZILLES, K. 2005a. Cytoarchitectonic mapping of the human amygdala, hippocampal region and entorhinal cortex: intersubject variability and probability maps. *Anatomy and embryology*, 210, 343-352.
- AMUNTS, K., KEDO, O., KINDLER, M., PIEPERHOFF, P., MOHLBERG, H., SHAH, N. J., HABEL, U., SCHNEIDER, F. & ZILLES, K. 2005b. Cytoarchitectonic mapping of the human amygdala, hippocampal region and entorhinal cortex: intersubject variability and probability maps. *Anat Embryol (Berl)*, 210, 343-52.
- AMUNTS, K., WEISS, P. H., MOHLBERG, H., PIEPERHOFF, P., EICKHOFF, S., GURD, J. M., MARSHALL, J. C., SHAH, N. J., FINK, G. R. & ZILLES, K. 2004. Analysis of neural mechanisms underlying verbal fluency in cytoarchitectonically defined stereotaxic space—the roles of Brodmann areas 44 and 45. *Neuroimage*, 22, 42-56.
- APICELLA, A., YUAN, Q., SCANZIANI, M. & ISAACSON, J. S. 2010. Pyramidal cells in piriform cortex receive convergent input from distinct olfactory bulb glomeruli. *J Neurosci*, 30, 14255-60.
- ARZI, A. & SOBEL, N. 2011. Olfactory perception as a compass for olfactory neural maps. *Trends Cogn Sci*, 15, 537-45.
- AUFFARTH, B., GUTIERREZ-GALVEZ, A. & MARCO, S. 2011. Statistical analysis of coding for molecular properties in the olfactory bulb. *Front Syst Neurosci*, 5, 62.
- BARBAS, H. 1993. Organization of cortical afferent input to orbitofrontal areas in the rhesus monkey. *Neuroscience*, 56, 841-64.
- BLINKOV, S. M. & GLEZER, I. I. A. I. 1968. *The human brain in figures and tables: a quantitative handbook*, Basic Books.
- BOYD, A. M., KATO, H. K., KOMIYAMA, T. & ISAACSON, J. S. 2015. Broadcasting of cortical activity to the olfactory bulb. *Cell Rep*, 10, 1032-9.
- BREER, H. 2003. Olfactory receptors: molecular basis for recognition and discrimination of odors. *Anal Bioanal Chem*, 377, 427-33.
- BROCKHAUS, H. 1942. Zur feineren Anatomie des Septum und des Striatum. *"Journal für Psychologie und Neurologie" Band 51 (1942) Heft 1 u. 2.*
- BRODMANN, K. 1909. *Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues*, Barth.
- BRUNJES, P. C., ILLIG, K. R. & MEYER, E. A. 2005. A field guide to the anterior olfactory nucleus (cortex). *Brain Res Brain Res Rev*, 50, 305-35.
- BRUNJES, P. C. & KENERSON, M. C. 2010. The anterior olfactory nucleus: quantitative study of dendritic morphology. *J Comp Neurol*, 518, 1603-16.
- BUCK, L. & AXEL, R. 1991. A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition. *Cell*, 65, 175-87.
- BUCK, L. B. 1996. Information coding in the vertebrate olfactory system. *Annu Rev Neurosci*, 19, 517-44.
- CAMPBELL, A. W. 1905. *Histological studies on the localisation of cerebral function*, University Press.
- CARMICHAEL, S. T., CLUGNET, M. C. & PRICE, J. L. 1994. Central olfactory connections in the macaque monkey. *J Comp Neurol*, 346, 403-34.
- CHIANG, E. & STROWBRIDGE, B. W. 2007. Diversity of neural signals mediated by multiple, burst-firing mechanisms in rat olfactory tubercle neurons. *J Neurophysiol*, 98, 2716-28.
- CLELAND, T. A., JOHNSON, B. A., LEON, M. & LINSTER, C. 2007. Relational representation in the olfactory system. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 104, 1953-8.

- COLLINS, D. L., NEELIN, P., PETERS, T. M. & EVANS, A. C. 1994. Automatic 3D intersubject registration of MR volumetric data in standardized Talairach space. *Journal of computer assisted tomography*, 18, 192-205.
- COURTIOL, E. & WILSON, D. A. 2015. The olfactory thalamus: unanswered questions about the role of the mediodorsal thalamic nucleus in olfaction. *Front Neural Circuits*, 9, 49.
- COURTIOL, E. & WILSON, D. A. 2017. The olfactory mosaic: bringing an olfactory network together for odor perception. *Perception*, 46, 320-332.
- CROSBY, E. C. & HUMPHREY, T. 1941. Studies of the vertebrate telencephalon. II. The nuclear pattern of the anterior olfactory nucleus, tuberculum olfactorium and the amygdaloid complex in adult man. *Journal of Comparative Neurology*, 74, 309-352.
- DE CARLOS, J. A., LOPEZ-MASCARAQUE, L. & VALVERDE, F. 1989. Connections of the olfactory bulb and nucleus olfactorius anterior in the hedgehog (*Erinaceus europaeus*): fluorescent tracers and HRP study. *J Comp Neurol*, 279, 601-18.
- DIODATO, A., DE BRIMONT, M. R., YIM, Y. S., DERIAN, N., PERRIN, S., POUCH, J., KLATZMANN, D., GAREL, S., CHOI, G. B. & FLEISCHMANN, A. 2016. Molecular signatures of neural connectivity in the olfactory cortex. *Nature communications*, 7, 12238.
- DOTY, R. L., LI, C., MANNON, L. J. & YOUSEM, D. M. 1999. Olfactory dysfunction in multiple sclerosis: relation to longitudinal changes in plaque numbers in central olfactory structures. *Neurology*, 53, 880-2.
- EICKHOFF, S., WALTERS, N. B., SCHLEICHER, A., KRIL, J., EGAN, G. F., ZILLES, K., WATSON, J. D. & AMUNTS, K. 2005a. High-resolution MRI reflects myeloarchitecture and cytoarchitecture of human cerebral cortex. *Human brain mapping*, 24, 206-215.
- EICKHOFF, S. B., AMUNTS, K., MOHLBERG, H. & ZILLES, K. 2005b. The human parietal operculum. II. Stereotaxic maps and correlation with functional imaging results. *Cerebral Cortex*, 16, 268-279.
- EICKHOFF, S. B., STEPHAN, K. E., MOHLBERG, H., GREFKES, C., FINK, G. R., AMUNTS, K. & ZILLES, K. 2005c. A new SPM toolbox for combining probabilistic cytoarchitectonic maps and functional imaging data. *Neuroimage*, 25, 1325-35.
- EVANS, A. C., MARRETT, S., NEELIN, P., COLLINS, L., WORSLEY, K., DAI, W., MILOT, S., MEYER, E. & BUB, D. 1992. Anatomical mapping of functional activation in stereotactic coordinate space. *Neuroimage*, 1, 43-53.
- FALLON, J. H. 1983. The islands of Calleja complex of rat basal forebrain II: connections of medium and large sized cells. *Brain Res Bull*, 10, 775-93.
- FALLON, J. H., RILEY, J. N., SIPE, J. C. & MOORE, R. Y. 1978. The islands of Calleja: organization and connections. *J Comp Neurol*, 181, 375-95.
- FATTERPEKAR, G. M., NAIDICH, T. P., DELMAN, B. N., AGUINALDO, J. G., GULTEKIN, S. H., SHERWOOD, C. C., HOF, P. R., DRAYER, B. P. & FAYAD, Z. A. 2002. Cytoarchitecture of the human cerebral cortex: MR microscopy of excised specimens at 9.4 Tesla. *American journal of neuroradiology*, 23, 1313-1321.
- FILIMONOFF, I. N. 1947. A rational subdivision of the cerebral cortex. *Arch Neurol Psychiatry*, 58, 296-311.
- GALLYAS, F. 1979. Silver staining of myelin by means of physical development. *Neurological research*, 1, 203-209.
- GERHARDT, E. 1940. Die Cytoarchitektonik des Isocortex parietalis beim Menschen. *J Psychol Neurol*, 49, 367-419.
- GHOSH, S., LARSON, S. D., HEFZI, H., MARNOY, Z., CUTFORTH, T., DOKKA, K. & BALDWIN, K. K. 2011. Sensory maps in the olfactory cortex defined by long-range viral tracing of single neurons. *Nature*, 472, 217-20.
- GOOD, K. P., TIBBO, P., MILLIKEN, H., WHITEHORN, D., ALEXIADIS, M., ROBERTSON, N. & KOPALA, L. C. 2010. An investigation of a possible relationship between olfactory identification deficits at first episode and four-year outcomes in patients with psychosis. *Schizophr Res*, 124, 60-5.
- GOTTFRIED, J. A., WINSTON, J. S. & DOLAN, R. J. 2006. Dissociable codes of odor quality and odorant structure in human piriform cortex. *Neuron*, 49, 467-79.

- HABERLY, L. B. 2001. Parallel-distributed processing in olfactory cortex: new insights from morphological and physiological analysis of neuronal circuitry. *Chem Senses*, 26, 551-76.
- HABERLY, L. B. & PRICE, J. L. 1978. Association and commissural fiber systems of the olfactory cortex of the rat. II. Systems originating in the olfactory peduncle. *J Comp Neurol*, 181, 781-807.
- HAGAMEN, T. C., GREELEY, H. P., HAGAMEN, W. D. & REEVES, A. G. 1977. Behavioral asymmetries following olfactory tubercle lesions in cats. *Brain Behav Evol*, 14, 241-50.
- HAUG, H. 1980. The significance of quantitative stereologic experimental procedures in pathology. *Pathology-Research and Practice*, 166, 144-164.
- HITT, J. C., BRYON, D. M. & MODIANOS, D. T. 1973. Effects of rostral medial forebrain bundle and olfactory tubercle lesions upon sexual behavior of male rats. *J Comp Physiol Psychol*, 82, 30-6.
- 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. *Journal of computer assisted tomography*, 22, 324-333.
- HÖMKE, L. 2006. A multigrid method for anisotropic PDEs in elastic image registration. *Numerical linear algebra with applications*, 13, 215-229.
- HORI, Y., MATSUDA, O. & ICHIKAWA, S. 2015. Olfactory function in elderly people and patients with Alzheimer's disease. *Psychogeriatrics*, 15, 179-85.
- HOWARD, J. D., PLAILLY, J., GRUESCHOW, M., HAYNES, J. D. & GOTTFRIED, J. A. 2009. Odor quality coding and categorization in human posterior piriform cortex. *Nat Neurosci*, 12, 932-8.
- IKEMOTO, S. 2003. Involvement of the olfactory tubercle in cocaine reward: intracranial self-administration studies. *J Neurosci*, 23, 9305-11.
- IKEMOTO, S. 2007. Dopamine reward circuitry: two projection systems from the ventral midbrain to the nucleus accumbens-olfactory tubercle complex. *Brain Res Rev*, 56, 27-78.
- ILLIG, K. R. 2005. Projections from orbitofrontal cortex to anterior piriform cortex in the rat suggest a role in olfactory information processing. *J Comp Neurol*, 488, 224-31.
- ILLIG, K. R. & HABERLY, L. B. 2003. Odor-evoked activity is spatially distributed in piriform cortex. *J Comp Neurol*, 457, 361-73.
- IMAI, T., SAKANO, H. & VOSSHALL, L. B. 2010. Topographic mapping--the olfactory system. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2, a001776.
- ISAACSON, J. S. 2010. Odor representations in mammalian cortical circuits. *Curr Opin Neurobiol*, 20, 328-31.
- JIMBO, D., INOUE, M., TANIGUCHI, M. & URAKAMI, K. 2011. Specific feature of olfactory dysfunction with Alzheimer's disease inspected by the Odor Stick Identification Test. *Psychogeriatrics*, 11, 196-204.
- JOHNSON, B. A. & LEON, M. 2007. Chemotopic odorant coding in a mammalian olfactory system. *J Comp Neurol*, 503, 1-34.
- KAMATH, V., LASUTSCHINKOW, P., ISHIZUKA, K. & SAWA, A. 2018. Olfactory Functioning in First-Episode Psychosis. *Schizophr Bull*, 44, 672-680.
- KAYSER, J., TENKE, C. E., KROPPMANN, C. J., ALSCHULER, D. M., BEN-DAVID, S., FEKRI, S., BRUDER, G. E. & CORCORAN, C. M. 2013. Olfaction in the psychosis prodrome: electrophysiological and behavioral measures of odor detection. *Int J Psychophysiol*, 90, 190-206.
- KOOB, G. F., RILEY, S. J., SMITH, S. C. & ROBBINS, T. W. 1978. Effects of 6-hydroxydopamine lesions of the nucleus accumbens septi and olfactory tubercle on feeding, locomotor activity, and amphetamine anorexia in the rat. *J Comp Physiol Psychol*, 92, 917-27.
- KUNZLE, H. 2005. An extrahippocampal projection from the dentate gyrus to the olfactory tubercle. *BMC Neurosci*, 6, 38.
- LAUER, M. & HEINSEN, H. 1996. Cytoarchitectonics of the human nucleus accumbens. *J Hirnforsch*, 37, 243-54.

- LAZIC, S. E., GOODMAN, A. O., GROTE, H. E., BLAKEMORE, C., MORTON, A. J., HANNAN, A. J., VAN DELLEN, A. & BARKER, R. A. 2007. Olfactory abnormalities in Huntington's disease: decreased plasticity in the primary olfactory cortex of R6/1 transgenic mice and reduced olfactory discrimination in patients. *Brain Res*, 1151, 219-26.
- LEI, H., MOONEY, R. & KATZ, L. C. 2006. Synaptic integration of olfactory information in mouse anterior olfactory nucleus. *J Neurosci*, 26, 12023-32.
- LUSKIN, M. B. & PRICE, J. L. 1983. The topographic organization of associational fibers of the olfactory system in the rat, including centrifugal fibers to the olfactory bulb. *J Comp Neurol*, 216, 264-91.
- MAINLAND, J. & SOBEL, N. 2006. The sniff is part of the olfactory percept. *Chem Senses*, 31, 181-96.
- MALASPINA, D., GOETZ, R., KELLER, A., MESSINGER, J. W., BRUDER, G., GOETZ, D., OPLER, M., HARLAP, S., HARKAVY-FRIEDMAN, J. & ANTONIUS, D. 2012. Olfactory processing, sex effects and heterogeneity in schizophrenia. *Schizophr Res*, 135, 144-51.
- MATSUMOTO, H., KOBAYAKAWA, K., KOBAYAKAWA, R., TASHIRO, T., MORI, K., SAKANO, H. & MORI, K. 2010. Spatial arrangement of glomerular molecular-feature clusters in the odorant-receptor class domains of the mouse olfactory bulb. *J Neurophysiol*, 103, 3490-500.
- MCNAMARA, A. M., CLELAND, T. A. & LINSTER, C. 2004. Characterization of the synaptic properties of olfactory bulb projections. *Chem Senses*, 29, 225-33.
- MERKER, B. 1983. Silver staining of cell bodies by means of physical development. *Journal of neuroscience methods*, 9, 235-241.
- MESHOLAM, R. I., MOBERG, P. J., MAHR, R. N. & DOTY, R. L. 1998. Olfaction in neurodegenerative disease: a meta-analysis of olfactory functioning in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Arch Neurol*, 55, 84-90.
- MILLHOUSE, O. E. & HEIMER, L. 1984. Cell configurations in the olfactory tubercle of the rat. *J Comp Neurol*, 228, 571-97.
- MIYAMICHI, K., AMAT, F., MOUSSAVI, F., WANG, C., WICKERSHAM, I., WALL, N. R., TANIGUCHI, H., TASIC, B., HUANG, Z. J., HE, Z., CALLAWAY, E. M., HOROWITZ, M. A. & LUO, L. 2011. Cortical representations of olfactory input by trans-synaptic tracing. *Nature*, 472, 191-6.
- MOHLBERG, H., LERCH, J., AMUNTS, K., EVANS, A. & ZILLES, K. 2003. Probabilistic cytoarchitectonic maps transformed into MNI space. *NeuroImage*, 19, e1763-e1764.
- MORI, K., TAKAHASHI, Y. K., IGARASHI, K. M. & YAMAGUCHI, M. 2006. Maps of odorant molecular features in the Mammalian olfactory bulb. *Physiol Rev*, 86, 409-33.
- MURATA, K., KANNO, M., IEKI, N., MORI, K. & YAMAGUCHI, M. 2015. Mapping of Learned Odor-Induced Motivated Behaviors in the Mouse Olfactory Tubercle. *J Neurosci*, 35, 10581-99.
- NIGRI, A., FERRARO, S., D'INCERTI, L., CRITCHLEY, H. D., BRUZZONE, M. G. & MINATI, L. 2013. Connectivity of the amygdala, piriform, and orbitofrontal cortex during olfactory stimulation: a functional MRI study. *Neuroreport*, 24, 171-5.
- PIGACHE, R. M. 1970. The anatomy of "paleocortex". A critical review. *Ergeb Anat Entwicklungsgesch*, 43, 3-62.
- PLAILLY, J., D'AMATO, T., SAOUD, M. & ROYET, J. P. 2006. Left temporo-limbic and orbital dysfunction in schizophrenia during odor familiarity and hedonicity judgments. *Neuroimage*, 29, 302-13.
- PRICE, J. L., SLOTNICK, B. M. & REVIAL, M. F. 1991. Olfactory projections to the hypothalamus. *J Comp Neurol*, 306, 447-61.
- RAMPIN, O., BELLIER, C. & MAURIN, Y. 2012. Electrophysiological responses of rat olfactory tubercle neurons to biologically relevant odours. *Eur J Neurosci*, 35, 97-105.
- REISERT, J. & RESTREPO, D. 2009. Molecular tuning of odorant receptors and its implication for odor signal processing. *Chem Senses*, 34, 535-45.

- REYES, P. F., GOLDEN, G. T., FAGEL, P. L., FARIELLO, R. G., KATZ, L. & CARNER, E. 1987. The prepiriform cortex in dementia of the Alzheimer type. *Arch Neurol*, 44, 644-5.
- ROSE, M. 1927. Die sogenannte Riechrinde beim Menschen und beim Affen. *J. Psychol. u. Neur*, 34.
- SANIDES, F. 1957. Die Insulae terminales des Erwachsenen Gehirns des Menschen. *J. Hirnforsch*, 3, 3-273.
- SANIDES, F. 1962. *Die Architektur des menschlichen Stirnhirns: zugleich eine Darstellung der Prinzipien seiner Gestaltung als Spiegel der Stammesgeschichtlichen ...*, Berlin-Göttingen-Heidelberg, Springer.
- SARKISSOV, S., FILIMONOFF, I., KONONOWA, E., PREOBRASCHENSKAJA, I. & KUKUEW, L. 1955. Atlas of the cytoarchitectonics of the human cerebral cortex. *Moscow: Medgiz*, 20.
- 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, 31-47.
- SCHLEICHER, A., AMUNTS, K., GEYER, S., MOROSAN, P. & ZILLES, K. 1999. Observer-independent method for microstructural parcellation of cerebral cortex: a quantitative approach to cytoarchitectonics. *Neuroimage*, 9, 165-177.
- SCHLEICHER, A., PALOMERO-GALLAGHER, N., MOROSAN, P., EICKHOFF, S., KOWALSKI, T., DE VOS, K., AMUNTS, K. & ZILLES, K. 2005. Quantitative architectural analysis: a new approach to cortical mapping. *Anatomy and embryology*, 210, 373-386.
- SCOTT, J. W., MCBRIDE, R. L. & SCHNEIDER, S. P. 1980. The organization of projections from the olfactory bulb to the piriform cortex and olfactory tubercle in the rat. *J Comp Neurol*, 194, 519-34.
- SHAFI, F. & MEISAMI, E. 1977. A horseradish peroxidase study of the origin of central projections to the rat olfaction bulb. *Brain Res*, 136, 355-9.
- SHIN, R., CAO, J., WEBB, S. M. & IKEMOTO, S. 2010. Amphetamine administration into the ventral striatum facilitates behavioral interaction with unconditioned visual signals in rats. *PLoS One*, 5, e8741.
- SILVA, M. D. M., MERCER, P. B. S., WITT, M. C. Z. & PESSOA, R. R. 2018. Olfactory dysfunction in Alzheimer's disease Systematic review and meta-analysis. *Dementia & neuropsychologia*, 12, 123-132.
- SKULLERUD, K. 1985. Variations in the size of the human brain. Influence of age, sex, body length, body mass index, alcoholism, Alzheimer changes, and cerebral atherosclerosis. *Acta neurologica Scandinavica. Supplementum*, 102, 1-94.
- STEPHAN, H. 1975. *Allocortex*, Springer Berlin Heidelberg.
- SWANSON, L. W. & COWAN, W. M. 1977. An autoradiographic study of the organization of the efferent connections of the hippocampal formation in the rat. *J Comp Neurol*, 172, 49-84.
- TALAIRACH, J. & TOURNOUX, P. 1988. Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. 3-Dimensional proportional system: an approach to cerebral imaging.
- TURNER, B. H., GUPTA, K. C. & MISHKIN, M. 1978. The locus and cytoarchitecture of the projection areas of the olfactory bulb in *Macaca mulatta*. *J Comp Neurol*, 177, 381-96.
- UBEDA-BANON, I., SAIZ-SANCHEZ, D., DE LA ROSA-PRIETO, C., ARGANDONA-PALACIOS, L., GARCIA-MUNOZGUREN, S. & MARTINEZ-MARCOS, A. 2010. alpha-Synucleinopathy in the human olfactory system in Parkinson's disease: involvement of calcium-binding protein- and substance P-positive cells. *Acta Neuropathol*, 119, 723-35.
- USUNOFF, K. G., SCHMITT, O., ITZEV, D. E., HAAS, S. J., LAZAROV, N. E., ROLFS, A. & WREE, A. 2009. Efferent projections of the anterior and posterodorsal regions of the medial nucleus of the amygdala in the mouse. *Cells Tissues Organs*, 190, 256-85.
- VIERORDT, H. 1906. *Anatomische, physiologische und physikalische Daten und Tabellen zum Gebrauche für Mediziner*, Fischer.

- VOGT, C. 1919. Allgemeinere Ergebnisse unserer Hirnforschung. *J Psychol Neurol (Leipz)*, 25, 279-461.
- VOGT, C., VOGT, O. 1956. Weitere Ausführungen zum Arbeitsprogramm des Hirnforschungsinstitutes in Neustadt (Schwarzwald). *J. Hirnforsch.* 2., 403-427.
- VON ECONOMO, C. F. & KOSKINAS, G. N. 1925. *Die cytoarchitektonik der hirnrinde des erwachsenen menschen*, J. Springer.
- WALTERS, N. B., EGAN, G. F., KRIL, J. J., KEAN, M., WALEY, P., JENKINSON, M. & WATSON, J. D. 2003. In vivo identification of human cortical areas using high-resolution MRI: an approach to cerebral structure–function correlation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100, 2981-2986.
- WALTERS, N. B., EICKHOFF, S. B., SCHLEICHER, A., ZILLES, K., AMUNTS, K., EGAN, G. F. & WATSON, J. D. 2007. Observer-independent analysis of high-resolution MR images of the human cerebral cortex: In vivo delineation of cortical areas. *Human brain mapping*, 28, 1-8.
- WILSON, D. A. & SULLIVAN, R. M. 2011. Cortical processing of odor objects. *Neuron*, 72, 506-19.
- YOUNG, W. S., 3RD, ALHEID, G. F. & HEIMER, L. 1984. The ventral pallidal projection to the mediodorsal thalamus: a study with fluorescent retrograde tracers and immunohistofluorescence. *J Neurosci*, 4, 1626-38.
- ZELANO, C., BENSAFI, M., PORTER, J., MAINLAND, J., JOHNSON, B., BREMNER, E., TELLES, C., KHAN, R. & SOBEL, N. 2005. Attentional modulation in human primary olfactory cortex. *Nat Neurosci*, 8, 114-20.
- ZELANO, C., MONTAG, J., JOHNSON, B., KHAN, R. & SOBEL, N. 2007. Dissociated representations of irritation and valence in human primary olfactory cortex. *J Neurophysiol*, 97, 1969-76.
- ZILLES, K., ARMSTRONG, E., SCHLEICHER, A. & KRETSCHMANN, H.-J. 1988. The human pattern of gyrification in the cerebral cortex. *Anatomy and embryology*, 179, 173-179.
- ZILLES, K., PALOMERO-GALLAGHER, N., GREFKES, C., SCHEPERJANS, F., BOY, C., AMUNTS, K. & SCHLEICHER, A. 2002. Architectonics of the human cerebral cortex and transmitter receptor fingerprints: reconciling functional neuroanatomy and neurochemistry. *European neuropsychopharmacology*, 12, 587-599.

Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei meiner Doktormutter Frau Universitätsprofessorin Dr. med. Dr. rer. pol. Svenja Caspers für die hervorragende Betreuung, ihr Engagement und ihre jederzeit zur Verfügung stehende Hilfsbereitschaft bedanken. Ohne sie wäre die Realisierung dieser Arbeit nicht möglich gewesen. Für ihre umfangreiche Unterstützung bin ich ihr zu großem Dank verpflichtet.

Ganz besonders bedanken möchte ich mich bei Herrn Professor Dr. med. Dr. med. h.c. Karl Zilles, der im April 2020 verstorben ist. Ich habe von seiner Erfahrung und seinem reichen Gedankengut profitieren können. Die intensiven und lehrreichen Diskussionen haben mich stets motiviert und die Arbeit vorangebracht. Seine vielseitige Unterstützung war für mich von großem Wert und wird mir in ganz besonderer Erinnerung bleiben.

Weiterhin danken möchte ich Frau Universitätsprofessorin Dr. med. Katrin Amunts für ihre wertvolle Unterstützung bei meiner zytoarchitektonischen Arbeit bedanken.

Herrn Dipl-Phys. Hartmut Mohlberg danke ich für die räumliche Anpassung der zytoarchitektonischen Daten, die Berechnung der Wahrscheinlichkeitskarten sowie für seine Unterstützung bei der Durchführung des Projekts.

Herrn Dr. rer. medic. Sebastian Bludau danke ich für die kompetente Hilfe bei allen statistischen und methodischen Fragestellungen.

Bei Herrn Universitätsprofessor Dr. med. Simon Eickhoff bedanke ich mich für die Berechnung der Schwerpunktkoordinaten und der maximalen Wahrscheinlichkeitskarten.

Frau Dr. rer. nat. Nicola Palomero-Gallagher möchte ich für ihre Hilfe während meiner ersten Gehversuche in der zytoarchitektonischen Analyse danken.

Frau Ursula Blohm, Frau Nadine Deching und Frau Nicole Delhaes danke ich für die technische Verarbeitung der zytoarchitektonischen Schnitte.

Ich danke außerdem meinen Mitdoktoranden sowie den Mitarbeitern des C. und O. Vogt Instituts für Hirnforschung für ihre Unterstützung. Hierbei sind insbesondere Benjamin Siegl, Jonas Hansel, Olga Kedo, Magdalena Wojtasik, Nina Unger, Kai Kiwitz, Anja Ludwig und René Hübbers zu nennen, die mir bei Fragen stets zur Seite standen.

Mein größter Dank gilt meinen Eltern Dorothee und Hans-Dieter Heckrath, die durch ihre Hilfe und liebevolle Unterstützung mein Studium und diese Arbeit überhaupt erst ermöglicht haben.

Dank für Förderung

Diese Arbeit wurde durch das Horizon 2020 Forschungs- und Innovationsprogramm der Europäischen Union unter Förderkennzeichen 785907 (Human Brain Project SGA2) und 945539 (Human Brain Project SGA3) gefördert.