

Aus dem Cécile und Oskar Vogt-Institut für Hirnforschung
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Zytoarchitektonische Charakterisierung
des humanen anterioren dorsolateralen
präfrontalen Cortex

Dissertation

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

vorgelegt von
Ariane Bruno
(2023)

„Als Inaugural-Dissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf“

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Gutachter/innen: Prof. Dr. med. Katrin Amunts, Prof. Dr. med. Simon Eickhoff

- meiner Familie gewidmet –

Wo das Leben beginnt und die Liebe niemals endet,

Wenn wir uns haben, haben wir alles.

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Publikation

Bruno, A., Bludau, S., Mohlberg, H., Amunts, K. (2022) "Cytoarchitecture, intersubject variability, and 3D mapping of four new areas of the human anterior prefrontal cortex" *Frontiers in neuroanatomy*, 16, 915877. doi: 10.3389/fnana.2022.915877

Daten Publikationen

Bruno, A., Mohlberg, H., Bludau, S., Amunts, K. (2022) "Probabilistic cytoarchitectonic map of the area SFS1 of the human anterior dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) (v9.0)" EBRAINS. doi: 10.25493/89ZF-PF7

Bruno, A., Mohlberg, H., Bludau, S., Amunts, K. (2022) "Probabilistic cytoarchitectonic map of the area SFS2 of the human anterior dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) (v9.0)" EBRAINS. doi: 10.25493/PRBE-DG

Bruno, A., Mohlberg, H., Bludau, S., Amunts, K. (2022) "Probabilistic cytoarchitectonic map of the area MFG1 of the human anterior dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) (v9.0)" EBRAINS. doi: 10.25493/CEYF-5QT

Bruno, A., Mohlberg, H., Bludau, S., Amunts, K. (2022) "Probabilistic cytoarchitectonic map of the area MFG2 of the human anterior dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) (v9.0)" EBRAINS. doi: 10.25493/TZ99-8JX

Bruno, A., Schiffer, C., Dickscheid, T., Amunts, K. (2022) "Reference delineation of Area SFS1 of the anterior dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) in individual sections of the BigBrain (v1)" EBRAINS. doi: 10.25493/97G0-08A

Bruno, A., Schiffer, C., Dickscheid, T., Amunts, K. (2022) "Reference delineation of Area SFS2 of the anterior dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) in individual sections of the BigBrain (v1)" EBRAINS. doi: 10.25493/SHJB-NP2

Bruno, A., Schiffer, C., Dickscheid, T., Amunts, K. (2022) "Reference delineation of Area MFG1 of the anterior dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) in individual sections of the BigBrain (v1)" EBRAINS. doi: 10.25493/VQYX-1HS

Bruno, A., Schiffer, C., Dickscheid, T., Amunts, K. (2022) "Reference delineation of Area MFG2 of the anterior dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) in individual sections of the BigBrain (v1)" EBRAINS. doi: 10.25493/GQPV-YAB

Schiffer, C., **Bruno, A.**, Amunts, K., Dickscheid, T. (2022) "Ultrahigh-resolution 3D cytoarchitectonic map of Area SFS1 of the human anterior dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) created by a Deep-Learning assisted workflow (v1)" EBRAINS. doi: 10.25493/6M5A-JJ0

Schiffer, C., **Bruno, A.**, Amunts, K., Dickscheid, T. (2022) "Ultrahigh-resolution 3D cytoarchitectonic map of Area SFS2 of the human anterior dorsolateral prefrontal

cortex (DLPFC) created by a Deep-Learning assisted workflow (v1)" EBRAINS. doi: 10.25493/YH0A-SF6

Schiffer, C., **Bruno, A.**, Amunts, K., Dickscheid, T. (2022) "Ultrahigh-resolution 3D cytoarchitectonic map of Area MFG1 of the human anterior dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) created by a Deep-Learning assisted workflow (v1)" EBRAINS. doi: 10.25493/JN40-NCG

Schiffer, C., **Bruno, A.**, Amunts, K., Dickscheid, T. (2022) "Ultrahigh-resolution 3D cytoarchitectonic map of Area MFG2 of the human anterior dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) created by a Deep-Learning assisted workflow (v1)" EBRAINS. doi: 10.25493/ZR6F-V8P

Poster und Vorträge

Bruno, A., Schiffer, C., Dickscheid, T., Amunts, K. „High-Resolution cytoarchitectonic maps of four new areas in the anterior dorsolateral prefrontal cortex in the BigBrain enabled by deep convolutional neural networks" 6th BigBrain Workshop 2022 "From microstructure to functional connectomics" in Zadar (Kroatien) 25.- 27.10.2022, Poster

Lothmann, K., **Bruno, A.**, Amunts, K. "Cytoarchitectonic maps of five newly identified areas in the human dorsolateral prefrontal cortex" 6th BigBrain Workshop 2022 "From microstructure to functional connectomics" in Zadar (Kroatien) 25.- 27.10.2022, Poster

Bruno, A., Bludau, S., Mohlberg, H., Caspers, S., Eickhoff, S.B., Amunts, K. „Four new cytoarchitectonic areas in the anterior DLPFC of the human brain distinct to the frontal pole." 8th Human Brain Project Summit 2021 "Pushing the Boundaries of Brain Research" 12.-15.10.2021, Poster und Vortrag

Bruno, A., Bludau, S., Mohlberg, H., Caspers, S., Eickhoff, S.B., Amunts, K. „Four new cytoarchitectonic areas in the human anterior dorsolateral prefrontal cortex" Symposium der Medical Research School Düsseldorf 16.06.2021, Poster und Vortrag

Bruno, A., Caspers, S., Mohlberg, H., Bludau, S., Eickhoff, S.B., Amunts, K. „Cytoarchitecture of four newly identified areas in the human dorsolateral prefrontal cortex" Human Brain Project School "The HBP Human Brain Atlas: Neuroscientific basis, tools and applications" 03.- 07.09.2018, Poster

Zusammenfassung

Der dorsolaterale präfrontale Cortex (DLPFC) ist an der Wertekodierung, dem Arbeitsgedächtnis, der Entscheidungsfindung, der Aufmerksamkeit, der Kontrolle und der Überwachung von Verhaltensstrategien beteiligt. Er spielt daher eine zentrale Rolle bei den Exekutivfunktionen und der kognitiven Kontrolle. Es ist jedoch immer noch unklar, wie genau diese vielfältigen Funktionen mit den zugrundeliegenden kortikalen Arealen des DLPFC in Verbindung stehen. Bisherige mikrostrukturelle Hirnkarten spiegeln die funktionelle Heterogenität dieser Hirnregion nicht adäquat wider und unterscheiden sich deutlich voneinander. Der Vergleich mit funktionellen Bildgebungsstudien wird zudem durch das komplexe Sulcuspatter des DLPFC erschwert, das neben der Mikrostruktur eine erhebliche Variabilität zwischen den einzelnen Gehirnen aufweist. Ziel dieser Arbeit war die Erstellung von dreidimensionalen zytoarchitektonischen Karten des menschlichen DLPFC. Dazu wurden zellkörpergefärbte, serielle Hirnschnitte von zehn postmortalen Gehirnen analysiert und die Arealgrenzen mit Hilfe eines multivariaten, statistisch verlässlichen Bildanalyseverfahrens kartiert. Hierbei spiegeln Grauwertindex-Profile Veränderungen im Zellkörpervolumenanteil von der Hirnoberfläche bis zur Rindenmarkgrenze wider und erfassen damit zytoarchitektonische Unterschiede zwischen den Arealen. Vier neue Areale (sfs1, sfs2, mfg1 und mfg2) konnten identifiziert werden. Sie liegen in den anterioren Anteilen des Sulcus frontalis superior und des Gyrus frontalis medius, das heißt in einer Region zwischen den zuvor definierten Brodmann Arealen 9 und 46. Eine hierarchische Clusteranalyse der GLI-Profile zeigte, dass die Areale des anterioren DLPFC ein eigenes Cluster bildeten, das sich strukturell von den angrenzenden Arealen des Frontalpols (Fp1 und Fp2), der Broca-Region (44 und 45) und des posterioren DLPFC (8d1, 8d2, 8v1 und 8v2) unterschied. Die Arealvolumina wiesen geschlechtsspezifische Unterschiede auf. Die interindividuelle Variabilität der Areale im stereotaktischen Raum wurde in 3D-Wahrscheinlichkeitskarten in den bekannten Referenzräumen MNI Colin27 und ICBM152casym erfasst. Zusätzlich wurden 3D-Karten der neuen Areale im ultrahocho aufgelösten *BigBrain*-Raum mit Hilfe eines *Deep Learning Tools* rekonstruiert. Die neuen Karten sind in dem frei zugänglichen *Julich-Brain Atlas* integriert und bieten eine detaillierte, zytoarchitektonische Referenz für zukünftige Auswertungen funktioneller Bildgebungsdaten, um zur Aufklärung der Korrelation zwischen Struktur und Funktion, sowie des Organisationsprinzips des DLPFC beizutragen.

Summary

The dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) is involved in value encoding, working memory, decision-making, attention, control and monitoring of behavioral strategies. It thus plays a key role in executive functions and cognitive control. However, there is still a lack of understanding of how these functions are related to the underlying cortical areas within the DLPFC. Previous cytoarchitectonic maps do not adequately represent the functional heterogeneity of this brain region and differ significantly from each other. In addition, the DLPFC has a complex sulcal pattern, and microstructure varies considerably between individuals, making comparisons with *in vivo* neuroimaging studies difficult. The present study aimed to generate microstructural, cytoarchitectural three-dimensional (3D) maps of the human DLPFC. To accomplish this, cell body-stained, serial brain sections from ten *post-mortem* human brains were analyzed, and area boundaries were mapped using a multivariate, statistically reliable image analysis approach. Grey level index (GLI) profiles reflect variations in the volume fraction of cell bodies from the cortical surface to the white matter boundary and capture cytoarchitectural differences between areas. Four new areas (i.e., sfs1, sfs2, mfg1, and mfg2) were identified. The new areas occupied the anterior parts of the superior frontal sulcus and middle frontal gyrus, a region previously thought to lie in-between Brodmann areas 9 and 46. Hierarchical cluster analysis of the GLI profiles revealed that areas of the anterior DLPFC formed a distinct cluster that was structurally different from adjacent areas of the frontal pole (areas Fp1 and Fp2), Broca's region (areas 44 and 45), and the posterior DLPFC (8d1, 8d2, 8v1, and 8v2). Area volumes showed area-specific sex differences favoring female brains. Interindividual variability of the areas in stereotaxic space was captured in 3D probability maps in the reference spaces ICBM152casym and MNI Colin27. In addition, 3D maps in the ultra-high resolution BigBrain model were reconstructed with the help of a deep learning tool. The new maps, incorporated in the freely available Julich-Brain, provide a new detailed cytoarchitectonic reference for future functional neuroimaging studies to help clarify the correlation between structure and function, as well as the organizational principles of the human DLPFC.

Verzeichnis der Abkürzungen

BA	Brodmann Areal
2D	zweidimensional
3D	dreidimensional
CCD	<i>Charge-Coupled Device</i>
DLPFC	dorsolateraler präfrontaler Cortex
DOI	<i>Digital Object Identifier</i>
FLASH	<i>Fast Low-Angle Shot</i>
<i>FSL</i>	<i>FMRIB Software Library</i>
<i>fms</i>	<i>fronto-marginal sulcus</i> , Sulcus frontomarginalis
GLI	<i>Grey Level Index</i> , Grauwertindex
<i>HBP</i>	<i>Human Brain Project</i>
IFG	<i>inferior frontal gyrus</i> , Gyrus frontalis inferior
<i>ifs</i>	<i>inferior frontal sulcus</i> , Sulcus frontalis inferior
MD	Mahalanobis - Distanz
MFG	<i>middle frontal gyrus</i> , Gyrus frontalis medius
mfs	<i>middle frontal sulcus</i> , Sulcus frontalis intermedius
MNI	Montreal Neurological Institute
MPM	<i>maximal probability map</i> , Maximale Wahrscheinlichkeitskarte
MRT	<i>Magnetic Resonance Tomography</i> , Magnetresonanztomographie
PFC	präfrontaler Cortex
pmap	<i>probability map</i> , Wahrscheinlichkeitskarte
ROI	<i>Region of Interest</i> , untersuchte Region
SD	<i>standard deviation</i> , Standardabweichung
SFG	<i>superior frontal gyrus</i> , Gyrus frontalis superior
<i>sfs</i>	<i>superior frontal sulcus</i> , Sulcus frontalis superior
SPM	<i>Statistical Parametric Mapping</i>

Verzeichnis der Abbildungen

Abb. 1	Frühere Hirnkarten	5
Abb. 2	<i>Julich-Brain Atlas</i>	8
Abb. 3	Berechnung eines GLI-Bildes.....	12
Abb. 4	Konvertierung eines Mikroskopbildes in ein GLI-Bild	13
Abb. 5	Statistisch-reproduzierbare Grenzfindung	16
Abb. 6	Lokalisation der neu-identifizierten anterioren DLPFC-Areale.....	20
Abb. 7	Individuelle Lage der Areale in fünf Gehirnen (weiblich)	22
Abb. 8	Individuelle Lage der Areale in fünf Gehirnen (männlich).....	23
Abb. 9	Zytoarchitektonische Charakteristika und GLI-Profile der neuen Areale	25
Abb. 10	Zytoarchitektonische Grenzen der Areale sfs1, sfs2 und mfg1	26
Abb. 11	Zytoarchitektonische Grenzen der Areale mfg1 und mfg2	27
Abb. 12	Interindividualität der Zytoarchitektur der anterioren DLPFC-Areale	29
Abb. 13	Zytoarchitektonische Grenze der Areale sfs1 und Fp1	31
Abb. 14	Zytoarchitektonische Grenze der Areale mfg2 und Fp1	32
Abb. 15	Zytoarchitektonische Grenze zu Areal BA9.....	34
Abb. 16	Zytoarchitektonische Grenze zwischen den Arealen mfg2 und BA46	35
Abb. 17	Diskriminanzanalyse der anterioren DLPFC-Areale.....	36
Abb. 18	Hierarchische Clusteranalyse der anterioren DLPFC-Areale	37
Abb. 19	Geschlechterunterschiede in den Arealvolumina	40
Abb. 20	Wahrscheinlichkeitskarten der vier neuen DLPFC-Areale im MNI Colin27	43
Abb. 21	Maximale Wahrscheinlichkeitskarte	43
Abb. 22	Dreidimensionale Rekonstruktion der neuen Areale im <i>BigBrain</i>	44
Abb. 23	Vorläufige Kartierung des DLPFC	55

Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1	Liste der zytoarchitektonisch-analysierten Gehirne	10
Tabelle 2	Übersicht der zytoarchitektonischen Charakteristika der neuen Areale sowie Nachbarareale	30
Tabelle 3	Schrumpfungskorrigiertes Arealvolumen.....	39
Tabelle 4	Schwerpunktskoordinaten der Areale in den Referenzräumen MNI Colin27 und ICBM152casym	41

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung.....	I
Summary.....	II
Verzeichnis der Abkürzungen.....	III
Verzeichnis der Abbildungen.....	IV
Verzeichnis der Tabellen.....	V
Inhaltsverzeichnis.....	VI
1. Einleitung.....	1
1.1 Der Dorsolaterale Präfrontale Cortex (DLPFC).....	1
1.1.1 Funktionen und Dysfunktionen des DLPFC.....	1
1.1.2 Anatomie des DLPFC.....	3
1.2 Frühere Hirnkarten.....	4
1.3 Fortschritte in der Hirnkartierung.....	6
1.4 Zielsetzung der vorliegenden Arbeit.....	8
2. Methoden.....	10
2.1 Histologie.....	10
2.2 Betrachter-unabhängige Analyse.....	11
2.2.1 GLI-Bild Erzeugung.....	11
2.2.2 Profilanalyse und Grenzfindung.....	13
2.3 Dreidimensionale Rekonstruktion der Areale.....	16
2.4 Berechnung der Arealvolumina.....	16
2.5 Volumenanteile der Zellkörper.....	17
2.6 Clusteranalyse.....	17
2.7 Erzeugung der Wahrscheinlichkeitskarten.....	18
2.8 Dreidimensionale Arealrekonstruktion im <i>BigBrain</i>	19
3. Ergebnisse.....	20
3.1 Lage der vier neuen Areale.....	20
3.2 Zytoarchitektur der vier neuen DLPFC-Areale.....	24
3.3 Zytoarchitektonischer Vergleich der DLPFC-Areale mit Nachbararealen.....	29
3.4 Diskriminanz- und Clusteranalyse.....	36
3.5 Geschlechterunterschiede in den Arealvolumina.....	38
3.6 Dreidimensionale Wahrscheinlichkeitskarten.....	41
3.7 Dreidimensionale Arealrekonstruktion im <i>BigBrain</i>	43
4. Diskussion.....	45
4.1 Bedeutung der neuen Karten für die Gliederung des DLPFC und Beziehung zur Funktion.....	45

4.2 Vergleich der neuen Karten mit früheren Hirnkarten.....	49
4.3 Geschlechterunterschiede	51
4.4 Schlussfolgerungen	53
4.5 Ausblick	54
5. Literaturverzeichnis	57
6. Danksagung	68

1. Einleitung

1.1 Der Dorsolaterale Präfrontale Cortex (DLPFC)

1.1.1 Funktionen und Dysfunktionen des DLPFC

Der humane dorsolaterale präfrontale Cortex (DLPFC) ist Teil des präfrontalen Cortex (PFC), welcher den phylogenetisch jüngsten Teil des menschlichen Gehirns darstellt. Dieser anteriore Cortex des Frontallappens ist stark gefaltet und hat aus evolutionärer Sicht eine besondere Entwicklung durchlaufen (Wise 2008, Preuss und Wise 2022). Zu seinen Funktionen zählen zahlreiche kognitive Prozesse, die mit dem Arbeitsgedächtnis (Petrides 2000, Warden und Miller 2010, Reid et al. 2016), der Wertekodierung (Kouneiher et al. 2009, Sokol-Hessner et al. 2012), der Entscheidungsfindung (Philiastides et al. 2011, Prochnow et al. 2014, Rahnev et al. 2016) und der Aufmerksamkeitssteuerung (Rowe und Passingham 2001, Hoshi und Tanji 2004, O'Reilly 2010, Vossel et al. 2014) im Zusammenhang stehen. Auch an der Handlungsplanung (Cieslik et al. 2013) und der Steuerung situationsangemessener Verhaltensreaktionen (Shallice und Burgess 1991, Barraclough et al. 2004, Sallet et al. 2013) ist der DLPFC beteiligt. Aufgrund seiner Schlüsselrolle in dieser Vielfalt exekutiver Funktionen ist der DLPFC zu einem wichtigen Ziel klinischer und neuropsychologischer Studien geworden (Jones und Graff-Radford 2021, Friedman und Robbins 2022). Konzeptionelle Modelle des PFC, sowie die Unterteilung dieser heterogenen Hirnregion in funktionell-strukturell spezialisierte Subregionen sind jedoch nach wie vor Gegenstand aktueller Forschung (Friedman und Robbins 2022). Es gibt zunehmend Hinweise auf eine hierarchische Organisation der Handlungskontrolle entlang einer rostral-kaudalen und einer dorsal-ventralen Achse des PFC (Badre und Nee 2018). So ist der ventrale Bereich für sogenannte Exekutivfunktionen erster Ordnung zuständig (Petrides 1996). Dazu gehören unter anderen die Steuerung der Auswahl semantischer Informationen (O'Reilly 2010) und der aktive Abruf von Gedächtnisinhalten (Petrides und Pandya 2002). Im Gegensatz dazu ist die dorsale Region aktiver bei komplexeren Kontrolloperationen höherer Ordnung, wie der Überwachung von Informationen im Arbeitsgedächtnis (Petrides 2005) und der endogenen Aufmerksamkeitsfokussierung (Corbetta und Shulman 2002). Entlang der rostrokaudalen Achse scheinen die Abstraktionsebenen und Zeitspannen von entscheidender Bedeutung zu sein (Badre und Nee 2018). Im Gegensatz zur posterioren Region wurden Aktivierungen des anterioren Teils des

DLPFC bei Aufgaben im Zusammenhang mit Konfliktlösung und Handlungshemmung gefunden (Petrides 2005, O'Reilly 2010, Cieslik et al. 2013, Reid et al. 2016). Die anteriore Region wird demnach für zunehmend komplexere Handlungsabläufe und abstraktere Vorstellungen benötigt (Badre und Nee 2018, Bianco et al. 2022). Der Frontalpol, der am weitesten rostral gelegene Teil des menschlichen Gehirns, ist an noch abstrakteren kognitiven Prozessen wie Metakognition und moralischem Bewusstsein beteiligt (Forbes und Grafman 2010, Miyamoto et al. 2018).

Defizite in exekutiven Funktionen werden mit Erkrankungen wie der Depression (Stockmeier und Rajkowska 2004, Zuo et al. 2018), der bipolaren Störung (Zhang et al. 2020), der Schizophrenie (Checkko et al. 2018, Smucny et al. 2022) und den Zwangsstörungen (Ahmari und Rauch 2022) in Verbindung gebracht. Mehrere Studien konnten zeigen, dass diese Erkrankungen mit Veränderungen im DLPFC und damit verbundenen Schaltkreisen einhergehen (Menon 2011, Snyder et al. 2015, Wilczynska et al. 2018, Hettwer et al. 2022). Es gibt Hinweise darauf, dass unter anderem zelluläre Veränderungen im DLPFC mit Verhaltens- und Funktionsstörungen bei Schizophrenie assoziiert sind (Smucny et al. 2022). Entsprechende Auffälligkeiten wurden bei Betroffenen in den Pyramidenneuronen in der tieferen Zellschicht III des DLPFC gefunden (Pierri et al. 2001), die sich durch signifikant kleinere Somata, reduzierte axonale Verzweigungen und kürzere basale Dendriten auszeichnen (Volk und Lewis 2010). Auch bei anderen Erkrankungen wie der Depression und der bipolaren Störung wurden morphologische Zellveränderungen wie eine schichtspezifische Reduktion von Neuronen und Gliazellen im DLPFC gefunden (Rajkowska 2000). Bei Patienten mit bipolarer Störung ist die Expression einiger Mikroglia-Gene herunterreguliert (Zhang et al. 2020). Dies zeigt, dass Veränderungen auch auf molekularer und genetischer Ebene stattfinden. Da es geschlechtsspezifische Unterschiede in der Prävalenz und Symptomatik dieser Erkrankungen gibt, wird vermutet, dass sich auch strukturelle und molekulare Merkmale zwischen Männern und Frauen unterscheiden könnten (Gur und Gur 2017). Tatsächlich wurden neben Veränderungen in der Genexpression (Zhang et al. 2020) auch strukturelle Unterschiede zwischen den Geschlechtern gefunden, die unter anderem das kortikale Volumen und die kortikale Dicke betreffen (Ruigrok et al. 2014, Ritchie et al. 2018). Geschlechtsspezifische Unterschiede im DLPFC wurden vor allem mit bildgebenden Verfahren untersucht (z. B. das Volumen der grauen Substanz (Lotze et al. 2019)), während auf hochauflösender mikrostruktureller Ebene weniger bekannt ist.

1.1.2 Anatomie des DLPFC

Anatomisch lässt sich der PFC in einen orbitofrontalen, einen medialen und einen lateralen Anteil unterteilen, wobei der laterale Anteil weiter in den ventrolateralen und den dorsolateralen präfrontalen Cortex (**Abb. 1**) gegliedert werden kann (Fuster 2001). Der DLPFC liegt dorsolateral zum orbitofrontalen Cortex und anterior zum prämotorischen Cortex. Makroanatomisch ist der DLPFC in drei horizontal verlaufende Gyri gegliedert: den Gyrus frontalis superior (SFG), den Gyrus frontalis medius (MFG) und den Gyrus frontalis inferior (IFG). Diese sind durch die entsprechenden Sulci (Sulcus frontalis superior (*sfs*) und Sulcus frontalis inferior (*ifs*)) voneinander getrennt. Das Sulcuspatter des DLPFC ist jedoch hoch variabel (Ono et al. 1990, Miller et al. 2021a). So wird der MFG häufig durch einen zusätzlichen Sulcus frontalis intermedius (*mfs*) in einen dorsalen und ventralen Anteil unterteilt. Dieser Sulcus ist jedoch nur bei ca. 86 % aller menschlichen Gehirne vorhanden und weist zudem unterschiedliche makroskopische Ausprägungen auf (Ono et al. 1990). So kann der *mfs* als ein großer Sulcus parallel zum *sfs* und *ifs* verlaufen oder in mehrere kleine (sogenannte tertiäre) Sulci unterteilt sein (Vogt und Vogt 1926, Huttner 2004, Miller et al. 2021a). Rostral an den DLPFC angrenzend befindet sich der Frontalpol, der eine Übergangszone zwischen den lateralen, medialen und orbitalen Oberflächen des Frontallappens darstellt. Seine Makroanatomie ist sehr komplex, da die hier horizontal verlaufenden Gyri durch transverse Gyri und Sulci unterbrochen werden. Posterior wird der DLPFC durch den prämotorischen Cortex begrenzt, der sich vom Gyrus praecentralis bis zu den kaudalen Anteilen des SFG und des MFG erstreckt. Der posteriore DLPFC stellt somit den Übergang zwischen dem agranulären prämotorischen Cortex und dem granulären, sechsschichtigen PFC dar (Zilles und Rehkämper 2013).

Mikroanatomisch ist der DLPFC dem Isocortex zuzuordnen, der sich durch einen typischen sechsschichtigen Aufbau auszeichnet. Die Molekularschicht (Lamina I) begrenzt die Cortexoberfläche und besitzt keine Pyramidenzellen. Es folgen abwechselnd die äußeren und inneren Körner- (Laminae II und IV) und Pyramidenschichten (Laminae III und V). Die mulitiforme Schicht (Lamina VI) besteht aus verschiedenen Zelltypen und läuft in die darunterliegende weiße Substanz aus. Der sechsschichtige Aufbau des Isocortex kann jedoch je nach Lokalisation und Funktion des kortikalen Areals in seiner Ausprägung erheblich variieren. Diese Unterschiede im Schichtenaufbau (z. B. Vorhandensein und Breite der einzelnen Schichten) werden in der zytoarchitektonischen Kartierung mit Hilfe von

zellkörpergefärbten Schnittserien des menschlichen Gehirns analysiert. Die Abgrenzung der einzelnen kortikalen Areale erfolgt durch die Charakterisierung der vorhandenen Größe, Dichte und Anordnung der Zellen in den einzelnen kortikalen Schichten.

1.2 Frühere Hirnkarten

Bevor die Hirnareale anhand ihres strukturellen Aufbaus charakterisiert wurden, basierten die Hirnkarten auf empirischen Beobachtungen von Schlaganfallpatienten oder Hirnverletzungen. Einer der bekanntesten Fälle ist der des Eisenbahnarbeiters Phineas Gage, der 1848 bei einem Unfall eine Schädigung des linken Frontallappens erlitt. Massive Persönlichkeitsstörungen und Epilepsie waren die Folge (Harlow 1999). Weitere Beispiele sind die von Wernicke (Wernicke 1874) und Broca (Broca 1865) beschriebenen sensorischen und motorischen Aphasien durch Läsionen in den Sprachregionen. Eine Einteilung des Gehirns in Areale auf der Grundlage der Mikrostruktur erfolgte erst zu Beginn des 20. Jahrhunderts. Korbinian Brodmann kartierte das menschliche Gehirn anhand von Schnittserien in 43 Areale und begründete damit den wohl bekanntesten Hirnatlas (**Abb. 1A**) und die bis heute gebräuchliche Nomenklatur der Brodmann Areale (BA) (Brodmann 1909).

Wie bereits erwähnt, ist der DLPFC von zentraler Bedeutung bei den höheren exekutiven Funktionen und der kognitiver Kontrolle (Friedman und Robbins 2022) und ist bei vielen psychiatrischen und neurologischen Erkrankungen betroffen. Aufgrund dieser nicht nur wissenschaftlichen, sondern auch klinischen Relevanz war und ist diese Hirnregion Gegenstand mikrostruktureller Kartierungsstudien. Brodmann bezeichnete den Frontalpol als BA10 und unterteilte den DLPFC in zwei unterschiedliche zytoarchitektonische Areale, nämlich BA9 und BA46 (Brodmann 1909). BA9 ist auf dem gesamten SFG, dem dorsorostralen Teil des DLPFC und dem kaudalen Teil des MFG lokalisiert. Der Rest des MFG und Teile des IFG werden von BA46 eingenommen, welches ventral an BA45 angrenzt (**Abb. 1A**). Der Hirnatlas von Brodmann gibt die funktionelle Komplexität des DLPFC jedoch nur unzureichend wieder. Die zweidimensionale (2D) schematische Karte zeigt die Lokalisation und Ausdehnung der Areale nur auf den oberflächlich exponierten Gyri, während die Sulci, die zwei Drittel der Großhirnrinde ausmachen (Zilles et al. 1997), nicht dargestellt sind. Außerdem wird die interindividuelle Variabilität nicht berücksichtigt, die in dieser komplexen Hirnregion sehr ausgeprägt ist. Darüber hinaus sind die Parzellierungen

der verschiedenen Forschungsgruppen sehr unterschiedlich (**Abb. 1**) (Brodmann 1909, von Economo und Koskinas 1925, Sarkissov et al. 1955, Rajkowska und Goldman-Rakic 1995a, Rajkowska und Goldman-Rakic 1995b, Petrides und Pandya 1999).

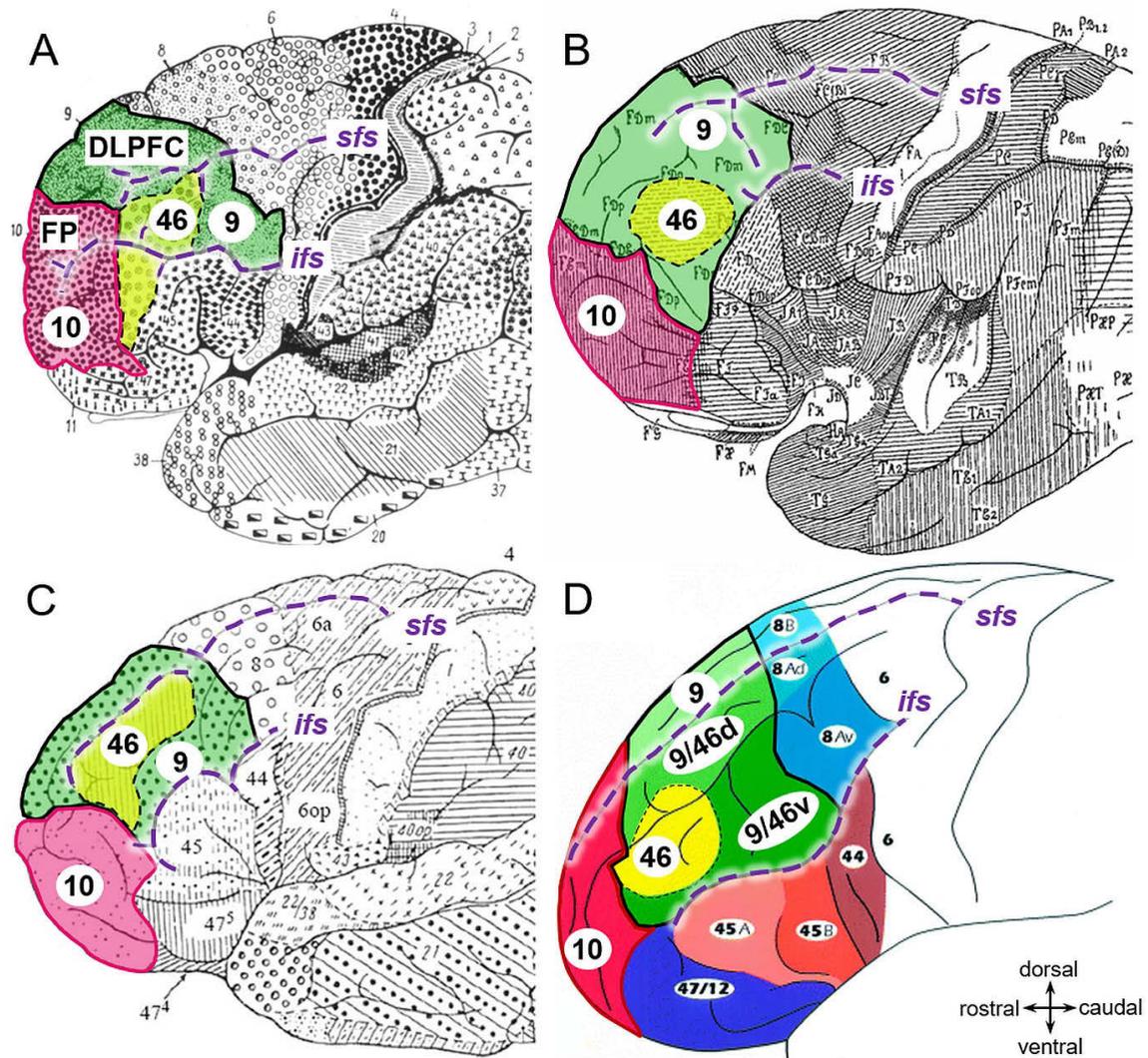


Abb. 1 Frühere Hirnkarten

Darstellung der Lateralansicht zytoarchitektonischer Karten des anterioren dorsolateralen präfrontalen Cortex (DLPFC) mit den Arealen 9 (grün) und 46 (gelb) und dem Frontalpol (FP, Areal 10 in magenta) angepasst nach (A) Brodmann (Brodmann 1909), (B) Economo (von Economo und Koskinas 1925), (C) Sarkissov (Sarkissov et al. 1955) und (D) Petrides und Pandya (Petrides und Pandya 1999). Relevante Sulci in violett: *sfs*, Sulcus frontalis superior und *ifs*, Sulcus frontalis inferior. (Abbildung aus Bruno et al. 2022)

Im Gegensatz zu Brodmann beschrieben Economo und Koskinas das Areal 46 als inselartig innerhalb des MFG und somit vollständig von Areal 9 (bei Economo und Koskinas als FD bezeichnet) umgeben. Außerdem grenzte Areal 46, im Vergleich zu Brodmann, nicht an das Areal 45 des ventrolateralen Cortex (**Abb. 1B**) (von Economo

und Koskinas 1925). **Abbildung 1C** zeigt eine weitere Mikroparzellierung, welche 1955 von Sarkissov et al. veröffentlicht wurde. Hier ist das Areal 46 nicht vollständig von Areal 9 umgeben, sondern grenzt direkt an das frontolpolare Areal 10 (Sarkissov et al. 1955). Eine ähnliche Lokalisation und Nachbarschaftsbeziehung im DLPFC wird von Rajkowska und Goldman-Rakic sowie Petrides und Pandya dargestellt (Rajkowska und Goldman-Rakic 1995a, Petrides und Pandya 1999). Beide definierten zusätzlich sogenannte Übergangsareale, die zytoarchitektonische Merkmale zweier benachbarter Areale aufweisen. In der Karte von Rajkowska und Goldman-Rakic liegt das Übergangsgebiet 9-46 in der Tiefe des *sfs* und *mfs*, somit zwischen den Arealen 9 und 46 (Rajkowska und Goldman-Rakic 1995b). Petrides und Pandya definierten dorsale (9/46d) und ventrale (9/46v) Subareale, indem sie die Architektur des PFC von Affen und Menschen verglichen (**Abb. 1D**) (Petrides und Pandya 1999).

1.3 Fortschritte in der Hirnkartierung

Trotz der großen Errungenschaften der früheren zytoarchitektonischen Karten und ihres immer noch bestehenden Einflusses auf die heutige neurowissenschaftliche Arbeit haben diese früheren Parzellierungen entscheidende Nachteile. So zeigen sich unter anderem erhebliche Unterschiede in der Lage und Verteilung der DLPFC-Subareale und ihrer Beziehung zu Sulci und Gyri. Gründe hierfür können unterschiedliche und zum Teil subjektive Kriterien zur Definition und Abgrenzung von Arealen sowie die Analyse eher kleiner Stichproben bei solchen zeit- und arbeitsintensiven Mikrostrukturstudien sein. Aufgrund der geringen Anzahl analysierter Gehirne kann auch kaum auf die interindividuelle Variabilität einzelner Gehirne eingegangen werden. Die Lage kortikaler Areale variiert jedoch stark zwischen den Individuen (Amunts et al. 2000). Zusätzlich zu diesen makroskopischen Herausforderungen erlauben die meisten Karten keine direkte Überlagerung mit dreidimensionalen (3D) Datensätzen aus funktionellen Neuroimaging-Studien. Dies ist jedoch eine wichtige Voraussetzung für einen direkten Vergleich (Zilles und Amunts 2010). Parzellierungen des Cortex aus Magnetresonanztomographie (MRT) -basierten Studien deuten auf eine feinere Unterteilung des PFC hin (Goulas et al. 2012, Cieslik et al. 2013, Sallet et al. 2013, Fan et al. 2016, Glasser et al. 2016b, Donahue et al. 2018). Mikrostrukturelle zytoarchitektonische Korrelate dafür wurden jedoch bisher noch nicht identifiziert.

Es besteht daher ein Bedarf an einer detaillierten, mikroskopischen 3D-Karte, die als anatomische Referenz des humanen Gehirns dienen kann, statistisch reproduzierbar ist und zusätzlich die interindividuelle Variabilität berücksichtigt. Der dynamische probabilistische Gehirnatlas *Julich-Brain* stellt eine solche Kartierung dieser Art dar (Amunts et al. 2020). Er basiert auf einer Betrachter-unabhängigen Bildanalyse, die gemeinsam vom Forschungszentrum Jülich und der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf entwickelt wurde. Bei dieser computergestützten Methode werden die laminaren Zellkörperverteilungen anhand von Grauwertindex (GLI)-Profilen analysiert, welche die zytoarchitektonischen Veränderungen von der kortikalen Oberfläche bis zur Rindenmarkgrenze widerspiegeln. Damit können die Grenzen und laminare Beschaffenheit der Areale objektiv und statistisch zuverlässig untersucht werden (Schleicher et al. 1999, Amunts und Zilles 2001, Schleicher et al. 2005, Schleicher et al. 2009). Dieses Verfahren wurde bereits erfolgreich in verschiedenen Hirnregionen angewandt. Neben primären Arealen (Geyer et al. 1996, Amunts et al. 2000, Grefkes et al. 2001, Morosan et al. 2001) wurden auch Assoziationsareale (Caspers et al. 2006, Choi et al. 2006, Bludau et al. 2014) kartiert. Die berechneten Wahrscheinlichkeitskarten der Areale werden in hochaufgelösten anatomischen 3D-Referenzräumen (Evans et al. 1992, Collins et al. 1994, Holmes et al. 1998), wie z. B. dem Montreal Neurological Institute (MNI) Colin27 (Evans et al. 2012) und ICBM152casym dargestellt und sind öffentlich frei zugänglich (<https://julich-brain-atlas.de/>).

Ein weiterer relativ neuer histologischer Referenzraum mit mikroskopischer Auflösung ist das *BigBrain* (Amunts et al. 2013). Die verfügbaren Transformationen in den MNI Referenzraum erlauben es, detaillierte funktionelle Daten, z. B. aus Ultrahochfeld-MRT-Studien (De Martino et al. 2018), mit Hilfe der *BigBrainWrap Toolbox* (Paquola et al. 2021) mikroanatomisch zu klassifizieren (Paquola et al. 2022). Diese Verknüpfungen und andere bekannte Toolboxen wie die *Statistical Parametric Mapping (SPM) Anatomy Toolbox* (Eickhoff et al. 2005, Eickhoff et al. 2007) und *FSL* (Jenkinson et al. 2012) ermöglichen anderen Forschern den direkten Vergleich mit Befunden aus funktionellen Bildgebungsstudien. Darüber hinaus können die zytoarchitektonischen Areale mit anderen Modalitäten, wie Genexpressions-, Rezeptorautoradiographie- und Konnektivitätsanalysen verknüpft werden und tragen so zu einer kontinuierlichen Verbesserung und Erweiterung des multimodalen dynamischen Hirnatlas bei.

Für den DLPFC konnte die posteriore Region bereits zytoarchitektonisch in die Areale 8d1, 8d2, 8v1, und 8v2 (Amunts et al. 2022), die Broca-Region in die Areale 44 und 45 (Amunts et al. 2004) und der Frontalpol in das laterale frontopolare Areal Fp1 und das mediale frontopolare Areal Fp2 (Bludau et al. 2014) unterteilt werden (siehe **Abb. 2**). Große Teile des DLPFC sind jedoch aufgrund ihrer komplexen Sulcusstruktur bis jetzt noch nicht zytoarchitektonisch charakterisiert und werden derzeit im *Julich-Brain Atlas* nur durch eine *GapMap Frontal-I* erfasst, die verschiedene, noch nicht kartierte Hirnareale in einer Struktur, der *GapMap*, zusammenfasst (Amunts et al. 2020) (**Abb. 2**).

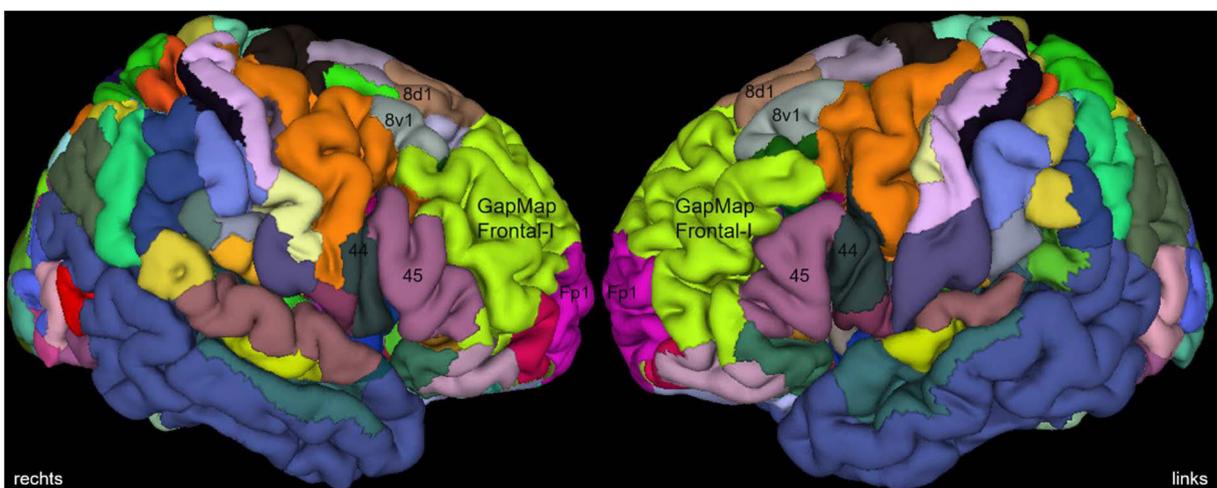


Abb. 2 Julich-Brain Atlas

Lateralansicht beider Hemisphären der Version 2.9 (Amunts et al. 2021) des *Julich-Brain Atlas* (Amunts et al. 2020) mit den kartierten Arealen 8d1 und 8v1 des posterioren DLPFC (Amunts et al. 2022), den Arealen 44 und 45 der Broca-Region (Amunts et al. 2004), dem Areal des Frontalpol Fp1 (Bludau et al. 2014) und der noch nicht kartierten *GapMap Frontal-I* (hellgrün).

1.4 Zielsetzung der vorliegenden Arbeit

Ziel dieser Dissertation war die Erstellung einer detaillierten mikroanatomischen 3D-Karte, die die Variabilität zwischen den Probanden berücksichtigt und statistisch reproduzierbar ist. Diese Karte kann somit als anatomische Referenz des menschlichen DLPFC dienen, um mikrostrukturelle Korrelate für die verschiedenen Funktionen zu liefern, die mit dieser Hirnregion assoziiert sind. Zu diesem Zweck wurde die Zytoarchitektur des anterioren DLPFC in zehn humanen *post-mortem* Gehirnen quantitativ analysiert, wobei der Schwerpunkt auf dem Cortex des *sfs* und benachbarten MFG lag. Eine Beobachter-unabhängige, zytoarchitektonische Bildanalyse, die die Verteilung von Zellkörpern innerhalb der Cortexschichten analysiert (Schleicher et al. 2009, Amunts et al. 2020), wurde angewandt, um lokale

Veränderungen in der Zytoarchitektur in seriellen histologischen Schnitten zu identifizieren und Arealgrenzen zu definieren. Um die gewonnenen Daten mit funktionellen Bildgebungsstudien vergleichen zu können, mussten mikrostrukturelle Karten im gleichen Referenzraum erstellt werden. Die Varianz zwischen einzelnen Gehirnen beeinflusst die zytoarchitektonische Parzellierung und stellt daher eine besondere Herausforderung dar. Daher wurden auf der Grundlage der Analyse von zehn Gehirnen Wahrscheinlichkeitskarten für jedes Areal erstellt, um die Varianz zwischen den einzelnen Gehirnen zu bewerten. Da der DLPFC eine besondere Rolle bei neuropsychiatrischen Erkrankungen spielt, wurden mögliche interhemisphärische und geschlechtsspezifische Unterschiede anhand der Arealvolumina und der Volumenanteile der Zellkörper in den neu identifizierten Arealen untersucht.

2. Methoden

2.1 Histologie

Teile der Methoden wurden bereits in Bruno et al. (2022) beschrieben. Für die vorliegende Arbeit wurden insgesamt zehn Gehirne untersucht. Diese Gehirne (fünf männlich, fünf weiblich, Altersspanne: 30-86 Jahre, siehe **Tabelle 1**) stammen aus dem Körperspendeprogramm der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. Ein positives Votum der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf lag vor (Ethikvotum Nr. 4863). Die Spender wiesen keine psychiatrischen oder neurologischen Erkrankungen auf. Die Haupttodesursachen waren überwiegend kardiovaskuläre Erkrankungen.

Tabelle 1 Liste der zytoarchitektonisch-analysierten Gehirne (modifizierte Tabelle aus Bruno et al. 2022)

Gehirn	Geschlecht	Alter [Jahre]	Todesursache	Gewicht, frisch [g]
B04	männlich	75	nekrotisierende Glomerulonephritis	1349
B05	weiblich	59	kardiorespiratorische Insuffizienz	1142
B08	weiblich	72	Nierenversagen	1216
B09	weiblich	79	kardiorespiratorische Insuffizienz	1110
B10	weiblich	85	Mesenterialinfarkt	1046
B11	männlich	74	Herzinfarkt	1381
B13	männlich	39	Ertrinken	1234
B14	weiblich	86	kardiorespiratorische Insuffizienz	1113
B20	männlich	65	kardiorespiratorische Insuffizienz	1392
B21	männlich	30	Bronchopneumonie	1409

Die Gehirne wurden weniger als 24 Stunden *post-mortem* entnommen und für mindestens drei bis sechs Monate in 4 % gepuffertem Formalin (pH 7,4) oder in Bodian's Fixierlösung fixiert. Um die ursprüngliche Größe und Form der Gehirne zu erfassen, wurden mit einem 1,5 Tesla Scanner (Siemens, Erlangen, Deutschland) magnetresonanztomographische Aufnahmen mit einer T1-gewichteten 3D-*Fast Low-Angle Shot (FLASH)*-Sequenz (Flip-Winkel 40 °, Echozeit 5 ms, Wiederholungszeit 40 ms) erstellt. Anhand dieser Bilder wurden die histologischen Schnitte 3D-rekonstruiert und korrigiert (siehe dazu Amunts et al. 2020 und Bludau et al 2014). Nach der Entfernung der Hirnhäute und Blutgefäße und der Einbettung in Paraffin wurden 20 µm dünne koronale Serienschnitte angefertigt. Davon wurde jeder 15. Schnitt auf beschichtete Objektträger aufgezogen, die Zellkörper mit Silbernitrat

nach Merker (Merker 1983) angefärbt und mit einem Flachbettscanner digitalisiert. Die Arealkartierung erfolgte auf mindestens jedem 60. Schnitt, was einem Abstand von 1,2 mm entspricht.

2.2 Betrachter-unabhängige Analyse

Grundlage für die Betrachter-unabhängige Kartierung von Hirnschnitten sind Grauwertbilder (*grey level index*, GLI-Bilder), die als Maß für den Volumenanteil der Zellkörper dienen. Diese GLI-Bilder stellen die Neuronendichte in Graustufen dar und ermöglichen so eine computergestützte Analyse der Zytoarchitektur.

2.2.1 GLI-Bild Erzeugung

Für die GLI-Bild Erzeugung wurden in den histologischen Schnitten rechteckige Regionen (*Regions of Interest*, ROIs) definiert, die die zytoarchitektonisch zu untersuchenden Bereiche einschlossen (**Abb. 3**). Die Bilder wurden mit einer CCD-Kamera (*charged-coupled device*, AxioCam MRm, Zeiss, Deutschland) digitalisiert, die an ein optisches Lichtmikroskop (AxioObserver Z1, Zeiss, Deutschland) angeschlossen war. Der computergesteuerte Motortisch des Mikroskops (AxioPlan 2 imaging, Zeiss, Deutschland) und die Kamera wurden mit der Bildanalysesoftware Axiovision (Version 4.6, Zeiss, Deutschland) betrieben. Die Auflösung betrug dabei 1,02 μm pro Pixel. Das Mikroskopbild wurde aus zeilenweise aufgenommenen Einzelbildern zusammengesetzt. Die anschließende Umwandlung des digitalisierten Bildes in ein GLI-Bild erfolgte mit der institutsinternen Software Matlab (The MathWorks Inc., Natick, USA). Dazu wurde das Bild zweifach gefiltert (Gauß-Filter mit den Radien von 1 Pixel und 40 Pixel), diese beiden Bilder voneinander subtrahiert, mit einem individuell-berechneten Schwellwert segmentiert und als binäres Bild gespeichert. Dieses Binärbild wurde in ein Raster von 16 x 16 μm unterteilt. Für jedes dieser Felder wurde das Verhältnis von Neuronen zu Neuropil berechnet und als Grauwert dargestellt (**Abb. 4**).

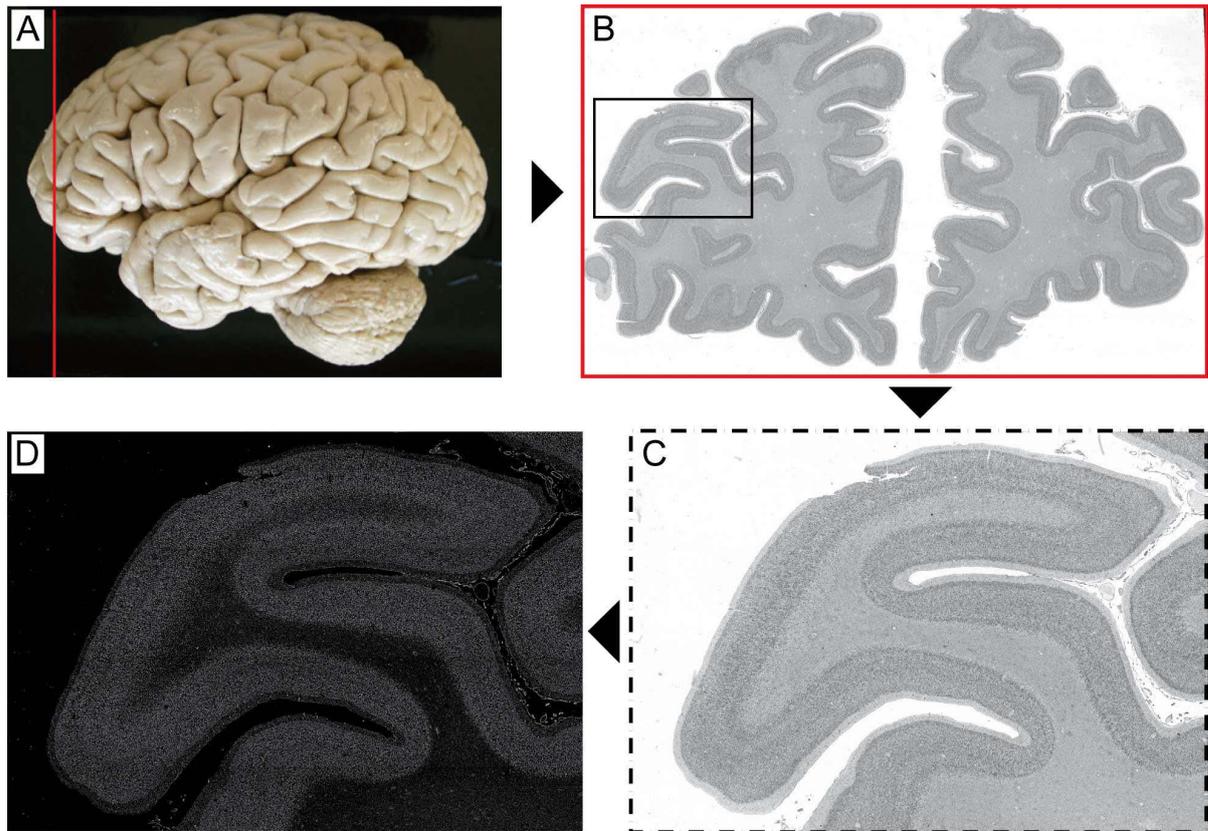


Abb. 3 Berechnung eines GLI-Bildes

Das fixierte Gehirn wird in 20 µm dünne Schnitte (insgesamt: 5500 – 7500 Schnitte) geschnitten. Die rote Linie (A) zeigt die Position des ausgewählten Schnittes (B) an. Auf diesem Schnitt wurde die ROI (schwarzer Kasten, B und C) hochauflösend gescannt (1 µm/Pixel) und mit der institutsinternen Matlab-Software in ein GLI-Bild umgewandelt (D). Dieses GLI-Bild bildet die Grundlage für die Beobachter-unabhängige Grenzfindung und die Erstellung von GLI-Profilen (Schleicher et al. 1999).

Zusammenfassend spiegelte das GLI-Bild die relative Zelldichte an jedem Punkt des Mikroskopbildes wider. Diese Zelldichte wurde dann mit den institutsinternen Matlab-Programmen automatisch analysiert und bildete gemeinsam mit der Profilanalyse und der Grenzfindung die Grundlage für die Beobachter-unabhängige Untersuchungsmethode. Der Vorteil der GLI-Methode ist, dass sie auf der Zellpackungsdichte basiert und somit der Einfluss der Farbintensitäten der Hirnschnitte minimiert wird. Obwohl auch Glia- und Epithelzellen angefärbt werden, sind ihre arealspezifischen bzw. laminären Unterschiede so gering, dass sie die vorliegende Analyse nicht beeinflussen (Wree et al. 1982).

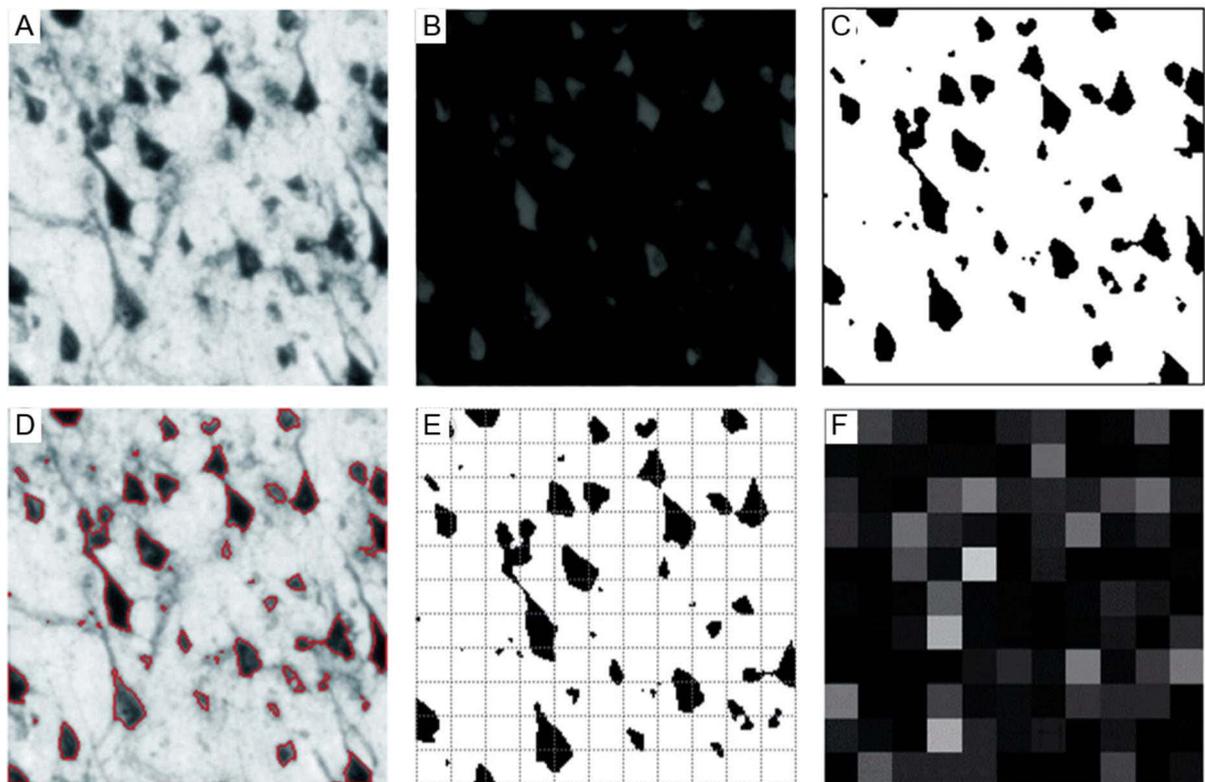


Abb. 4 Konvertierung eines Mikroskopbildes in ein GLI-Bild

Der Cortexausschnitt (Auflösung 1 μm / Pixel) (A) wird mit einem Gauß-Filter ($r = 1$ Pixel, $r = 40$ Pixel) zur besseren Zellerkennung gefiltert (B). Die Subtraktion der beiden gefilterten Bilder ergibt das binäre Bild (C). Die Überlagerung mit dem ursprünglichen Mikroskopbild zeigt die erfolgreiche Zellerkennung (D). Das binäre Bild wird in ein Raster von 16 x 16 μm unterteilt (E). Für jedes einzelne Feld wird das Verhältnis von Zellen zu Neuropil berechnet und in Graustufen kodiert, die die Pixel des endgültigen GLI-Bildes bilden (F). (modifizierte Abbildung aus Bludau et al. 2014)

2.2.2 Profilanalyse und Grenzfindung

In einem Messfeld von 16 x 16 Pixeln wird der Zellkörpervolumenanteil entlang der kortikalen Tiefe mittels GLI (Schleicher et al. 1986, Schleicher und Zilles 1990, Schleicher et al. 2005) geschätzt. Dies erlaubt Rückschlüsse auf die zytoarchitektonische Organisation in der ROI (**Abb. 5**). Mit Hilfe einer in MatLab (The MathWorks, Inc., Natick, MA, USA) geschriebenen Software wurden in jedem GLI-Bild interaktiv die äußeren Konturlinien (zwischen den Cortexschichten I und II) und die inneren Konturlinien (zwischen der Cortexschicht VI und dem Mark) definiert. Zwischen diesen Konturlinien wurden krummlinige Traversen anhand eines physikalischen Modells berechnet, das auf elektrischen Feldlinien basiert (Jones et al. 2000). Entlang dieser Traversen, die senkrecht zu den Laminae verlaufen, wurden die GLI-Werte von der kortikalen Oberfläche bis zur weißen Substanz extrahiert und zu Profilen zusammengefasst (**Abb. 5C**). Auf diese Weise können laminäre Veränderungen der Zytoarchitektur erfasst (Schleicher et al. 1986) und die

Mikrostruktur der Areale objektiv analysiert werden. Jedes Profil wurde auf eine kortikale Tiefe von 100 % korrigiert, um die interindividuelle Varianz in der kortikalen Dicke zu berücksichtigen. Für jedes Areal wird ein Block aus 15 Profilen an drei Stellen in jeder Hemisphäre zu einem mittleren Profil zusammengefasst. Für jedes Areal werden die extrahierten mittleren Profile über die zehn untersuchten Gehirne gemittelt. Die Formen benachbarter Profile wurden anhand eines zehndimensionalen Merkmalsvektors verglichen, der den mittleren GLI-Wert, die Standardabweichung, die kortikale Tiefe des Schwerpunkts, die Schiefe, die Kurtosis und analoge Parameter der ersten Ableitungen der Profile enthält (Zilles et al. 2002, Schleicher et al. 2009). Für die statistisch reproduzierbare Grenzfindung wurden, analog zur Profilanalyse, Konturlinien auf dem ROI eingezeichnet und Profillinien erstellt. Blöcke benachbarter Profile (Blockweite 12 bis 30 Profile) wurden zu mittleren Profilen zusammengefasst und durch den zehndimensionalen Merkmalsvektor dargestellt. Änderungen in der Zytoarchitektur zwischen benachbarten Profilblöcken führen zu Unterschieden in den entsprechenden Merkmalsvektoren, die mittels Mahalanobis - Distanz (MD, **Formel 1**) (Mahalanobis et al. 1949, Schleicher et al. 2000) und anschließendem Hotelling's T²-Test mit Bonferroni-Korrektur ($p \leq 0,001$) berechnet wurden (**Abb. 5A**). Dazu wurden die Profilblöcke innerhalb des ROI entlang des Cortex kontinuierlich um eine Position verschoben (*sliding window* Methode) und an jeder Position die MD der Profile aus dem mittleren Merkmalsvektor x_i bestimmt (Schleicher und Zilles 1990, Schleicher et al. 1999, Schleicher et al. 2000, Schleicher et al. 2005).

$$D_i^2 = (x_i - x_{i+1})' \cdot C_{i,i+1}^{-1} \cdot (x_i - x_{i+1}) \quad (\text{Formel 1})$$

$C_{i,i+1}^{-1}$	= Inverse der Varianz-Covarianz Matrix des Merkmalsvektors
x_i	= Mittelwertsvektor
D_i^2	= Mahalanobis - Distanz

Lokale Maxima der MD-Funktion wurden an den Positionen gefunden, an denen das Fenster über einer möglichen Grenze zwischen zwei benachbarten kortikalen Arealen zentriert lag. Wenn diese lokalen Maxima der MD-Funktion in mindestens drei Blockweiten über mehrere benachbarte Schnitte auftraten, wurde die Position als Arealgrenze akzeptiert (**Abb. 5B**).

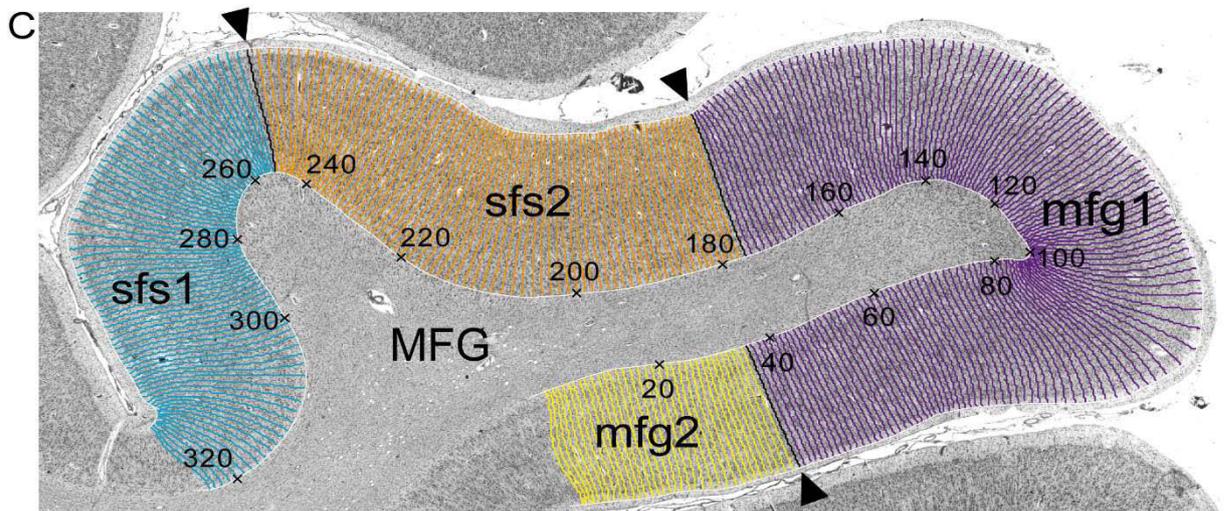
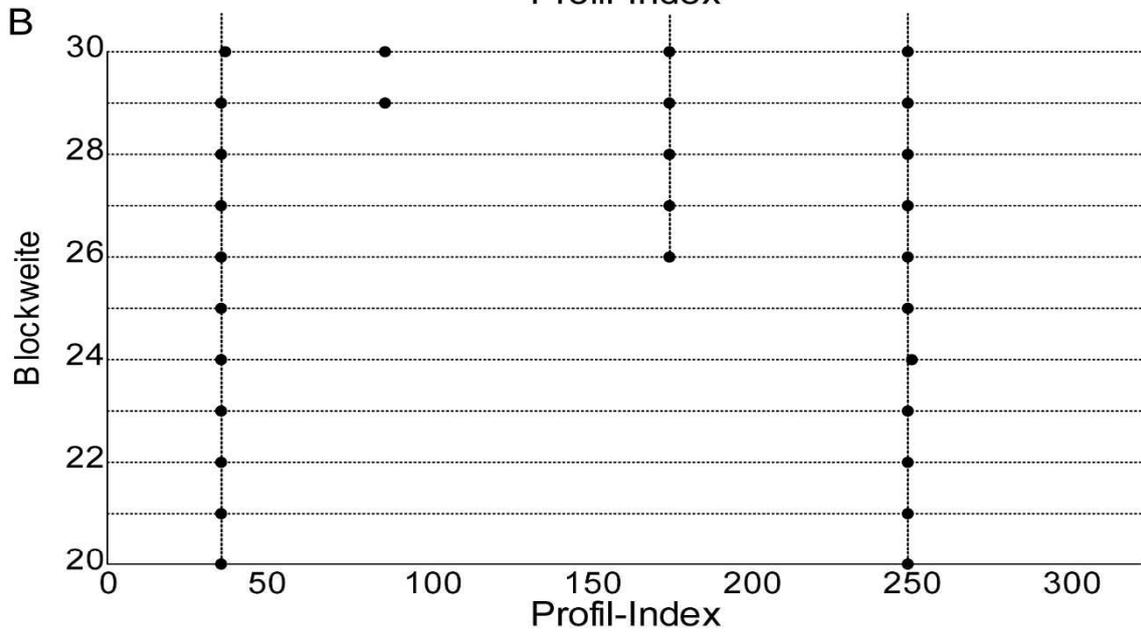
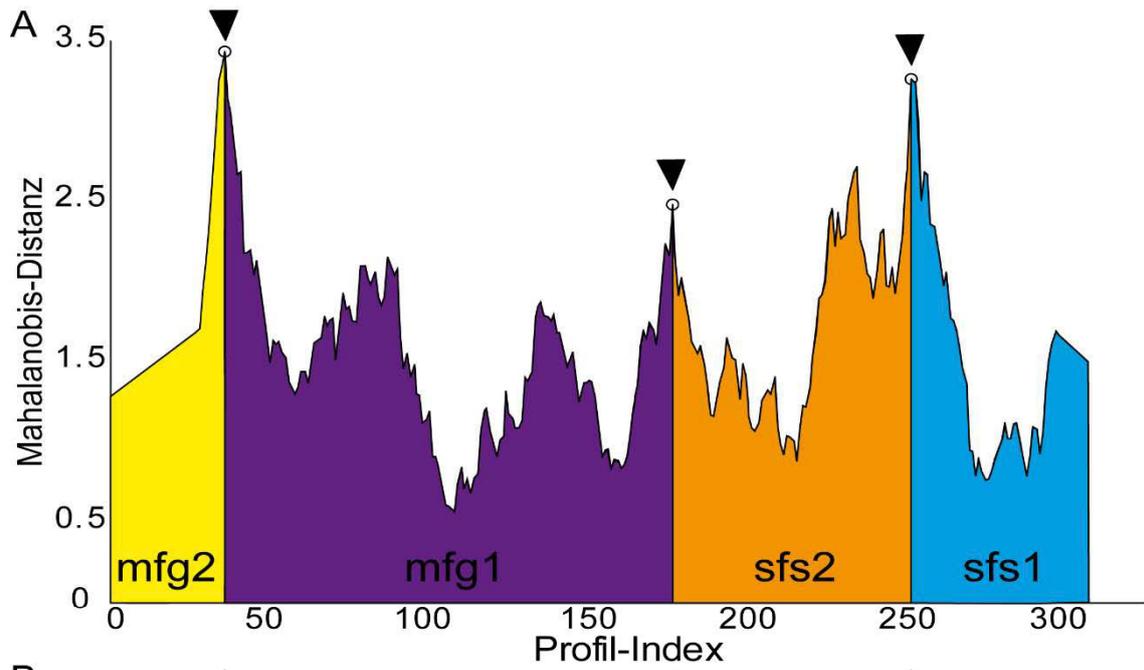


Abb. 5 Statistisch-reproduzierbare Grenzfindung

(A) Signifikante Maxima der Mahalanobis - Distanz (MD), aufgetragen gegen den Profil-Index, zeigen die Grenzen bei den Profilnummern 36, 176 und 251 von sfs2 und mfg1 zu den benachbarten Arealen sfs1 und mfg2 an (A und C). Die Lage der Grenzen wurde für verschiedene Blockweiten (dargestellt $n=20-30$) getestet und nur akzeptiert, wenn die Maxima der MD-Funktion bei mehr als drei Blockweiten gefunden wurden. (C) Entsprechendes histologisches Bild des Gyrus frontalis medius (MFG) mit Traversen, entlang derer GLI-Profile als Schätzungen der zytoarchitektonischen Veränderungen von der Grenze der Schicht I zu Schicht II bis zur Grenze der Schicht VI zur weißen Substanz berechnet wurden (B). Die Beobachter-unabhängig definierten Grenzen (siehe Maxima der MD-Funktion (A)) sind mit schwarzen Pfeilspitzen markiert. (modifizierte Abbildung aus Bruno et al. 2022)

2.3 Dreidimensionale Rekonstruktion der Areale

Für die 3D-Rekonstruktion wurden die zytoarchitektonischen Areale sfs1, sfs2, mfg1 und mfg2 mit dem des eigens entwickelten *Online Section Tracer Tool* interaktiv in die hochaufgelösten Scans der entsprechenden histologischen Schnitte eingezeichnet. Die histologische Bearbeitung führt unvermeidlich zu Deformationen und Schrumpfungen (Amunts et al. 2020). Um dies zu korrigieren und zuverlässige 3D-Rekonstruktionen zu erstellen, wurden folgende Datensätze verglichen: (i) der 3D-Datensatz der strukturellen Magnetresonanzbilder des fixierten postmortalen Gehirns vor der Sektion und (ii) hochauflösende Flachbettscans der gefärbten histologischen Schnitte. Die hochaufgelösten Hirnschnittscans wurden mit einer institutseigenen Software durch lineare und nichtlineare Transformationen an den Volumendatensatz angepasst. Dadurch konnten Deformationen, die während der histologischen Bearbeitung entstanden waren, korrigiert werden (Amunts et al. 2020).

2.4 Berechnung der Arealvolumina

Das Arealvolumen wurde für jedes postmortale Gehirn wurde berechnet (**Formel 2**). Da Gehirne je nach Alter, Geschlecht, Krankheit und histologischer Aufarbeitung unterschiedlich schrumpfen, wurde ein individueller Korrekturfaktor berechnet (Amunts et al. 2007). Dieser Korrekturfaktor setzt sich zusammen aus dem Verhältnis des Volumens des frischen Gehirns zum Volumen des Gehirns nach histologischer Aufarbeitung, multipliziert mit der mittleren spezifischen Dichte von $1,033 \text{ g/mm}^3$. Damit wird die individuelle Schrumpfung des Gehirns berücksichtigt (Zilles et al. 1988, Amunts et al. 2005). Um alle Gehirne aufgrund ihres unterschiedlichen Eigengewichts vergleichen zu können, wurden die Arealvolumina auf das Gesamtvolumen des jeweiligen Gehirns normiert.

$$V = s \cdot T \cdot x \cdot y \cdot \sum A_i \cdot F \quad (\text{Formel 2})$$

- V = Arealvolumen [mm³]
s = Schnittanzahl zwischen den Scans der eingezeichneten Areale (s = 60)
T = Schnittdicke (20 µm)
x, y = Länge und Breite des Pixels (21,2 µm)
A_i = Arealfläche in Pixeln an allen gemessenen Schnitten
F = Schrumpfungsfaktor

Volumetrische Unterschiede der DLPFC-Areale sfs1, sfs2, mfg1 und mfg2 zwischen den Hemisphären und Geschlechtern wurden mit einer Varianzanalyse, der *mixed ANOVA* untersucht (Innersubjekt-Faktoren: Areal und Hemisphäre; Zwischensubjekt-Faktoren: Geschlecht). Die Normalität wurde mit dem Shapiro-Wilk-Test und die Sphärizität mit dem Mauchly-Test geprüft. Die Homogenitätsprüfung der Fehlervarianzen wurde mit dem Levene-Test durchgeführt. Für alle Tests galt ein Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$.

2.5 Volumenanteile der Zellkörper

Die Mittelwerte der GLI wurden in 10 - 20 Profilen in jedem histologischen Schnitt und in drei Schnitten pro Gehirn, Hemisphäre und Areal bestimmt. Diese GLI-Werte wurden verwendet, um geschlechtsspezifische, interhemisphärische und interareale Unterschiede in den Volumenanteilen der Zellkörper in den DLPFC-Arealen zu analysieren. Ein geringerer Zellkörpervolumenanteil bedeutet, dass mehr Raum zwischen den Perikaryen der Nervenzellen und den Gliazellen von Neuropil (Synapsen, Dendriten und Axonen) eingenommen wird. Statistische Analysen mit einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ wurden mit einer *mixed ANOVA* durchgeführt (Innersubjekt-Faktoren: Areal und Hemisphäre; Zwischensubjekt-Faktoren: Geschlecht), wie es bereits in Abschnitt 2.4 beschrieben wurde.

2.6 Clusteranalyse

Um den Grad der strukturellen Ähnlichkeit zwischen den anterioren DLPFC-Arealen sfs1, sfs2, mfg1 und mfg2 zu bestimmen, wurde eine hierarchische Clusteranalyse durchgeführt. Der Vergleich schloss benachbarte PFC-Areale, wie die Frontalpolareale Fp1 und Fp2 (Bludau et al. 2014), die Areale 44 und 45 der Broca-Region (Amunts et al. 2004) und die posterioren DLPFC-Areale (8d1, 8d2, 8v1, und

8v2 (Amunts et al. 2022)) ein. Dazu wurden mittlere GLI-Profile (15 - 20 Profile in jeder ROI) von drei ROIs pro Areal und Hemisphäre, die eine nahezu horizontale Schichtung des Cortex zeigten, ausgewählt und daraus Merkmalsvektoren gebildet. Eine Diskriminanzanalyse wurde mit Hilfe der euklidischen Distanz und der Ward-Verknüpfungsmethode (Ward 1963) berechnet. Eine geringe euklidische Distanz deutet auf geringe zytoarchitektonische Unterschiede und damit auf eine hohe strukturelle Ähnlichkeit hin und umgekehrt. Die Diskriminanzanalyse wurde als Punktdiagramm und die hierarchische Clusteranalyse als Dendrogramm dargestellt.

2.7 Erzeugung der Wahrscheinlichkeitskarten

Die Areale der zehn rekonstruierten Gehirne wurden mit Hilfe einer Kombination aus linearen und nichtlinearen elastischen Transformationen (Amunts et al. 2020) in einem Multiskalierungsverfahren auf die anatomischen Referenzgehirne des MNI Colin27 und des ICBM152casym (Evans et al. 2012) normiert. Durch die Überlagerung der Areale der zehn Gehirne in den beiden Referenzräumen wurde für jedes Areal im stereotaktischen Raum eine probabilistische Karte (*pmap*) erstellt (Amunts et al. 2020). Diese Karten zeigen die Intersubjektvariabilität an, wobei Werte von 10 % bis 100 % und die Farbkodierung (blau bis rot) den Grad der Überlappung und den Anteil der kortikalen Areale an einer bestimmten Position in jedem Voxel im Referenzhirn beschreiben.

Diese Wahrscheinlichkeitskarten bildeten die Grundlage für eine Maximale Wahrscheinlichkeitskarte (*MPM*) der Areale sfs1, sfs2, mfg1 und mfg2. Diese MPM stellt eine kontinuierliche, nicht überlappende Karte dar, da sie jedem Voxel das zytoarchitektonische Areal mit der höchsten Wahrscheinlichkeit in diesem Voxel zuordnet (Eickhoff et al. 2005). Für jeden der beiden Referenzräume wurden die Schwerpunkte der Areale berechnet. Die MPM umfasst die neu identifizierten zytoarchitektonischen Areale sfs1, sfs2, mfg1, mfg2 sowie die angrenzenden Areale. Die jeweiligen Arealdarstellungen sind im zytoarchitektonischen *Julich-Brain Atlas* (<https://julich-brain-atlas.de/>) sowie im *Human Brain Project (HBP)* Atlas als Teil der EBRAINS Forschungsinfrastruktur (<https://ebrains.eu/service/human-brain-atlas>) öffentlich zugänglich.

2.8 Dreidimensionale Arealrekonstruktion im *BigBrain*

Das *BigBrain* ist ein ultrahochauflöstes 3D-Modell eines menschlichen Gehirns (Amunts et al. 2013, Amunts et al. 2020). Der *BigBrain*-Datensatz basiert auf 7404 zellkörpergefärbten, 3D-rekonstruierten Schnitten und bietet mit einer nahezu zellulären Auflösung von 20 x 20 μm pro Pixel einen detaillierten strukturellen Einblick in das menschliche Gehirn und seine regionale Heterogenität (Amunts et al. 2013).

Für die vorliegenden ultrahochauflösten Karten der neuen Areale im *BigBrain*-Raum wurde das *Deep-Learning*-basierte *Brain-Mapping-Tool* auf der Grundlage von *Convolutional Neural Networks (CNNs)* (Schiffer et al. 2021) eingesetzt, das bereits an mehreren zytoarchitektonischen Arealen getestet und validiert wurde (Schiffer et al. 2019, Brandstetter et al. 2021, Kiwitz et al. 2022). Dazu wurden die neuen Areale auf mindestens jeden 30. Schnitt der hochauflösten, digitalisierten Scans des *BigBrain*-Datensatzes (Amunts et al. 2013) eingezeichnet. Mit diesen Trainingsschnitten (links: 14 (sfs1), 16 (sfs2), 17 (mfg2), 26 (mfg1); rechts: 16 (sfs1, sfs2), 18 (mfg1), 21 (mfg2)) wurde das *Brain-Mapping-Tool* über eine webbasierte Schnittstelle (Schiffer et al. 2021) auf dem Supercomputer JURECA des *Jülich Supercomputing Centre* (Krause und Thörnig 2018) trainiert. Dabei lernt es, die Arealabgrenzung auf den Schnitten zwischen den Trainingsschnitten zu füllen. Die automatisch generierten 2D-Karten wurden kontrolliert, um Schnitte mit minderwertiger Qualität von der weiteren Verarbeitung auszuschließen. Mit Hilfe der nichtlinearen Registrierung der hochauflösten 1 μm digitalisierten Schnitte (Omidyeganeh et al. 2020) und verfügbaren Transformationen (Amunts et al. 2013) wurden die Karten in den 3D-rekonstruierten histologischen *BigBrain*-Raum transformiert und 3D-Volumina der Areale mit einer Auflösung von 20 μm erstellt. Fehlende Schnitte, die aufgrund der Qualitätskontrolle ausgeschlossen wurden, wurden durch Interpolation zwischen den nächstgelegenen Schnitten ersetzt. Die Volumina wurden dann mit einem 3D-Medianfilter geglättet, um Unstimmigkeiten zwischen den Schnitten zu beseitigen, die durch mögliche Fehlsegmentierungen oder Fehler bei der sukzessiven Transformation entstanden sein könnten. Im letzten Schritt wurden die größten zusammenhängenden Komponenten identifiziert und in die endgültigen Volumendaten aufgenommen. Auf diese Weise wurde das verbleibende Rauschen aus der Segmentierung entfernt und falsch-positive Klassifikationsergebnisse ausgeschlossen. Für jedes zytoarchitektonische Areal wurden die 3D-Oberflächen und die Segmentierungen auf 2D-Schnitten bereitgestellt (Schiffer et al. 2021).

3. Ergebnisse

3.1 Lage der vier neuen Areale

In der vorliegenden Arbeit wurden vier neue zytoarchitektonische Areale identifiziert, die entsprechend ihrer anatomischen Lage im *sfs* und auf dem MFG des anterioren DLPFC mit *sfs1*, *sfs2*, *mfg1* und *mfg2* bezeichnet wurden (**Abb. 6**). Teile der Ergebnisse wurden in Bruno et al. (2022) publiziert.

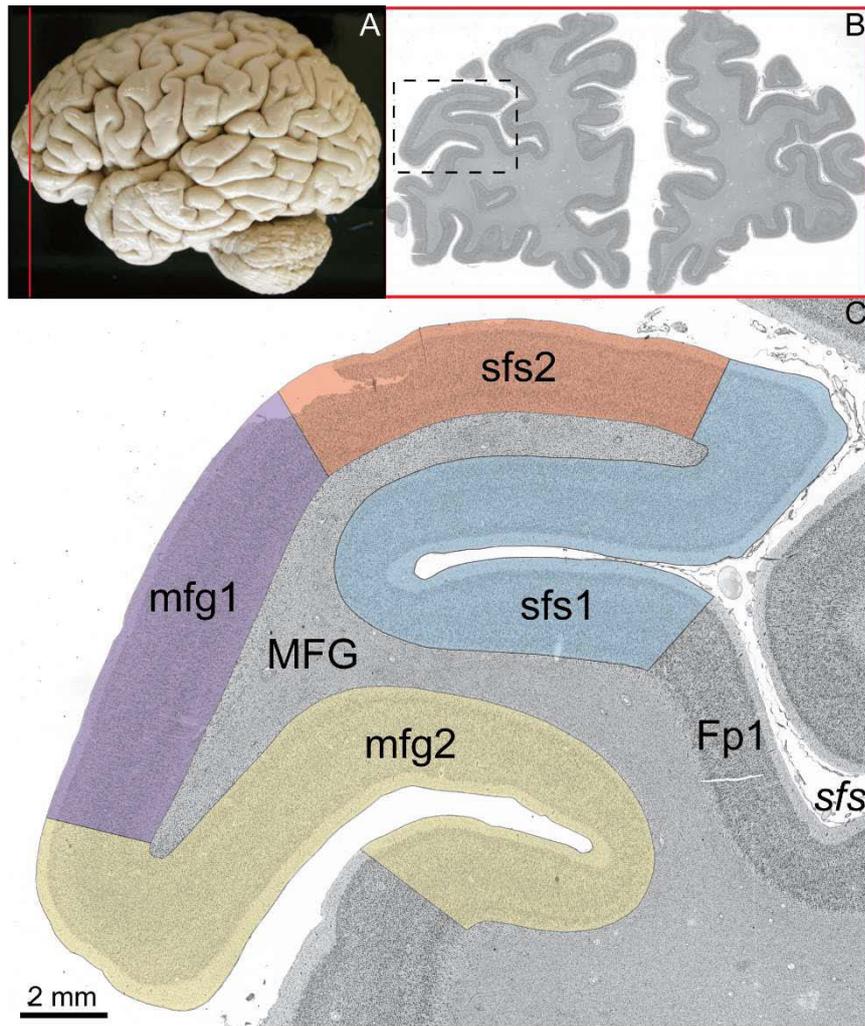


Abb. 6 Lokalisation der neu-identifizierten anterioren DLPFC-Areale

Die laterale Ansicht eines Gehirns (A) zeigt die anatomische Lage des zellkörpergefärbten Hirnschnittes (B). Die neu identifizierten Areale befanden sich im anterioren Teil des Gyrus frontalis medius (MFG) (C). Die Areale *sfs1* und *sfs2* waren, angrenzend an das Frontalpolareal Fp1 (Bludau et al. 2014), auf dem aufsteigenden Sulcus-Arm des Sulcus frontalis superior (*sfs*) lokalisiert. Die Gyrusoberfläche des MFG wurde hauptsächlich vom Areal *mfg1* bedeckt und das angrenzende Areal *mfg2* befand sich im ventral anschließenden Sulcus (Maßstab: 2 mm).

Eine neue Nomenklatur, die auf der ungefähren Lage der Areale zu den sie umgebenden Gyri und Sulci basiert, wurde gewählt, da die neue Parzellierung eine detailliertere Struktur des anterioren DLPFC zeigte als bestehende Karten (Brodmann 1909, von Economo und Koskinas 1925, Sarkissov et al. 1955, Rajkowska und Goldman-Rakic 1995a, Petrides und Pandya 1999). Areal sfs1 war hauptsächlich in der Tiefe des *sfs* lokalisiert, gefolgt von Areal sfs2, das sich im aufsteigenden ventralen Sulcus-Arm des *sfs* befand. Areal mfg1 erstreckte sich über die Oberfläche des MFG und Areal mfg2 lag im ventral-angrenzenden Sulcus (**Abb. 6**).

Die 3D-Arealrekonstruktionen in den **Abbildungen 7** und **8** zeigen die vorliegende Variabilität zwischen den einzelnen Gehirnen und dass zytoarchitektonische Grenzen nicht ausschließlich anhand makroanatomischer Landmarken definiert werden konnten. So war das Areal sfs1 vor allem in der Tiefe und im aufsteigenden Sulcus-Arm des *sfs* lokalisiert. Teilweise erstreckte es sich aber auch bis in den absteigenden Sulcus-Arm des *sfs*. Ventral an Areal sfs1 schloss sich Areal sfs2 an, das vor allem im ventralen aufsteigenden Sulcus-Arm des *sfs* lag. In einigen Gehirnen reichte es bis an die Oberfläche des anterioren MFG, welcher jedoch hauptsächlich vom ventral angrenzenden Areal mfg1 bedeckt wurde. Im daran angrenzenden ventralen Sulcus, der entweder die Verlängerung des Sulcus frontomarginalis (*fms*) war (siehe z. B. B05 **Abb. 7**) oder, falls vorhanden, der anteriore Beginn des *mfs* (siehe z. B. B04 **Abb. 8**), befand sich das Areal mfg2. Der *mfs*, der den MFG unterteilt, war in 17 von 20 untersuchten Hemisphären (85 %) vorhanden (**Abb. 7** und **Abb. 8**), was dem in der Literatur angegebenen Wert entspricht (Ono et al. 1990).

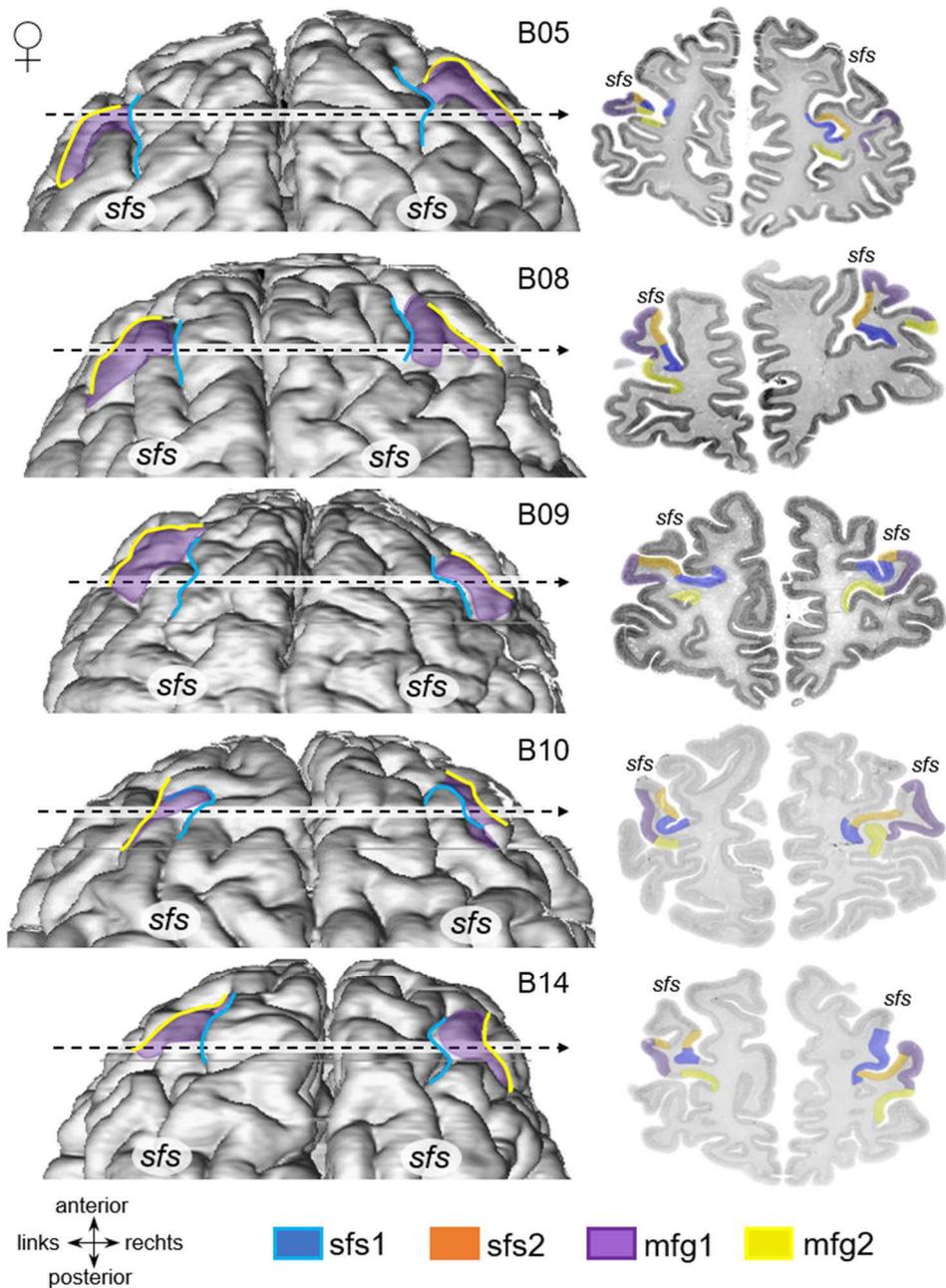


Abb. 7 Individuelle Lage der Areale in fünf Gehirnen (weiblich)

Die Dorsalansicht der Oberflächenrekonstruktionen der einzelnen Areale (sfs1: blau, sfs2: orange, mfg1: violett, mfg2: gelb) stellt die interindividuelle Variabilität in Bezug auf Unterschiede in Größe und Form der Areale und die Variabilität im Sulcuspuster bei Gehirnen weiblicher Personen dar. Das Areal sfs2 wurde aus Gründen der Übersichtlichkeit aus der Rekonstruktion ausgeschlossen. Die gestrichelte Linie markiert die Lokalisation des dargestellten histologischen Schnittes, auf dem die Ausdehnung der zytoarchitektonischen Areale zu sehen ist. (modifizierte Abbildung aus Bruno et al. 2022)

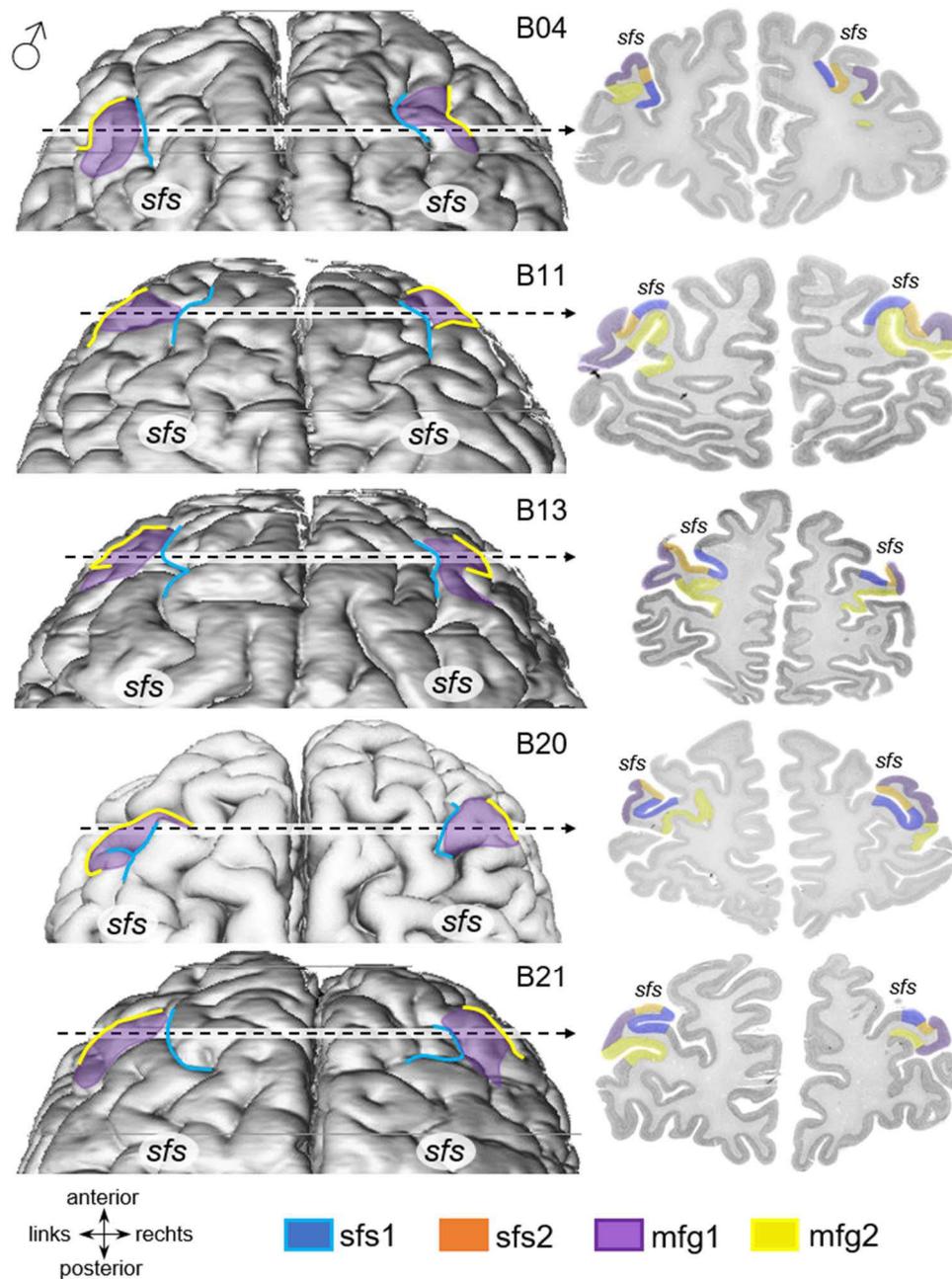


Abb. 8 Individuelle Lage der Areale in fünf Gehirnen (männlich)

Die Dorsalansicht der untersuchten Gehirne männlicher Personen zeigt die rekonstruierten Oberflächen der einzelnen Areale (sfs1: blau, sfs2: orange, mfg1: violett, mfg2: gelb). Die Varianz in Größe, Form und Lage der Areale sowie der Sulcusstruktur zwischen den einzelnen Gehirnen wird deutlich. Das Areal sfs2 wurde aus Gründen der Übersichtlichkeit aus der Rekonstruktion ausgeschlossen. (modifizierte Abbildung aus Bruno et al. 2022)

3.2 Zytoarchitektur der vier neuen DLPFC-Areale

Die anterioren DLPFC-Areale wiesen einen deutlichen sechsschichtigen Cortex einschließlich Schicht IV auf und repräsentierten damit den typischen Aufbau des Isocortex. Sie unterschieden sich jedoch deutlich voneinander und von den benachbarten Arealen. Anhand ihrer spezifischer zytoarchitektonischer Merkmale, wie Größe, Dichte und Anordnung der Neurone innerhalb der einzelnen kortikalen Schichten konnten die Areale identifiziert (**Abb. 9**) und voneinander abgegrenzt werden (**Abb. 5, Abb. 10, Abb. 11** und **Abb. 12**) (Bruno et al. 2022a).

Das Areal sfs1 zeigte eine zelldichte Schicht II und einen leichten Gradienten der Zellgröße innerhalb der Schicht III, die aus kleinen bis mittelgroßen Neuronen bestand. Das Hauptmerkmal des Areals sfs1 war eine ausgeprägte und zelldichte Schicht IV. Dadurch konnte das Areal sfs1 klar von den benachbarten Arealen BA9 und sfs2 abgegrenzt werden. Die mittelgroßen Neurone waren über die gesamte Schicht V verteilt und ließen somit keine Unterteilung in Va und Vb zu. Dies spiegelte sich auch in der flachen Kurve des GLI-Profiles wider (**Abb. 9A**). Die Rindenmarksgrenze war im Vergleich zu den benachbarten Arealen BA9, sfs2 und Fp1 scharf (**Abb. 9A** und **Abb. 12A-C**).

Das Areal sfs2 wies dagegen eine dünne Schicht II mit einem fließenden Übergang zur Schicht III auf, die sich in IIIa, IIIb und IIIc unterteilen ließ. Im Vergleich zur oberen Schicht IIIa, waren die Pyramidenzellen in der tieferen Schicht IIIc größer und dichter gepackt. Dies spiegelte sich in einem lokalen Maximum des GLI-Profiles wider (**Abb. 9B**). Schicht IV war im Vergleich zu den Arealen sfs1 und mfg1 schlecht entwickelt und schwer abgrenzbar (**Abb. 10**). Auch konnte die Schicht V mit ihren lockergepackten mittelgroßen bis großen Zellen nicht klar in Va und Vb unterteilt werden verglichen mit BA9. Im Gegensatz zu Areal sfs1 war Schicht VI mit dicht gepackten Zellen deutlich ausgeprägt. Die Grenze zwischen Schicht VI und weißer Substanz war schärfer als in Areal mfg1, aber nicht so scharf wie in Areal sfs1 (**Abb. 9B** und **Abb. 12D-F**).

Das Areal mfg1 wies eine weniger stark ausgeprägte Schicht II auf als das benachbarte Areal mfg2 (**Abb. 11**). Schicht III konnte aufgrund der Zunahme der Zellkörpergröße in IIIa, IIIb und IIIc unterteilt werden, wobei die Zellen in der oberen Schicht IIIa lockerer gepackt waren als in den Arealen sfs1 und mfg2. Schicht IV zeigte fließende Übergänge zu den angrenzenden Schichten III und V mit ihren großen Pyramidenzellen auf.

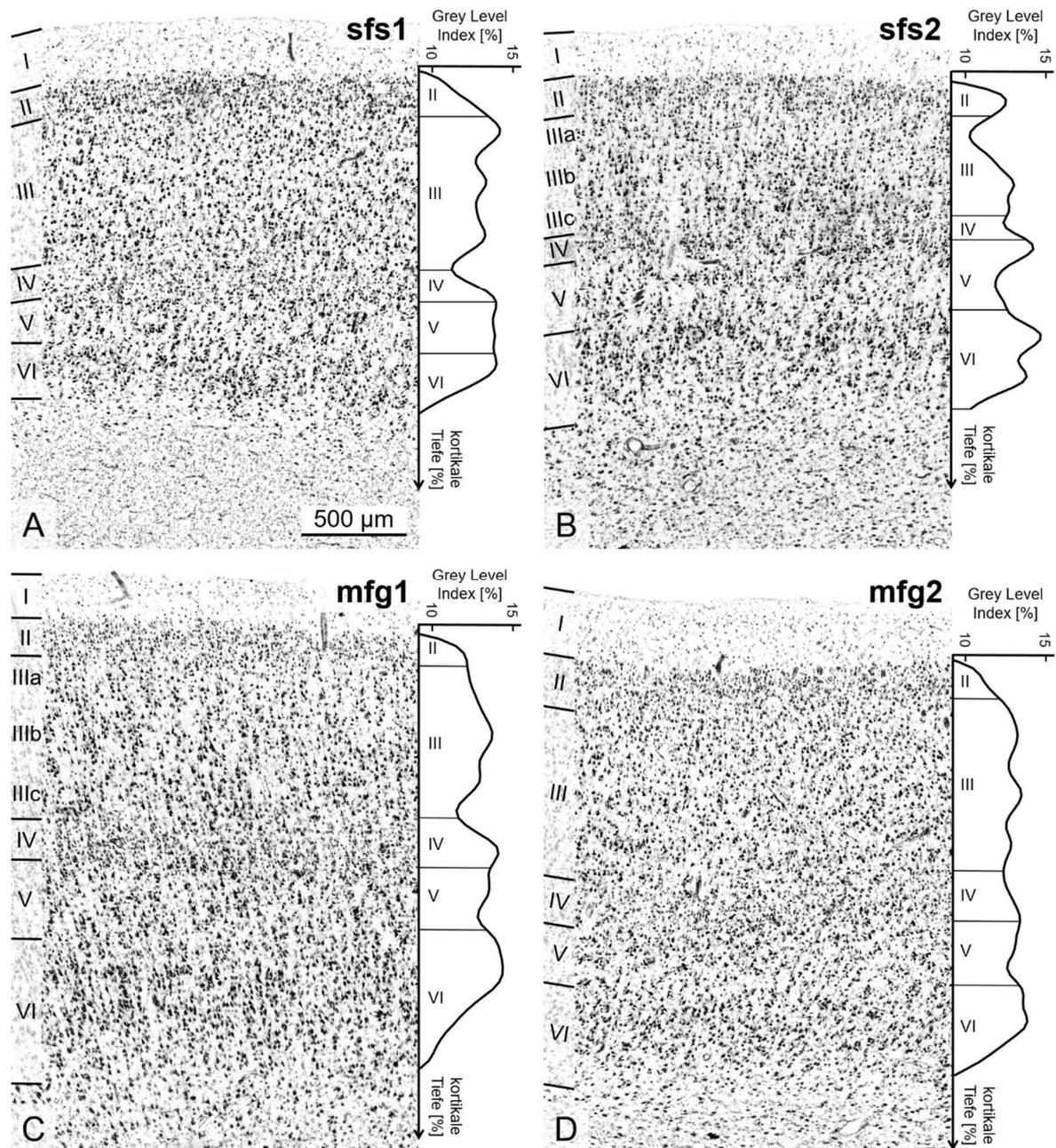


Abb. 9 Zytoarchitektonische Charakteristika und GLI-Profile der neuen Areale

Das Areal sfs1 zeichnete sich durch eine zelldichte Schicht III mit mittelgroßen Pyramidenzellen, eine gut entwickelte Schicht IV und eine im Vergleich zu den benachbarten Arealen BA9 und sfs2 nicht unterteilbare Schicht V aus. Die Grenze der dünnen Schicht VI zur weißen Substanz war scharf (A). Im Vergleich dazu zeigte sfs2 eine dünne Schicht IV, die aufgrund der großen Pyramidenzellen in der tieferen Schicht III und der oberen Schicht V unscharf erschien. Die Zellen in Schicht IIIa waren locker gepackt und in Schicht VI eher groß und sehr ausgeprägt (B). Areal mfg1 war gekennzeichnet durch große Pyramidenzellen in der tieferen Schicht III und der oberen Schicht V. Die zellreiche Schicht VI mit ihrem unscharfen Übergang zum Mark war prominent (C). Typisch für Areal mfg2 war eine breite, gut entwickelte Schicht IV, eine scharfe Markrindengrenze und ein uniformes Erscheinungsbild mit relativ homogener Zellgröße in allen Schichten (D). Die laminären Veränderungen im Volumenanteil der Zellkörper und damit die unterschiedliche Zytoarchitektur spiegeln sich in den GLI-Profilen wider, die rechts neben den histologischen Bildern dargestellt sind. Anhand dieser GLI-Profile erfolgte die statistische Bildanalyse. Der Kontrast der histologischen Bilder wurde zur besseren Visualisierung erhöht. Der Maßstab von 500 µm in (A) bezieht sich auf alle (A-D). (modifizierte Abbildung aus Bruno et al. 2022)

Im Vergleich zu sfs2 war Schicht IV jedoch zellreicher und besser entwickelt. Die infragranulären Schichten V und VI waren dicht gepackt und gut entwickelt, wobei Schicht V keine klare Unterteilung zeigte und Schicht VI unscharf in die weiße Substanz überging (**Abb. 9C** und **Abb. 12G-I**).

Das Areal mfg2 zeichnete sich durch ein einheitliches Erscheinungsbild aufgrund einer relativ homogenen Zelldichte und Zellgröße entlang der Schichten aus. Dieses Merkmal spiegelte sich auch in der relativ flachen Kurve des GLI-Profiles wider (**Abb. 9D**) und war ein deutliches Unterscheidungskriterium zu den angrenzenden Arealen mfg1 und Fp1. Die Körnerschichten II und IV des Areals mfg2 waren gut entwickelt und zell dicht, wobei Schicht II keine scharfe Grenze zu Schicht III aufwies. Die großen Pyramidenzellen in Schicht V, die in Areal mfg1 noch deutlich vorhanden waren, verschwanden fast vollständig. Die dünne, zellreiche Schicht VI zeigte im Gegensatz zu mfg1 eine scharfe Grenze zum Mark (**Abb. 9D** und **Abb. 12J-L**).

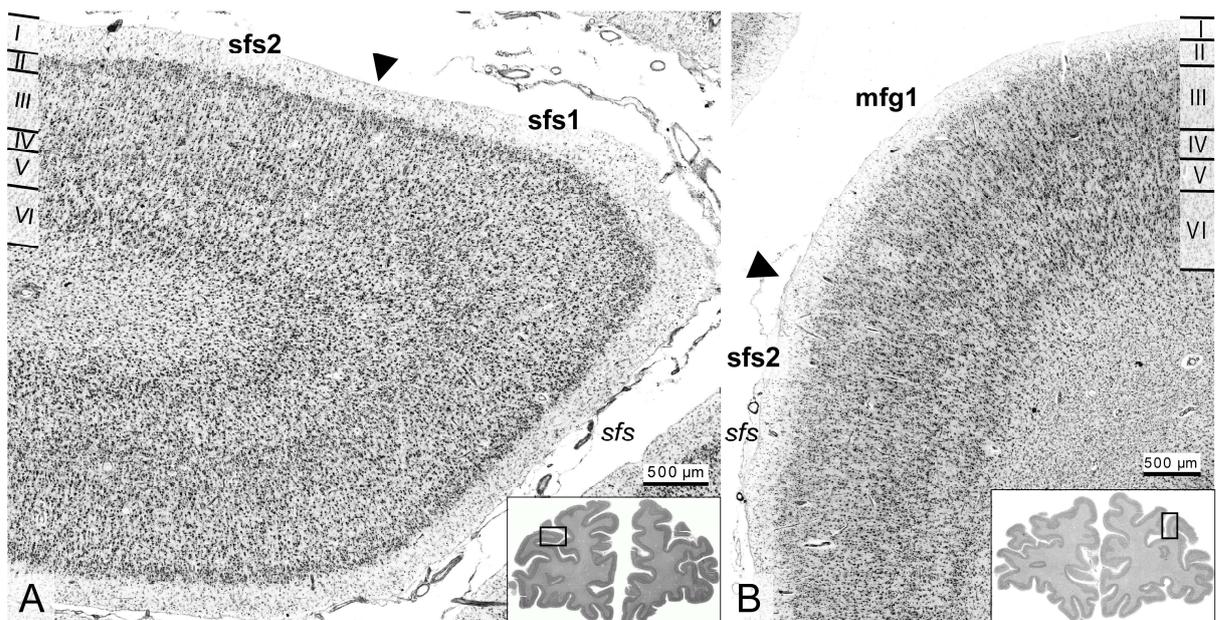


Abb. 10 Zytoarchitektonische Grenzen der Areale sfs1, sfs2 und mfg1

Im Vergleich zu sfs1 und mfg1 wies Areal sfs2 eine locker gepackte Schicht III und eine dünne, unscharfe Schicht IV auf (A und B). Die Pfeilspitzen markieren die jeweiligen Grenzen im Sulcus frontalis superior (*sfs*) an. Maßstab: 500 µm (modifizierte Abbildung nach Bruno et al. 2022)

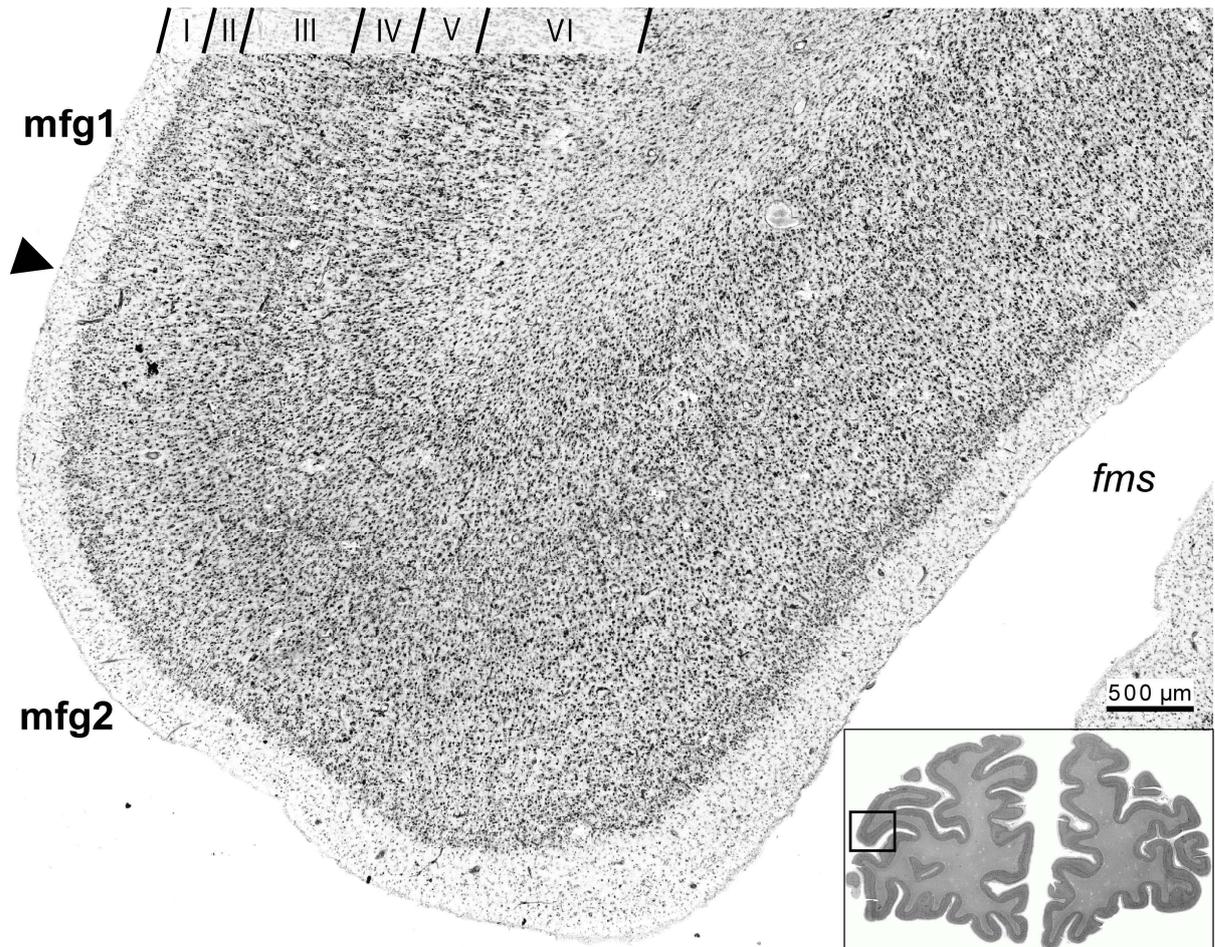


Abb. 11 Zytoarchitektonische Grenzen der Areale mfg1 und mfg2

Charakteristisch für Areal mfg1 waren große Pyramidenzellen in der tieferen Schicht III und breite infragranuläre Schichten V und VI, während Areal mfg2 eine homogene Schicht III mit mittelgroßen Zellen und weniger ausgeprägten Schichten V und VI aufwies. Die Pfeilspitze markiert die Grenze zwischen den Arealen mfg1 und mfg2, die sich hier im Sulcus frontomarginalis (*fms*) befand. Maßstab: 500 µm. (modifizierte Abbildung aus Bruno et al. 2022)

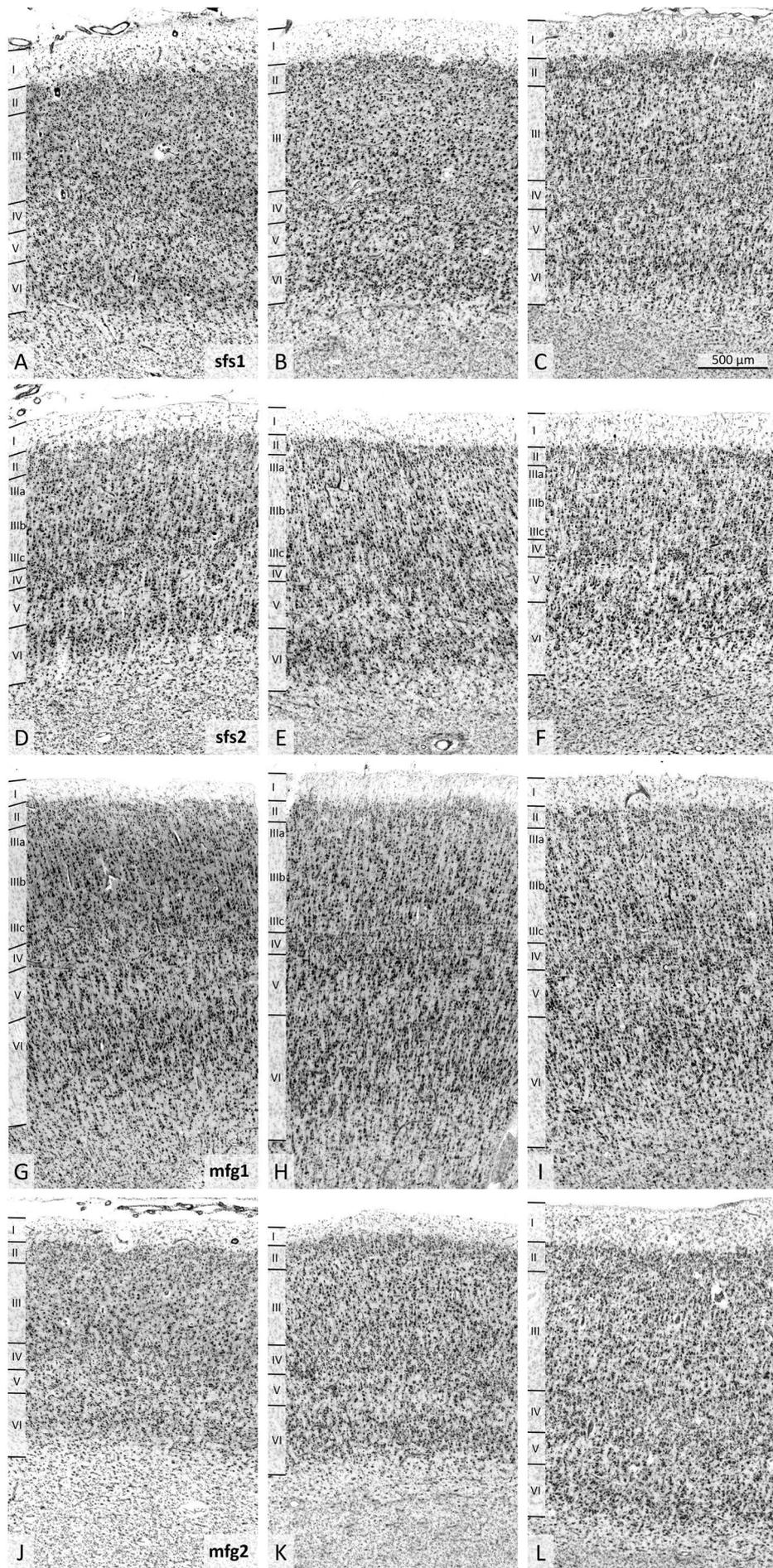


Abb. 12 Interindividualität der Zytoarchitektur der anterioren DLPFC-Areale

Die vorhandene Variabilität der Zytoarchitektur der Areale sfs1 (A-C), sfs2 (D-F), mfg1 (G-I) und mfg2 (J-L) in einzelnen Gehirnen ist hier exemplarisch für drei Gehirne dargestellt. Die entscheidenden zytoarchitektonischen Charakteristika waren trotz interindividueller Varianz erkennbar. Areal sfs1 wies eine hohe Zelldichte in Schicht II und ausgeprägte Schichten III und V mit mittelgroßen Pyramidenzellen auf. Im Gegensatz zum benachbarten Areal BA9 konnte Schicht V nicht unterteilt werden (A-C). Im Vergleich dazu ist das Areal sfs2 durch eine lockere obere Schicht IIIa, eine dichtere Schicht IIIc mit größeren Pyramidenzellen, eine schwach entwickelte Schicht IV und eine ausgeprägte Schicht VI gekennzeichnet (D-F). Typisch für Areal mfg1 waren große Pyramidenzellen in der tiefen Schicht IIIc und in der oberen Schicht V. Schicht IV ist ebenfalls gut entwickelt und die Rindenmarkgrenze ist unscharf (G-I). Areal mfg2 zeigte ein homogenes Erscheinungsbild mit relativ gleich großen Zellen in den Schichten III und V (J-L). Der Maßstabsbalken von 500 µm in (C) bezieht sich auf alle (A-L). (modifizierte Abbildung aus Bruno et al. 2022)

3.3 Zytoarchitektonischer Vergleich der DLPFC-Areale mit Nachbararealen

Die anterioren DLPFC-Areale sfs1, sfs2, mfg1 und mfg2 grenzen an das bereits kartierte Areal Fp1 (Bludau et al. 2014), sowie an bisher nicht kartierte Areale, die den BA9 und BA46 zugeordnet werden konnten. Die Identifizierung der Areale BA9 und BA46 erfolgte anhand der früheren Definition (Brodmann 1909, Rajkowska und Goldman-Rakic 1995a). Die zytoarchitektonischen Kriterien für das Areal Fp1 wurden der Publikation von Bludau et al. entnommen (Bludau et al. 2014). Die Zytoarchitektur aller beschriebenen Areale ist in **Tabelle 2** zusammengefasst.

Zytoarchitektonische Grenze zu Fp1

Dorsorostral von sfs1 konnte das Areal Fp1 (Bludau et al. 2014) zytoarchitektonisch deutlich von den anterioren DLPFC-Arealen abgegrenzt werden (**Abb. 13** und **Abb. 14**). Das Areal Fp1 zeigte dicht angeordnete Zellen in Schicht II mit einer klaren Grenze zu Schicht III. Entlang der Schicht III bestand ein Zellgrößengradient, da die Pyramidenzellen in der Tiefe deutlich größer waren als in der oberen Schicht IIIa. Im Gegensatz dazu wies Areal sfs1 in Schicht III nur einen geringen Gradienten in der Zellgröße auf. Auch Schicht IV war deutlicher ausgeprägt und der Übergang von Schicht VI zur weißen Substanz war schärfer als bei Fp1 (**Abb. 13**).

Tabelle 2 Übersicht der zytoarchitektonischen Charakteristika der neuen Areale sowie Nachbarareale (Rajkowska und Goldman-Rakic 1995a, Bludau et al. 2014) (modifizierte Tabelle aus Bruno et al. 2022)

Areal	Zytoarchitektonische Charakteristika der Schichten
sfs1	<p>II: zell dicht und breit</p> <p>III: kleine bis mittelgroße Pyramidenzellen mit leichten Gradienten</p> <p>IV: dicht, gut abgrenzbar im Vergleich zu den Nachbararealen sfs2 und BA9</p> <p>V: mittelgroße Pyramidenzellen; nicht unterteilbar</p> <p>VI: schwach ausgeprägt</p> <p>scharfe Rindenmarkgrenze im Gegensatz zu Nachbararealen BA9 und sfs2</p>
sfs2	<p>II: dünn, unscharfe Grenze zu Schicht III</p> <p>III: klare Unterteilung der Schicht III mit großen Pyramidenzellen in IIIc</p> <p>IV: unscharf, nicht gut abgrenzbar verglichen mit Nachbararealen sfs1 und mfg1</p> <p>V: mittel bis große Pyramidenzellen, keine Unterteilung möglich</p> <p>VI: hohe Zelldichte</p> <p>Grenze zur weißen Substanz unschärfer als bei sfs1, jedoch schärfer als in mfg1</p>
mfg1	<p>II: nicht so dick und prominent verglichen mit mfg2</p> <p>III: unterteilbar, mit großen Pyramidenzellen in tiefer Schicht IIIc und geringer Zelldichte in IIIa verglichen mit Nachbararealen sfs1 und mfg2</p> <p>IV: sichtbar, jedoch mit fließenden Übergängen zu Schichten III und V</p> <p>V: gut entwickelt, ohne klare Unterteilung</p> <p>VI: prominente Schicht mit dichtgepackten großen Zellen</p> <p>unscharfe Markscheidengrenze</p>
mfg2	<p>II: zell dichter als mfg1, aber schmaler als sfs1; fließender Übergang zu Schicht III</p> <p>III: Zellen mit gleicher Zellgröße und -dichte</p> <p>IV: breit und gut entwickelt</p> <p>V: keine großen Pyramidenzellen</p> <p>VI: dicht gepackt</p> <p>scharfe Markscheidengrenze</p>
Fp1	<p>scharfe Grenze zwischen den Schichten I, II und III</p> <p>zell dichte Schicht II</p> <p>größere Pyramidenzellen in tieferer als in oberer Schicht III</p> <p>Schicht IV nicht so breit und zell dicht wie in sfs1</p> <p>unscharfe Rindenmarkgrenze</p>
BA9	<p>mittelgroße Pyramidenzellen in IIIa und IIIb, mit großen Pyramidenzellen in IIIc</p> <p>geringere Zelldichte in Schicht IV im Vergleich zu sfs1</p> <p>Schicht Va mit sehr großen Pyramidenzellen</p> <p>blasse, zellarme Schicht Vb</p> <p>unscharfe Grenze zwischen Schicht VI und weißer Substanz</p>
BA46	<p>dünne Schicht II</p> <p>leichter Zellgrößengradient in Schicht III</p> <p>breite, dicht gepackte Schicht IV</p> <p>Schicht V mit mittelgroßen Pyramidenzellen ist ausgeprägter als bei mfg2</p> <p>breite Schicht VI mit unscharfen Markscheidenübergang verglichen mit mfg2</p>

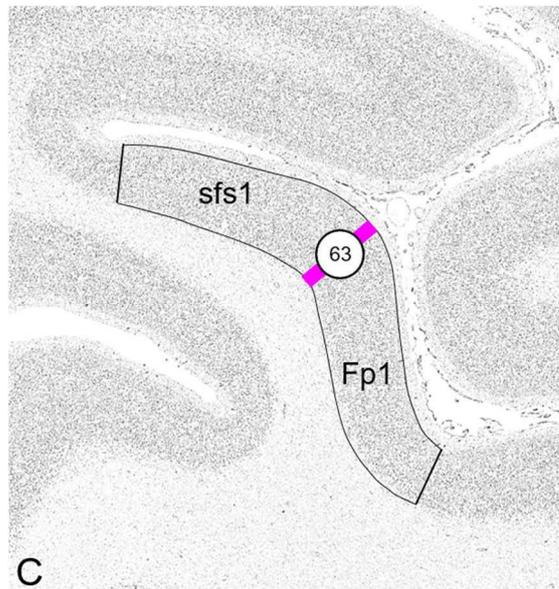
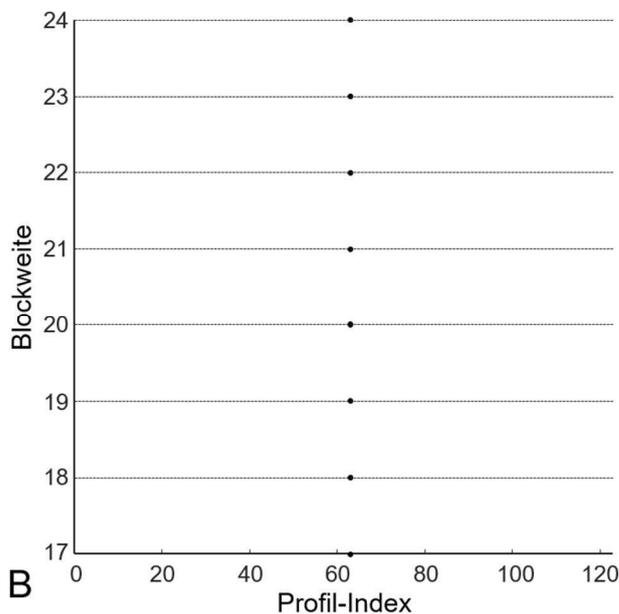
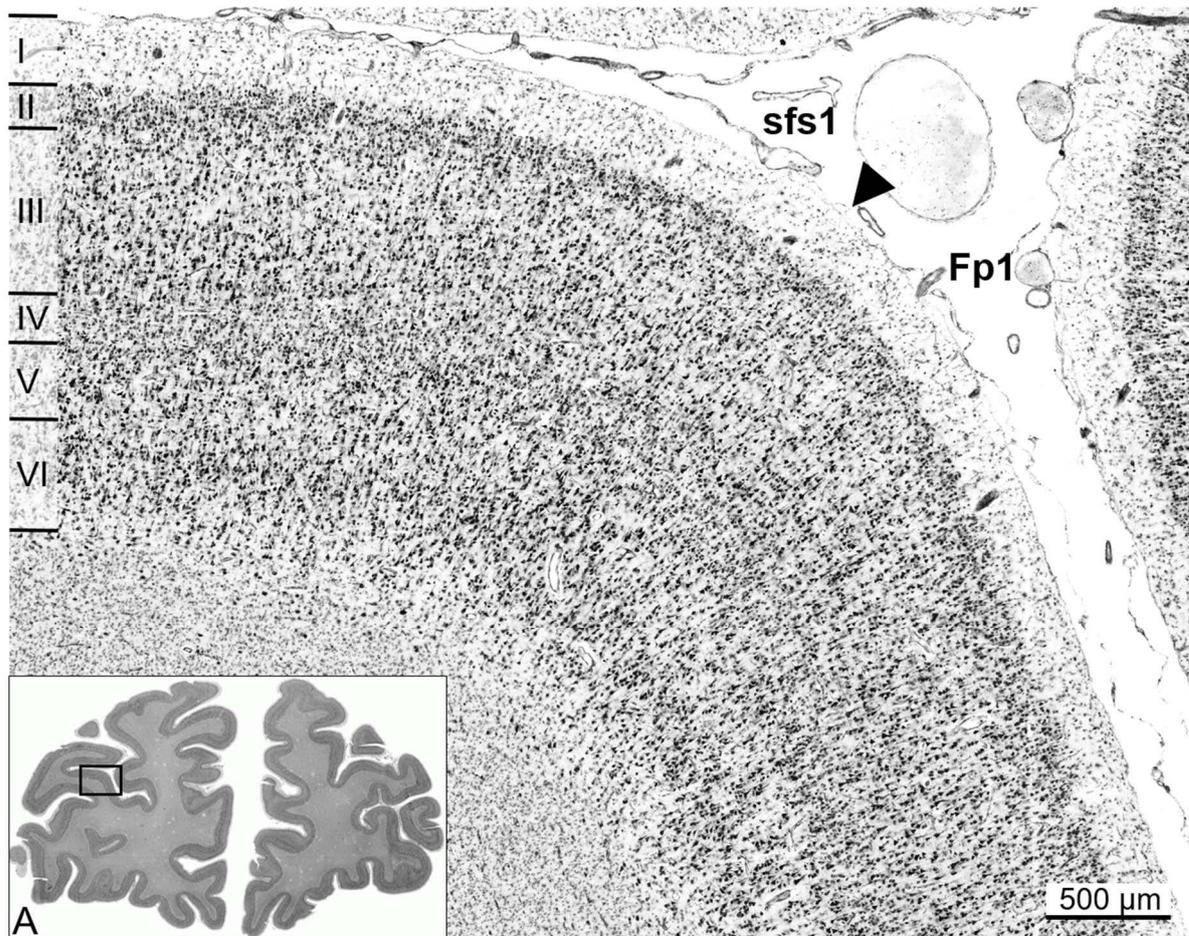


Abb. 13 Zytoarchitektonische Grenze der Areale sfs1 und Fp1

Die Grenze zwischen dem Areal sfs1 und dem Frontalpolareal Fp1 (schwarze Pfeilspitze) befindet sich im Sulcus frontalis superior. Das Areal sfs1 wies eine deutlich abgrenzbare und ausgeprägte Schicht IV und eine scharfe Rindenmarkgrenze im Vergleich zu Fp1 auf (A, Maßstab: 500 μm). Die zytoarchitektonische Grenze bei Position 63 konnte hier in acht Blockweiten statistisch nachgewiesen werden (B und C).

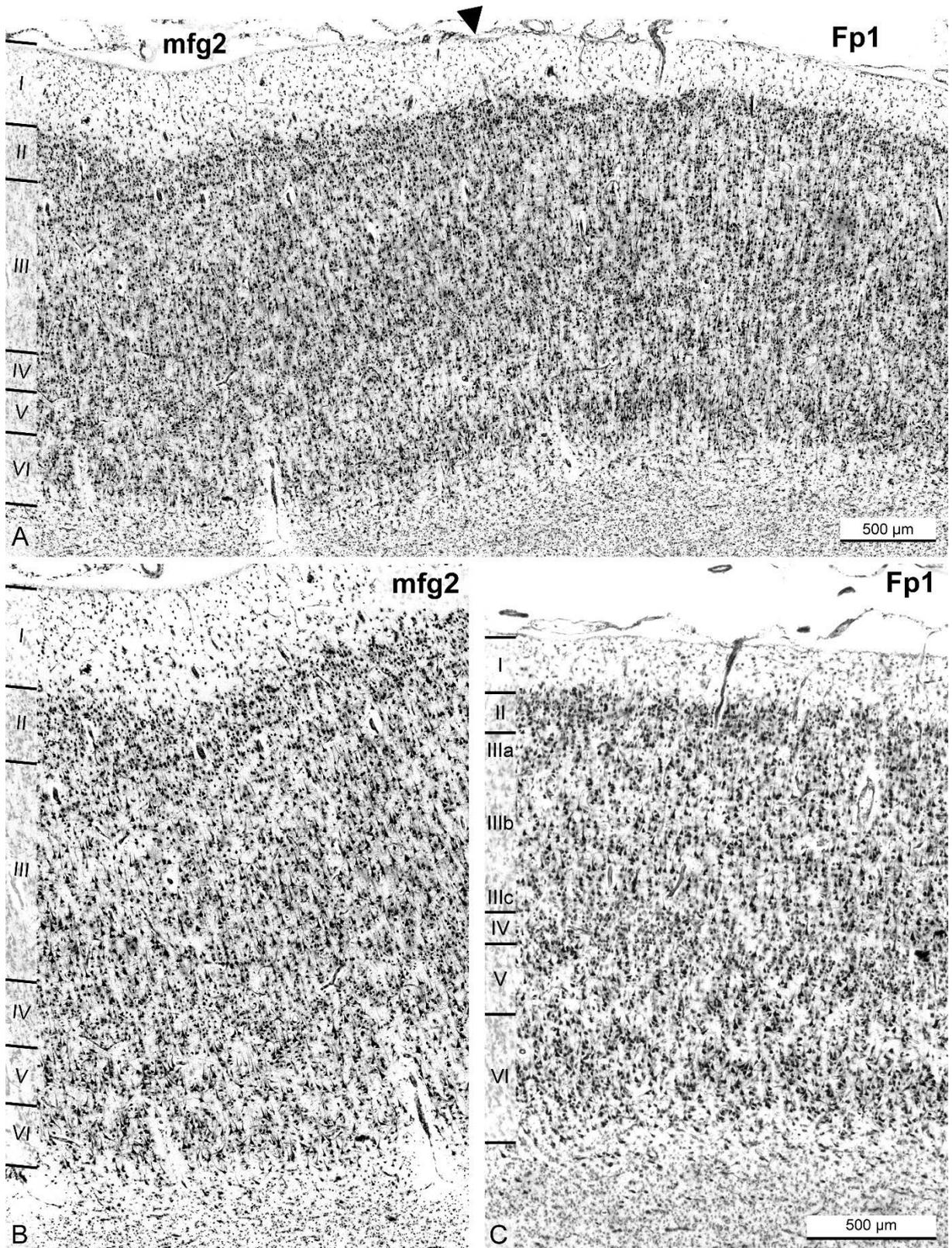


Abb. 14 Zytoarchitektonische Grenze der Areale mfg2 und Fp1

Die Pfeilspitze markiert die zytoarchitektonische und statistisch reproduzierbare Grenze zwischen den Arealen mfg2 und Fp1 (A, Maßstab: 500 µm). Das Areal mfg2 zeichnete sich durch eine relativ homogene Zellgröße in allen Schichten, eine breite Schicht II und eine gut entwickelte, zellreiche Schicht IV aus. Die Schichten V und VI waren im Vergleich zu Fp1 schmaler und weniger gut entwickelt (B). Typisch für Fp1 waren scharfe Schichtgrenzen, große Pyramidenzellen in der tieferen Schicht III und eine zelldichte Schicht VI. Die Schicht IV war nicht so gut entwickelt (C). Der Maßstab von 500 µm in (C) gilt auch für (B). (modifizierte Abbildung aus Bruno et al. 2022)

Dorsorostral von Fp1 liegt das Areal mfg2 (**Abb. 14**). Wie Areal mfg2 wies auch Fp1 eine dichte Schicht II auf, jedoch mit einer schärferen Grenze zu Schicht III. Der Zellgrößengradient in Schicht III des Areals Fp1 mit großen Pyramidenzellen in der tiefen Schicht IIIc war ein Hauptunterscheidungsmerkmal zum benachbarten Areal mfg2, das aufgrund der homogenen Zellgröße und -verteilung in Schicht III ein einheitlicheres Erscheinungsbild aufwies (**Abb. 14B**). Die Schicht IV von Fp1 war nicht so breit und prominent und die Rindenmarkgrenze erschien weniger scharf als bei mfg2 (**Abb. 14C**).

Zytoarchitektonische Grenze zu BA9

Rostrrodorsal im absteigenden Sulcus-Arm des *sfs* grenzte BA9 (Rajkowska und Goldman-Rakic 1995a) an das Areal *sfs1*. Typisch für BA9 waren sichtbare, aber dünne Körnerschichten II und IV. Diese wiesen im Gegensatz zu Areal *sfs1* weniger scharfe Grenzen zu den angrenzenden Schichten III und V und eine geringe Zelldichte auf (**Abb. 15A**). Die Pyramidenzellen der Schicht III nahmen von der oberen Schicht IIIa zur tieferen Schicht IIIc deutlich an Größe zu. In der Schicht V waren die großen pyramidalen Neurone vor allem in der oberen Schicht Va zu finden, während die Schicht Vb blass und zellarm erschien. Im Vergleich zu *sfs1* zeigte sich die Rindenmarkgrenze unscharf.

Die benachbarten Areale *sfs2* und *mfg1* wurden nach kaudal durch ein bisher nicht kartiertes Areal getrennt und verdrängt (**Abb. 15B**). Dieses Areal konnte aufgrund seiner zytoarchitektonischen Merkmale wie einer dünnen Schicht IV, sehr großen Pyramidenzellen in Va und einem unscharfen Markübergang dem beschriebenen Areal BA9 zugeordnet werden.

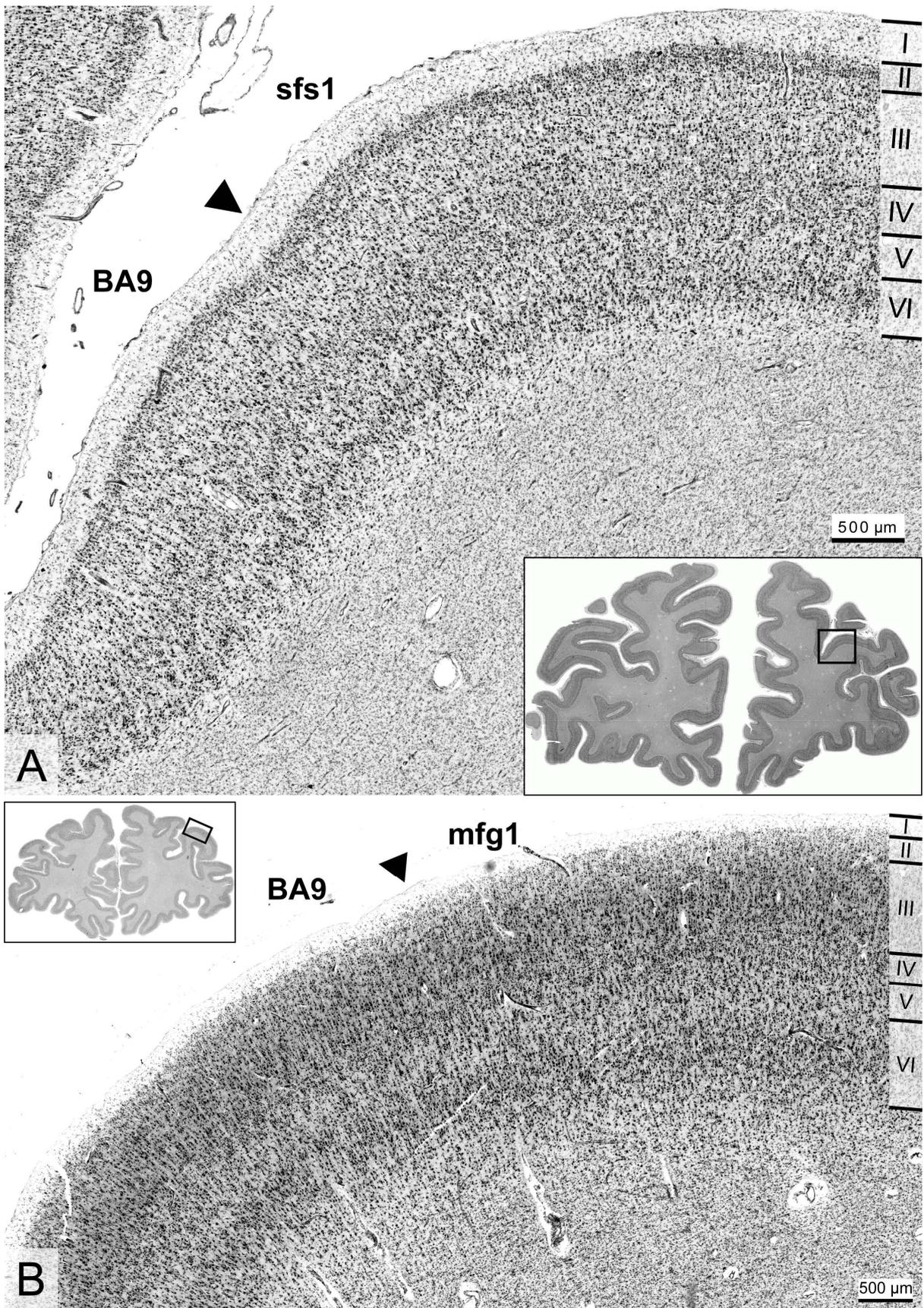


Abb. 15 Zytoarchitektonische Grenze zu Areal BA9

BA9 war im Vergleich zu sfs1 durch eine dünne und unscharfe Schicht IV gekennzeichnet (A). Im Vergleich zu Areal mfg1 unterschied sich BA9 durch eine unterteilbare Schicht V mit großen Pyramidenzellen in Va und einer blassen Vb (B). Die Pfeilspitzen markieren die zytoarchitektonischen Grenzen an. Maßstab: 500 µm (modifizierte Abbildung aus Bruno et al. 2022)

Zytoarchitektonische Grenze zu BA46

Das Areal mfg2 grenzte ventral im aufsteigenden Sulcus-arm an ein weiteres, bisher nicht kartiertes Areal (**Abb. 16**) mit den zytoarchitektonischen Charakteristika des Areals BA46 (Rajkowska und Goldman-Rakic 1995a). Es wies eine schmale Schicht II ohne scharfe Grenze zu Schicht III auf, entlang derer die Pyramidenzellen leicht an Größe zunahmen. Im Vergleich zu mfg2 zeigte sich die Schicht IV nicht so prominent, da die Grenzen zu den Pyramidenzellschichten fließend waren. Auch die infragranulären Schichten V und VI waren zellreich und gut entwickelt. Die Rindenmarkgrenze erschien nicht so scharf wie in Areal mfg2.

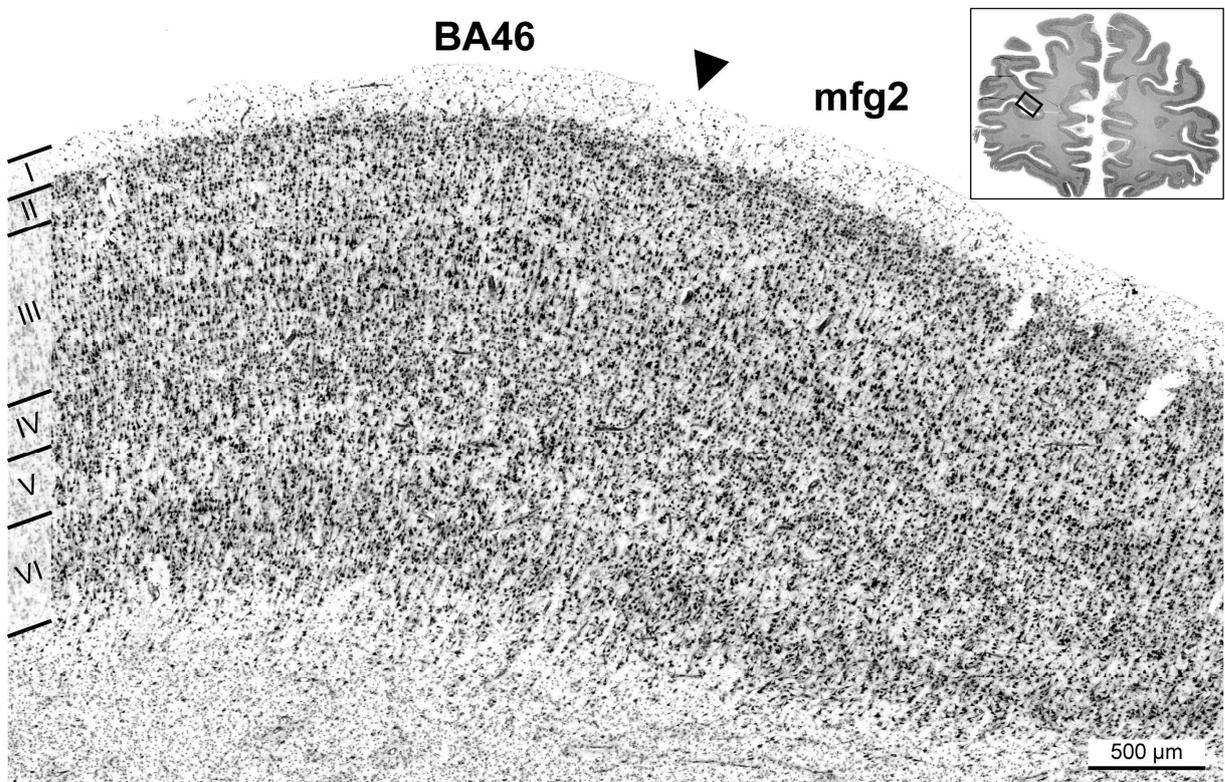


Abb. 16 Zytoarchitektonische Grenze zwischen den Arealen mfg2 und BA46

Die ventrale Grenze des Areals mfg2 an BA46 ist hier exemplarisch im Gehirn B13 dargestellt. Charakteristisch für BA46 war ein leichter Gradient der Zellgröße entlang der Schicht III und eine ausgeprägte Schicht IV. Die infragranulären Schichten waren im Vergleich zu mfg2 stärker ausgeprägt. Maßstab: 500 µm (modifizierte Abbildung nach Bruno et al. 2022)

3.4 Diskriminanz- und Clusteranalyse

Die neu-identifizierten Areale sfs1, sfs2, mfg1 und mfg2 wurden anhand ihrer GLI-Profile in einer Diskriminanzanalyse aufgetrennt. Auf diese Weise konnten sie nach ihren spezifischen zytoarchitektonischen Eigenschaften gruppiert werden. **Abbildung 17** zeigt, dass die anterioren DLPFC-Areale einzelne Cluster bildeten, obwohl die GLI-Profile zwischen den einzelnen Gehirnen bis zu einem gewissen Grad variierten. Jedes Areal wurde durch 20 Punkte (2 Hemisphären von 10 Gehirnen) und eine Ellipse, die das Zentroid jedes Areals darstellt, repräsentiert. Die Varianz in der Lokalisation der Punkte spiegelte die zytoarchitektonische Variabilität zwischen den einzelnen Gehirnen wider.

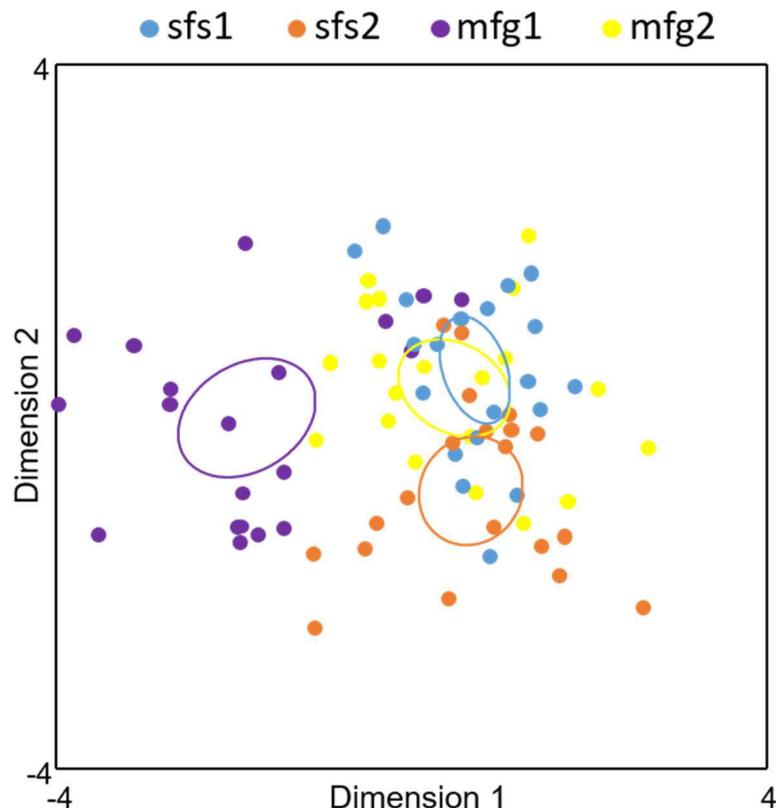


Abb. 17 Diskriminanzanalyse der anterioren DLPFC-Areale

Die GLI-Profile der einzelnen Areale sfs1, sfs2, mfg1 und mfg2 wurden in einer Diskriminanzanalyse verglichen, wobei jeder Punkt ein Areal in einer Hemisphäre repräsentiert. Die farbigen Kreise zeigen das Zentroid für jedes Areal an. Das Areal sfs1 (blau) ähnelt in seinen zytoarchitektonischen Merkmalen dem Areal mfg2 (gelb). Dies wird auch durch die Überlappung deutlich. Im Gegensatz dazu sind die Areale sfs2 (orange) und mfg1 (violett) klar von den anderen DLPFC-Arealen zu unterscheiden. (modifizierte Abbildung nach Bruno et al. 2022)

Die Cluster der Areale sfs2 und mfg1 konnten deutlich von den anderen anterioren DLPFC-Arealen abgegrenzt werden, wobei das Areal sfs2 zytoarchitektonisch den Arealen sfs1 und mfg2 ähnlicher war. Die leichte Überlappung der Zentroide der Areale

sfs1 und mfg2 zeigte die zytoarchitektonische Ähnlichkeit der beiden Areale an, jedoch konnten die Grenzen zwischen diesen beiden Arealen entlang des gesamten Arealverlaufs erkannt und verifiziert werden.

Auch in der hierarchischen Clusteranalyse (**Abb. 18**) bildeten die beiden Areale sfs1 und mfg2 aufgrund ihrer hohen zytoarchitektonischen Ähnlichkeit ein Cluster mit geringer euklidischer Distanz. Der Vergleich der anterioren DLPFC-Areale mit den benachbarten PFC-Arealen zeigte auf Basis des euklidischen Distanzmaßes eine höhere zytoarchitektonische Übereinstimmung mit den Frontalpolarealen Fp1 und Fp2 (Bludau et al. 2014), als mit den Arealen 44 und 45 der Broca-Region (Amunts et al. 2004) und den posterioren DLPFC-Arealen (8v1, 8v2, 8d1 und 8d2 (Amunts et al. 2022)) (**Abb. 18**).

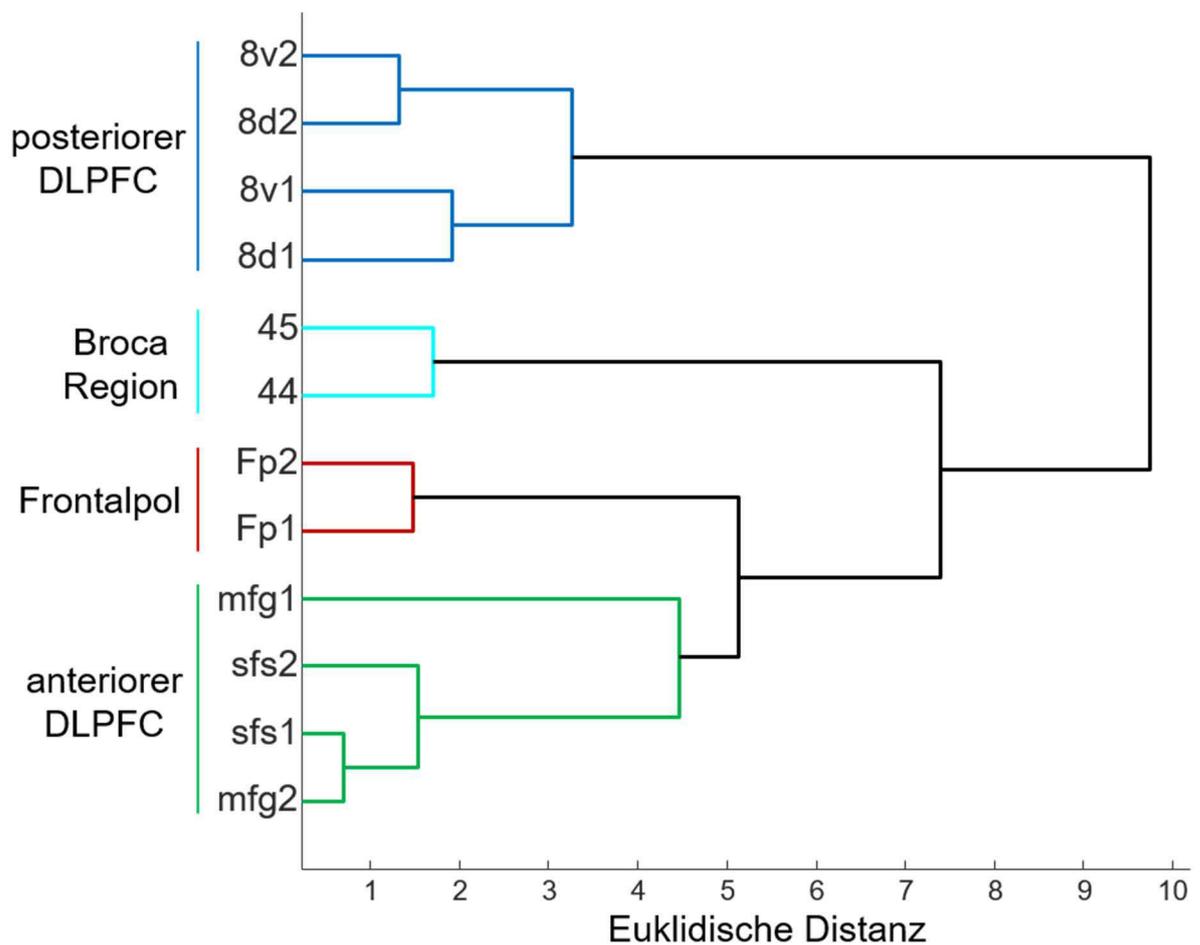


Abb. 18 Hierarchische Clusteranalyse der anterioren DLPFC-Areale

In diesem Dendrogramm werden die Areale des anterioren DLPFC mit den Arealen des Frontalpols (Fp1, Fp2) (Bludau et al. 2014), der Broca Region (44, 45) (Amunts et al. 2004) und des posterioren DLPFC (8d1, 8d2, 8v1, 8v2) (Amunts et al. 2022) verglichen. Die euklidische Distanz gibt die strukturelle Ähnlichkeit an. Die Areale des anterioren DLPFC bilden ein deutlich separates Cluster zu ihren Nachbararealen im PFC und liegen zytoarchitektonisch näher an den Arealen des Frontalpols als an den Arealen der Broca-Region und den Arealen des posterioren DLPFC. (modifizierte Abbildung aus Bruno et al. 2022)

Mit einer *mixed ANOVA* (Innersubjekt-Faktoren: Areal und Hemisphäre; Zwischensubjekt-Faktor: Geschlecht) wurde der Volumenanteil der Zellkörper, der sich in den GLI-Werten für jedes Areal widerspiegelt (**Abb. 19B**), analysiert, um zu untersuchen, ob und wie die beobachteten Volumenunterschiede zwischen den Gehirnen männlicher und weiblicher Personen mit der zugrunde liegenden Zytoarchitektur zusammenhängen. Es wurden keine signifikanten interhemisphärischen oder geschlechtsspezifischen Unterschiede ($p > 0,55$) in den GLI-Werten gefunden.

3.5 Geschlechterunterschiede in den Arealvolumina

Die Arealvolumina wurden um den individuellen Hirnschrumpfungsfaktor korrigiert und auf Unterschiede zwischen den Hemisphären und den Geschlechtern untersucht (**Abb. 19** und **Tabelle 3**). Das Areal sfs2 wies das kleinste Volumen auf ($578 \pm 142 \text{ mm}^3$), gefolgt von sfs1 ($754 \pm 201 \text{ mm}^3$), mfg2 ($1069 \pm 281 \text{ mm}^3$) und mfg1 ($1392 \pm 278 \text{ mm}^3$). Das Volumen aller anterioren DLPFC-Areale betrug $1903 \pm 419 \text{ mm}^3$ in der linken Hemisphäre und $1889 \pm 348 \text{ mm}^3$ in der rechten Hemisphäre ($p = 0,938$). Geschlechtsgetrennte Volumenanalysen ergaben ein Gesamtvolumen von $3835 \pm 378 \text{ mm}^3$, mit $2064 \pm 231 \text{ mm}^3$ in der rechten Hemisphäre und $1771 \pm 324 \text{ mm}^3$ in der linken Hemisphäre bei Gehirnen weiblicher Personen. Die Gehirne männlicher Personen wiesen dagegen ein Gesamtvolumen von $3748 \pm 695 \text{ mm}^3$ auf, davon $1714 \pm 378 \text{ mm}^3$ in der rechten und $2034 \pm 496 \text{ mm}^3$ in der linken Hemisphäre. Insgesamt waren die mittleren absoluten Arealvolumina bei den Frauen in fast allen untersuchten DLPFC-Arealen größer. Dies ist vor dem Hintergrund des geringeren Gesamthirnvolumens von Frauen im Vergleich zu Männern von Bedeutung. Die Normierung der Arealvolumina auf das entsprechende Gesamthirnvolumen verstärkte diesen Geschlechtsunterschied noch. Die statistische Auswertung mittels einer *mixed ANOVA* ergab eine signifikante Interaktion zwischen Areal und Geschlecht [$F(3,24) = 3,946$, $p < 0,021$]. Die Voraussetzungen für eine ANOVA (Normalverteilung, Sphärizität und Homogenität der Fehlervarianz) waren erfüllt, wie der Shapiro-Wilk-Test ($p > 0,05$), der Mauchly-Test ($p > 0,05$) und der Levene-Test ($p > 0,05$) zeigten. Nachfolgende univariate F-Tests zeigten, dass die Areale sfs2 ($p < 0,035$) und mfg1 ($p < 0,046$) in den Gehirnen weiblicher Personen signifikant größer waren als in den Gehirnen männlicher Personen. Die beiden

anderen Areale zeigten keine signifikanten Geschlechtsunterschiede (sfs1: $p = 0,211$, mfg2: $p = 0,260$) (**Abb. 19A**).

Tabelle 3 Schrumpfungskorrigiertes Arealvolumen (mm^3) (modifizierte Tabelle aus Bruno et al. 2022)

Gehirn	Geschlecht	links				rechts			
		sfs1	sfs2	mfg1	mfg2	sfs1	sfs2	mfg1	mfg2
B04	m	285	209	518	239	235	254	451	469
B11	m	358	269	956	598	341	362	672	978
B13	m	550	354	852	791	232	263	465	531
B20	m	321	179	521	885	438	277	591	431
B21	m	492	196	798	799	346	174	603	454
MW		400	241	731	662	318	266	557	573
SD		116	72	202	259	87	67	95	229
B05	w	601	403	787	404	655	399	803	368
B08	w	279	269	713	463	355	216	667	496
B09	w	327	357	894	404	374	219	910	491
B10	w	253	254	477	387	332	329	1156	517
B14	w	347	399	476	362	422	396	595	617
MW		362	336	669	404	428	312	826	498
SD		139	71	187	37	131	91	221	89

Um mögliche Unterschiede zwischen den Hemisphären zu untersuchen, wurden die normierten Arealvolumina mit einer *mixed ANOVA* (Innersubjekt-Faktoren: Areal und Hemisphäre; Zwischensubjekt-Faktoren: Geschlecht) statistisch ausgewertet. Die Volumina waren normalverteilt (Shapiro-Wilk-Test, $p > 0,05$), und die Voraussetzungen der Sphärizität sowie der Homogenität der Fehlervarianzen waren erfüllt (Mauchly-Test und Levene-Test, jeweils $p > 0,05$). Es konnte ein signifikanter Unterschied in der Interaktion zwischen Areal und Geschlecht festgestellt werden [$F(3,24) = 3,946$, $p < 0,021$, partielles $\eta^2 = 0,330$]. Nachfolgende univariate F-Tests zeigten signifikant größere Arealvolumina der Areale sfs1 ($p < 0,047$) (**Abb. 19C**) und mfg1 ($p < 0,036$) (**Abb. 19E**) der rechten Hemisphäre und des Areals sfs2 ($p < 0,022$) (**Abb. 19D**) der linken Hemisphäre in den Gehirnen weiblicher Personen als in den Gehirnen männlicher Personen (Bruno et al. 2022a).

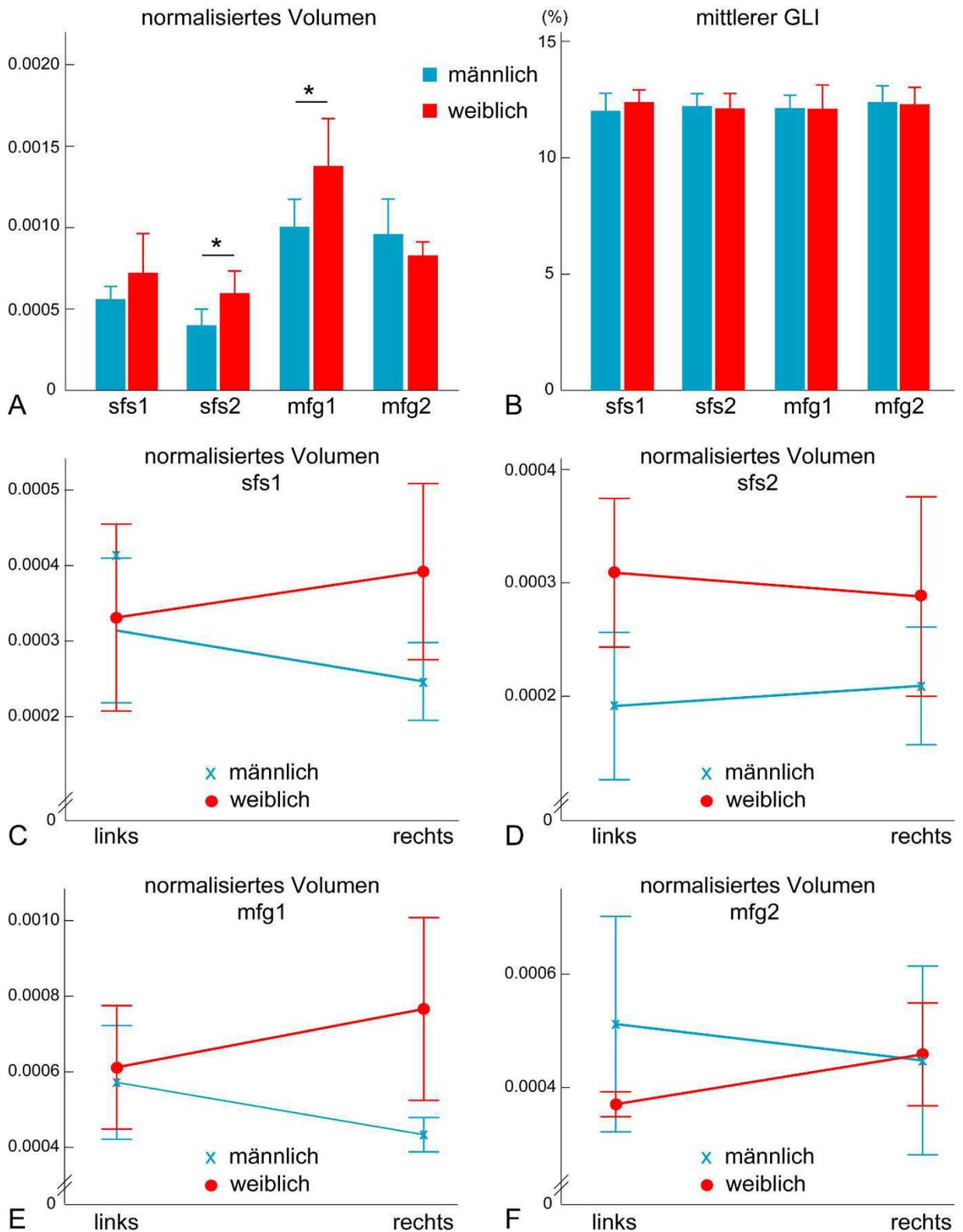


Abb. 19 Geschlechterunterschiede in den Arealvolumina

Die normierten Volumina der Areale sfs2 und mfg1 unterschieden sich signifikant (* $p < 0,05$) zwischen Männern und Frauen (A). Im Volumenanteil der Zellkörper (mittlerer GLI) wurden keine Geschlechtsunterschiede gefunden (B). Die Areale sfs1 (C) und mfg1 (E) der rechten Hemisphäre und das Areal sfs (D) der linken Hemisphäre waren signifikant ($p < 0,05$) größer in den Gehirnen von Frauen. Normalisierte Volumina und GLI sind als Mittelwerte \pm SD angegeben. (modifizierte Abbildung aus Bruno et al. 2022)

3.6 Dreidimensionale Wahrscheinlichkeitskarten

Zytoarchitektonische 3D-Wahrscheinlichkeitskarten (Version 3.0 (Amunts et al. 2022)) zur Darstellung und Bewertung der interindividuellen Variabilität der vier anterioren DLPFC-Areale in ihrer stereotaktischen Lokalisation und Ausdehnung wurden in den anatomischen Referenzräumen MNI Colin27 (**Abb. 20**) und ICBM152casym erstellt. Die Schwerpunktkoordinaten der Areale für die Referenzräume MNI Colin27 (x, y, z im Original-MNI-Raum) und ICBM152casym sind in **Tabelle 4** zusammengefasst. Die neuen Karten sind öffentlich zugänglich (Bruno et al. 2022e, Bruno et al. 2022d, Bruno et al. 2022c, Bruno et al. 2022b) und können unter <https://ebrains.eu/> mit den DOIs 10.25493/89ZF-PF7 (für sfs1), 10.25493/PRBE-DG (für sfs2), 10.25493/CEYF-5QT (für mfg1) und 10.25493/TZ99-8JX (für mfg2) kostenlos heruntergeladen werden.

Da sich die Areale sfs1, sfs2 und mfg2 hauptsächlich in der Tiefe der Sulci befanden, wurde für die **Abbildung 20** die *smooth-white matter* Darstellung gewählt. Das Areal sfs1 befand sich hauptsächlich im absteigenden Teil und im Fundus des anterioren sfs. Ventral davon war das Areal sfs2 im aufsteigenden Sulcus-Arm des sfs lokalisiert. In einigen Gehirnen erstreckte sich das Areal sfs2 bis auf die Oberfläche des MFG, wo sich jedoch hauptsächlich das Areal mfg1 befand. Dies spiegelt sich in der großen Überlappung in allen zehn Gehirnen wider. Eine deutlich größere interindividuelle Variabilität mit weniger Überlappung zeigte sich in den aufsteigenden und absteigenden Sulci, die an den MFG angrenzen. Ventral des Areals mfg1 lag das Areal mfg2, das in beiden Hemisphären eine größere interindividuelle Variabilität in der Lokalisation aufwies als die anderen DLPFC-Areale, da es entweder in der kaudalen Verlängerung des *fms* oder des anterioren *mfs*, sofern vorhanden, lokalisiert war (Bruno et al. 2022a).

Tabelle 4 Schwerpunktskoordinaten der Areale in den Referenzräumen MNI Colin27 und ICBM152casym

Areal	Hemisphäre	MNI Colin27			ICBM152casym		
		x	y	z	x	y	z
sfs1	links	-25	48	22	-27	50	21
	rechts	26	49	21	25	52	21
sfs2	links	-30	45	27	-31	47	25
	rechts	30	47	22	28	50	23
mfg1	links	-37	49	22	-38	50	20
	rechts	38	47	22	37	50	21
mfg2	links	-25	52	18	-26	53	17
	rechts	30	52	11	30	55	11

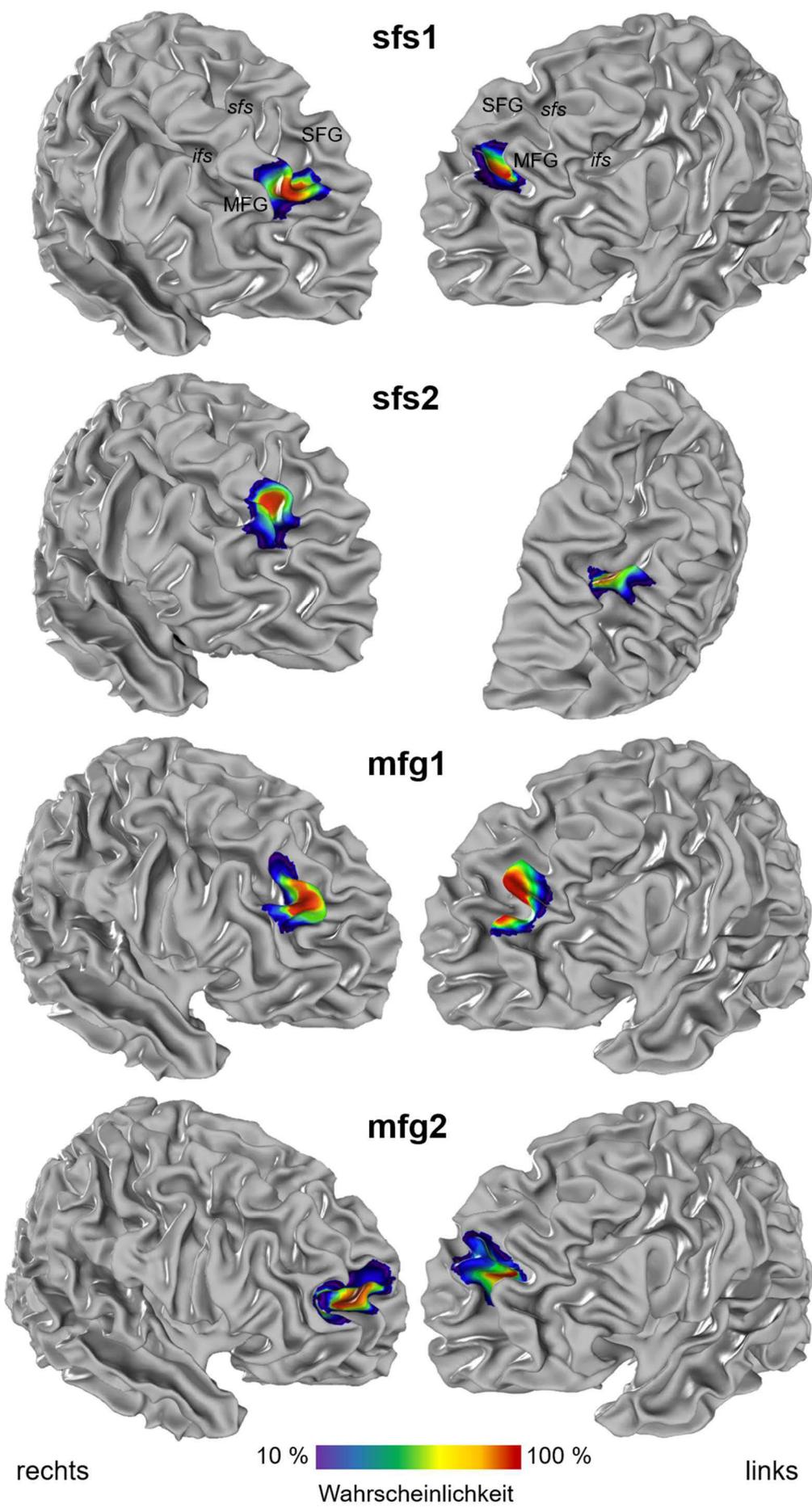


Abb. 20 Wahrscheinlichkeitskarten der vier neuen DLPFC-Areale im MNI Colin27

Die einzelnen Wahrscheinlichkeitskarten der Areale sfs1, sfs2, mfg1 und mfg2 sind für beide Hemisphären des MNI Colin27 in *smooth-white matter* dargestellt, um die Lokalisation der Areale auf Sulci und Gyri zu verdeutlichen (sfs: Sulcus frontalis superior, ifs: Sulcus frontalis inferior, SFG: Gyrus frontalis superior, MFG: Gyrus frontalis medius). Die interindividuelle Variabilität ist farbkodiert: Werte von 10 % bis 100 % (blau bis rot) beschreiben den Grad der Überlappung, z. B. entsprechen rote Bereiche einer Wahrscheinlichkeit von mindestens 82 %. Die dorsale Ansicht der linken Hemisphäre ist für das Areal sfs2 gekippt, um die Lokalisation des Areals besser erkennen zu können.

Die MPM liefert eine nicht überlappende Oberflächendarstellung im Referenzraum MNI Colin27. **Abbildung 21** zeigt die Lage und Ausdehnung der neuen DLPFC-Areale, sowie der zytoarchitektonisch benachbarten Areale Fp1 (Bludau et al. 2014), 8d1, 8d2, 8v1 und 8v2 des posterioren DLPFC (Amunts et al. 2022), 44 und 45 des ventralen präfrontalen Cortex (Amunts et al. 2004). Die neu identifizierten Areale liegen in dem ausgedehnten, bisher nicht kartierten Bereich des PFC, der als *GapMap Frontal-I* beschrieben wurde (Amunts et al. 2020).

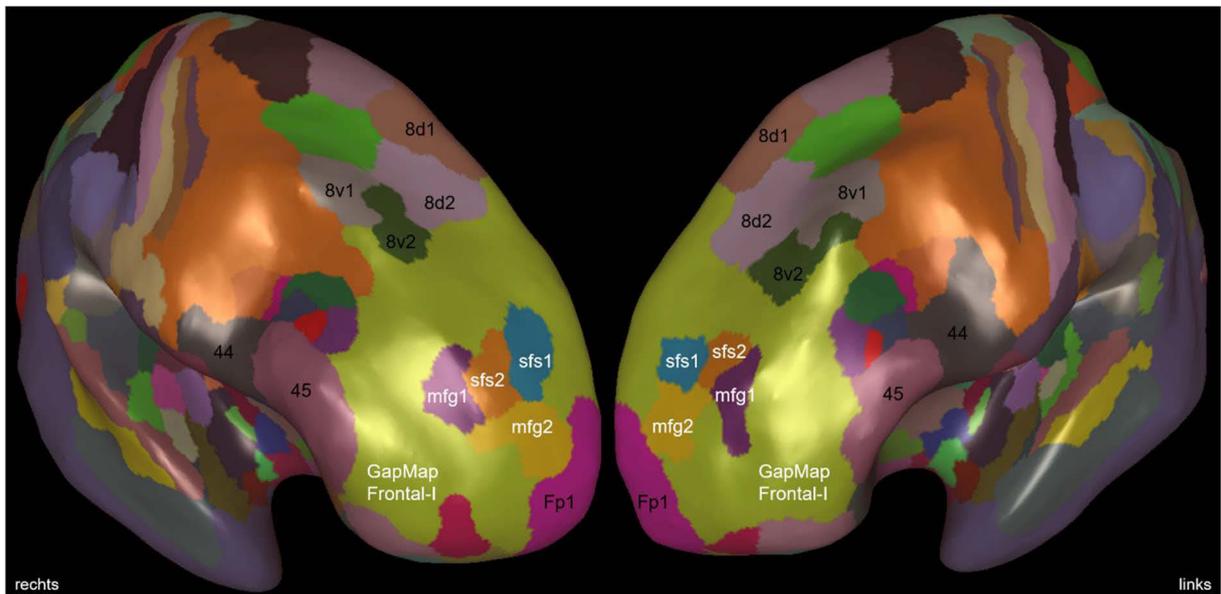


Abb. 21 Maximale Wahrscheinlichkeitskarte

Die nicht überlappende Oberflächendarstellung (Version 3.0 (Amunts et al. 2022)) des *inflated* MNI Colin27 zeigt die stereotaktische Lage der Areale sfs1 (blau), sfs2 (orange), mfg1 (violett) und mfg2 (gelb) in Bezug auf benachbarte Areale des Frontalpol (Fp1 (Bludau et al. 2014)), des posterioren DLPFC (8d1, 8d2, 8v1 und 8v2 (Amunts et al. 2022)) und der Broca-Region (44 und 45 (Amunts et al. 2004)). Die neu identifizierten Areale sind vom noch nicht kartierten präfrontalen Cortexbereich *GapMap Frontal-I* (hellgrün) umgeben.

3.7 Dreidimensionale Arealrekonstruktion im *BigBrain*

Die mit Hilfe des *Deep-Learning*-basierte *Brain-Mapping-Tools* rekonstruierten 3D-Karten der Areale im *BigBrain* bieten einen detaillierten Einblick in die Topographie in einer vollständigen Serie histologischer Schnitte (**Abb. 22**). Alle generierten kortikalen Karten (Schiffer et al. 2022d, Schiffer et al. 2022c, Schiffer et al. 2022b,

Schiffer et al. 2022a) sowie die zugehörigen Referenzannotationen (Bruno et al. 2022i, Bruno et al. 2022h, Bruno et al. 2022g, Bruno et al. 2022f) wurden über *EBRAINS Knowledge Graph* (<https://kg.ebrains.eu/>) veröffentlicht.

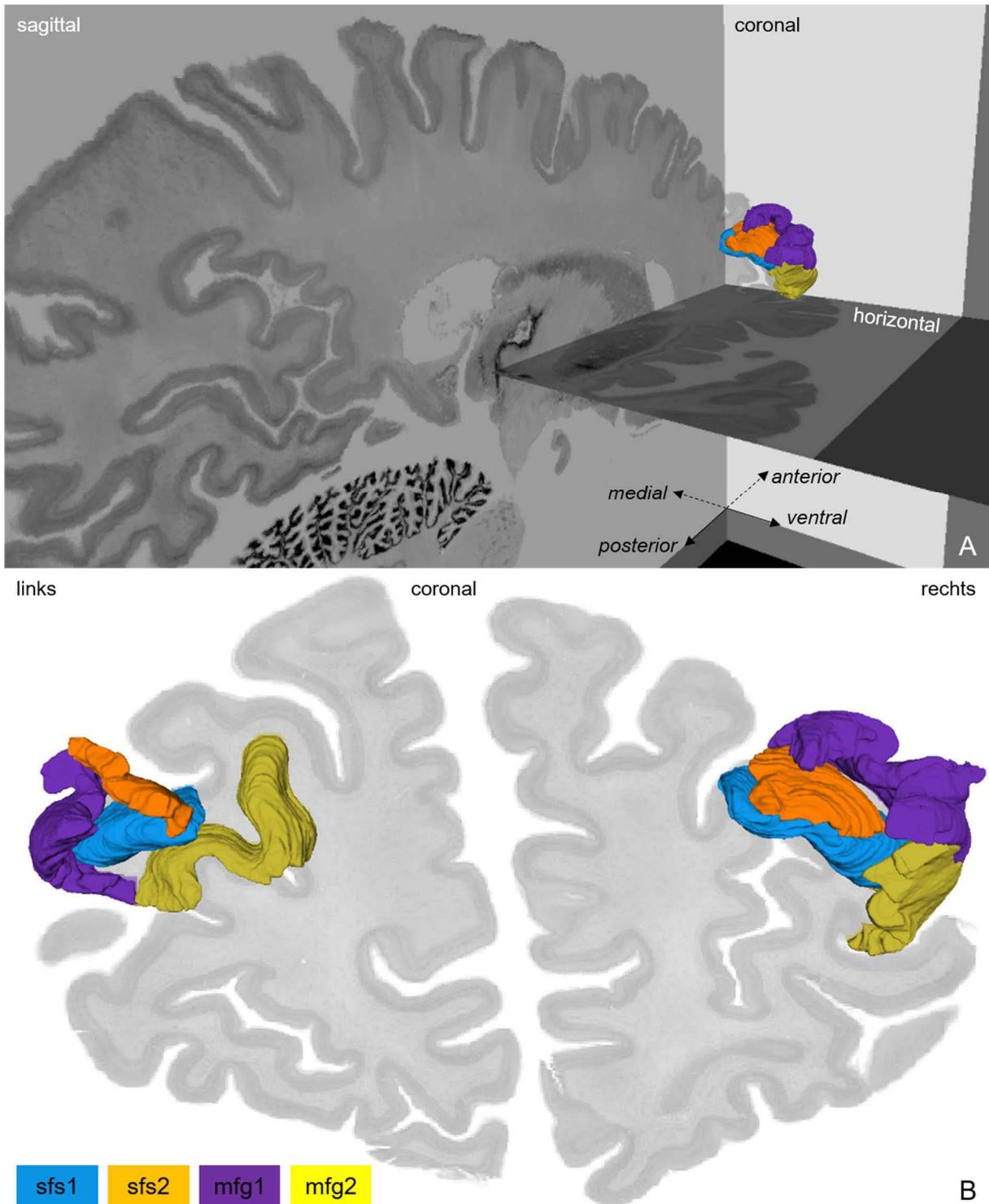


Abb. 22 Dreidimensionale Rekonstruktion der neuen Areale im *BigBrain*

Dargestellt ist die 3D-Rekonstruktion der neuen Areale sfs1, sfs2, mfg1 und mfg2 der rechten Hemisphäre des *BigBrain* (A), sowie beider Hemisphären in der koronalen Schnittebene (B). Dadurch wird die spezifische Lage der einzelnen Areale in der komplexen Sulcusstruktur des anterioren DLPFC sichtbar.

4. Diskussion

In dieser Arbeit wurden vier zytoarchitektonisch unterschiedliche Areale, sfs1, sfs2, mfg1 und mfg2 im humanen anterioren DLPFC identifiziert und analysiert. Dazu wurden zehn postmortale Gehirne mit einer Beobachter-unabhängigen, statistisch reproduzierbaren, zytoarchitektonischen Methode kartiert. Die hier vorliegenden Daten zeigten eine feinere Parzellierung des anterioren DLPFC als bisher angenommen wurde. Aus diesem Grund wurde eine neue Nomenklatur für die Areale eingeführt. Damit konnten auch Annahmen über die Übereinstimmung mit früheren Klassifikationen vermieden werden. Die neuen Areale zeigten eine deutliche interindividuelle Variabilität in ihrer 3D-Lokalisation und Ausdehnung. Sie unterschieden sich auch in ihrer Beziehung zu den vorhandenen Sulci und Gyri im DLPFC von Gehirn zu Gehirn. Diese Varianz wurde durch zytoarchitektonische 3D-Wahrscheinlichkeitskarten sowohl im MNI Colin27 als auch im ICBM152casym erfasst. Mit Hilfe dieser Wahrscheinlichkeitskarten kann die funktionelle Integration dieser Hirnregion weiter untersucht werden, da sie einen direkten Vergleich mit den Ergebnissen von *in-vivo* Bildgebungsstudien ermöglichen. Teile der folgenden Diskussion wurden bereits in Bruno et al. (2022) beschrieben.

4.1 Bedeutung der neuen Karten für die Gliederung des DLPFC und Beziehung zur Funktion

Die Kartierung des menschlichen DLPFC ist aufgrund seiner komplexen Sulcusstruktur, die sich von Gehirn zu Gehirn stark unterscheidet, eine große Herausforderung. Insbesondere der *mfs* weist eine große interindividuelle und interhemisphärische Varianz auf (Ono et al. 1990). Diese variablen Sulcuspuster beeinflussen auch die makroanatomische Lokalisation der zytoarchitektonischen Areale. So befand sich das Areal mfg2 entweder im *mfs* oder in der kaudalen Verlängerung des *fms*, wenn kein *mfs* vorhanden war. Dies war unter anderem in der rechten Hemisphäre des Gehirns B05 der Fall (**Abb. 7**).

Diese makroanatomische Diversität kann dazu beigetragen haben, dass frühere Anatomen die Sulci, insbesondere den *mfs*, unterschiedlich definiert haben. Historisch gesehen definierte Eberstaller den klassischen *mfs*, wobei jedoch kleinere posteriore Komponenten des Sulcus unbeschrieben blieben (Eberstaller 1890). In neueren Klassifikationen wird der *mfs* in eine posteriore (*pmfs*, *posterior middle frontal sulcus*)

und eine anteriore (*imfs*, *intermediate frontal sulcus*) Komponente unterteilt (Petrides 2019, Miller et al. 2021b). Die anteriore Komponente kann weiter in eine horizontale (*imfs-h*) und eine vertikale (*imfs-v*) Struktur gegliedert werden (Miller et al. 2021b). Diese beiden Anteile entsprechen der klassischen Definition des *mfs* von Eberstaller (1890). Miller et al. stellten die Theorie auf, dass diese sogenannten tertiären Sulci als Orientierungspunkte im PFC dienen können, um funktionelle Merkmale mit mikrostrukturellen Gegebenheiten zu verknüpfen (Miller et al. 2021a, Miller et al. 2021b). Der Ansatz, Sulci als makroskopische Landmarken zu verwenden, um dem hohen Grad an Interindividualität zu bewältigen, findet sich auch in der automatisierten Parzellierungsmethode, welche die Cortexfaltungen in Substrukturen, sogenannte Sulcusbecken (*sulcal basins*), unterteilt (Lohmann und von Cramon 2000). Für die korrekte makroanatomische Zuordnung, eine einheitliche Definition, sowie die Registrierung von MRT-Daten können diese Neuerungen sehr hilfreich sein. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit unterstützen jedoch die Auffassung, dass zytoarchitektonische Grenzen nicht ausschließlich anhand makroanatomischer Landmarken definiert werden können (Amunts und Zilles 2015), da der DLPFC eine hohe Varianz in der Sulcusstruktur und deren Beziehung zu kortikalen Arealen aufweist (**Abb. 7** und **Abb. 8**).

Die Integration der Wahrscheinlichkeitskarten der neu identifizierten Areale *sfs1*, *sfs2*, *mfg1* und *mfg2* in den multimodalen *Julich-Brain Atlas* ermöglicht einen direkten Vergleich mit den Ergebnissen funktioneller Bildgebungsstudien und Konnektivitätsanalysen. So können in Zukunft die vielfältigen Funktionen des PFC mit den zugrundeliegenden mikrostrukturellen Korrelaten weiter erforscht und verknüpft werden. Dies kann zur Klärung der immer noch kontrovers diskutierten funktionellen Organisationsstruktur des PFC beitragen (Stuss 2011, Cieslik et al. 2013, Reid et al. 2016). Erst kürzlich haben Friedman und Robbins das Konzept der kognitiven Kontrolle diskutiert, in dem der PFC sowohl als funktionelle Einheit als auch durch singuläre Elemente agiert (Friedman und Robbins 2022). Stuss postulierte funktionelle Kategorien des PFC (Stuss 2011), die weitgehend mit früheren Modellen übereinstimmen, die den PFC entlang einer dorsal-ventralen Achse einteilen (Petrides 2005, O'Reilly 2010). Neuere Studien scheinen diese achsenorientierte Organisation zu unterstützen (Cieslik et al. 2013, Glasser et al. 2016a, Nee und D'Esposito 2016, Reid et al. 2016, Jung et al. 2022). So wurde der DLPFC in der multimodalen Parzellierungsstudie anhand von Konnektivitäts-, Mikrostruktur- und

Funktionsanalysen in anteriore und posteriore Areale unterteilt (Glasser et al. 2016a). Auch Cieslik et al. gliederten den rechten DLPFC in anterior-ventrale und posterior-dorsale Untereinheiten, indem sie Koaktivierungsmuster aus verschiedenen Bildgebungsstudien verglichen (Cieslik et al. 2013). Während beide Untereinheiten an spezifischen neuronalen Netzwerken beteiligt waren, schien nur die anteriore Region mit Aufmerksamkeit und Handlungshemmung assoziiert zu sein. Aufgaben, die Konfliktlösung beinhalteten, wie z. B. der *Stroop* Test und der *Go/No-Go* Test, aktivierten ebenfalls das anteriore Netzwerk. Das anteriore Cluster (MNI-Koordinaten: $x = 30$, $y = 43$ und $z = 23$) konnte sogar noch weiter in ein kaudales und ein rostrales Subcluster zerlegt werden (Cieslik et al. 2013). Der Vergleich der neu identifizierten DLPFC-Areale mit den MNI-Koordinaten dieses anterioren Subclusters zeigt eine weitgehende Überlappung mit den Arealen sfs1 und sfs2 (Bruno et al. 2022a). Dieses Beispiel veranschaulicht die Möglichkeit, mikrostrukturelle Karten mit funktionalen Parzellierungsschemata zu verknüpfen.

Die neuen Karten ermöglichen auch eine genauere Abgrenzung des DLPFC vom Frontalpol. Der Frontalpol ist an vielen höheren mentalen Funktionen beteiligt, wie z. B. der emotionalen Kontrolle, der sozialen Kognition und insbesondere der Planung und Organisation anstehender Handlungen (Forbes und Grafman 2010, Boschini et al. 2015, Mansouri et al. 2017). Eine wichtige Grundlage für diese höheren kognitiven Funktionen sind die beiden Gedächtnisdomänen: Das episodische Gedächtnis und das Arbeitsgedächtnis (Goel und Grafman 2000, Christoff und Gabrieli 2013, Minamoto et al. 2015). Die Parzellierung und die Funktionen des rostrolateralen Teils des PFC sind in letzter Zeit Gegenstand verschiedener Theorien und empirischer Studien geworden (Burgess et al. 2007, Christoff und Gabrieli 2013, Moayed et al. 2015, Nee und D'Esposito 2016, Koch et al. 2018). Die Schwierigkeit bei der Überprüfung von Theorien zur Funktion und Rekrutierung dieser Hirnregion liegt in der unscharfen Abgrenzung, da klare Orientierungspunkte und Grenzen fehlen. Der rostrolaterale Teil des PFC wird in der Literatur meist als ein lateraler Teil von BA10 definiert, obwohl es eine aktuellere Parzellierung dieser Hirnregion gibt, die als Fp1 (Bludau et al. 2014) bezeichnet wird. Da das Frontalpolareal Fp1 strukturell von den DLPFC-Arealen unterschieden werden konnte, ist zu vermuten, dass auch die funktionellen Spezialisierungen der Areale unterschiedlich sind. So hat die Re-Analyse der MNI-Koordinaten einiger Neuroimaging-Studien gezeigt, dass Aktivierungen, die ursprünglich dem frontopolaren Kortex zugeschrieben und daher als BA10 definiert

wurden, eher in den neu definierten DLPFC-Arealen lokalisiert sind (Prabhakaran et al. 1997, Koechlin et al. 1999, Burgess et al. 2001, Wager et al. 2005, Chevrier et al. 2015, Shafritz et al. 2015, Crane et al. 2016). Vor allem die Aktivierungen, die bei den Untersuchungen der beiden oben genannten Gedächtnisdomänen gefunden wurden scheinen eher im Areal mfg2 als in BA10 zu liegen (Cohen et al. 1994, Buckner et al. 1995, Rugg et al. 1996, Schacter et al. 1996, Smith et al. 1996, Jonides et al. 1997, Rugg et al. 1997, Rugg et al. 1998, Goikolea et al. 2019). In Bezug auf das Arbeitsgedächtnis, das vor allem mit *n-back* Aufgaben untersucht wurde, sind dies unter anderem die Studien von Cohen et al. (1994), Smith et al. (1996), Jonides et al. (1997) und Goikolea et al. (2019). Studien zum episodischen Gedächtnis, die Aktivierungen im Areal mfg2 zeigen, lassen sich in zwei Gruppen einteilen: Aufgaben, die die Bewertung extern generierter Informationen (Rugg et al. 1996, Rugg et al. 1997) oder intern generierter Informationen (Buckner et al. 1995, Schacter et al. 1996, Rugg et al. 1998) erfordern. Als ein weiteres Beispiel kann die Parzellierungsstudie von Sallet et al. zur strukturellen Konnektivität genannt werden (Sallet et al. 2013). Das hier beschriebene anterior-laterale Cluster (MNI-Koordinaten $x = 31$, $y = 48$, $z = 11$) wurde der Frontalpolregion 10 zugeordnet, obwohl es aufgrund seiner ventralen Ausdehnung eher dem neu identifizierten Areal mfg2 entspricht.

Dies zeigt, dass zukünftige Studien zu strukturell-funktionellen Beziehungen von den hier durchgeführten Kartierungsarbeiten profitieren können. Für die Einordnung funktioneller Aktivierungsmuster können nun mikroanatomische Korrelate identifiziert werden, die durch die neuen zytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarten bereitgestellt werden.

Die Karten der neuen Areale sfs1, sfs2, mfg1 und mfg2 sind über den vielschichtigen *HBP* Atlas als Teil der Forschungsinfrastruktur EBRAINS unter <https://ebrains.eu/service/human-brain-atlas/> frei zugänglich. Dieser Atlas verbindet die verschiedenen Facetten der Hirnorganisation, wie Struktur (Amunts et al. 2020), Funktion (Dadi et al. 2020) und Konnektivität (Guevara et al. 2017). Die fein aufgelösten Atlanten funktioneller Module (DiFuMo), die 64 bis 1024 funktionelle Netzwerke umfassen, wurden beispielsweise aus Millionen von Signalen aus funktionellen MRT-Studien von Dadi et al extrahiert und zusammengefasst. Der Vergleich dieses DiFuMo-Atlas mit den hier erhobenen Daten zeigt die potentielle Anwendbarkeit der neuen Karten. So konnten die Domänen des höchst aufgelösten Modulatlases mit 1024 Komponenten den vier DLPFC-Arealen zugeordnet werden

(Bruno et al. 2022a). Das Areal sfs1 scheint der Komponente 994 ($x = -23$, $y = 54$, $z = 19$), sfs2 der Komponente 834 ($x = -30$, $y = 49$, $z = 20$), mfg1 der Komponente 428 ($x = -39$, $y = 46$, $z = 23$) und mfg2 der Komponente 844 ($x = -29$, $y = 53$, $z = 8$) zu entsprechen (Dadi et al. 2020). Dies unterstützt die Hypothese, dass die identifizierten kortikalen Areale eng mit spezifischen funktionellen Netzwerken verbunden sind.

4.2 Vergleich der neuen Karten mit früheren Hirnkarten

Funktionelle Parzellierungen deuten auf eine größere Heterogenität des DLPFC hin, als frühere zytoarchitektonische Karten vermuten ließen. So wurde der gesamte DLPFC früher in zwei (Brodmann 1909, Sarkissov et al. 1955) oder maximal vier Areale (von Economo und Koskinas 1925, Rajkowska und Goldman-Rakic 1995a, Petrides und Pandya 1999) gegliedert. Die Unterteilung in die zwei Areale 9 und 46 zeigte jedoch unterschiedliche Arealausdehnungen und Nachbarschaften zwischen früheren Karten (Brodmann 1909, von Economo und Koskinas 1925, Sarkissov et al. 1955). Später definierten Rajkowska und Goldman-Rakic sogenannte Übergangsbereiche, wie 9-46, die zytoarchitektonische Merkmale der beiden benachbarten Areale 9 und 46 aufwiesen (Rajkowska und Goldman-Rakic 1995b, Rajkowska und Goldman-Rakic 1995a). Sie ergänzten ihre mikroskopischen Beobachtungen durch morphometrische Daten anhand quantitativer Kriterien, wie der Somagröße, kortikale und laminare Dicke und lieferten damit eine erste objektive Parzellierung des DLPFC. Der Vergleich der neuen Areale (Bruno et al. 2022a) konzentriert sich daher vor allem auf die Karte von Rajkowska und Goldman-Rakic. Rajkowska und Goldman-Rakic definierten Areal 9 hauptsächlich auf dem SFG. Die Pyramidenschichten III und V von Areal 9 konnten unterteilt werden, wobei die großen Pyramidenzellen in der unteren Schicht IIIc und in der oberen Schicht Va zu finden waren. Typisch war eine schlecht entwickelte Schicht IV mit locker gepackten Körnerzellen und eine unscharfe Rindenmarkgrenze. Im Gegensatz dazu wies Areal 46 homogen große und kompakt angeordnete Zellen auf, insbesondere in Schicht III. Es zeigte eine ausgeprägte Schicht IV und eine dicke, unterteilbare Schicht VI und befand sich sowohl an der Oberfläche des MFG, als auch in der Tiefe des *mfs* (Rajkowska und Goldman-Rakic 1995a). Die zytoarchitektonischen Definitionen entsprechen denen von Petrides und Pandya (1999). Vergleicht man diese zytoarchitektonischen Beschreibungen von Areal 46 mit den vier identifizierten Arealen, so zeigt sich eine hohe Übereinstimmung für die Areale sfs1 und mfg2. Beide

Areale zeigten eine prominente Schicht IV mit dicht gepackten Zellen und ein eher homogenes Erscheinungsbild mit kompakt angeordneten, relativ gleich großen Zellen, insbesondere in Schicht III. Im Gegensatz zu Rajkowska und Goldman-Rakic konnte Schicht VI im Falle des Areals sfs1 nicht konsistent unterteilt werden. Außerdem befand sich das Areal sfs1 in der Tiefe des *sfs* und nicht an der Oberfläche des MFG oder innerhalb des *mfs*. Die von Rajkowska und Goldman-Rakic beschriebene „[individuelle Varianz [...] in der Struktur des Areals 46]“ (Rajkowska und Goldmann-Rakic 1995a, S. 310) deutet daher eher auf die Existenz verschiedener Areale hin, wie sie auch in dieser Arbeit identifiziert werden konnten (Bruno et al. 2022a). Mit Hilfe der Beobachter-unabhängigen Kartierungsmethode konnten in der als zuvor als Areal 46 definierten Region (Rajkowska und Goldman-Rakic 1995a) zwei zytoarchitektonisch unterschiedliche Areale sfs1 und mfg2 identifiziert werden. Areal sfs1 wies im Vergleich zu mfg2 eine höhere Zelldichte in Schicht II und eine weniger stark ausgeprägte Schicht IV auf. Ebenso waren die Pyramidenzellen in Schicht V kompakter und größer als in Areal mfg2.

Ähnlich wie das ursprünglich beschriebene Areal 46 (Rajkowska und Goldman-Rakic 1995a) lag mfg1 auf der Oberfläche des MFG. Es zeigte eine gut sichtbare Schicht IV und prominente, unterteilbare infragranuläre Schichten V und VI. In Schicht III herrschte ein Zellgrößengradient mit größeren Pyramidenzellen in der tieferen Schicht IIIc. Die von Rajkowska und Goldman-Rakic definierten Areale 9 und 46 entsprechen nicht dieser zytoarchitektonischen Beschreibung. Die mikrostrukturellen Merkmale von Areal mfg1 ähneln jedoch der Beschreibung des dorsalen Teils von Areal 9/46 (9/46d) (Petrides und Pandya 1999, Petrides et al. 2012). Petrides und Pandya definierten das Areal 9/46 als den Bereich auf dem MFG, der zuvor als Areal 9 beschrieben wurde (z. B. von Brodmann und Sarkissov et al.), zytoarchitektonisch aber eher Areal 46 ähnelte. Typisch für das Areal 9/46d waren große Pyramidenzellen in der tieferen Schicht IIIc, eine ausgeprägte Schicht IV und mittelgroße Pyramidenzellen in Schicht V. Die Zellen der multiformen Schicht befanden sich hauptsächlich in der oberen Schicht VIa, während Schicht Vb zellarm und blass erschien (Petrides und Pandya 1999). Alle diese Kriterien stimmen mit der vorliegenden zytoarchitektonischen Beschreibung von mfg1 überein. Die lokale Ausdehnung des Areals mfg1 ist jedoch deutlich geringer als die des Areals 9/46d, das bis zu den posterioren DLPFC-Areale 8 reicht (Petrides und Pandya 1999).

Im Vergleich zu den Arealen sfs1, mfg1 und mfg2 erscheint eine eindeutige Zuordnung des Areals sfs2 zu den früheren Arealdefinitionen nicht möglich. Einige zytoarchitektonische Merkmale wie ein Zellgrößengradient in Schicht III und eine unscharfe Schicht IV stimmen mit der Beschreibung von Areal 9 überein (Rajkowska und Goldman-Rakic 1995a). In der vorliegenden zytoarchitektonischen Studie konnten jedoch keine zell-dichte Schicht II und keine sehr großen Pyramidenzellen in der oberen Schicht Va in Areal sfs2 identifiziert werden, wie sie für das Areal 9 beschrieben wurden (Rajkowska und Goldman-Rakic 1995a, Petrides und Pandya 1999). Da das von Rajkowska und Goldman-Rakic beschriebene Areal 9 eine große Ausdehnung hat und "[*einige Variationen im grundlegenden zytoarchitektonischen Muster des Areals 9 oft in der rostrokaudalen Achse evident waren*]" (Rajkowska und Goldman-Rakic 1995, S.309), ist es wahrscheinlich, dass es nicht „ein“ Areal 9 in der ursprünglich beschriebenen Form gibt, sondern dass mehrere eigenständige Areale (wie das hier identifizierte Areal sfs2) in dieser Region existieren (Bruno et al. 2022a).

Die in dieser Arbeit neu definierten Areale sowie die Abgrenzung benachbarter Areale zeigen, dass die bisherige, relativ einfache Unterteilung des menschlichen DLPFC in die beiden Areale 9 und 46 als unzureichend erscheint. Die mikroanatomischen Karten müssen ergänzt werden, um die funktionelle Parzellierung adäquat wiederzugeben. Die verbliebenden unkartierten Bereiche des PFC werden derzeit als *GapMap Frontal-I* zusammengefasst (Amunts et al. 2020) und sind Gegenstand aktueller Kartierungsstudien.

4.3 Geschlechterunterschiede

In der vorliegenden Arbeit gab hinsichtlich der meisten analysierten Parameter wie der Zytoarchitektur (z. B. mittlere GLI-Profile und mikrostrukturelle Merkmale) und der Lokalisation der DLPFC-Areale es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gehirnen von Männern und Frauen. Dies deutet auf eine identische Zytoarchitektur und damit verbundene Funktion der Areale hin. Interessanterweise wurden jedoch in den Gehirnen von Frauen trotz ihres geringeren Gesamthirnvolumens größere absolute Arealvolumina im Vergleich zu den Gehirnen von Männern beobachtet. Darüber hinaus zeigten die anterioren DLPFC-Areale statistisch signifikante geschlechtsspezifische Unterschiede zugunsten der Gehirne weiblicher Personen. In den meisten bisher publizierten zytoarchitektonischen Arealen konnten keine geschlechtsspezifischen Unterschiede im Arealvolumens beobachtet werden (Bludau

et al. 2014, Malikovic et al. 2016, Richter et al. 2019, Wojtasik et al. 2020, Zachlod et al. 2020). Geschlechtsspezifische Unterschiede (z. B. Volumen oder Oberfläche) wurden jedoch für gewisse Hirnregionen, wie der Broca-Region (Amunts et al. 1999) und den visuellen Cortex (Amunts et al. 2007) beschrieben. Die Arealvolumina des menschlichen DLPFC wurden in zytoarchitektonischen Studien bisher nicht im Hinblick auf Geschlechtsunterschiede analysiert (Rajkowska und Goldman-Rakic 1995b, Rajkowska und Goldman-Rakic 1995a). Die hier vorliegenden Daten zu volumetrischen Geschlechtsunterschieden der anterioren DLPFC-Areale zugunsten der Frauen (Bruno et al. 2022a) erweitern somit die bisherigen Studien.

Auf makroskopischer Ebene gibt es jedoch Hinweise auf Geschlechtsunterschiede. Männer wiesen vor allem ein größeres Gesamtvolumen des Gehirns sowie ein größeres Volumen der grauen Substanz und der weißen Substanz auf, aber auch bei Frauen waren gewisse Hirnregionen wie der frontoparietale Cortex größer (Ide et al. 1996, Giedd et al. 2012, Ruigrok et al. 2014, Ritchie et al. 2018, Lotze et al. 2019). Ruigrok et al. berichteten, dass größere Volumina bei Frauen meist im PFC gefunden wurden, z. B. größere kortikale Volumina des MFG und des Frontalpol. Es zeigte sich auch eine hemisphärische Asymmetrie der Volumenunterschiede zugunsten der rechten Hemisphäre (Ruigrok et al. 2014). Diese Metaanalyse stimmt mit den Beobachtungen der vorliegenden Arbeit überein. Die Volumina der anterioren DLPFC-Areale waren bei Frauen teilweise größer, insbesondere mit einer Tendenz zur rechten Hemisphäre. Laterale Asymmetrien im menschlichen Gehirn treten bei beiden Geschlechtern auf, wobei das kortikale Gesamtvolumen der linken Hemisphäre in der Regel kleiner ist als das der rechten Hemisphäre (Zilles 1972). In einigen Hirnregionen wurden größere Volumina in der linken Hemisphäre beobachtet, z. B. im cingulären Cortex (Wang et al. 2007), im Planum temporale (Galaburda et al. 1978), im anterioren cingulären Cortex (Huster et al. 2007), im zentralen Sulcus (Cykowski et al. 2008) und im inferioren frontalen Gyrus (Amunts et al. 1999, Amunts et al. 2003). Eine Lateralisierung zugunsten der rechten Hemisphäre wurde nur in einigen Studien beobachtet (Murphy et al. 1987, Amunts et al. 2007), wobei der rechte Frontallappen größer zu sein scheint als der linke (Toga et al. 2009). Diese Tatsache könnte zum beobachteten Trend der geschlechtsspezifischen Volumenunterschiede der DLPFC-Areale zugunsten der rechten Hemisphäre beigetragen haben (Bruno et al. 2022a).

Inwieweit sich diese strukturellen Unterschiede auf die Funktion auswirken, ist noch nicht abschließend geklärt. Es gibt Hinweise darauf, dass Männer und Frauen bei der Bearbeitung von Aufgaben unterschiedliche Strategien anwenden (Boghi et al. 2006, Li et al. 2006, Christakou et al. 2009, Rubia et al. 2013, Yuan et al. 2019). Mehrere Studien zeigen bei Frauen eine höhere Aktivierung im Frontallappen bei verbalen Aufgaben, Aufmerksamkeitsaufgaben, Gedächtnisaufgaben und kognitiven Schaltaufgaben (Fenson et al. 1994, Kramer et al. 1997, Bell et al. 2006, Christakou et al. 2009, Rubia et al. 2010). Auch bei Aufgaben, die soziale Fähigkeiten wie Empathie und Sensibilität für Gesichtsausdrücke erfordern, schnitten Frauen besser ab (Dunn et al. 1991, Baron-Cohen 2002). Dagegen erzielten Männer bessere Ergebnisse bei Konstruktionsaufgaben und bei Aktivitäten, die räumliches Lernen und räumliche Kognition beinhalten (Geary et al. 2000, Saucier et al. 2002, Voyer et al. 2007). Die in dieser zytoarchitektonischen Studie beobachteten größeren Volumina der anterioren DLPFC-Areale bei Frauen könnten einen Teil dieser geschlechtsspezifischen Verhaltensunterschiede widerspiegeln, genauere Auswirkungen müssen jedoch durch zukünftige Forschung geklärt werden.

Abschließend muss die Anzahl der untersuchten Gehirne in der vorliegenden systematischen Kartierungsarbeit als Einschränkung genannt werden, insbesondere im Vergleich zu bildgebenden Studien. Die erstellten Karten bieten eine hohe räumliche Auflösung, sind aber arbeits- und zeitintensiv, was die Stichprobengröße einschränkt. Möglicherweise konnten bei der statistischen Auswertung bestimmte interhemisphärische, areal- und/oder geschlechtsspezifische Unterschiede aufgrund der großen Varianz zwischen den einzelnen Gehirnen nicht aufgedeckt werden.

4.4 Schlussfolgerungen

Um die Rolle des DLPFC und seine Funktionen besser zu verstehen, müssen mikrostrukturelle Korrelate untersucht werden. Angesichts der hohen interindividuellen Variabilität dieser Hirnregion stellt diese Forschung eine Herausforderung dar. Die vorliegende Studie identifizierte vier neue Areale im anterioren DLPFC und liefert zytoarchitektonische, probabilistische Karten im 3D-Raum, die auf der Bildanalyse serieller histologischer Schnitte basieren. Die neuen Areale (sfs1, sfs2, mfg1 und mfg2) im anterioren sfs und auf dem MFG liefern mikrostrukturelle Einblicke in eine Region, die zwischen den bisher definierten Arealen BA9 und BA46 liegt. Die Analyse der Arealvolumina ergab geschlechtsspezifische Unterschiede zugunsten der Gehirne

weiblicher Individuen. Die neuen Arealkarten sind in das *Julich-Brain* integriert und stehen der Forschungsgemeinschaft öffentlich zur Verfügung (DOI: (10.25493/89ZF-PF7 für sfs1), (10.25493/PRBE-DG für sfs2), (10.25493/CEYF-5QT für mfg1) und (10.25493/TZ99-8JX für mfg2)). Die 3D-rekonstruierten Wahrscheinlichkeitskarten veranschaulichen die Varianz der Lage der neuen DLPFC-Areale in Bezug auf das komplexe PFC-Sulcuspuster zwischen den einzelnen Gehirnen. Die Integration der Karten in den *HBP* Atlas ermöglicht einen direkten Vergleich mit Ergebnissen aus anderen Studien, die unter anderem die Faserbahnarchitektur (Guevara et al. 2017) und funktionelle Module (Dadi et al. 2020) des Gehirns untersucht haben. Zusammenfassend bieten die neuen detaillierten, mikroskopisch fundierten Karten des anterioren DLPFC eine verbesserte anatomische Grundlage für die Interpretation und den Vergleich mit funktionellen Bildgebungsdaten (z. B. über die *Anatomy Toolbox* (Eickhoff et al. 2005, Eickhoff et al. 2007), *BigBrainWarp toolbox* (Paquola et al. 2021), oder die *siibra toolbox* (Dickscheid 2021)) und stellen einen zuverlässigen Ausgangspunkt für Konnektivitätsanalysen (Eickhoff et al. 2018, Jung et al. 2022) dar. Sie können auch klinische Aktivitäten im Zusammenhang mit pathologischen Befunden im Gehirn und topographischen Interpretationen unterstützen. Weiterhin ermöglichen die hochaufgelösten Karten neue Einblicke in das Organisationsprinzip des PFC und liefern damit einen weiteren Baustein zur zukünftigen Aufklärung dieser komplexen Hirnregion.

4.5 Ausblick

Diese Arbeit zeigt, dass sich der DLPFC mikroanatomisch wesentlich feiner unterteilt werden kann, als dies in früheren Hirnkarten dargestellt wurde. Dies deutete sich bereits in multimodalen und MRT-basierten Parzellierungen an (Goulas et al. 2012, Fan et al. 2016, Glasser et al. 2016a, Jung et al. 2022). Vorläufige Forschungsergebnisse unserer Arbeitsgruppe zeigen, dass neben den vier posterioren (8d1, 8d2, 8v1 und 8v2 (Amunts et al. 2022)) und den hier vorliegenden vier anterioren DLPFC-Arealen (sfs1, sfs2, mfg1 und mfg2 (Bruno et al. 2022a)) mindestens sechs weitere, zytoarchitektonisch-abgrenzbare Areale (sfg2, sfg3, sfg4, mfg3, mfg4 und mfg5 (unveröffentlichte Daten)) im DLPFC zu finden sind (**Abb. 23**).

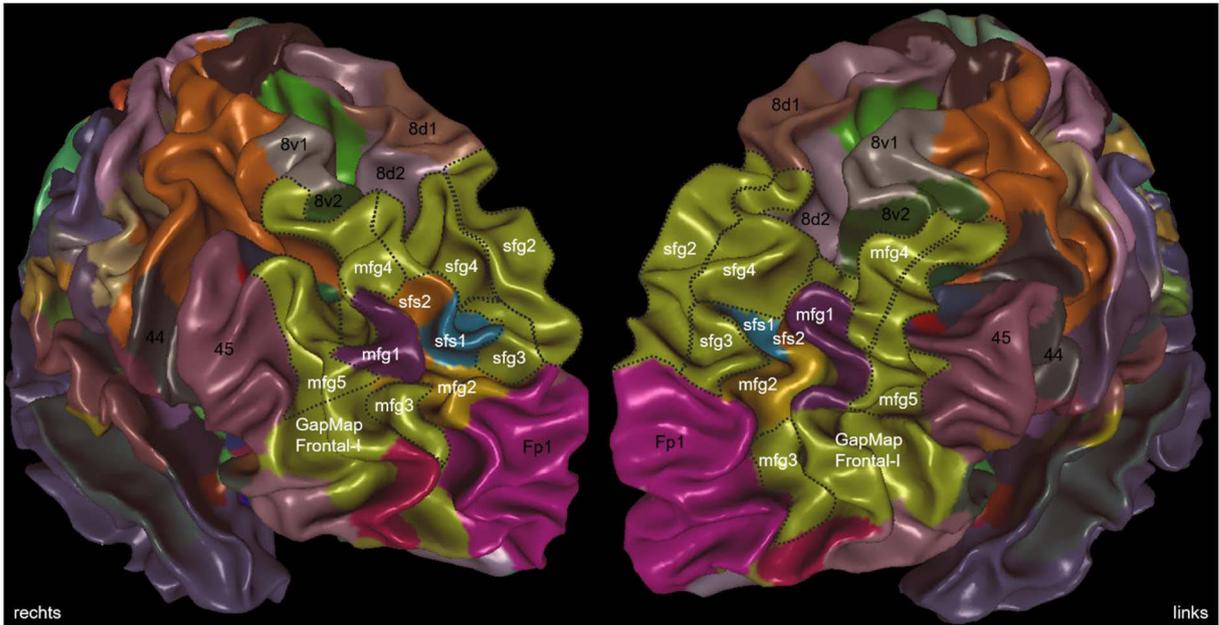


Abb. 23 Vorläufige Kartierung des DLPFC

Lateralansicht beider Hemisphären des MNI Colin27 (Amunts et al. 2022) in smooth-white matter Darstellung zeigen die vorläufigen Arealabgrenzungen (gestrichelte Linien) im präfrontalen Cortexbereich *GapMap Frontal-I* (hellgrün).

Diese lassen sich in Sulcus- und Oberflächenareale und anhand ihrer spezifischen GLI-Profile in verschiedene Gruppen unterteilen. Eine erste, vorläufige hierarchische Clusteranalyse zeigt eine höhere zytoarchitektonische Ähnlichkeit innerhalb der neuen und anterioren DLPFC-Areale. Im Vergleich dazu lassen sich die benachbarten Areale des Frontalpol Fp1 und Fp2 (Bludau et al. 2014), die Areale 44 und 45 der Broca-Region (Amunts et al. 1999) und die posterioren DLPFC-Areale 8d1, 8d2, 8v1 und 8v2 (Amunts et al. 2022) klar abgrenzen. Ein Cluster wird durch die Sulcusareale sfs2 (aufsteigender Arm des *sfs*), sfg3 (absteigender Arm des *sfs*) und mfg5 (überwiegend im *ifs*) gebildet, die zytoarchitektonisch dem früher definierten BA9 (Brodmann 1909) mit unscharfer Schicht IV und großen Pyramidenzellen in den Schicht IIIc ähneln. Im Areal sfg3 ist die Schicht V jedoch unterteilbar, mit einer zellarmen Schicht Vb, während mfg5 eine einschichtige Schicht V aufweist. Das Areal sfg4, das hauptsächlich auf dem SFG und teilweise im *sfs* liegt, gruppiert sich mit dem Areal mfg4, das überwiegend auf dem MFG und im *mfs* liegt. Beide Areale weisen sowohl Merkmale von BA9, wie große Pyramidenzellen in den Schichten III und V, als auch von BA46, wie eine abgrenzbare Schicht IV, auf. Damit scheinen sie dem früher beschriebenen Übergangsbereich 9-46 zu entsprechen (Rajkowska und Goldman-Rakic 1995a). Unsere Arbeitsgruppe hat jedoch beide Areale aufgrund ihrer charakteristischen Zytoarchitektur als eigenständige Areale definiert. Das Areal sfg4

zeigt unter anderem eine eher strahlige Schichtung, während das Areal mfg4 eher diffuse Schichtübergänge aufweist. Innerhalb der DLPFC-Areale zeigen die Gyrusoberflächenareale mfg1 und sfg2 die größte zytoarchitektonische Dissimilarität. Das Areal sfg2 befindet sich hauptsächlich auf dem SFG und ist durch eine schmale Schicht IV und große Pyramidenzellen gekennzeichnet, die sich vor allem in Schicht V befinden. Zytoarchitektonisch entspricht es somit mit der Beschreibung von BA9 (Rajkowska und Goldman-Rakic 1995a).

Diese vorläufigen Ergebnisse zeigen eine feinere mikrostrukturelle Gliederung des humanen DLPFC als bisher angenommen (**Abb. 23**). Das vereinfachte Konzept der kognitiven Kontrolle durch einen "einzigem" DLPFC muss daher erweitert werden, um die Heterogenität dieser Hirnregion besser abbilden zu können. Da auch eher kleine Areale eine spezifische funktionelle Einbindung zu haben scheinen (Brass et al. 2005, Ruland et al. 2022) und Übereinstimmungen der hier vorliegenden Daten der anterioren DLPFC-Areale mit dem DiFuMo-Atlas (Dadi et al. 2020) gezeigt werden konnten, ist davon auszugehen, dass auch die neuen Areale spezifisch in funktionelle Netzwerke integriert sind. Inwieweit und wie genau funktionelle Spezialisierungen mit den einzelnen morphologischen DLPFC-Arealen korrelieren ist jedoch noch Gegenstand aktueller Untersuchungen.

5. Literaturverzeichnis

- Ahmari, S. E. und S. L. Rauch (2022). "The prefrontal cortex and OCD." *Neuropsychopharmacology* 47(1): 211-224 DOI: 10.1038/s41386-021-01130-2.
- Amunts, K., E. Armstrong, A. Malikovic, L. Homke, H. Mohlberg, A. Schleicher und K. Zilles (2007). "Gender-specific left-right asymmetries in human visual cortex." *J Neurosci* 27(6): 1356-1364 DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4753-06.2007.
- Amunts, K., O. Kedo, M. Kindler, P. Pieperhoff, H. Mohlberg, N. J. Shah, U. Habel, F. Schneider und K. Zilles (2005). "Cytoarchitectonic mapping of the human amygdala, hippocampal region and entorhinal cortex: intersubject variability and probability maps." *Anat Embryol (Berl)* 210(5-6): 343-352 DOI: 10.1007/s00429-005-0025-5.
- Amunts, K., C. Lepage, L. Borgeat, H. Mohlberg, T. Dickscheid, M. E. Rousseau, S. Bludau, P. L. Bazin, L. B. Lewis, A. M. Oros-Peusquens, N. J. Shah, T. Lippert, K. Zilles und A. C. Evans (2013). "BigBrain: an ultrahigh-resolution 3D human brain model." *Science* 340(6139): 1472-1475 DOI: 10.1126/science.1235381.
- Amunts, K., A. Malikovic, H. Mohlberg, T. Schormann und K. Zilles (2000). "Brodmann's areas 17 and 18 brought into stereotaxic space-where and how variable?" *Neuroimage* 11(1): 66-84 DOI: 10.1006/nimg.1999.0516.
- Amunts, K., H. Mohlberg, S. Bludau, S. Caspers, S. B. Eickhoff und P. Pieperhoff (2021). ""Whole-brain parcellation of the Julich-Brain Cytoarchitectonic Atlas (v2.9)."" *ebrains* DOI: DOI: 10.25493/VSMK-H94.
- Amunts, K., H. Mohlberg, S. Bludau, S. Caspers, L. B. Lewis, S. B. Eickhoff und P. Pieperhoff (2022). "Julich-Brain Atlas, cytoarchitectonic maps (v3.0)."" *ebrains* DOI: DOI: 10.25493/MGKP-Z5T.
- Amunts, K., H. Mohlberg, S. Bludau und K. Zilles (2020). "Julich-Brain: A 3D probabilistic atlas of the human brain's cytoarchitecture." *Science* 369(6506): 988-992 DOI: 10.1126/science.abb4588.
- Amunts, K., A. Schleicher, U. Burgel, H. Mohlberg, H. B. Uylings und K. Zilles (1999). "Broca's region revisited: cytoarchitecture and intersubject variability." *J Comp Neurol* 412(2): 319-341 DOI: 10.1002/(sici)1096-9861(19990920)412:2<319::aid-cne10>3.0.co;2-7.
- Amunts, K., A. Schleicher, A. Ditterich und K. Zilles (2003). "Broca's region: cytoarchitectonic asymmetry and developmental changes." *J Comp Neurol* 465(1): 72-89 DOI: 10.1002/cne.10829.
- Amunts, K., A. Schleicher und K. Zilles (2004). "Outstanding language competence and cytoarchitecture in Broca's speech region." *Brain Lang* 89(2): 346-353 DOI: 10.1016/S0093-934X(03)00360-2.
- Amunts, K. und K. Zilles (2001). "Advances in cytoarchitectonic mapping of the human cerebral cortex." *Neuroimaging Clin N Am* 11(2): 151-169, vii.
- Amunts, K. und K. Zilles (2015). "Architectonic Mapping of the Human Brain beyond Brodmann." *Neuron* 88(6): 1086-1107 DOI: 10.1016/j.neuron.2015.12.001.
- Badre, D. und D. E. Nee (2018). "Frontal Cortex and the Hierarchical Control of Behavior." *Trends Cogn Sci* 22(2): 170-188 DOI: 10.1016/j.tics.2017.11.005.
- Baron-Cohen, S. (2002). "The extreme male brain theory of autism." *Trends Cogn Sci* 6(6): 248-254 DOI: 10.1016/s1364-6613(02)01904-6.
- Barracough, D. J., M. L. Conroy und D. Lee (2004). "Prefrontal cortex and decision making in a mixed-strategy game." *Nat Neurosci* 7(4): 404-410 DOI: 10.1038/nn1209.
- Bell, E. C., M. C. Willson, A. H. Wilman, S. Dave und P. H. Silverstone (2006). "Males and females differ in brain activation during cognitive tasks." *Neuroimage* 30(2): 529-538 DOI: 10.1016/j.neuroimage.2005.09.049.
- Bianco, R., G. Novembre, H. Ringer, N. Kohler, P. E. Keller, A. Villringer und D. Sammler (2022). "Lateral prefrontal cortex is a hub for music production from structural rules to movements." *Cereb Cortex* 32(18): 3878-3895 DOI: 10.1093/cercor/bhab454.
- Bludau, S., S. B. Eickhoff, H. Mohlberg, S. Caspers, A. R. Laird, P. T. Fox, A. Schleicher, K. Zilles und K. Amunts (2014). "Cytoarchitecture, probability maps and functions of the

- human frontal pole." *Neuroimage* 93 Pt 2(Pt 2): 260-275 DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.05.052.
- Boghi, A., R. Rasetti, F. Avidano, C. Manzone, L. Orsi, F. D'Agata, P. Caroppo, M. Bergui, P. Rocca, L. Pulvirenti, G. B. Bradac, F. Bogetto, R. Mutani und P. Mortara (2006). "The effect of gender on planning: An fMRI study using the Tower of London task." *Neuroimage* 33(3): 999-1010 DOI: 10.1016/j.neuroimage.2006.07.022.
- Boschin, E. A., C. Piekema und M. J. Buckley (2015). "Essential functions of primate frontopolar cortex in cognition." *Proc Natl Acad Sci U S A* 112(9): E1020-1027 DOI: 10.1073/pnas.1419649112.
- Brandstetter, A., N. Bolakhrif, C. Schiffer, T. Dickscheid, H. Mohlberg und K. Amunts (2021). *Deep Learning-Supported Cytoarchitectonic Mapping of the Human Lateral Geniculate Body in the BigBrain*. Brain-Inspired Computing, Cham, Springer International Publishing.
- Brass, M., J. Derrfuss, B. Forstmann und D. Y. von Cramon (2005). "The role of the inferior frontal junction area in cognitive control." *Trends Cogn Sci* 9(7): 314-316 DOI: 10.1016/j.tics.2005.05.001.
- Broca, P. P. (1865). "Sur le siège de la faculté du langage articulé." *Bulletins et Mémoires de la Société d'Anthropologie de Paris* 6(1): 377-393.
- Brodmann, K. (1909). "Vergleichende Lokalisationslehre der Großhirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues." Leipzig (DE): Johann Ambrosius Barth.
- Bruno, A., S. Bludau, H. Mohlberg und K. Amunts (2022a). "Cytoarchitecture, intersubject variability, and 3D mapping of four new areas of the human anterior prefrontal cortex." *Front Neuroanat* 16: 915877 DOI: 10.3389/fnana.2022.915877.
- Bruno, A., H. Mohlberg, S. Bludau und K. Amunts (2022b). "Probabilistic cytoarchitectonic map of the area MFG1 of the human anterior dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) (v9.0)." *ebrains* DOI: 10.25493/CEYF-5QT.
- Bruno, A., H. Mohlberg, S. Bludau und K. Amunts (2022c). "Probabilistic cytoarchitectonic map of the area MFG2 of the human anterior dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) (v9.0)." *ebrains* DOI: 10.25493/TZ99-8JX.
- Bruno, A., H. Mohlberg, S. Bludau und K. Amunts (2022d). "Probabilistic cytoarchitectonic map of the area SFS1 of the human anterior dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) (v9.0)." *ebrains* DOI: 10.25493/89ZF-PF7.
- Bruno, A., H. Mohlberg, S. Bludau und K. Amunts (2022e). "Probabilistic cytoarchitectonic map of the area SFS2 of the human anterior dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) (v9.0)." *ebrains* DOI: 10.25493/PRBE-DG.
- Bruno, A., C. Schiffer, T. Dickscheid und K. Amunts (2022f). "Reference delineation of Area MFG1 of the anterior dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) in individual sections of the BigBrain (v1)." *ebrains* DOI: 10.25493/VQYX-1HS.
- Bruno, A., C. Schiffer, T. Dickscheid und K. Amunts (2022g). "Reference delineation of Area MFG2 of the anterior dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) in individual sections of the BigBrain (v1)." *ebrains* DOI: 10.25493/GQPV-YAB.
- Bruno, A., C. Schiffer, T. Dickscheid und K. Amunts (2022h). "Reference delineation of Area SFS1 of the anterior dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) in individual sections of the BigBrain (v1)." *ebrains* DOI: 10.25493/97G0-08A.
- Bruno, A., C. Schiffer, T. Dickscheid und K. Amunts (2022i). "Reference delineation of Area SFS2 of the anterior dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) in individual sections of the BigBrain (v1)." *ebrains* DOI: 10.25493/SHJB-NP2.
- Buckner, R. L., S. E. Petersen, J. G. Ojemann, F. M. Miezin, L. R. Squire und M. E. Raichle (1995). "Functional anatomical studies of explicit and implicit memory retrieval tasks." *J Neurosci* 15(1 Pt 1): 12-29 DOI: 10.1523/JNEUROSCI.15-01-00012.1995.
- Burgess, N., E. A. Maguire, H. J. Spiers und J. O'Keefe (2001). "A temporoparietal and prefrontal network for retrieving the spatial context of lifelike events." *Neuroimage* 14(2): 439-453 DOI: 10.1006/nimg.2001.0806.

- Burgess, P. W., I. Dumontheil und S. J. Gilbert (2007). "The gateway hypothesis of rostral prefrontal cortex (area 10) function." *Trends Cogn Sci* 11(7): 290-298 DOI: 10.1016/j.tics.2007.05.004.
- Caspers, S., S. Geyer, A. Schleicher, H. Mohlberg, K. Amunts und K. Zilles (2006). "The human inferior parietal cortex: cytoarchitectonic parcellation and interindividual variability." *Neuroimage* 33(2): 430-448 DOI: 10.1016/j.neuroimage.2006.06.054.
- Chechko, N., E. C. Cieslik, V. I. Muller, T. Nickl-Jockschat, B. Derntl, L. Kogler, A. Aleman, R. Jardri, I. E. Sommer, O. Gruber und S. B. Eickhoff (2018). "Differential Resting-State Connectivity Patterns of the Right Anterior and Posterior Dorsolateral Prefrontal Cortices (DLPFC) in Schizophrenia." *Front Psychiatry* 9: 211 DOI: 10.3389/fpsy.2018.00211.
- Chevrier, A., D. Cheyne, S. Graham und R. Schachar (2015). "Dissociating Two Stages of Preparation in the Stop Signal Task Using fMRI." *PLoS One* 10(6): e0130992 DOI: 10.1371/journal.pone.0130992.
- Choi, H. J., K. Zilles, H. Mohlberg, A. Schleicher, G. R. Fink, E. Armstrong und K. Amunts (2006). "Cytoarchitectonic identification and probabilistic mapping of two distinct areas within the anterior ventral bank of the human intraparietal sulcus." *J Comp Neurol* 495(1): 53-69 DOI: 10.1002/cne.20849.
- Christakou, A., R. Halari, A. B. Smith, E. Ifkovits, M. Brammer und K. Rubia (2009). "Sex-dependent age modulation of frontostriatal and temporo-parietal activation during cognitive control." *Neuroimage* 48(1): 223-236 DOI: 10.1016/j.neuroimage.2009.06.070.
- Christoff, K. und J. D. E. Gabrieli (2013). "The frontopolar cortex and human cognition: Evidence for a rostrocaudal hierarchical organization within the human prefrontal cortex." *Psychobiology* 28(2): 168-186 DOI: 10.3758/bf03331976.
- Cieslik, E. C., K. Zilles, S. Caspers, C. Roski, T. S. Kellermann, O. Jakobs, R. Langner, A. R. Laird, P. T. Fox und S. B. Eickhoff (2013). "Is there "one" DLPFC in cognitive action control? Evidence for heterogeneity from co-activation-based parcellation." *Cereb Cortex* 23(11): 2677-2689 DOI: 10.1093/cercor/bhs256.
- Cohen, J. D., S. D. Forman, T. S. Braver, B. J. Casey, D. Servan-Schreiber und D. C. Noll (1994). "Activation of the prefrontal cortex in a nonspatial working memory task with functional MRI." *Hum Brain Mapp* 1(4): 293-304 DOI: 10.1002/hbm.460010407.
- Collins, D. L., P. Neelin, T. M. Peters und A. C. Evans (1994). "Automatic 3D intersubject registration of MR volumetric data in standardized Talairach space." *J Comput Assist Tomogr* 18(2): 192-205.
- Corbetta, M. und G. L. Shulman (2002). "Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain." *Nat Rev Neurosci* 3(3): 201-215 DOI: 10.1038/nrn755.
- Crane, N. A., L. M. Jenkins, C. Dion, K. K. Meyers, A. L. Weldon, L. B. Gabriel, S. J. Walker, D. T. Hsu, D. C. Noll, H. Klumpp, K. L. Phan, J. K. Zubieta und S. A. Langenecker (2016). "Comorbid anxiety increases cognitive control activation in Major Depressive Disorder." *Depress Anxiety* 33(10): 967-977 DOI: 10.1002/da.22541.
- Cykowski, M. D., O. Coulon, P. V. Kochunov, K. Amunts, J. L. Lancaster, A. R. Laird, D. C. Glahn und P. T. Fox (2008). "The central sulcus: an observer-independent characterization of sulcal landmarks and depth asymmetry." *Cereb Cortex* 18(9): 1999-2009 DOI: 10.1093/cercor/bhm224.
- Dadi, K., G. Varoquaux, A. Machlouzariades-Shalit, K. J. Gorgolewski, D. Wassermann, B. Thirion und A. Mensch (2020). "Fine-grain atlases of functional modes for fMRI analysis." *Neuroimage* 221: 117126 DOI: 10.1016/j.neuroimage.2020.117126.
- De Martino, F., E. Yacoub, V. Kemper, M. Moerel, K. Uludag, P. De Weerd, K. Ugurbil, R. Goebel und E. Formisano (2018). "The impact of ultra-high field MRI on cognitive and computational neuroimaging." *Neuroimage* 168: 366-382 DOI: 10.1016/j.neuroimage.2017.03.060.
- Dickscheid, T. (2021). *Siibra-Python Interface for Interacting With Brain Atlases*.
- Donahue, C. J., M. F. Glasser, T. M. Preuss, J. K. Rilling und D. C. Van Essen (2018). "Quantitative assessment of prefrontal cortex in humans relative to nonhuman

- primates." *Proc Natl Acad Sci U S A* 115(22): E5183-E5192 DOI: 10.1073/pnas.1721653115.
- Dunn, J., J. Brown, C. Slomkowski, C. Tesla und L. Youngblade (1991). "Young children's understanding of other people's feelings and beliefs: individual differences and their antecedents." *Child Dev* 62(6): 1352-1366.
- Eberstaller, O. (1890). *Das Stirnhirn, ein Beitrag zur Anatomie der Oberfläche des Grosshirns*, von Dr Oscar Eberstaller. Wien und Leipzig, Urban und Schwarzenberg.
- Eickhoff, S. B., T. Paus, S. Caspers, M. H. Grosbras, A. C. Evans, K. Zilles und K. Amunts (2007). "Assignment of functional activations to probabilistic cytoarchitectonic areas revisited." *Neuroimage* 36(3): 511-521 DOI: 10.1016/j.neuroimage.2007.03.060.
- Eickhoff, S. B., K. E. Stephan, H. Mohlberg, C. Grefkes, G. R. Fink, K. Amunts und K. Zilles (2005). "A new SPM toolbox for combining probabilistic cytoarchitectonic maps and functional imaging data." *Neuroimage* 25(4): 1325-1335 DOI: 10.1016/j.neuroimage.2004.12.034.
- Eickhoff, S. B., B. T. T. Yeo und S. Genon (2018). "Imaging-based parcellations of the human brain." *Nat Rev Neurosci* 19(11): 672-686 DOI: 10.1038/s41583-018-0071-7.
- Evans, A. C., A. L. Janke, D. L. Collins und S. Baillet (2012). "Brain templates and atlases." *Neuroimage* 62(2): 911-922 DOI: 10.1016/j.neuroimage.2012.01.024.
- Evans, A. C., S. Marrett, P. Neelin, L. Collins, K. Worsley, W. Dai, S. Milot, E. Meyer und D. Bub (1992). "Anatomical mapping of functional activation in stereotactic coordinate space." *Neuroimage* 1(1): 43-53 DOI: 10.1016/1053-8119(92)90006-9.
- Fan, L., H. Li, J. Zhuo, Y. Zhang, J. Wang, L. Chen, Z. Yang, C. Chu, S. Xie, A. R. Laird, P. T. Fox, S. B. Eickhoff, C. Yu und T. Jiang (2016). "The Human Brainnetome Atlas: A New Brain Atlas Based on Connectional Architecture." *Cereb Cortex* 26(8): 3508-3526 DOI: 10.1093/cercor/bhw157.
- Fenson, L., P. S. Dale, J. S. Reznick, E. Bates, D. J. Thal und S. J. Pethick (1994). "Variability in early communicative development." *Monogr Soc Res Child Dev* 59(5): 1-173; discussion 174-185.
- Forbes, C. E. und J. Grafman (2010). "The role of the human prefrontal cortex in social cognition and moral judgment." *Annu Rev Neurosci* 33: 299-324 DOI: 10.1146/annurev-neuro-060909-153230.
- Friedman, N. P. und T. W. Robbins (2022). "The role of prefrontal cortex in cognitive control and executive function." *Neuropsychopharmacology* 47(1): 72-89 DOI: 10.1038/s41386-021-01132-0.
- Fuster, J. M. (2001). "The prefrontal cortex--an update: time is of the essence." *Neuron* 30(2): 319-333 DOI: 10.1016/s0896-6273(01)00285-9.
- Galaburda, A. M., F. Sanides und N. Geschwind (1978). "Human brain. Cytoarchitectonic left-right asymmetries in the temporal speech region." *Arch Neurol* 35(12): 812-817 DOI: 10.1001/archneur.1978.00500360036007.
- Geary, D. C., S. J. Saults, F. Liu und M. K. Hoard (2000). "Sex differences in spatial cognition, computational fluency, and arithmetical reasoning." *J Exp Child Psychol* 77(4): 337-353 DOI: 10.1006/jecp.2000.2594.
- Geyer, S., A. Ledberg, A. Schleicher, S. Kinomura, T. Schormann, U. Burgel, T. Klingberg, J. Larsson, K. Zilles und P. E. Roland (1996). "Two different areas within the primary motor cortex of man." *Nature* 382(6594): 805-807 DOI: 10.1038/382805a0.
- Giedd, J. N., A. Raznahan, K. L. Mills und R. K. Lenroot (2012). "Review: magnetic resonance imaging of male/female differences in human adolescent brain anatomy." *Biol Sex Differ* 3(1): 19 DOI: 10.1186/2042-6410-3-19.
- Glasser, M. F., T. S. Coalson, E. C. Robinson, C. D. Hacker, J. Harwell, E. Yacoub, K. Ugurbil, J. Andersson, C. F. Beckmann, M. Jenkinson, S. M. Smith und D. C. Van Essen (2016a). "A multi-modal parcellation of human cerebral cortex." *Nature* 536(7615): 171-178 DOI: 10.1038/nature18933.
- Glasser, M. F., S. M. Smith, D. S. Marcus, J. L. Andersson, E. J. Auerbach, T. E. Behrens, T. S. Coalson, M. P. Harms, M. Jenkinson, S. Moeller, E. C. Robinson, S. N. Sotiropoulos, J. Xu, E. Yacoub, K. Ugurbil und D. C. Van Essen (2016b). "The Human Connectome

- Project's neuroimaging approach." *Nat Neurosci* 19(9): 1175-1187 DOI: 10.1038/nn.4361.
- Goel, V. und J. Grafman (2000). "Role of the right prefrontal cortex in ill-structured planning." *Cogn Neuropsychol* 17(5): 415-436 DOI: 10.1080/026432900410775.
- Goikolea, J. M., D. Dima, R. Landin-Romero, I. Torres, G. DelVecchio, M. Valenti, B. L. Amann, C. M. Bonnin, P. J. McKenna, E. Pomarol-Clotet, S. Frangou und E. Vieta (2019). "Multimodal Brain Changes in First-Episode Mania: A Voxel-Based Morphometry, Functional Magnetic Resonance Imaging, and Connectivity Study." *Schizophr Bull* 45(2): 464-473 DOI: 10.1093/schbul/sby047.
- Goulas, A., H. B. Uylings und P. Stiers (2012). "Unravelling the intrinsic functional organization of the human lateral frontal cortex: a parcellation scheme based on resting state fMRI." *J Neurosci* 32(30): 10238-10252 DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5852-11.2012.
- Grefkes, C., S. Geyer, T. Schormann, P. Roland und K. Zilles (2001). "Human somatosensory area 2: observer-independent cytoarchitectonic mapping, interindividual variability, and population map." *Neuroimage* 14(3): 617-631 DOI: 10.1006/nimg.2001.0858.
- Guevara, M., C. Roman, J. Houenou, D. Duclap, C. Poupon, J. F. Mangin und P. Guevara (2017). "Reproducibility of superficial white matter tracts using diffusion-weighted imaging tractography." *Neuroimage* 147: 703-725 DOI: 10.1016/j.neuroimage.2016.11.066.
- Gur, R. C. und R. E. Gur (2017). "Complementarity of sex differences in brain and behavior: From laterality to multimodal neuroimaging." *J Neurosci Res* 95(1-2): 189-199 DOI: 10.1002/jnr.23830.
- Harlow, J. M. (1999). "Passage of an iron rod through the head. 1848." *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 11(2): 281-283 DOI: 10.1176/jnp.11.2.281.
- Hettwer, M. D., S. Lariviere, B. Y. Park, O. A. van den Heuvel, L. Schmaal, O. A. Andreassen, C. R. K. Ching, M. Hoogman, J. Buitelaar, D. van Rooij, D. J. Veltman, D. J. Stein, B. Franke, T. G. M. van Erp, E. A. W. Group, E. A. W. Group, E. B. D. W. Group, E. M. D. W. Group, E. O. W. Group, E. S. W. Group, N. Jahanshad, P. M. Thompson, S. I. Thomopoulos, R. A. I. Bethlehem, B. C. Bernhardt, S. B. Eickhoff und S. L. Valk (2022). "Coordinated cortical thickness alterations across six neurodevelopmental and psychiatric disorders." *Nat Commun* 13(1): 6851 DOI: 10.1038/s41467-022-34367-6.
- Holmes, C. J., R. Hoge, L. Collins, R. Woods, A. W. Toga und A. C. Evans (1998). "Enhancement of MR images using registration for signal averaging." *J Comput Assist Tomogr* 22(2): 324-333 DOI: 10.1097/00004728-199803000-00032.
- Hoshi, E. und J. Tanji (2004). "Area-selective neuronal activity in the dorsolateral prefrontal cortex for information retrieval and action planning." *J Neurophysiol* 91(6): 2707-2722 DOI: 10.1152/jn.00904.2003.
- Huster, R. J., R. Westerhausen, F. Kreuder, E. Schweiger und W. Wittling (2007). "Morphologic asymmetry of the human anterior cingulate cortex." *Neuroimage* 34(3): 888-895 DOI: 10.1016/j.neuroimage.2006.10.023.
- Huttner, H. B.-. (2004). *Magnetresonanztomographische Untersuchungen über die anatomische Variabilität des Frontallappens des menschlichen Großhirns*, Max Planck Inst. for Human Cognitive and Brain Sciences.
- Ide, A., E. Rodriguez, E. Zaidel und F. Aboitiz (1996). "Bifurcation patterns in the human sylvian fissure: hemispheric and sex differences." *Cereb Cortex* 6(5): 717-725 DOI: 10.1093/cercor/6.5.717.
- Jenkinson, M., C. F. Beckmann, T. E. Behrens, M. W. Woolrich und S. M. Smith (2012). "Fsl." *Neuroimage* 62(2): 782-790 DOI: 10.1016/j.neuroimage.2011.09.015.
- Jones, D. T. und J. Graff-Radford (2021). "Executive Dysfunction and the Prefrontal Cortex." *Continuum (Minneap Minn)* 27(6): 1586-1601 DOI: 10.1212/CON.0000000000001009.
- Jones, S. E., B. R. Buchbinder und I. Aharon (2000). "Three-dimensional mapping of cortical thickness using Laplace's equation." *Hum Brain Mapp* 11(1): 12-32 DOI: 10.1002/1097-0193(200009)11:1<12::aid-hbm20>3.0.co;2-k.

- Jonides, J., E. H. Schumacher, E. E. Smith, E. J. Lauber, E. Awh, S. Minoshima und R. A. Koeppe (1997). "Verbal Working Memory Load Affects Regional Brain Activation as Measured by PET." *J Cogn Neurosci* 9(4): 462-475 DOI: 10.1162/jocn.1997.9.4.462.
- Jung, J., M. A. Lambon Ralph und R. L. Jackson (2022). "Subregions of DLPFC Display Graded yet Distinct Structural and Functional Connectivity." *J Neurosci* 42(15): 3241-3252 DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1216-21.2022.
- Kiwitz, K., A. Brandstetter, C. Schiffer, S. Bludau, H. Mohlberg, M. Omidyeganeh, P. Massicotte und K. Amunts (2022). "Cytoarchitectonic Maps of the Human Metathalamus in 3D Space." *Front Neuroanat* 16: 837485 DOI: 10.3389/fnana.2022.837485.
- Koch, S. B. J., R. B. Mars, I. Toni und K. Roelofs (2018). "Emotional control, reappraised." *Neurosci Biobehav Rev* 95: 528-534 DOI: 10.1016/j.neubiorev.2018.11.003.
- Koechlin, E., G. Basso, P. Pietrini, S. Panzer und J. Grafman (1999). "The role of the anterior prefrontal cortex in human cognition." *Nature* 399(6732): 148-151 DOI: 10.1038/20178.
- Kouneiher, F., S. Charron und E. Koechlin (2009). "Motivation and cognitive control in the human prefrontal cortex." *Nat Neurosci* 12(7): 939-945 DOI: 10.1038/nn.2321.
- Kramer, J. H., D. C. Delis, E. Kaplan, L. O'Donnell und A. Prifitera (1997). "Developmental sex differences in verbal learning." *Neuropsychology* 11(4): 577-584 DOI: 10.1037//0894-4105.11.4.577.
- Krause, D. und P. Thörnig (2018). "JURECA: Modular supercomputer at Jülich Supercomputing Centre." *Journal of large-scale research facilities JLSRF*.
- Li, C. S., C. Huang, R. T. Constable und R. Sinha (2006). "Gender differences in the neural correlates of response inhibition during a stop signal task." *Neuroimage* 32(4): 1918-1929 DOI: 10.1016/j.neuroimage.2006.05.017.
- Lohmann, G. und D. Y. von Cramon (2000). "Automatic labelling of the human cortical surface using sulcal basins." *Med Image Anal* 4(3): 179-188 DOI: 10.1016/s1361-8415(00)00024-4.
- Lotze, M., M. Domin, F. H. Gerlach, C. Gaser, E. Lueders, C. O. Schmidt und N. Neumann (2019). "Novel findings from 2,838 Adult Brains on Sex Differences in Gray Matter Brain Volume." *Sci Rep* 9(1): 1671 DOI: 10.1038/s41598-018-38239-2.
- Mahalanobis, P., D. N. Majumda und C. R. Rao (1949). "Anthropometric survey of the united provinces, 1941: a statistical study." *Sankhya* 9: 89-324.
- Malikovic, A., K. Amunts, A. Schleicher, H. Mohlberg, M. Kujovic, N. Palomero-Gallagher, S. B. Eickhoff und K. Zilles (2016). "Cytoarchitecture of the human lateral occipital cortex: mapping of two extrastriate areas hOc4la and hOc4lp." *Brain Struct Funct* 221(4): 1877-1897 DOI: 10.1007/s00429-015-1009-8.
- Mansouri, F. A., E. Koechlin, M. G. P. Rosa und M. J. Buckley (2017). "Managing competing goals - a key role for the frontopolar cortex." *Nat Rev Neurosci* 18(11): 645-657 DOI: 10.1038/nrn.2017.111.
- Menon, V. (2011). "Large-scale brain networks and psychopathology: a unifying triple network model." *Trends Cogn Sci* 15(10): 483-506 DOI: 10.1016/j.tics.2011.08.003.
- Merker, B. (1983). "Silver staining of cell bodies by means of physical development." *J Neurosci Methods* 9(3): 235-241 DOI: 10.1016/0165-0270(83)90086-9.
- Miller, J. A., M. D'Esposito und K. S. Weiner (2021a). "Using Tertiary Sulci to Map the "Cognitive Globe" of Prefrontal Cortex." *J Cogn Neurosci* 33(9): 1698-1715 DOI: 10.1162/jocn_a_01696.
- Miller, J. A., W. I. Voorhies, D. J. Lurie, M. D'Esposito und K. S. Weiner (2021b). "Overlooked Tertiary Sulci Serve as a Meso-Scale Link between Microstructural and Functional Properties of Human Lateral Prefrontal Cortex." *J Neurosci* 41(10): 2229-2244 DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2362-20.2021.
- Minamoto, T., K. Yaoi, M. Osaka und N. Osaka (2015). "The rostral prefrontal cortex underlies individual differences in working memory capacity: An approach from the hierarchical model of the cognitive control." *Cortex* 71: 277-290 DOI: 10.1016/j.cortex.2015.07.025.

- Miyamoto, K., R. Setsuie, T. Osada und Y. Miyashita (2018). "Reversible Silencing of the Frontopolar Cortex Selectively Impairs Metacognitive Judgment on Non-experience in Primates." *Neuron* 97(4): 980-989 e986 DOI: 10.1016/j.neuron.2017.12.040.
- Moayed, M., T. V. Salomons, K. A. Dunlop, J. Downar und K. D. Davis (2015). "Connectivity-based parcellation of the human frontal polar cortex." *Brain Struct Funct* 220(5): 2603-2616 DOI: 10.1007/s00429-014-0809-6.
- Morosan, P., J. Rademacher, A. Schleicher, K. Amunts, T. Schormann und K. Zilles (2001). "Human primary auditory cortex: cytoarchitectonic subdivisions and mapping into a spatial reference system." *Neuroimage* 13(4): 684-701 DOI: 10.1006/nimg.2000.0715.
- Murphy, G. M., Jr., P. Inger, K. Mark, J. Lin, W. Morrice, C. Gee, S. Gan und B. Korp (1987). "Volumetric asymmetry in the human amygdaloid complex." *J Hirnforsch* 28(3): 281-289.
- Nee, D. E. und M. D'Esposito (2016). "The hierarchical organization of the lateral prefrontal cortex." *Elife* 5 DOI: 10.7554/eLife.12112.
- O'Reilly, R. C. (2010). "The What and How of prefrontal cortical organization." *Trends Neurosci* 33(8): 355-361 DOI: 10.1016/j.tics.2010.05.002.
- Omidyeganeh, M., C. Lepage, K. Wagstyl, H. Spitzer, T. Dickscheid, K. Amunts und A. Evans (2020). Non-linear registration of 1µm Histology Sections into 3D 20µm BigBrain Space. 26th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping.
- Ono, M., S. Kubik und C. D. Abernathy (1990). *Atlas of the Cerebral Sulci*, G. Thieme Verlag.
- Paquola, C., K. Amunts, A. Evans, J. Smallwood und B. Bernhardt (2022). "Closing the mechanistic gap: the value of microarchitecture in understanding cognitive networks." *Trends Cogn Sci* 26(10): 873-886 DOI: 10.1016/j.tics.2022.07.001.
- Paquola, C., J. Royer, L. B. Lewis, C. Lepage, T. Glatard, K. Wagstyl, J. DeKraker, P. J. Toussaint, S. L. Valk, L. Collins, A. R. Khan, K. Amunts, A. C. Evans, T. Dickscheid und B. Bernhardt (2021). "The BigBrainWarp toolbox for integration of BigBrain 3D histology with multimodal neuroimaging." *Elife* 10 DOI: 10.7554/eLife.70119.
- Petrides, M. (1996). "Specialized systems for the processing of mnemonic information within the primate frontal cortex." *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 351(1346): 1455-1461; discussion 1461-1452 DOI: 10.1098/rstb.1996.0130.
- Petrides, M. (2000). "Dissociable roles of mid-dorsolateral prefrontal and anterior inferotemporal cortex in visual working memory." *J Neurosci* 20(19): 7496-7503 DOI: 10.1523/JNEUROSCI.20-19-07496.2000.
- Petrides, M. (2005). "Lateral prefrontal cortex: architectonic and functional organization." *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 360(1456): 781-795 DOI: 10.1098/rstb.2005.1631.
- Petrides, M. (2019). *Atlas of the morphology of the human cerebral cortex on the average MNI brain*. London, Academic Press.
- Petrides, M. und D. N. Pandya (1999). "Dorsolateral prefrontal cortex: comparative cytoarchitectonic analysis in the human and the macaque brain and corticocortical connection patterns." *Eur J Neurosci* 11(3): 1011-1036 DOI: 10.1046/j.1460-9568.1999.00518.x.
- Petrides, M. und D. N. Pandya (2002). "Comparative cytoarchitectonic analysis of the human and the macaque ventrolateral prefrontal cortex and corticocortical connection patterns in the monkey." *Eur J Neurosci* 16(2): 291-310 DOI: 10.1046/j.1460-9568.2001.02090.x.
- Petrides, M., F. Tomaiuolo, E. H. Yeterian und D. N. Pandya (2012). "The prefrontal cortex: comparative architectonic organization in the human and the macaque monkey brains." *Cortex* 48(1): 46-57 DOI: 10.1016/j.cortex.2011.07.002.
- Philiastides, M. G., R. Auztulewicz, H. R. Heekeren und F. Blankenburg (2011). "Causal role of dorsolateral prefrontal cortex in human perceptual decision making." *Curr Biol* 21(11): 980-983 DOI: 10.1016/j.cub.2011.04.034.
- Pierri, J. N., C. L. Volk, S. Auh, A. Sampson und D. A. Lewis (2001). "Decreased somal size of deep layer 3 pyramidal neurons in the prefrontal cortex of subjects with schizophrenia." *Arch Gen Psychiatry* 58(5): 466-473 DOI: 10.1001/archpsyc.58.5.466.

- Prabhakaran, V., J. A. Smith, J. E. Desmond, G. H. Glover und J. D. Gabrieli (1997). "Neural substrates of fluid reasoning: an fMRI study of neocortical activation during performance of the Raven's Progressive Matrices Test." *Cogn Psychol* 33(1): 43-63 DOI: 10.1006/cogp.1997.0659.
- Preuss, T. M. und S. P. Wise (2022). "Evolution of prefrontal cortex." *Neuropsychopharmacology* 47(1): 3-19 DOI: 10.1038/s41386-021-01076-5.
- Prochnow, D., S. Brunheim, H. Kossack, S. B. Eickhoff, H. J. Markowitsch und R. J. Seitz (2014). "Anterior and posterior subareas of the dorsolateral frontal cortex in socially relevant decisions based on masked affect expressions." *F1000Res* 3: 212 DOI: 10.12688/f1000research.4734.3.
- Rahnev, D., D. E. Nee, J. Riddle, A. S. Larson und M. D'Esposito (2016). "Causal evidence for frontal cortex organization for perceptual decision making." *Proc Natl Acad Sci U S A* 113(21): 6059-6064 DOI: 10.1073/pnas.1522551113.
- Rajkowska, G. (2000). "Postmortem studies in mood disorders indicate altered numbers of neurons and glial cells." *Biol Psychiatry* 48(8): 766-777 DOI: 10.1016/s0006-3223(00)00950-1.
- Rajkowska, G. und P. S. Goldman-Rakic (1995a). "Cytoarchitectonic definition of prefrontal areas in the normal human cortex: I. Remapping of areas 9 and 46 using quantitative criteria." *Cereb Cortex* 5(4): 307-322 DOI: 10.1093/cercor/5.4.307.
- Rajkowska, G. und P. S. Goldman-Rakic (1995b). "Cytoarchitectonic definition of prefrontal areas in the normal human cortex: II. Variability in locations of areas 9 and 46 and relationship to the Talairach Coordinate System." *Cereb Cortex* 5(4): 323-337 DOI: 10.1093/cercor/5.4.323.
- Reid, A. T., D. Bzdok, R. Langner, P. T. Fox, A. R. Laird, K. Amunts, S. B. Eickhoff und C. R. Eickhoff (2016). "Multimodal connectivity mapping of the human left anterior and posterior lateral prefrontal cortex." *Brain Struct Funct* 221(5): 2589-2605 DOI: 10.1007/s00429-015-1060-5.
- Richter, M., K. Amunts, H. Mohlberg, S. Bludau, S. B. Eickhoff, K. Zilles und S. Caspers (2019). "Cytoarchitectonic segregation of human posterior intraparietal and adjacent parieto-occipital sulcus and its relation to visuomotor and cognitive functions." *Cereb Cortex* 29(3): 1305-1327 DOI: 10.1093/cercor/bhy245.
- Ritchie, S. J., S. R. Cox, X. Shen, M. V. Lombardo, L. M. Reus, C. Alloza, M. A. Harris, H. L. Alderson, S. Hunter, E. Neilson, D. C. M. Liewald, B. Auyeung, H. C. Whalley, S. M. Lawrie, C. R. Gale, M. E. Bastin, A. M. McIntosh und I. J. Deary (2018). "Sex Differences in the Adult Human Brain: Evidence from 5216 UK Biobank Participants." *Cereb Cortex* 28(8): 2959-2975 DOI: 10.1093/cercor/bhy109.
- Rowe, J. B. und R. E. Passingham (2001). "Working memory for location and time: activity in prefrontal area 46 relates to selection rather than maintenance in memory." *Neuroimage* 14(1 Pt 1): 77-86 DOI: 10.1006/nimg.2001.0784.
- Rubia, K., Z. Hyde, R. Halari, V. Giampietro und A. Smith (2010). "Effects of age and sex on developmental neural networks of visual-spatial attention allocation." *Neuroimage* 51(2): 817-827 DOI: 10.1016/j.neuroimage.2010.02.058.
- Rubia, K., L. Lim, C. Ecker, R. Halari, V. Giampietro, A. Simmons, M. Brammer und A. Smith (2013). "Effects of age and gender on neural networks of motor response inhibition: from adolescence to mid-adulthood." *Neuroimage* 83: 690-703 DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.06.078.
- Rugg, M. D., P. C. Fletcher, K. Allan, C. D. Frith, R. S. Frackowiak und R. J. Dolan (1998). "Neural correlates of memory retrieval during recognition memory and cued recall." *Neuroimage* 8(3): 262-273 DOI: 10.1006/nimg.1998.0363.
- Rugg, M. D., P. C. Fletcher, C. D. Frith, R. S. Frackowiak und R. J. Dolan (1996). "Differential activation of the prefrontal cortex in successful and unsuccessful memory retrieval." *Brain* 119 (Pt 6): 2073-2083 DOI: 10.1093/brain/119.6.2073.
- Rugg, M. D., P. C. Fletcher, C. D. Frith, R. S. Frackowiak und R. J. Dolan (1997). "Brain regions supporting intentional and incidental memory: a PET study." *Neuroreport* 8(5): 1283-1287 DOI: 10.1097/00001756-199703240-00045.

- Ruigrok, A. N., G. Salimi-Khorshidi, M. C. Lai, S. Baron-Cohen, M. V. Lombardo, R. J. Tait und J. Suckling (2014). "A meta-analysis of sex differences in human brain structure." *Neurosci Biobehav Rev* 39(100): 34-50 DOI: 10.1016/j.neubiorev.2013.12.004.
- Ruland, S. H., N. Palomero-Gallagher, F. Hoffstaedter, S. B. Eickhoff, H. Mohlberg und K. Amunts (2022). "The inferior frontal sulcus: Cortical segregation, molecular architecture and function." *Cortex* 153: 235-256 DOI: 10.1016/j.cortex.2022.03.019.
- Sallet, J., R. B. Mars, M. P. Noonan, F. X. Neubert, S. Jbabdi, J. X. O'Reilly, N. Filippini, A. G. Thomas und M. F. Rushworth (2013). "The organization of dorsal frontal cortex in humans and macaques." *J Neurosci* 33(30): 12255-12274 DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5108-12.2013.
- Sarkissov, S. A., I. N. Filimonoff, E. P. Kononowa, I. S. Preobraschenskaja und L. A. Kukuw (1955). "Atlas of the Cytoarchitectonics of the Human Cerebral Cortex." Medgiz, Moscow.
- Saucier, D. M., S. M. Green, J. Leason, A. MacFadden, S. Bell und L. J. Elias (2002). "Are sex differences in navigation caused by sexually dimorphic strategies or by differences in the ability to use the strategies?" *Behav Neurosci* 116(3): 403-410 DOI: 10.1037//0735-7044.116.3.403.
- Schacter, D. L., N. M. Alpert, C. R. Savage, S. L. Rauch und M. S. Albert (1996). "Conscious recollection and the human hippocampal formation: evidence from positron emission tomography." *Proc Natl Acad Sci U S A* 93(1): 321-325 DOI: 10.1073/pnas.93.1.321.
- Schiffer, C., K. Amunts, K. Kiwitz und T. Dickscheid (2019). Ultrahigh resolution 3D cytoarchitectonic map of Area hOc1 (V1, 17, CalcS) created by a Deep-Learning assisted workflow, Strukturelle und funktionelle Organisation des Gehirns.
- Schiffer, C., A. Bruno, K. Amunts und T. Dickscheid (2022a). "Ultrahigh-resolution 3D cytoarchitectonic map of Area MFG1 of the human anterior dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) created by a Deep-Learning assisted workflow (v1)." *ebrains* DOI: 10.25493/JN40-NCG.
- Schiffer, C., A. Bruno, K. Amunts und T. Dickscheid (2022b). "Ultrahigh-resolution 3D cytoarchitectonic map of Area MFG2 of the human anterior dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) created by a Deep-Learning assisted workflow (v1)." *ebrains* DOI: 10.25493/ZR6F-V8P.
- Schiffer, C., A. Bruno, K. Amunts und T. Dickscheid (2022c). "Ultrahigh-resolution 3D cytoarchitectonic map of Area SFS1 of the human anterior dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) created by a Deep-Learning assisted workflow (v1)." *ebrains* DOI: 10.25493/6M5A-JJ0.
- Schiffer, C., A. Bruno, K. Amunts und T. Dickscheid (2022d). "Ultrahigh-resolution 3D cytoarchitectonic map of Area SFS2 of the human anterior dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) created by a Deep-Learning assisted workflow (v1)." *ebrains* DOI: 10.25493/YH0A-SF6.
- Schiffer, C., H. Spitzer, K. Kiwitz, N. Unger, K. Wagstyl, A. C. Evans, S. Harmeling, K. Amunts und T. Dickscheid (2021). "Convolutional neural networks for cytoarchitectonic brain mapping at large scale." *Neuroimage* 240: 118327 DOI: 10.1016/j.neuroimage.2021.118327.
- Schleicher, A., K. Amunts, S. Geyer, T. Kowalski, T. Schormann, N. Palomero-Gallagher und K. Zilles (2000). "A stereological approach to human cortical architecture: identification and delineation of cortical areas." *J Chem Neuroanat* 20(1): 31-47 DOI: 10.1016/s0891-0618(00)00076-4.
- Schleicher, A., K. Amunts, S. Geyer, P. Morosan und K. Zilles (1999). "Observer-independent method for microstructural parcellation of cerebral cortex: A quantitative approach to cytoarchitectonics." *Neuroimage* 9(1): 165-177 DOI: 10.1006/nimg.1998.0385.
- Schleicher, A., P. Morosan, K. Amunts und K. Zilles (2009). "Quantitative architectural analysis: a new approach to cortical mapping." *J Autism Dev Disord* 39(11): 1568-1581 DOI: 10.1007/s10803-009-0790-8.
- Schleicher, A., N. Palomero-Gallagher, P. Morosan, S. B. Eickhoff, T. Kowalski, K. de Vos, K. Amunts und K. Zilles (2005). "Quantitative architectural analysis: a new approach to

- cortical mapping." *Anat Embryol (Berl)* 210(5-6): 373-386 DOI: 10.1007/s00429-005-0028-2.
- Schleicher, A. und K. Zilles (1990). "A quantitative approach to cytoarchitectonics: analysis of structural inhomogeneities in nervous tissue using an image analyser." *J Microsc* 157(Pt 3): 367-381 DOI: 10.1111/j.1365-2818.1990.tb02971.x.
- Schleicher, A., K. Zilles und A. Wree (1986). "A quantitative approach to cytoarchitectonics: software and hardware aspects of a system for the evaluation and analysis of structural inhomogeneities in nervous tissue." *J Neurosci Methods* 18(1-2): 221-235 DOI: 10.1016/0165-0270(86)90121-4.
- Shafritz, K. M., J. D. Bregman, T. Ikuta und P. R. Szeszko (2015). "Neural systems mediating decision-making and response inhibition for social and nonsocial stimuli in autism." *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 60: 112-120 DOI: 10.1016/j.pnpbp.2015.03.001.
- Shallice, T. und P. W. Burgess (1991). "Deficits in strategy application following frontal lobe damage in man." *Brain* 114 (Pt 2): 727-741 DOI: 10.1093/brain/114.2.727.
- Smith, E. E., J. Jonides und R. A. Koeppe (1996). "Dissociating verbal and spatial working memory using PET." *Cereb Cortex* 6(1): 11-20 DOI: 10.1093/cercor/6.1.11.
- Smucny, J., S. J. Diemel, D. A. Lewis und C. S. Carter (2022). "Mechanisms underlying dorsolateral prefrontal cortex contributions to cognitive dysfunction in schizophrenia." *Neuropsychopharmacology* 47(1): 292-308 DOI: 10.1038/s41386-021-01089-0.
- Snyder, H. R., A. Miyake und B. L. Hankin (2015). "Advancing understanding of executive function impairments and psychopathology: bridging the gap between clinical and cognitive approaches." *Front Psychol* 6: 328 DOI: 10.3389/fpsyg.2015.00328.
- Sokol-Hessner, P., C. Hutcherson, T. Hare und A. Rangel (2012). "Decision value computation in DLPFC and VMPFC adjusts to the available decision time." *Eur J Neurosci* 35(7): 1065-1074 DOI: 10.1111/j.1460-9568.2012.08076.x.
- Stockmeier, C. A. und G. Rajkowska (2004). "Cellular abnormalities in depression: evidence from postmortem brain tissue." *Dialogues Clin Neurosci* 6(2): 185-197 DOI: 10.31887/DCNS.2004.6.2/cstockmeier.
- Stuss, D. T. (2011). "Functions of the frontal lobes: relation to executive functions." *J Int Neuropsychol Soc* 17(5): 759-765 DOI: 10.1017/S1355617711000695.
- Toga, A. W., K. L. Narr, P. M. Thompson und E. Luders (2009). *Brain Asymmetry: Evolution*. Encyclopedia of Neuroscience. L. R. Squire. Oxford, Academic Press: 303-311.
- Vogt, C. und O. Vogt (1926). "Die vergleichend-architektonische und die vergleichend-reizphysiologische Felderung der Großhirnrinde unter besonderer Berücksichtigung der menschlichen." *Naturwissenschaften* 14: 1190-1194.
- Volk, D. W. und D. A. Lewis (2010). "Prefrontal cortical circuits in schizophrenia." *Curr Top Behav Neurosci* 4: 485-508 DOI: 10.1007/7854_2010_44.
- von Economo, C. und G. N. Koskinas (1925). *Die Cytoarchitektonik der Hirnrinde des erwachsenen Menschen*. Wein; Berlin, Verlag von Julius Springer.
- Vossel, S., J. J. Geng und K. J. Friston (2014). "Attention, predictions and expectations, and their violation: attentional control in the human brain." *Front Hum Neurosci* 8: 490 DOI: 10.3389/fnhum.2014.00490.
- Voyer, D., A. Postma, B. Brake und J. Imperato-McGinley (2007). "Gender differences in object location memory: a meta-analysis." *Psychon Bull Rev* 14(1): 23-38 DOI: 10.3758/bf03194024.
- Wager, T. D., C. Y. Sylvester, S. C. Lacey, D. E. Nee, M. Franklin und J. Jonides (2005). "Common and unique components of response inhibition revealed by fMRI." *Neuroimage* 27(2): 323-340 DOI: 10.1016/j.neuroimage.2005.01.054.
- Wang, L., M. Hosakere, J. C. Trein, A. Miller, J. T. Ratnanather, D. M. Barch, P. A. Thompson, A. Qiu, M. H. Gado, M. I. Miller und J. G. Csernansky (2007). "Abnormalities of cingulate gyrus neuroanatomy in schizophrenia." *Schizophr Res* 93(1-3): 66-78 DOI: 10.1016/j.schres.2007.02.021.
- Ward, J. H. (1963). "Hierarchical Grouping to Optimize an Objective Function." *Journal of the American Statistical Association* 58(301): 236-& DOI: Doi 10.2307/2282967.

- Warden, M. R. und E. K. Miller (2010). "Task-dependent changes in short-term memory in the prefrontal cortex." *J Neurosci* 30(47): 15801-15810 DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1569-10.2010.
- Wernicke, C. (1874). "Der aphasische Symptomencomplex. Eine psychologische Studie auf anatomischer Basis." Max Cohn & Weigert.
- Wilczynska, K., K. Simonienko, B. Konarzewska, S. D. Szajda und N. Waszkiewicz (2018). "Morphological changes of the brain in mood disorders." *Psychiatr Pol* 52(5): 797-805 DOI: 10.12740/PP/89553.
- Wise, S. P. (2008). "Forward frontal fields: phylogeny and fundamental function." *Trends Neurosci* 31(12): 599-608 DOI: 10.1016/j.tins.2008.08.008.
- Wojtasik, M., S. Bludau, S. B. Eickhoff, H. Mohlberg, F. Gerboga, S. Caspers und K. Amunts (2020). "Cytoarchitectonic Characterization and Functional Decoding of Four New Areas in the Human Lateral Orbitofrontal Cortex." *Front Neuroanat* 14: 2 DOI: 10.3389/fnana.2020.00002.
- Wree, A., A. Schleicher und K. Zilles (1982). "Estimation of volume fractions in nervous tissue with an image analyzer." *J Neurosci Methods* 6(1-2): 29-43 DOI: 10.1016/0165-0270(82)90014-0.
- Yuan, L., F. Kong, Y. Luo, S. Zeng, J. Lan und X. You (2019). "Gender Differences in Large-Scale and Small-Scale Spatial Ability: A Systematic Review Based on Behavioral and Neuroimaging Research." *Front Behav Neurosci* 13: 128 DOI: 10.3389/fnbeh.2019.00128.
- Zachlod, D., B. Ruttgers, S. Bludau, H. Mohlberg, R. Langner, K. Zilles und K. Amunts (2020). "Four new cytoarchitectonic areas surrounding the primary and early auditory cortex in human brains." *Cortex* 128: 1-21 DOI: 10.1016/j.cortex.2020.02.021.
- Zhang, L., R. W. H. Verwer, P. J. Lucassen, I. Huitinga und D. F. Swaab (2020). "Sex difference in glia gene expression in the dorsolateral prefrontal cortex in bipolar disorder: Relation to psychotic features." *J Psychiatr Res* 125: 66-74 DOI: 10.1016/j.jpsychires.2020.03.003.
- Zilles, K. (1972). "[Biometric analysis of fresh volumes of various prosencephalic brain regions in 78 human adult brains]." *Gegenbaurs Morphol Jahrb* 118(2): 234-273.
- Zilles, K. und K. Amunts (2010). "Centenary of Brodmann's map--conception and fate." *Nat Rev Neurosci* 11(2): 139-145 DOI: 10.1038/nrn2776.
- Zilles, K., E. Armstrong, A. Schleicher und H. J. Kretschmann (1988). "The human pattern of gyrification in the cerebral cortex." *Anat Embryol (Berl)* 179(2): 173-179 DOI: 10.1007/BF00304699.
- Zilles, K. und G. Rehkämper (2013). *Funktionelle Neuroanatomie: Lehrbuch und Atlas*, Springer-Verlag.
- Zilles, K., A. Schleicher, C. Langemann, K. Amunts, P. Morosan, N. Palomero-Gallagher, T. Schormann, H. Mohlberg, U. Burgel, H. Steinmetz, G. Schlaug und P. E. Roland (1997). "Quantitative analysis of sulci in the human cerebral cortex: development, regional heterogeneity, gender difference, asymmetry, intersubject variability and cortical architecture." *Hum Brain Mapp* 5(4): 218-221 DOI: 10.1002/(SICI)1097-0193(1997)5:4<218::AID-HBM2>3.0.CO;2-6.
- Zilles, K., A. Schleicher, N. Palomero-Gallagher und K. Amunts (2002). "Quantitative analysis of cyto- and receptor architecture of the human brain." In: Toga A. and Mazziotta J., editors. *Brain Mapping: the methods*, 2nd ed. Academic Press, San Diego (CA): 573-602.
- Zuo, Z., S. Ran, Y. Wang, C. Li, Q. Han, Q. Tang, W. Qu und H. Li (2018). "Altered Structural Covariance Among the Dorsolateral Prefrontal Cortex and Amygdala in Treatment-Naive Patients With Major Depressive Disorder." *Front Psychiatry* 9: 323 DOI: 10.3389/fpsy.2018.00323.

6. Danksagung

Zuerst möchte ich mich bei Frau Univ.-Prof. Dr. med. Katrin Amunts, meiner Doktormutter, bedanken. Sie hat meine Neugier für diese interessante Hirnregion geweckt. Unter Ihrer Betreuung durfte ich dieses spannende Projekt am Cécile und Oskar Vogt-Institut für Hirnforschung bearbeiten. Sie unterstützte mich uneingeschränkt dabei, meine Tätigkeit als Wissenschaftlerin mit den Anforderungen meiner Familie in Einklang zu bringen. In Ihr habe ich nicht nur eine Betreuerin, sondern auch eine Mentorin gefunden.

Des Weiteren möchte ich Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Simon B. Eickhoff dafür danken, dass er sich bereit erklärt hat, diese Doktorarbeit als Zweitbetreuer zu übernehmen.

Allen Kolleginnen und Kollegen des Cécile und Oskar Vogt-Instituts für Hirnforschung in Düsseldorf, sowie des INM-1 im Forschungszentrum Jülich möchte ich für die angenehme, freundschaftliche Arbeitsatmosphäre und Unterstützung danken.

Mein besonderer Dank gilt:

- Dr. Sebastian Bludau für die stetige Unterstützung bei allen Fragen und der Clusteranalyse, die uns fast zur Verzweiflung brachte: Du warst immer ein unkomplizierter Ansprechpartner.
- Hartmut Mohlberg für die Erstellung der Wahrscheinlichkeitskarten, sowie die Hilfe bei Abbildungen und methodischen Fragen.
- Ulrich Opfermann-Emmerich als Ansprechpartner im Institut und in der Hirnsammlung: Du wirst in Gedanken immer bei uns im Institut sein.
- René Hübbers für die Unterstützung bei technischen Problemen.
- Jonas Hansel für die gemeinsame Arbeit an Deinen Umgebungsarealen.
- Dr. Christian Schiffer für die Hilfe und Berechnung der 3D Arealrekonstruktion im BigBrain.
- Dr. Felix Ströckens für die Unterstützung bei meiner ersten Veröffentlichung.
- Anna Stössel für die Leichtigkeit, mit der alle bürokratischen Anforderungen gemeistert wurden.
- Dr. Manuel Marx und Dr. Evelyn Oermann für das stets offene Ohr, die lustigen Kaffeepausen und die Unterstützung bei Lehrtätigkeiten.
- meinen Mitstreitern und Freunden Dr. Kai Kiwitz und Kimberley Lothmann. Durch Euch herrschte immer eine angenehme und lustige Atmosphäre in unserem Büro. Ohne Dich, Kai, wäre mir unter anderem die statistische Auswertung deutlich schwerer gefallen. Ohne Dich „Tante Kimmi“ und Deine

mentale wie tatkräftige Unterstützung wäre so mancher Ausflug ins Wasser gefallen. Unser aktuelles gemeinsames Projekt rocken wir.

Zu guter Letzt möchte ich mich bei meinen Eltern und meiner Familie bedanken, die mich immer unterstützt haben und mir den nötigen Ausgleich und die Kraft gegeben haben, diese Dissertation erfolgreich abzuschließen. Vi amo, tesori miei

Diese Arbeit wurde im Rahmen des Human Brain Project HBP SGA3 (Nr. 945539) und HBP SGA2 (Nr.785907) gefördert.