

Aus dem Cécile und Oskar Vogt-Institut für Hirnforschung

der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

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

**Zytoarchitektonische Parzellierung und funktionelle  
Charakterisierung vier neuer Areale im kaudalen  
parahippocampalen Kortex**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Sophie Marie Stenger

2023

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

gez.:

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

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

Zweitgutachterin: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. pol. Svenja Caspers

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Stenger, S., Bludau, S., Mohlberg, H., & Amunts, K. (2022). Cytoarchitectonic parcellation and functional characterization of four new areas in the caudal parahippocampal cortex. *Brain Structure & Function*, *227*(4), 1439–1455. <https://doi.org/10.1007/s00429-021-02441-2>

Stenger, S., Bludau, S., Mohlberg, H., Amunts, K. (2022). Probabilistic cytoarchitectonic map of Area CoS1 (CoS) (v7.2) [Data set]. EBRAINS. DOI: 10.25493/AJQN-PTS

Stenger, S., Bludau, S., Mohlberg, H., Amunts, K. (2022). Probabilistic cytoarchitectonic map of Area Ph1 (PhG) (v7.2) [Data set]. EBRAINS. DOI: 10.25493/WWD5-2JX

Stenger, S., Bludau, S., Mohlberg, H., Amunts, K. (2022). Probabilistic cytoarchitectonic map of Area Ph2 (PhG) (v7.2) [Data set]. EBRAINS. DOI: 10.25493/JFQA-6EV

Stenger, S., Bludau, S., Mohlberg, H., Amunts, K. (2022). Probabilistic cytoarchitectonic map of Area Ph3 (PhG) (v7.2) [Data set]. EBRAINS. DOI: 10.25493/TA54-1N8

## Zusammenfassung

Der kaudale parahippocampale Kortex (PHC) ist im ventralen temporalen Kortex und am Übergang zum okzipitalen Kortex lokalisiert. Hirnareale dieser Region sind mit verschiedenen Funktionen assoziiert. Hierzu zählen insbesondere die Verarbeitung visuell-räumlicher Informationen und das episodische Gedächtnis. Eine entsprechend differenzierte funktionelle Parzellierung des PHC ergibt sich aus den Ergebnissen verschiedener *Neuroimaging*-Studien. Die mikrostrukturellen Korrelate dieser unterschiedlichen Funktionen sind bisher jedoch weniger gut verstanden und historische zytoarchitektonische Karten bilden die funktionelle Heterogenität dieser Region nicht adäquat ab.

Aus diesem Grund befasst sich diese Arbeit mit der Untersuchung der zytoarchitektonischen Parzellierung des *Gyrus parahippocampalis* und des *Sulcus collateralis* als mögliche Korrelate für die vielfältigen Funktionen dieser Hirnregion.

Hierzu wurden Serien histologischer Hirnschnitte von zehn postmortalen humanen Gehirnen mithilfe einer beobachterunabhängigen Kartierungsmethode untersucht. Dabei wurden vier neue zytoarchitektonische Hirnareale - Ph1, Ph2, Ph3 und CoS1 - im *Gyrus parahippocampalis* und im *Sulcus collateralis* der zehn Gehirne identifiziert und kartiert, auf zwei Standardreferenzräume registriert und überlagert. Es wurden Wahrscheinlichkeitskarten berechnet, die die interindividuelle Variabilität zwischen den Gehirnen berücksichtigen. Darüber hinaus wurden diese Wahrscheinlichkeitskarten mit Daten funktioneller *Neuroimaging*-Studien verglichen. Dieser Vergleich ergab ein differenziertes Aktivierungsmuster innerhalb der vier neuen Areale für eine Vielzahl von Funktionen, die insbesondere die Verarbeitung visuell-räumlicher Informationen und das assoziative Gedächtnis betrafen.

Die Karten sind über den *Julich-Brain Atlas* frei zugänglich. Sie können genutzt werden, um Informationen anderen Modalitäten, wie Netzwerke, genetische Expressionsmuster oder funktionelle *Neuroimaging*-Daten, mit dieser Region in Beziehung zu setzen. In diesem Zusammenhang können sie als anatomische Referenz dienen und zu einem besseren Verständnis der Beziehungen zwischen Struktur und Funktion des kaudalen parahippocampalen Kortex beitragen.

## **Abstract**

The caudal parahippocampal cortex (PHC) is localized in the ventral temporal cortex and the transition to the occipital cortex. Brain areas of this region are associated with various functions. These include, in particular, the processing of visuo-spatial information and episodic memory. A correspondingly differentiated functional parcellation of the PHC results from findings of various neuroimaging studies. However, the microstructural correlates of these different functions have been less well understood so far and historical cytoarchitectonic maps do not adequately depict the functional heterogeneity of this region.

For this reason, this work aimed to study the cytoarchitectural parcellation of the parahippocampal gyrus and the sulcus collateralis as putative correlates for the multifaceted functions of this brain region.

For this purpose, series of histological brain sections from ten postmortem human brains were examined based on observer-independent mapping. Four new cytoarchitectonic brain areas – Ph1, Ph2, Ph3 and CoS1 – were identified and mapped in the parahippocampal gyrus and the collateral sulcus of ten brains, registered to two standard reference spaces, and superimposed. Probability maps were calculated, taking into account interindividual variability between brains. In addition, these probability maps were compared with data from functional neuroimaging studies. This comparison revealed a differentiated activation pattern within the four new areas for a variety of functions, which particularly concerned the processing of visuo-spatial information and associative memory.

The maps are openly available in the Julich-Brain atlas. These maps are a beneficial tool to relate information from other modalities, such as networks, genetic expression patterns or functional neuroimaging, with this region. In this context, they can serve as an anatomical reference and contribute to a better understanding of the relationships between structure and function of the caudal parahippocampal cortex.

## Abkürzungsverzeichnis

<b>CT</b>	Computertomografie
<b>FFA</b>	<i>fusiform-face area</i>
<b>GLI</b>	<i>gray level index</i>
<b>MNI</b>	<i>Montreal Neurological Institute</i>
<b>MPM</b>	<i>maximum probability map</i>
<b>MRT</b>	Magnetresonanztomografie
<b>PHC</b>	parahippocampaler Kortex
<b>PPA</b>	<i>parahippocampal place area</i>
<b>ROI</b>	<i>region of interest</i>

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Einleitung</b> .....	1
1.1 Funktion und Konnektivität .....	1
1.2 Anatomie .....	2
1.3 Ziele der Arbeit.....	3
<b>2 Material und Methoden</b> .....	6
2.1 Histologische Aufbereitung postmortaler Gehirne .....	6
2.2 Detektion kortikaler Grenzen auf Grundlage eines multivariaten Abstandsmaßes für zytoarchitektonische Unterschiede .....	8
2.3 Clusteranalyse.....	11
2.4 Analyse der Volumina, Oberflächen und kortikalen Dicken .....	11
2.5 Berechnung von Wahrscheinlichkeitskarten.....	12
<b>3 Ergebnisse</b> .....	14
3.1 Zytoarchitektur.....	16
3.2 Zytoarchitektonische Unterschiede und Gemeinsamkeiten von Arealen des PHC und des benachbarten Gyrus fusiformis .....	21
3.3 Volumina, Oberflächen und kortikale Dicken der Areale .....	22
3.4 Wahrscheinlichkeitskarten und maximale Wahrscheinlichkeitskarte.....	23
<b>4 Diskussion</b> .....	28
4.1 Vergleich mit historischen zytoarchitektonischen Karten .....	29
4.2 Vergleich mit funktionellen Studien.....	30
4.3 Klinische Anwendung.....	38
4.4 Schlussfolgerungen .....	41
<b>5 Referenzen</b> .....	42

# 1 Einleitung

Teile der Einleitung sind veröffentlicht in: Stenger, S., Bludau, S., Mohlberg, H., & Amunts, K. (2022). Cytoarchitectonic parcellation and functional characterization of four new areas in the caudal parahippocampal cortex. *Brain Structure & Function*, 227(4), 1439–1455. <https://doi.org/10.1007/s00429-021-02441-2>

## 1.1 Funktion und Konnektivität

Der kaudale parahippocampale Kortex (PHC) ist im ventralen temporalen Kortex und dem Übergang zum okzipitalen Kortex lokalisiert. Er ist in verschiedene Aufgaben involviert, die insbesondere die visuell-räumliche Verarbeitung sowie das episodische Gedächtnis betreffen (Aminoff et al., 2013, Bohbot et al., 2015).

Zu den Aufgaben der visuell-räumlichen Informationsverarbeitung, die mit dem PHC assoziiert sind, gehören das Kartenlesen, die räumliche Orientierung, die Navigation und das räumliche Gedächtnis (Epstein und Kanwisher, 1998, Aguirre et al., 1996, Janzen et al., 2007, Maguire et al., 1998, Aguirre und D'Esposito, 1999, Mellet et al., 2000, Baumann und Mattingley, 2021). Der posteriore Teil des PHC zeigt deutliche Aktivierungen als Reaktion auf Stimuli, die Orte und Szenen zeigen, was zu der Bezeichnung „*parahippocampal place area*“ (PPA) führte (Epstein und Kanwisher, 1998, Weiner et al., 2017, Weiner et al., 2018). Ein aktueller funktioneller Hirnatlas von Rosenke et al. (2021) stellt unter anderem die Lage der PPA sowie der fusiformen Gesichtsareale (FFA-1/2; Pinsk et al., 2009) dar, die sich im Bereich des *Sulcus collateralis* und des *Gyrus parahippocampalis* befinden.

Darüber hinaus ist der PHC an der Bildung des assoziativen Gedächtnisses beteiligt (Davachi et al., 2003, Kirwan und Stark, 2004, Tendolkar et al., 2008, Düzel et al., 2003, Henke et al., 1999, Hales et al., 2009, Yang et al., 2008). Das assoziative Gedächtnis kodiert Verknüpfungen (z.B. Sommer, Strand und Meer) und bildet somit den Grundbaustein des episodischen Gedächtnisses. Dieses wiederum erstellt aus mehreren unterschiedlichen Assoziationen zwischen Personen, Orten, Handlungen, Emotionen, Geräuschen, Gerüchen usw. ein Gesamtkonstrukt. In diesem Zusammenhang wurde gezeigt, dass der PHC am Abruf von Kontextinformationen beteiligt ist (Eichenbaum et al., 2007, Diana et al., 2007). Auch die Assoziation zwischen Namen und den dazugehörigen Gesichtern obliegt dem PHC (Kirwan und Stark, 2004).

Außerdem wird der PHC mit der Verarbeitung emotionaler Reize (Smith et al., 2004, Gosselin et al., 2006, Mitterschiffthaler et al., 2007, Van den Stock et al., 2014) sowie der Verarbeitung auditiver (Gosselin et al., 2006, Mitterschiffthaler et al., 2007, Arnott et al., 2008, Engelen et al., 2006) und olfaktorischer Stimuli (Kjelvik et al., 2012, Cerf-Ducastel und Murphy, 2009) assoziiert.

Der PHC ist mit einer Vielzahl von Regionen verbunden, die für die Verarbeitung visueller Informationen und die Gedächtnisbildung zuständig sind. Hierzu zählen Verbindungen zu visuell assoziierten Regionen sowie dem retrosplenialen Kortex, dem Parietallappen und dem cingulären Kortex (Kim und Kim, 2005, Caspers et al., 2011, Libby et al., 2012, Rushworth et al., 2006). Darüber hinaus bestehen Verbindungen zum medialen Temporallappen und dem Hippocampus (Libby et al., 2012).

## 1.2 Anatomie

Der *Gyrus parahippocampalis* wird lateral durch den *Sulcus collateralis* vom *Gyrus fusiformis* abgegrenzt. Die mediale Grenze bildet die *Fissura hippocampalis*. Nach rostral geht der *Gyrus parahippocampalis* in den *Uncus* über. Kaudal wird der *Gyrus parahippocampalis* durch den *Sulcus calcarinus* aufgeteilt: Dorsal liegt der *Isthmus* des retrosplenialen Kortex, ventral befindet sich der *Gyrus lingualis* (Duvernoy et al., 1991, Ono et al., 1990).

Zytoarchitektonisch weist der untersuchte Bereich des *Gyrus parahippocampalis* eine Sechsschichtung auf und ist somit dem Isokortex zugeordnet. Dieser setzt sich aus folgenden Schichten zusammen (Baumhoer et al., 2003, Junqueira et al., 2004):

I – *Lamina molecularis*: Hier findet sich eine geringe Anzahl kleiner Neurone (Cajal-Zellen, Schalt- und Verbindungsneurone). Sie besteht überwiegend aus Dendriten der Zellen tiefer gelegener Schichten. Die Fasern gehören zu den Assoziationsfasern und verbinden Areale innerhalb einer Hemisphäre miteinander.

II – *Lamina granularis externa*: Hier findet sich eine hohe Zelldichte kleiner Stern- und Körnerzellen (Interneurone). Die Fasern dieser Schicht sind ebenfalls Assoziationsfasern.

III – *Lamina pyramidalis externa*: Sie wird aus kleinen Pyramidenzellen und Assoziationsfasern gebildet.

IV – *Lamina granularis interna*: Diese Schicht weist eine hohe Dichte kleiner Stern- und Körnerzellen (Interneurone) auf. Außerdem enden in dieser Schicht Afferenzen aus dem Thalamus.

V – *Lamina pyramidalis interna*: In dieser Schicht sind große Pyramidenzellen zu finden, deren Efferenzen nach subkortikal ziehen.

VI – *Lamina multiformis*: Diese Schicht ist der Ausgangspunkt für Efferenzen zum Thalamus. Die Zellen dort sind klein, vielgestaltig oder spindelförmig.

Die einzelnen isokortikalen Areale unterscheiden sich in verschiedenen Aspekten ihrer Zytoarchitektur. Zu nennen sind in diesem Kontext die Ausprägung und Abgrenzbarkeit der einzelnen Schichten, die Zelldichte und die Größe der Zellkörper in den einzelnen Schichten und im Durchschnitt über alle Schichten hinweg, das Vorkommen spezialisierter Zelltypen sowie die Dicke der Rinde. Die in unserer Untersuchung verwendete Silberfärbung (Merker, 1983, Uylings et al., 1999) färbt alle Neurone und erlaubt keine detaillierte Analyse der Zelltypen. Es lassen sich jedoch zwei Haupttypen von Zellen gut unterscheiden: Pyramidenzellen und Körnerzellen (Zilles et al., 2015).

### **1.3 Ziele der Arbeit**

Der PHC entspricht in etwa dem kaudalen Teil des Areals 28 nach Brodmann (1909) beziehungsweise den Arealen TH und PH nach von Economo und Koskinas (1925) (Abb. 1). Diese historischen Karten haben jedoch einige Limitationen: Es handelt sich um zweidimensionale Oberflächenansichten eines „typischen“ Gehirns, das vereinfacht dargestellt wurde. Areale, die sich in den Tiefen der Sulci oder subkortikal befinden und somit nicht die Oberfläche erreichen, wurden vernachlässigt. Zudem zeigen diese Karten keine kortikalen Grenzen in der Tiefe der Sulci, sondern nur Projektionen auf die freisichtbare Oberfläche. Der Anteil der Oberfläche der Hirnrinde in der Tiefe stellt jedoch etwa zwei Drittel der Gesamtoberfläche dar (Zilles et al., 1988). Außerdem wurden die Grenzen der Areale ausschließlich nach subjektiven Kriterien ohne beobachterunabhängige Kontrolle bestimmt. Darüber hinaus wurden Informationen über die interindividuelle Variabilität in den historischen Darstellungen der Hirnareale nicht berücksichtigt (Zilles und Amunts, 2010). Ferner liefern diese Karten keine stereotaktischen Koordinaten. Zuletzt lässt die funktionelle Komplexität des PHC eine sehr viel heterogenere mikrostrukturelle Untergliederung dieser Region vermuten als sie diese Karten darstellen.



Aus diesem Grund beschäftigt sich diese Arbeit mit der Identifizierung einer zytoarchitektonischen Untergliederung des *Gyrus parahippocampalis* und des *Sulcus collateralis* auf Grundlage eines beobachterunabhängigen *Mappings* im Rahmen der Erstellung eines neuen zytoarchitektonischen Hirnatlasses (Amunts et al., 2020). Hierzu wurden Serien histologischer Schnitte zehn postmortalen humaner Gehirne untersucht und vier neue Areale - Ph1, Ph2, Ph3 und CoS1 - identifiziert und kartiert. Es wurden Wahrscheinlichkeitskarten mit stereotaktischen Koordinaten in unterschiedlichen Referenzräumen berechnet und eine erste Funktionsanalyse der neuen Areale durchgeführt.

Mit dieser Arbeit soll/sollen

- a) mikrostrukturelle Korrelate zur funktionellen Heterogenität und Komplexität des PHC identifiziert werden.
- b) eine Quantifizierung der zytoarchitektonischen Unterschiede erfolgen.
- c) Wahrscheinlichkeitskarten in 3D berechnet werden, die stereotaktische Koordinaten und Informationen über die interindividuelle Variabilität liefern.
- d) eine erste Funktionsanalyse der identifizierten Areale durchgeführt werden.

## 2 Material und Methoden

Teile des Abschnitts „Material und Methoden“ sind veröffentlicht in: Stenger, S., Bludau, S., Mohlberg, H., & Amunts, K. (2022). Cytoarchitectonic parcellation and functional characterization of four new areas in the caudal parahippocampal cortex. *Brain Structure & Function*, 227(4), 1439–1455. <https://doi.org/10.1007/s00429-021-02441-2>

### 2.1 Histologische Aufbereitung postmortaler Gehirne

Die zytoarchitektonische Analyse wurde an zehn postmortalen humanen Gehirnen durchgeführt. Diese Gehirne stammten von fünf weiblichen und fünf männlichen Körperspendern des Instituts für Anatomie der Universität Düsseldorf. Die zytoarchitektonischen Studien an den postmortalen Gehirnen wurden durch ein positives Ethikvotum der medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (Nummer #4863) bewilligt. In der Anamnese der Körperspender fanden sich keine psychiatrischen oder neurologischen Erkrankungen (Tabelle 1). Es war nicht bekannt, ob es sich bei den jeweiligen Spendern um Links- oder Rechtshänder handelte (Amunts et al., 1999). Das Gehirn Nummer 4 ist in Abbildung 2a dargestellt. Das Gehirn Nummer 20 entsprach dem *BigBrain* Nummer 1. Hierbei handelt es sich um ein mikroskopisches Gehirnmodell mit einer Auflösung von 20µm. Es stellt ein Referenzgehirn dar, das neben den makroanatomischen Landmarken auch die mikrostrukturelle Dimension dreidimensional und in nahezu zellulärer Auflösung abbildet (Amunts et al., 2013).

Gehirnnummer	Geschlecht	Alter [Jahre]	Todesursache	postmortales Gewicht [g]
1	w	79	Harnblasenkarzinom	1350
2	m	55	Rektumkarzinom	1270
4	m	75	nekrotisierende Glomerulonephritis	1349
6	m	54	Herzinfarkt	1622
7	m	37	akutes Rechtsherzversagen / Herzstillstand	1437
8	w	72	Nierenversagen/ Nierenstillstand	1216
9	w	79	kardiopulmonale Insuffizienz	1110
10	w	85	Mesenterialinfarkt	1046
12	w	43	kardiopulmonale Insuffizienz	1198
20	m	65	kardiopulmonale Insuffizienz	1392

**Tabelle 1: Liste der postmortalen Gehirne, die für die zytoarchitektonische Analyse verwendet wurden.** Gehirnnummer 20 entspricht dem *BigBrain* Nummer 1 (Amunts et al., 2013). Das Alter ist in Jahren, das Hirnfrischgewicht in Gramm [g] angegeben. M= männlich, w= weiblich (modifiziert aus Stenger et al., 2022)

Die Gehirne wurden innerhalb von 8-24 Stunden *post mortem* aus den Schädeln der Spender entfernt. Anschließend wurden sie für mindestens drei bis sechs Monate in vierprozentigem neutralem Formalin oder Bodian'scher Lösung fixiert, ehe Magnetresonanztomografie (MRT)-Aufnahmen angefertigt wurden. Diese Aufnahmen erfassten Größe und Form der Gehirne für die anschließende 3D-Rekonstruktion, bevor es bei der histologischen Prozessierung der Gehirne zu unvermeidlichen Artefakten und Verzerrungen kam. Für die MRT-Aufnahmen der Gehirne wurde eine T1-gewichtete 3D-FLASH-Sequenz (Flip-Winkel 40°, Wiederholungszeit= 40ms und Echozeit= 5ms) verwendet. Die Aufnahmen wurden mit einem 1,5T-Scanner von Siemens (Erlangen, Deutschland) durchgeführt. Nachfolgend wurden die Gehirne in Paraffin eingebettet. Danach wurden sie in der Koronarebene in Serien 20µm breiter Hirnschnitte geschnitten (Abb. 2b). Jeder 15. Schnitt wurde auf einen Objektträger aufgebracht. Die Zellkörper wurden mit einer modifizierten Silberfärbetechnik angefärbt (Merker, 1983, Uylings et al., 1999). Bei dem *BigBrain* wurde jeder einzelne Schnitt aufgearbeitet. Die anschließende Analyse der Zytoarchitektur basierte auf der Untersuchung jedes vierten gefärbten Schnitts, d.h. jedes 60. Hirnschnitts der Serie. Hieraus resultierte ein Abstand von 1,2mm zwischen den untersuchten Schnitten (Amunts et al., 1999, Amunts et al., 2020).

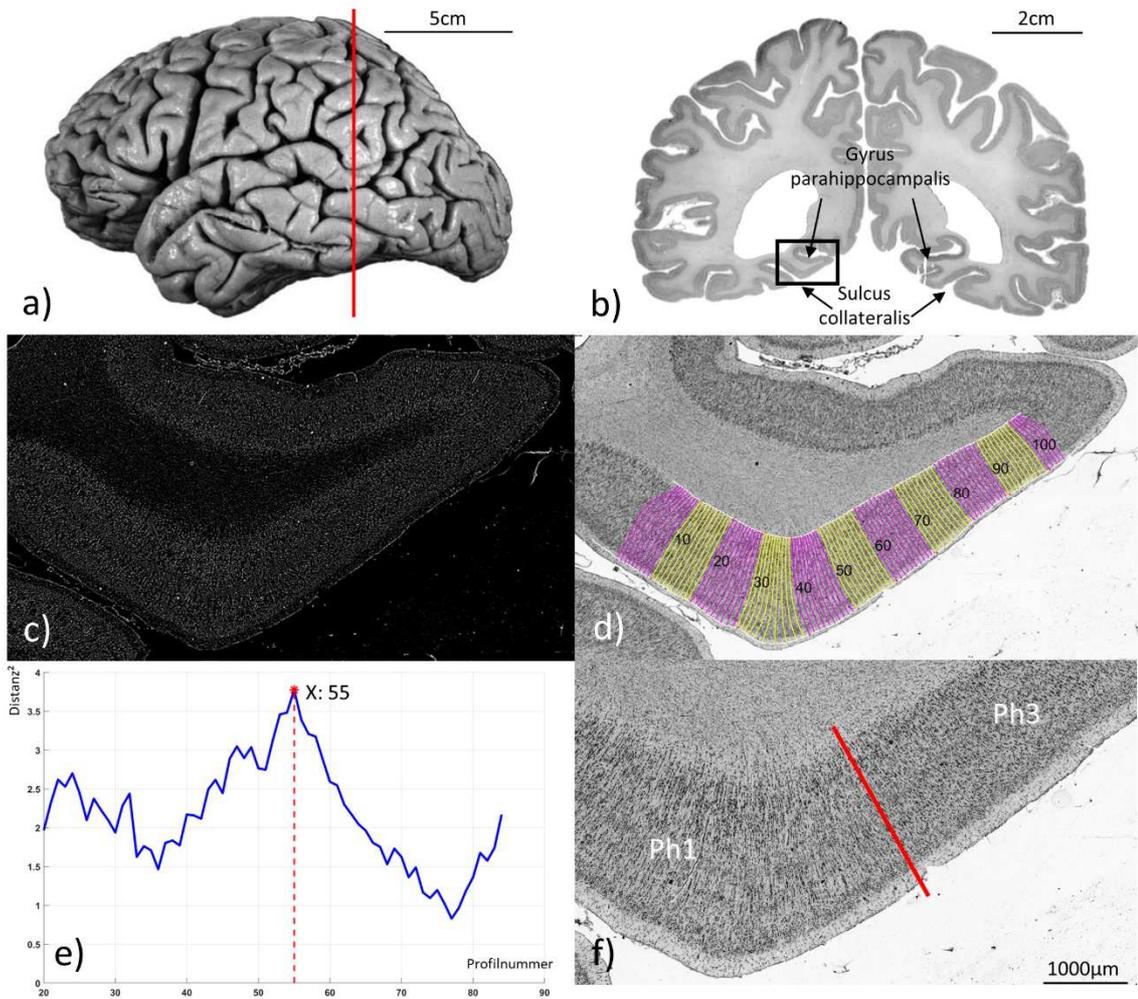
## 2.2 Detektion kortikaler Grenzen auf Grundlage eines multivariaten Abstandsmaßes für zytoarchitektonische Unterschiede

Die Definition der Grenzen zwischen benachbarten Hirnarealen basierte auf der histologischen Analyse der Hirnschnitte sowie auf statistischen Berechnungen, womit signifikante Veränderungen im Laminamuster, d.h. Veränderungen in der Zytoarchitektur, detektiert wurden (Schleicher et al., 2009). Die Hirnschnitte von acht der zehn analysierten Gehirne standen als digitalisierte Bilder mit einer Auflösung von 1µm/Pixel (~ 8GB pro Bild, 8Bit) zur Verfügung. Zum Scannen der Hirnschnitte wurde ein Hellfeldmikroskop (*TissueScope LE120, Huron Digital Pathology*) verwendet. Die digitalisierten Bilder waren über die hauseigene Software *Section Tracer Online Tool* zugänglich (Amunts et al., 2020). In diesen digitalisierten Hirnschnitten wurden rechteckige *regions of interest* (ROI) definiert und anschließend mit einer Auflösung von 1µm/Pixel extrahiert. Für die anderen beiden Gehirne wurden die ROIs auf den Objektträgern der jeweiligen Hirnschnitte definiert, eingezeichnet und die entsprechenden Bereiche mittels eines Lichtmikroskops mit Scantisch (*Axioplan 2 imaging, ZEISS, Deutschland*) digitalisiert. Das Scannen wurde mit der Zeiss Bildanalysesoftware *Axiovision* (Version 4.6) durchgeführt, woraus Bilder mit einer Auflösung von 1,02µm/Pixel in der x,y-Ebene resultierten. Die ROIs beinhalteten stets den *Gyrus parahippocampalis* und die angrenzenden Kortextbereiche.

Mittels eines *Matlab*-basierten Skripts (*The MathWorks, Inc., Natick, MA, USA*) wurden die digitalisierten ROIs in *gray level index* (GLI)-Bilder umgewandelt (Schleicher et al., 2009). Die 8-Bit-Grauwerte dieser GLI-Bilder sind ein Maß für den Volumenanteil der Zellkörper (Wree et al., 1982) in einem quadratischen Messfeld von 16 x 16µm<sup>2</sup> in den ursprünglichen hochauflösenden Bildern (Bludau et al., 2014, Schleicher et al., 2009) (Abb. 2c). Der GLI ergibt sich aus dem Quotienten der Fläche, die mit dunkel gefärbten Strukturen (Neuronen) bedeckt ist, und der Gesamtfläche des gemessenen Feldes. Seine Werte reichen von 0% bis 100%. Ein GLI-Wert von 40% bedeutet zum Beispiel, dass die Zellkörper 40% des Volumens im gemessenen Feld ausmachen, während die restlichen 60% von Neuropil gebildet werden. Zusammengefasst bedeutet das, dass die regionalen GLI-Werte die lokale Zytoarchitektur widerspiegeln und somit quantifizierbare Werte für eine Analyse liefern.

Anschließend wurden äquidistante Traversen zwischen zwei Konturlinien berechnet. Diese Konturlinien markierten die Grenze zwischen den Schichten I und II (äußere Konturlinie) sowie die Grenze zwischen der Schicht VI und der weißen Substanz (innere Konturlinie) (Abb. 2d). Entlang dieser Traversen, senkrecht zu den kortikalen Schichten,

wurden dann GLI-Profile extrahiert. Die Form dieser Profile stellte die Veränderungen des GLI-Werts entlang der Traversen, d.h. von der kortikalen Oberfläche hin zur weißen Substanz, dar und repräsentierte somit die Zytoarchitektur. Jedes Profil wurde auf eine kortikale Tiefe von 100% normiert, um einen Vergleich von Kortizes mit unterschiedlicher Dicke zu ermöglichen. Zehn deskriptive mathematische Faktoren (der mittlere GLI, die Standardabweichung, die Position des Schwerpunkts auf dem Profil, die Schiefe und die Kurtosis sowie die korrespondierenden Parameter der ersten Ableitung des Profils) wurden verwendet, um die Form der GLI-Profile und damit die zugrunde liegende Zytoarchitektur zu parametrisieren. Diese zehn Faktoren wurden zu einem Vektor kombiniert (Schleicher et al., 1999). Mittels der Mahalanobis-Distanz, einem multivariaten Distanzmaß (Mahalanobis et al., 1949), wurden die Unterschiede zwischen den Vektoren benachbarter Blöcke von GLI-Profilen quantifiziert. Hierbei wurden die GLI-Profile in Blöcke von 10-24 GLI-Profilen zusammengefasst (Bludau et al., 2014, Schleicher et al., 2009), um histologische Artefakte innerhalb einzelner Profile zu korrigieren. Die Mahalanobis-Distanz wurde für jede Blockgröße an jeder einzelnen Profilposition entlang des kortikalen Bandes der ROI berechnet. Dazu wurde eine Schiebefenster-technik verwendet, bei der der Startpunkt der Berechnung jedes Mal um ein Profil verschoben wurde. Lokale Maxima der Mahalanobis-Distanzen stellten Arealgrenzen dar (Abb. 2e). Die Signifikanz der Grenzen wurde mit einem Hotelling's T2-Test mit Bonferroni-Korrektur für Mehrfachvergleiche ( $p < 0,001$ ) untersucht (Schleicher et al., 1999). Ferner wurde jede detektierte Grenze durch visuelle Inspektion der entsprechenden histologischen Schnitte überprüft (Abb. 2f). Um detektierte Grenzen als solche zu akzeptieren, mussten sie über mehrere Blockgrößen hinweg konstant an derselben Position nachgewiesen werden. Außerdem mussten sie in mindestens drei aufeinanderfolgenden Hirnschnitten an vergleichbarer Stelle detektiert werden.



**Abb. 2: Beobachterunabhängige Identifizierung der zytoarchitektonischen Grenzen.** a) Postmortales Gehirn Nummer 4 (Tabelle 1), die Schnittebene ist rot markiert. b) Histologisch aufbereiteter Koronarschnitt, das schwarze Rechteck markiert die ROI. Diese ROI wurde digitalisiert und anschließend in ein GLI-Bild c) transformiert. d) Es wurden äquidistante Traversen zwischen zwei Konturlinien berechnet und GLI-Profile entlang dieser Traversen extrahiert. e) Mahalanobis-Distanzen in Abhängigkeit von der Position des Profils entlang des kortikalen Bandes (Beispiel für eine Blockgröße von 20 Profilen), signifikantes Maximum bei Profil 55; x-Achse= Profilnummer, y-Achse= Distanz<sup>2</sup> f) Projektion der identifizierten Grenze zwischen den Arealen Ph1 und Ph3 auf das Originalbild (modifiziert aus Stenger et al., 2022)

## 2.3 Clusteranalyse

Die vier neuen Areale Ph1, Ph2, Ph3 und CoS1 sowie die Areale FG1, FG2, FG3 und FG4 aus dem benachbarten *Gyrus fusiformis* (Caspers et al., 2013, Lorenz et al., 2017) wurden, basierend auf ihren mittleren GLI-Profilen, auf Gemeinsamkeiten und Unterschiede in ihrer Zytoarchitektur untersucht. Hierzu wurden für jedes Areal jeweils drei Hirnschnitte pro Hemisphäre für jedes der zehn Gehirn ausgewählt. Aus diesen Schnitten wurden anschließend jeweils durchschnittlich 15 Profile extrahiert, d.h. 45 Profile pro Hemisphäre, 90 Profile pro Gehirn und insgesamt 900 Profile. Bei der Auswahl der Profile wurde darauf geachtet, dass an der entsprechenden Position keine histologischen Artefakte, großen Gefäße oder tangentielle Schnittführung vorlagen. Für die GLI-Profile wurden Faktorenvektoren berechnet, die als *Input* für eine hierarchische Clusteranalyse genutzt wurden. Diese wurde mittels eines *Matlab*-Skripts (*The MathWorks, Inc.*, Natick, MA, USA), basierend auf der euklidischen Distanz und dem Ward-Verknüpfungsverfahren (Ward, 1963), berechnet. Die euklidische Distanz diente als Maß für die zytoarchitektonische Ähnlichkeit unterschiedlicher Areale: je ähnlicher die zytoarchitektonische Struktur zweier Areale, desto kleiner die euklidische Distanz zwischen ihren Faktorenvektoren. Die Ergebnisse wurden durch ein Dendrogramm dargestellt.

## 2.4 Analyse der Volumina, Oberflächen und kortikalen Dicken

Zur Berechnung der Volumina  $V$  der vier neuen Areale wurde das Produkt aus dem Abstand  $s$  zwischen den untersuchten Schnitten (Anzahl der Schnitte), der Dicke  $T$  eines histologischen Schnitts ( $20\mu\text{m}$ ), der Breite  $x$  und Höhe  $y$  eines Pixels von jeweils  $0,02116\text{mm}$ , der Oberfläche des Areals  $\sum N_i$  über alle Schnitte hinweg (in Pixeln) und dem Schrumpfungsfaktor  $F$  jedes einzelnen Gehirns mittels folgender Formel gebildet (Bludau et al., 2014, Amunts et al., 2007):

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

Es erfolgte eine Korrektur der einzelnen Volumina um die Schrumpfung, die durch die histologische Prozessierung verursacht wurde (Amunts et al., 2007). Um die Volumina von Hirnarealen unterschiedlicher Größe vergleichen zu können, wurden sie auf die individuellen Gesamtgehirnvolumina normalisiert (Bludau et al., 2014). Mit einem paarweisen Permutationstest und einem *Matlab*-basierten Skript (*The MathWorks, Inc.*, Natick, MA, USA) wurden Vergleiche dieser relativen Volumina hinsichtlich hemisphärischer und geschlechterspezifischer Unterschiede durchgeführt (Bludau et al.,

2014). Hierzu wurde eine Monte-Carlo-Simulation mit einer Wiederholung von einer Million Iterationen genutzt, um die Nullhypothese, dass es keine Unterschiede gibt, zu überprüfen. Eine Million Mal wurde jede Hemisphäre nach dem Zufallsprinzip einer von zwei Gruppen zugeordnet: männlich oder weiblich beziehungsweise der rechten oder linken Hemisphäre. Die Unterschiede wurden dabei immer wieder neu berechnet. Um Unterschiede zwischen den Geschlechtern oder Hemisphären als signifikant zu betrachten, mussten sie 95% der Werte unter der Nullhypothese ( $p < 0,05$ ) überschreiten.

Außerdem wurden die Oberflächen und die mittleren kortikalen Dicken der vier Areale berechnet. Zur Berechnung der Oberflächen wurde der weiter unten beschriebene Datensatz der *maximum probability map* unter Verwendung des *FreeSurfer-Frameworks* (Fischl und Dale, 2000) auf eine veröffentlichte *FreeSurfer*-Version des *Colin27*-Referenzhirns projiziert (Operto et al., 2008). Die Oberfläche wurde jeweils als Mittelwert zwischen der pialen Oberfläche und der Oberfläche der weißen Substanz berechnet. Die kortikale Dicke wurde anschließend als mittlerer Distanzwert über alle Eckpunkte des triangulierten flächigen Bereichs berechnet.

## 2.5 Berechnung von Wahrscheinlichkeitskarten

Mithilfe der hauseigenen Software *Section Tracer Online Tool* wurden die Grenzen der vier Areale Ph1, Ph2, Ph3 und CoS1 in die digitalisierten histologischen Schnitte der jeweiligen Gehirne eingezeichnet. Die Einzeichnung der Areale in ihrer gesamten Ausdehnung erfolgte auf beiden Hemisphären aller untersuchten Hirnschnitten der zehn Gehirne. Ferner erfolgte eine 3D-Rekonstruktion. Um die auf diese Weise generierten zehn Hirnkarten vergleichbar zu machen, wurden sie räumlich normalisiert und zusammen mit den eingezeichneten Arealen auf jeweils zwei Referenzgehirne transferiert: zum einen auf *Colin27*, dem sogenannten T1-gewichteten *single-subject template*-Gehirn des *Montreal Neurological Institutes* (MNI), zum anderen auf das *nonlinear asymmetric MNI152 2009c template*-Gehirn (Evans et al., 2012). *Colin27* stellt ein individuelles anatomisches Referenzgehirn dar, das detailliert aber spezifisch ist. Das *MNI152*-Referenzgehirn wiederum ist weniger spezifisch, erfasst die anatomische Variabilität jedoch besser, da es auf der Basis mehrerer Gehirne generiert wurde. Anschließend erfolgte eine Berechnung, bei der in beiden Referenzräumen die einzelnen zehn Karten übereinandergelegt und Wahrscheinlichkeitskarten für jedes Areal generiert wurden (Amunts et al., 2020). In diesen Wahrscheinlichkeitskarten wird für jedes Voxel des Referenzgehirns die Wahrscheinlichkeit dargestellt, mit der das betreffende Areal an der jeweiligen Position gefunden werden kann. Somit liefern diese

Karten Informationen über die interindividuelle Variabilität der Areale: Je höher die Wahrscheinlichkeit ist, ein Areal an einer bestimmten Position zu finden, desto geringer sind die Unterschiede zwischen den einzelnen Gehirnen in Bezug auf die Lage der entsprechenden Areale und umgekehrt. Die Visualisierung der Wahrscheinlichkeiten erfolgt farbkodiert: von dunkelblau (geringe Wahrscheinlichkeit) bis rot (hohe Wahrscheinlichkeit).

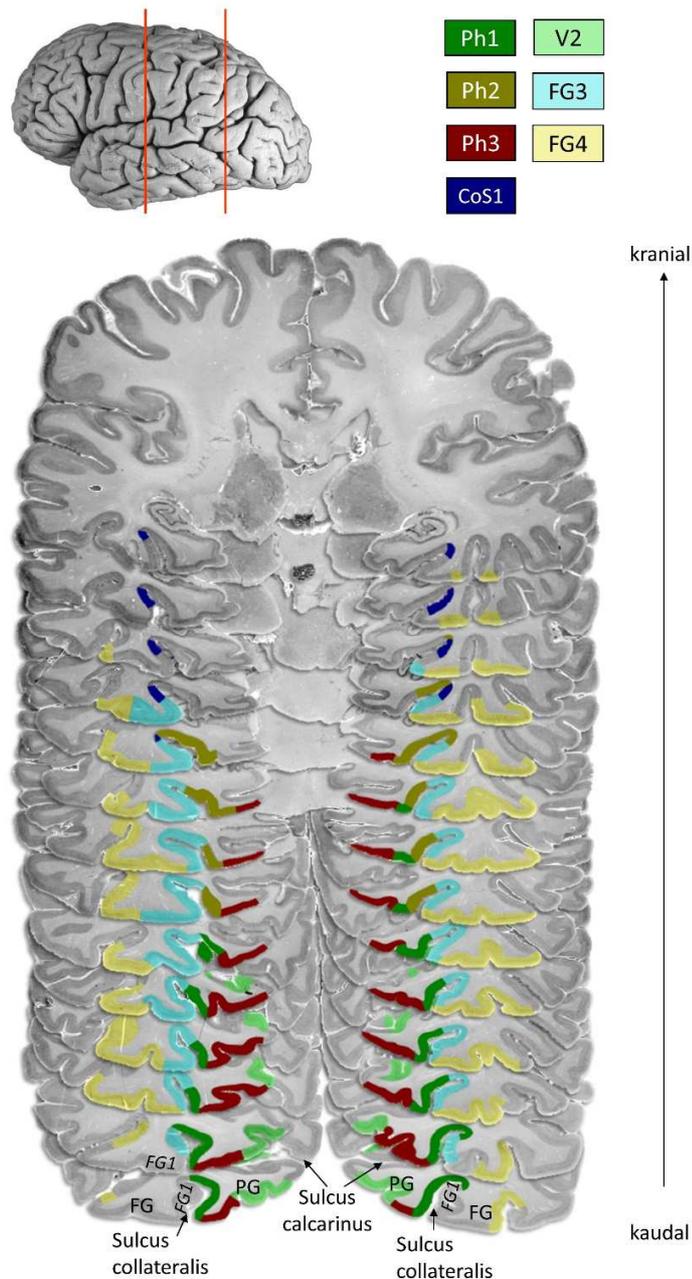
Weiterhin wurde eine sogenannte *maximum probability map* (MPM) berechnet. Hierzu wurde jedem Voxel das Areal zugeordnet, das an genau dieser Position die höchste Wahrscheinlichkeit aufwies (Eickhoff et al., 2005, Eickhoff et al., 2006, Amunts et al., 2020). Außerdem erfolgte die Berechnung der Schwerpunktkoordinaten. Alle Karten der Areale können über den *Human Brain Atlas* des *Human Brain Projects* als Teil der *EBRAINS*-Forschungsinfrastruktur (<https://ebrains.eu/service/human-brain-atlas>) abgerufen werden.

Die Karten wurden anschließend mit Koordinaten funktioneller *Neuroimaging*-Studien verglichen, die Aktivierungen im *Gyrus parahippocampalis* und *Sulcus collateralis* zeigten. Zu diesem Zweck wurden Oberflächen der MPM berechnet und mit den veröffentlichten Koordinaten der funktionellen Studien überlagert (Aguirre et al., 1996, Epstein et al., 1999, Hales et al., 2009, Henke et al., 1999, Janzen et al., 2007, Kirwan und Stark, 2004, Kveraga et al., 2011, Sommer et al., 2005, Maguire et al., 1998). Die Koordinaten der funktionellen Studien wurden in native MNI-Koordinaten umgerechnet und zusammen mit den vier neuen Arealen im *MNI152*-Referenzraum dargestellt. Eine veröffentlichte *FreeSurfer*-Oberfläche der wahrscheinlichsten Lage der PPA (Weiner et al., 2018) wurde ebenfalls visualisiert. Die PPA-Oberflächendarstellung wurde hierzu vom veröffentlichten *FreeSurfer fsaverage*-Gehirn auf ein entsprechendes Volumen im *MNI152*-Referenzraum transferiert (Wu et al., 2018).

### 3 Ergebnisse

Teile des Abschnitts „Ergebnisse“ sind veröffentlicht in: Stenger, S., Bludau, S., Mohlberg, H., & Amunts, K. (2022). Cytoarchitectonic parcellation and functional characterization of four new areas in the caudal parahippocampal cortex. *Brain Structure & Function*, 227(4), 1439–1455. <https://doi.org/10.1007/s00429-021-02441-2>

Bei der zytoarchitektonischen Analyse des kaudalen *Gyrus parahippocampalis* wurden vier neue Areale identifiziert: Ph1, Ph2, Ph3 und CoS1. Das Areal CoS1 war auf der lateralen Seite des *Sulcus collateralis* gelegen und war das am weitesten anterior lokalisierte Areal dieser Gruppe. Er erreichte nie die freie Oberfläche des *Gyrus fusiformis* oder des *Gyrus parahippocampalis* (Abb. 3). Ph1 reichte von allen vier Arealen am weitesten nach kaudal. Es befand sich hauptsächlich im medialen Bereich des *Sulcus collateralis*, erreichte aber auch die freie Oberfläche des *Gyrus parahippocampalis*. Ph2 war rostral von Ph1 gelegen und befand sich ebenfalls sowohl im medialen Bereich des *Sulcus collateralis* als auch auf der freien Oberfläche des *Gyrus parahippocampalis*. Ph3 bedeckte die freie Oberfläche des *Gyrus parahippocampalis*.



**Abb. 3: Kraniokaudale Ausdehnung der Areale Ph1, Ph2, Ph3 und CoS1.** Abgebildet sind 14 serielle histologische Schnitte des Gehirns Nummer 1 (Tabelle 1), der Abstand zwischen dem am weitesten kaudal und dem am weitesten kranial gelegenen Schnitt beträgt 33mm. Die angrenzenden Areale V2 (BA18; Amunts et al., 2000), FG1 (Caspers et al., 2013), FG3 und FG4 (Lorenz et al., 2017), der *Sulcus collateralis*, der *Sulcus calcarinus*, der *Gyrus fusiformis* (FG) und der *Gyrus parahippocampalis* (PG) sind ebenfalls markiert. Die roten Linien in der seitlichen Ansicht des postmortalen Gehirns, das oben links abgebildet ist, markieren die ungefähre Region, aus der die Schnittfolge stammt (modifiziert aus Stenger et al., 2022).

### 3.1 Zytoarchitektur

Die vier neuen zytoarchitektonischen Areale zeigten alle eine Sechsschichtung und wurden daher dem homotypischen Isokortex zugeordnet. Sie unterschieden sich jedoch in der Breite und Abgrenzbarkeit der einzelnen Schichten sowie in der Größe, Dichte und Lage der Neuronen.

Der kaudolaterale Nachbar des Areals Ph1 war das Areal FG1 auf dem *Gyrus fusiformis* (Caspers et al., 2013) (Abb. 3). Das Areal Ph3 grenzte medial an Ph1, während das Areal FG3 lateral zu finden war (Lorenz et al., 2017). Rostral angrenzend war das Areal Ph2 lokalisiert.

Im Gegensatz zu FG3 zeigte das Areal Ph1 eine weniger kompakte, breite und unschärfere Schicht II (Abb. 4a, 5). Der Übergang zwischen den Schichten II und III war fließend. Die Schicht III war in die Unterschichten IIIa, IIIb und IIIc unterteilt. Die oberen Teile der Schicht III zeigten kleine Pyramidenzellen, die in Richtung der breiten Unterschicht IIIc an Größe zunahmten. Die Unterschicht IIIc wies überwiegend mittelgroße Pyramidenzellen mit einigen großen Pyramidenzellen auf. Im Gegensatz zu FG3 war in der Unterschicht IIIc des Areals Ph1 eine höhere Anzahl großer Pyramidenzellen zu finden (Abb. 4a). Die Schicht IV war etwa in der Mitte des kortikalen Bandes deutlich sichtbar. Ihre Zelldichte war in Ph1 höher als in Ph2 und CoS1, aber in Bezug auf den kortikalen Querschnitt niedriger als in Ph3. Die Schicht IV war aufgrund ihrer hohen Zelldichte deutlich von den benachbarten Schichten III und V abgrenzbar. Die Schicht V bestand sowohl aus mittelgroßen als auch aus kleinen Pyramidenzellen und hatte eine geringere Zelldichte als die Schicht VI. Die Schicht VI zeigte eine hohe Zelldichte mittelgroßer Pyramidenzellen und die Grenze zwischen grauer und weißer Substanz war sehr klar.

Ph2 grenzte rostral an Ph1 (Abb. 3). In den meisten Fällen (linke Hemisphäre 9/10, rechte Hemisphäre 8/10) war Ph2 medial durch die rostralen Anteile von Ph3 begrenzt, bevor sich ein bisher noch nicht kartiertes Areal als Nachbarareal darbot. Die rostrale Grenze bildete ein weiteres noch nicht kartiertes Areal. Kaudolateral wurde Ph2 durch FG3 begrenzt (Lorenz et al., 2017) (Abb. 4b). Rostrolateral grenzte Ph2 in der überwiegenden Zahl der Fälle (linke Hemisphäre 7/10, rechte Hemisphäre 10/10) an CoS1, bis wiederum ein noch nicht kartiertes Areal zum Nachbarareal wurde.

Insgesamt war die Zelldichte in Ph2 geringer als in Ph1 (Abb. 5). Ph2 wies ebenfalls eine recht breite Schicht II mit zunehmender Zelldichte in Richtung Schicht III auf, wie sie auch in Ph1 zu finden war. Im Gegensatz zu den anderen drei Arealen zeigte Ph2 eine eher homogene Schicht III. Die Unterschichten IIIa, IIIb und IIIc bestanden hauptsächlich

aus kleinen Pyramidenzellen. In IIIc waren außerdem einige mittelgroße Pyramidenzellen zu finden. Die Schicht IV war dünn und deutlich weniger kompakt als in den Arealen Ph1 und Ph3. Die Schichten V und VI zeigten jeweils eine hohe Dichte mittelgroßer Pyramidenzellen. Der Übergang zwischen den Schichten V und VI war fließend, während die Schicht VI scharf vom Mark abzugrenzen war.

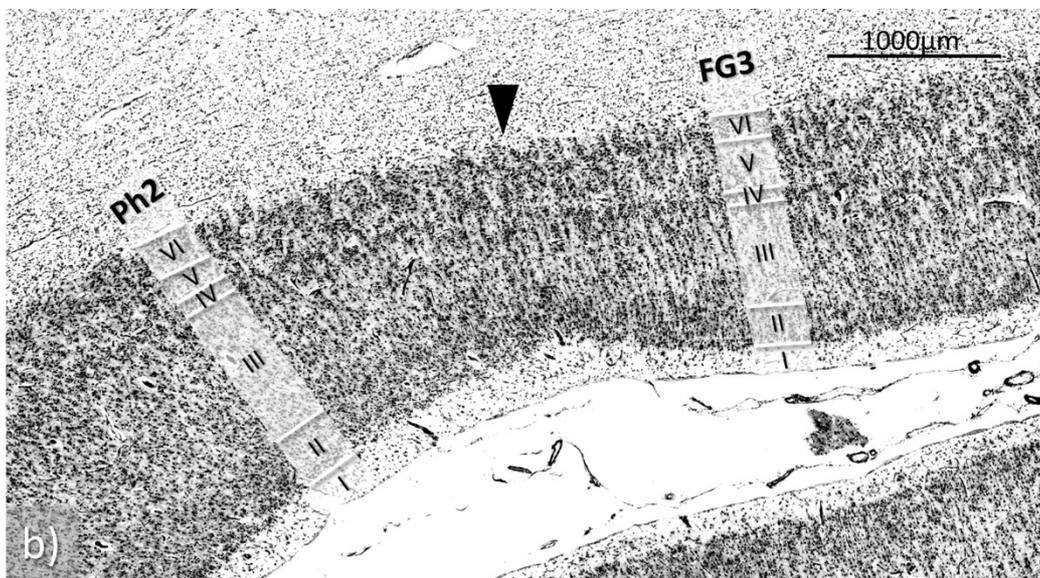
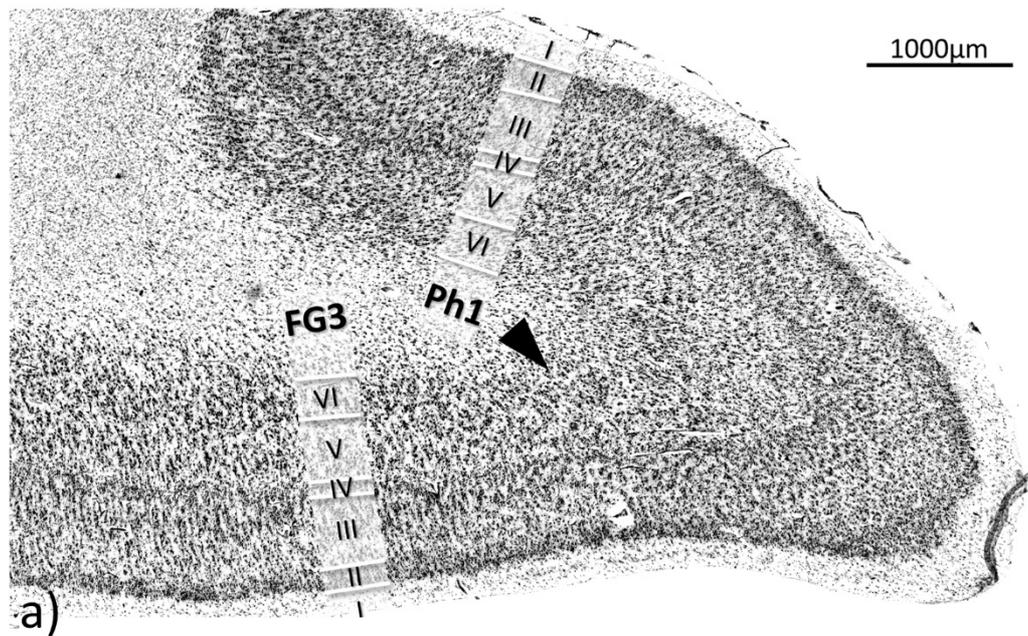
Ph3 war auf der freien Oberfläche des *Gyrus parahippocampalis* gelegen (Abb. 3). Es wurde kaudolateral durch Ph1 und rostralateral durch Ph2 begrenzt. Die mediale Grenze von Ph3 wurde kaudal durch das Areal V2/BA18 (Amunts et al., 2000) (Abb. 4c) gebildet. Rostral folgte auf V2 ein noch nicht kartiertes Areal.

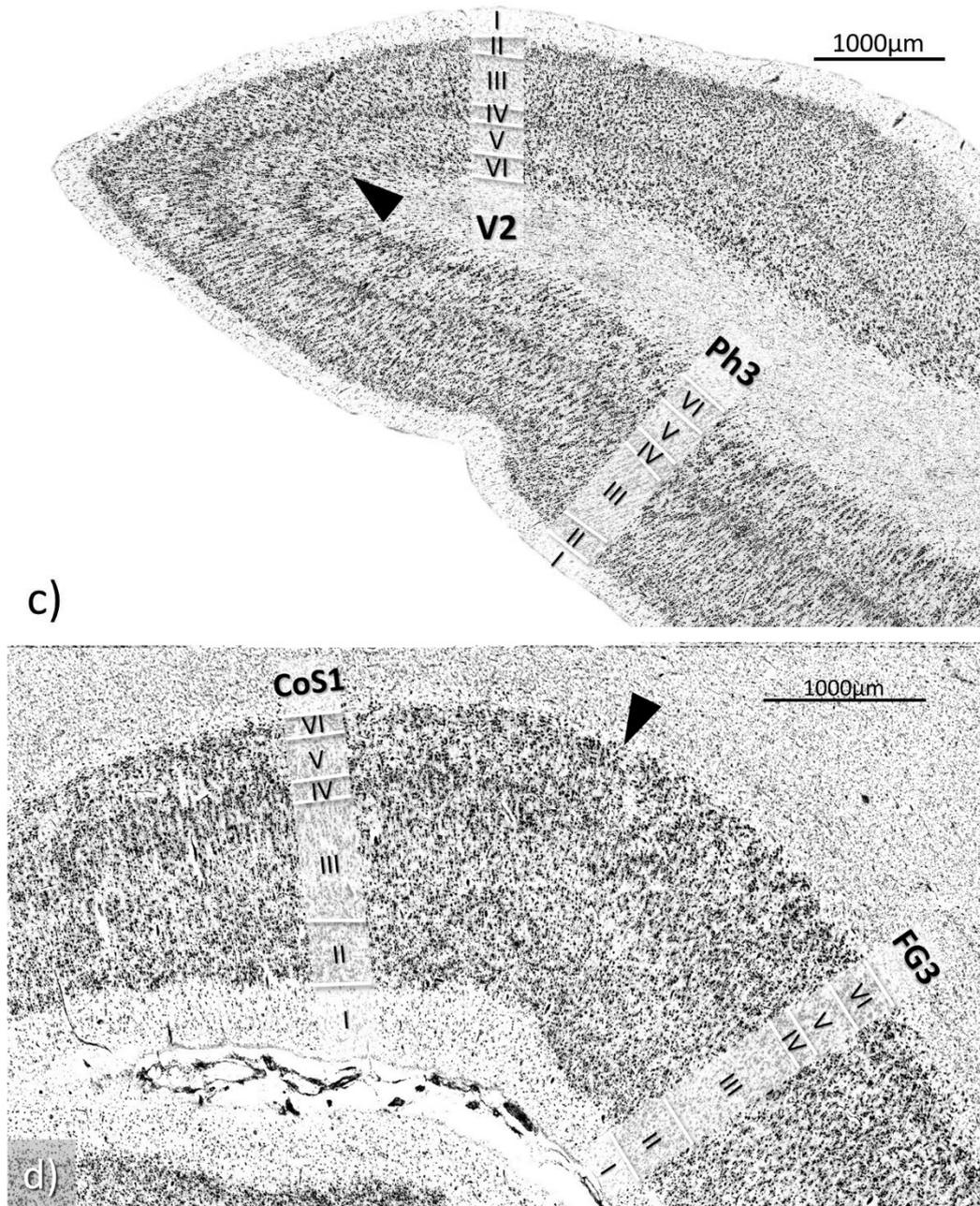
Ph3 hatte eine kompaktere Schicht II als das Areal Ph1 (Abb. 5). Die Schicht III zeigte, ähnlich wie in Ph1, eine relativ homogene Unterschicht IIIa/IIIb mit kleinen Pyramidenzellen und eine Unterschicht IIIc mit mittelgroßen Pyramidenzellen. Die Schicht IV wies im Vergleich zu den anderen drei Arealen die höchste Zelldichte auf und war scharf abgegrenzt. Die Schicht V war dünner als in Ph1. Sie bestand hauptsächlich aus kleinen Pyramidenzellen und war deutlich von der Schicht VI abgegrenzt. Die Schicht VI zeigte überwiegend kleine Pyramidenzellen. Darüber hinaus waren jedoch auch einige mittelgroße Pyramidenzellen zu finden. Insgesamt hatte die Schicht VI eine höhere Dichte als die Schicht V. Das Laminamuster von Ph3 war insbesondere durch eine horizontale Streifung charakterisiert, die durch die hohe Zelldichte der Schichten II, IV und VI mit den zellarmen Schichten III und V dazwischen entstand. Der Übergang zur weißen Substanz war etwas unschärfer als in Ph1.

Das am weitesten rostral gelegene Areal CoS1 befand sich im lateralen Bereich des *Sulcus collateralis* (Abb. 3). Während es lateral zunächst an FG3 grenzte (Abb. 4d), bildete weiter frontal ein noch nicht kartiertes Areal die laterale Grenze. Dieses nicht kartierte Areal begrenzte CoS1 auch nach rostral. In den meisten Fällen (linke Hemisphäre 7/10, rechte Hemisphäre 10/10) wurde CoS1 medial durch die kranialen Anteile von Ph2 begrenzt. Anschließend bildete ein weiteres noch nicht kartiertes Areal die mediale Grenze.

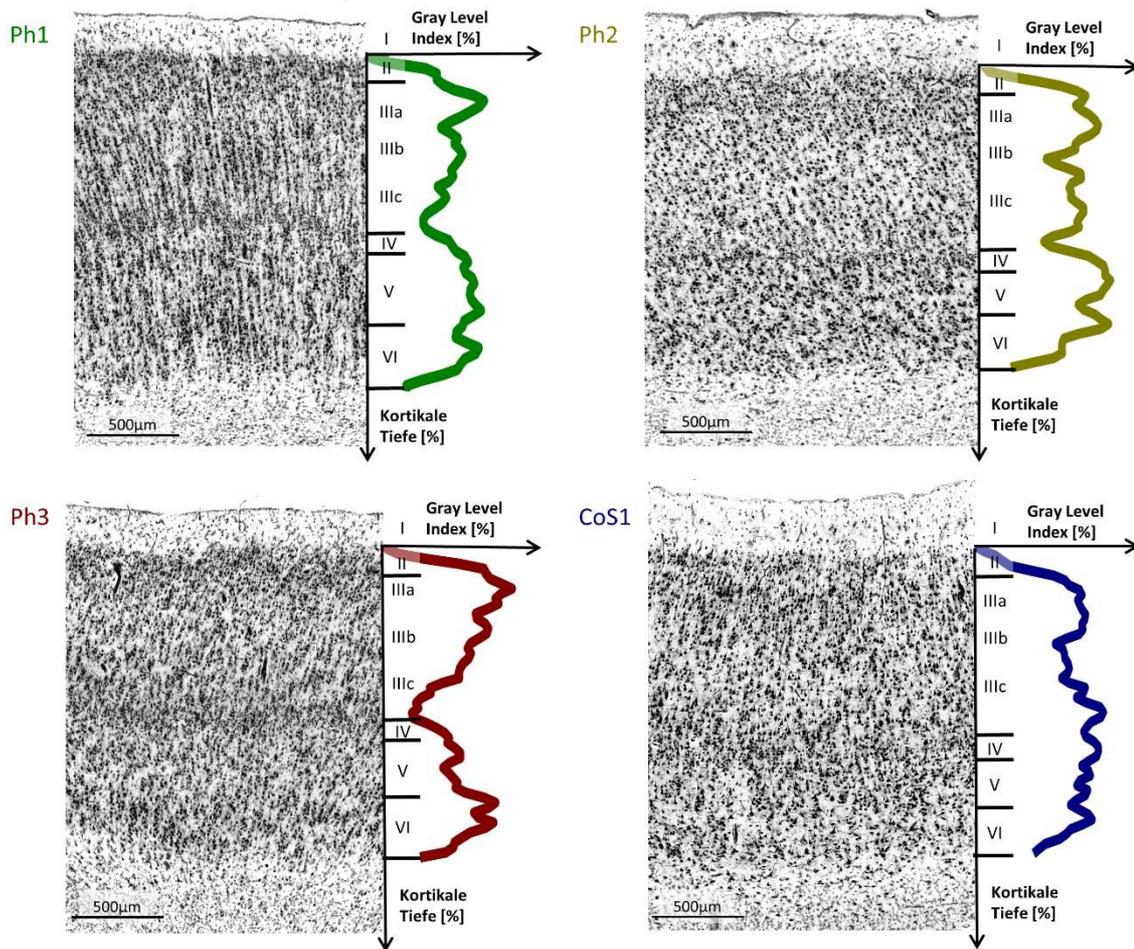
CoS1 zeigte eine zellarme Schicht II ohne deutliche Grenze zu Schicht III (Abb. 5). Die Schicht III war in die Unterschichten IIIa/IIIb mit einer hohen Zelldichte kleiner und einiger mittelgroßer Pyramidenzellen und die Unterschicht IIIc mit einer geringeren Zelldichte kleiner und mittelgroßer Pyramidenzellen unterteilt. Die Schicht III von CoS1 besaß eine höhere Zelldichte als die Schicht III von Ph2, aber wiederum eine geringere als die Schicht III von Ph1 und Ph3. Die Schicht IV war schmal und zellarm. Die Grenzen zu den Schichten III und V waren unscharf. Die dünne Schicht V bestand überwiegend aus

kleinen Pyramidenzellen mit geringer Dichte. Gelegentlich zeigten sich auch mittelgroße Pyramidenzellen. Die Schicht VI war ebenfalls schmal und wies kleine und mittelgroße Pyramidenzellen auf, hatte jedoch eine höhere Zelldichte, die sie von Schicht V unterschied. Außerdem war die Schicht VI deutlich von der weißen Substanz abgegrenzt.





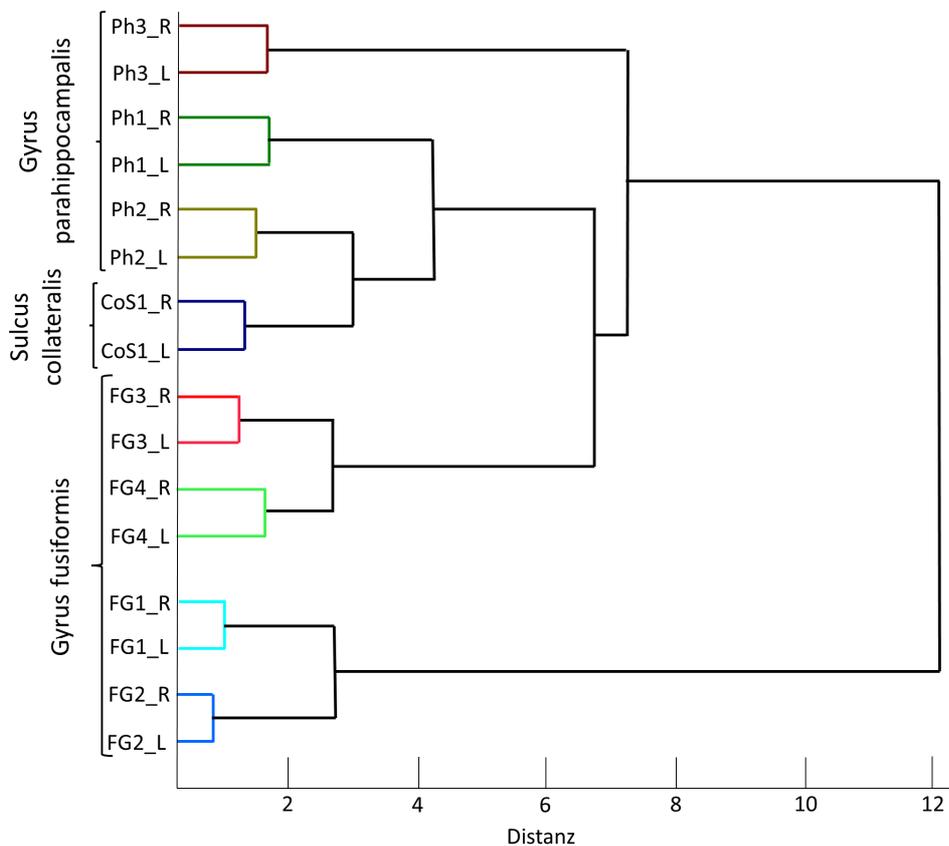
**Abb. 4: Beispiele für zytoarchitektonische Grenzen** zwischen a) Ph1 und FG3, b) Ph2 und FG3, c) Ph3 und V2 sowie d) CoS1 und FG3. Die sechs Schichten des Kortex sind beschriftet, die Pfeile markieren die Positionen der Grenzen. Die histologischen Bilder wurden zur besseren Visualisierung kontrastverstärkt (modifiziert aus Stenger et al., 2022).



**Abb. 5: Zytoarchitektur der vier neuen Areale Ph1, Ph2, Ph3 und CoS1.** Die farbigen Linien stellen mittlere GLI-Profile dar. Ph1 war durch die ausgeprägten Schichten IIIc und VI mit überwiegend mittelgroßen Pyramidenzellen und einer deutlich sichtbaren Schicht IV gekennzeichnet. Ph2 zeichnete sich durch eine Schicht III mit kleinen Pyramidenzellen und geringer Zelldichte in allen Unterschichten aus. Darüber hinaus wies Ph2 eine dünne und unscharfe Schicht IV auf. Die Schicht V von Ph2 zeigte eine hohe Dichte mittelgroßer Pyramidenzellen ohne deutliche Grenze zu Schicht VI. Ph3 unterschied sich von Ph1 vor allem durch eine höhere Zelldichte in Schicht IV, eine Schicht V mit kleinen Pyramidenzellen und die deutliche horizontale Streifung. Diese Streifung resultierte aus der hohen Zelldichte der Schichten II, IV und VI im Vergleich zu den zellarmen Schichten III und V dazwischen. CoS1 zeigte eine dünne und zellarme Schicht IV sowie eine schlanke Schicht V mit einer geringen Dichte kleiner Pyramidenzellen. Die histologischen Bilder wurden zur besseren Visualisierung kontrastverstärkt (modifiziert aus Stenger et al., 2022).

### 3.2 Zytoarchitektonische Unterschiede und Gemeinsamkeiten von Arealen des PHC und des benachbarten Gyrus fusiformis

Die hierarchische Clusteranalyse der acht Areale Ph1, Ph2, Ph3, CoS1, FG1, FG2, FG3 und FG4 trennte die fusiformen Areale FG1 und FG2 (Caspers et al., 2013) von den restlichen Arealen. Hier waren die Abstände maximal groß (Abb. 6). Die Areale FG3 und FG4 (Lorenz et al., 2017) waren den vier neuen Arealen Ph1, Ph2, Ph3 und CoS1 ähnlicher als die Areale FG1 und FG2. FG3 und FG4 befinden sich weiter rostral auf dem *Gyrus fusiformis*. Ph3 unterschied sich am deutlichsten von den beiden anderen parahippocampalen Arealen und dem Areal CoS1. Die Areale Ph2 und CoS1 hatten zytoarchitektonisch größere Ähnlichkeit zueinander als jeweils zu dem Areal Ph1. Die geringsten Unterschiede der Areale fanden sich jeweils zwischen den Hemisphären.



**Abb. 6: Clusteranalyse der vier neuen Areale Ph1, Ph2, Ph3 und CoS1 sowie der angrenzenden fusiformen Areale FG1, FG2, FG3 und FG4.** Das Dendrogramm zeigt die Gruppierung von FG1 und FG2 (Caspers et al., 2013) auf einem Ast und Ph1, Ph2, Ph3, CoS1 sowie FG3 und FG4 (Lorenz et al., 2017) auf dem zweiten Ast. Ph3 ist aufgrund größerer zytoarchitektonischer Unterschiede von den anderen zwei parahippocampalen Arealen und CoS1 getrennt. FG1 und FG2 sind einander strukturell ähnlich und unterscheiden sich deutlich von den anderen sechs Arealen. x-Achse= euklidische Distanz, y-Achse= zytoarchitektonische Areale (modifiziert aus Stenger et al., 2022)

### **3.3 Volumina, Oberflächen und kortikale Dicken der Areale**

Die mittleren Volumina der vier neuen Areale Ph1, Ph2, Ph3 und CoS1 lagen zwischen 183,7mm<sup>3</sup> und 767,2mm<sup>3</sup> (schrumpfungskorrigiert). Alle Daten sind in Tabelle 2 aufgeführt. Ph1 zeigte das größte Volumen, CoS1 das kleinste. Ph2 und Ph3 waren ungefähr gleich groß. In der linken Hemisphäre wies Ph2 die größte Standardabweichung auf, Ph1 in der rechten Hemisphäre. CoS1 zeigte auf beiden Seiten die geringste Standardabweichung. Der Permutationstest ergab keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Hemisphäre oder das Geschlecht ( $p > 0,05$ ).

Die Oberflächen der vier neuen Areale Ph1, Ph2, Ph3 und CoS1 variierten zwischen 47,2mm<sup>2</sup> und 341,7mm<sup>2</sup> (Tabelle 2). Entsprechend dem Volumen hatte CoS1 auch die kleinste Oberfläche auf beiden Hemisphären. Ph3 hatte die größte Oberfläche auf der linken Hemisphäre, Ph2 auf der rechten Hemisphäre.

Die kortikalen Dicken ergaben Werte zwischen 1,8mm und 2,5mm. Auch hier hatte CoS1 den kleinsten Wert auf der linken Hemisphäre, während die anderen Areale ähnliche kortikale Dicken aufwiesen (Tabelle 2).

Areal	Korrigiertes mittleres Volumen [mm <sup>3</sup> ] ± SD					
	Linke Hemisphäre			Rechte Hemisphäre		
Ph1	615,6	±	288,0	767,2	±	387,0
Ph2	561,4	±	323,0	515,0	±	226,4
Ph3	403,3	±	278,2	592,3	±	250,1
CoS1	183,7	±	59,8	230,9	±	100,5

Oberfläche [mm <sup>2</sup> ]		
Ph1	261,2	
Ph2	261,8	
Ph3	341,7	
CoS1	47,2	

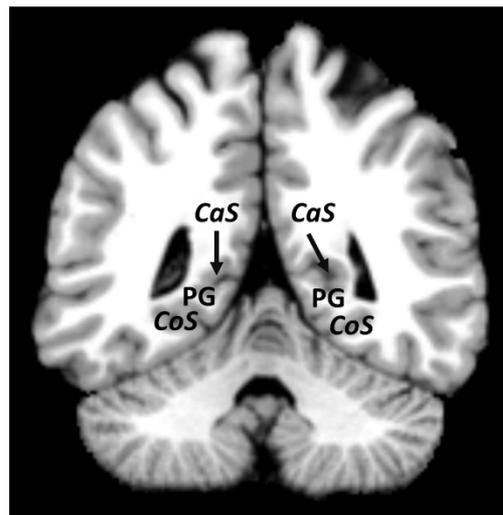
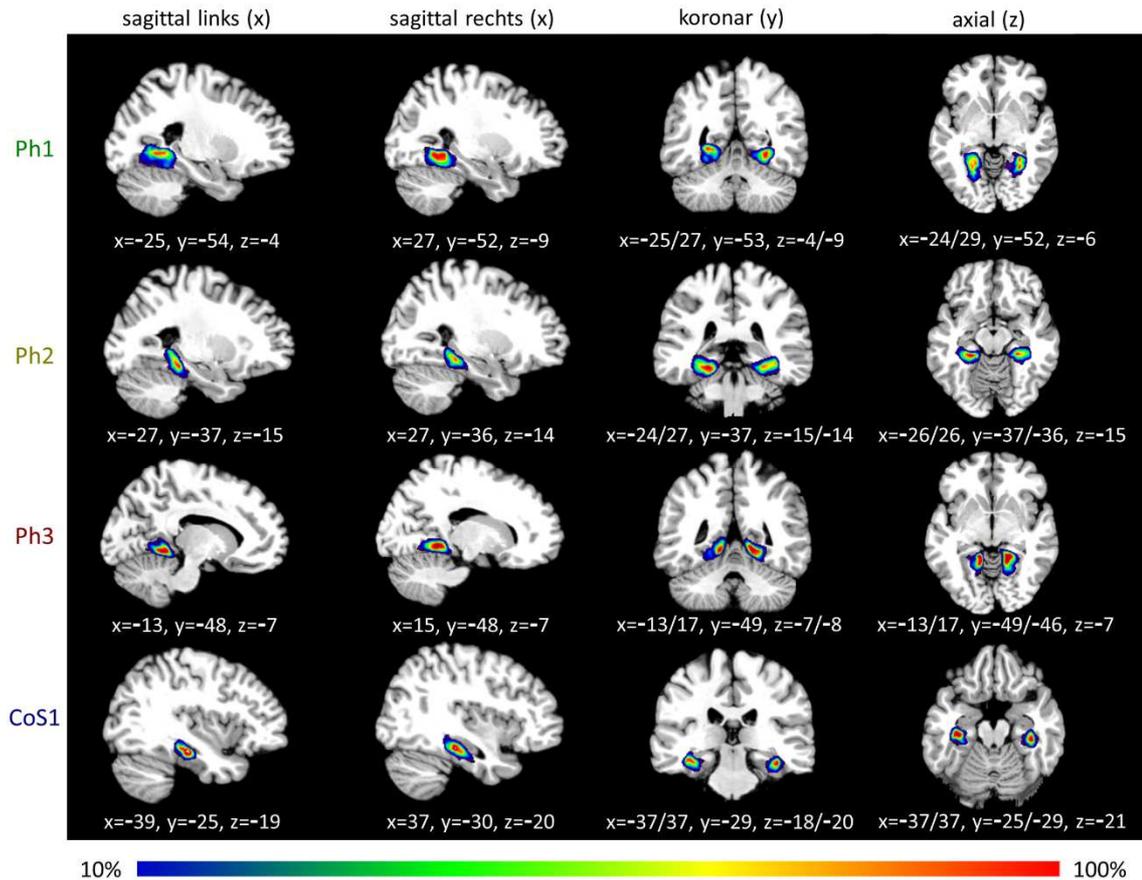
  

Kortikale Dicke [mm] ± SD						
Ph1	2,2	±	0,8	2,5	±	0,7
Ph2	2,2	±	1,2	2,1	±	0,8
Ph3	2,2	±	0,8	2,5	±	0,7
CoS1	1,8	±	1,2	2,1	±	0,8

**Tabelle 2: Korrigierte mittlere Volumina, mittlere Oberflächen sowie kortikale Dicken und entsprechende Standardabweichungen (SD) der vier neuen Areale für die linke und rechte Hemisphäre.** Die Volumina wurden als Mittelwert der zehn untersuchten Gehirne berechnet, während die Oberflächen und kortikalen Dicken anhand der MPM im *Colin27*-Referenzraum berechnet wurden. Die Volumina sind in Kubikmillimeter [mm<sup>3</sup>], die Oberflächen in Quadratmillimeter [mm<sup>2</sup>] und die kortikalen Dicken in Millimeter [mm] angegeben (modifiziert aus Stenger et al., 2022).

### 3.4 Wahrscheinlichkeitskarten und maximale Wahrscheinlichkeitskarte

Die Wahrscheinlichkeitskarten der Areale Ph1, Ph2, Ph3 und CoS1 wurden in zwei stereotaktischen Räumen berechnet, um die interindividuelle Variabilität in Bezug auf die Ausdehnung und Lokalisierung der Areale in beiden Referenzräumen zu quantifizieren (Abb. 7). Die farbkodierten Karten stellen Regionen mit hoher Wahrscheinlichkeit und geringer interindividueller Variabilität rot dar, während blau eine geringe Wahrscheinlichkeit und eine hohe interindividuelle Variabilität anzeigt. Die Schwerpunktkoordinaten der vier neuen Areale sind in Tabelle 3 jeweils für die linke und rechte Hemisphäre im *MNI152*-Referenzraum aufgeführt.



**Abb. 7: Wahrscheinlichkeitskarten der Areale Ph1, Ph2, Ph3 und CoS1 im *Colin27*-Referenzraum.** Die Wahrscheinlichkeiten sind farbkodiert dargestellt (dunkelblau= geringe Wahrscheinlichkeit, rot= hohe Wahrscheinlichkeit). Die Koordinaten sind jeweils in weißer Schrift unterhalb des Bildes angegeben. Ein koronarer Schnitt mit  $y = -49$  ist vergrößert dargestellt und zeigt die Lage des *Sulcus collateralis* (CoS), des *Sulcus calcarinus* (CaS) sowie des *Gyrus parahippocampalis* (PG) (modifiziert aus Stenger et al., 2022).

Die Karten zeigten, dass das Areal Ph1 in allen zehn Gehirnen überwiegend im medialen Bereich des *Sulcus collateralis* lokalisiert war. Die ventralen Anteile zeigten eine geringere Überlappung als das Zentrum und somit eine größere Variabilität zwischen den Probanden (Abb. 7).

Ph2 befand sich in allen zehn Gehirnen ebenfalls hauptsächlich auf der medialen Seite des *Sulcus collateralis*. Im Vergleich zu den anderen Arealen zeigten die Karten hierbei aber eine geringere Überlappung und somit ein weniger deutliches rotes Zentrum. Insbesondere die Ausdehnung innerhalb des *Sulcus collateralis* zeigte eine größere Variabilität (Abb. 7).

Ph3 war hauptsächlich auf der freien Oberfläche des *Gyrus parahippocampalis* zu finden. Die Karten zeigten hier eine deutliche Überlappung der zehn Gehirne. Die Ausdehnung nach lateral zeigte auf der linken Hemisphäre eine gewisse Variabilität (Abb. 7).

CoS1 war in allen zehn Gehirnen in der Tiefe des *Sulcus collateralis* zu finden und zeigte daher in den Karten an dieser Stelle ein deutliches rotes Zentrum. Die größte Variabilität zeigte sich hier in der kraniokaudalen Ausdehnung (Abb. 7).

<b>Areal</b>	<b>Hemisphäre</b>	<b>x</b>	<b>y</b>	<b>z</b>
<b>Schwerpunktkoordinaten im MNI152-Referenzraum</b>				
Ph1	links	-24	-55	-8
	rechts	26	-52	-11
Ph2	links	-29	-40	-14
	rechts	30	-38	-14
Ph3	links	-18	-52	-9
	rechts	18	-51	-10
CoS1	links	-39	-28	-21
	rechts	36	-30	-21
FG3	links	-33	-47	-15
	rechts	32	-46	-15
FG4	links	-45	-48	-18
	rechts	43	-45	-20

**Tabelle 3: Schwerpunktkoordinaten der vier neuen Areale Ph1, Ph2, Ph3 und CoS1 sowie der benachbarten fusiformen Areale FG3 und FG4 im MNI152-Referenzraum für die linke und rechte Hemisphäre (modifiziert aus Stenger et al., 2022)**

Die Topografie der vier neuen Areale und der benachbarten fusiformen Areale FG3 und FG4 (Lorenz et al., 2017) ist in der MPM zu sehen (Abb. 8). Kaudal bedeckte Ph1 die mediale Seite des *Sulcus collateralis*. Ph3 schloss sich unmittelbar an Ph1 an und war auf der Oberfläche des *Gyrus parahippocampalis* lokalisiert. Weiter rostral grenzte Ph2 an Ph1. Ph2 befand sich ebenfalls auf der medialen Seite des *Sulcus collateralis*. Die laterale Seite des *Sulcus collateralis* wurde von FG3 eingenommen, welches sowohl an Ph1 als auch an Ph2 angrenzte. FG4 grenzte lateral an FG3. CoS1 befand sich kranial von Ph2 und FG3 und bedeckte die laterale Seite des *Sulcus collateralis*.

Die Karten sind über den *Human Brain Atlas* des *Human Brain Projects* der *EBRAINS*-Forschungsinfrastruktur (<https://ebrains.eu/service/human-brain-atlas>) und unter

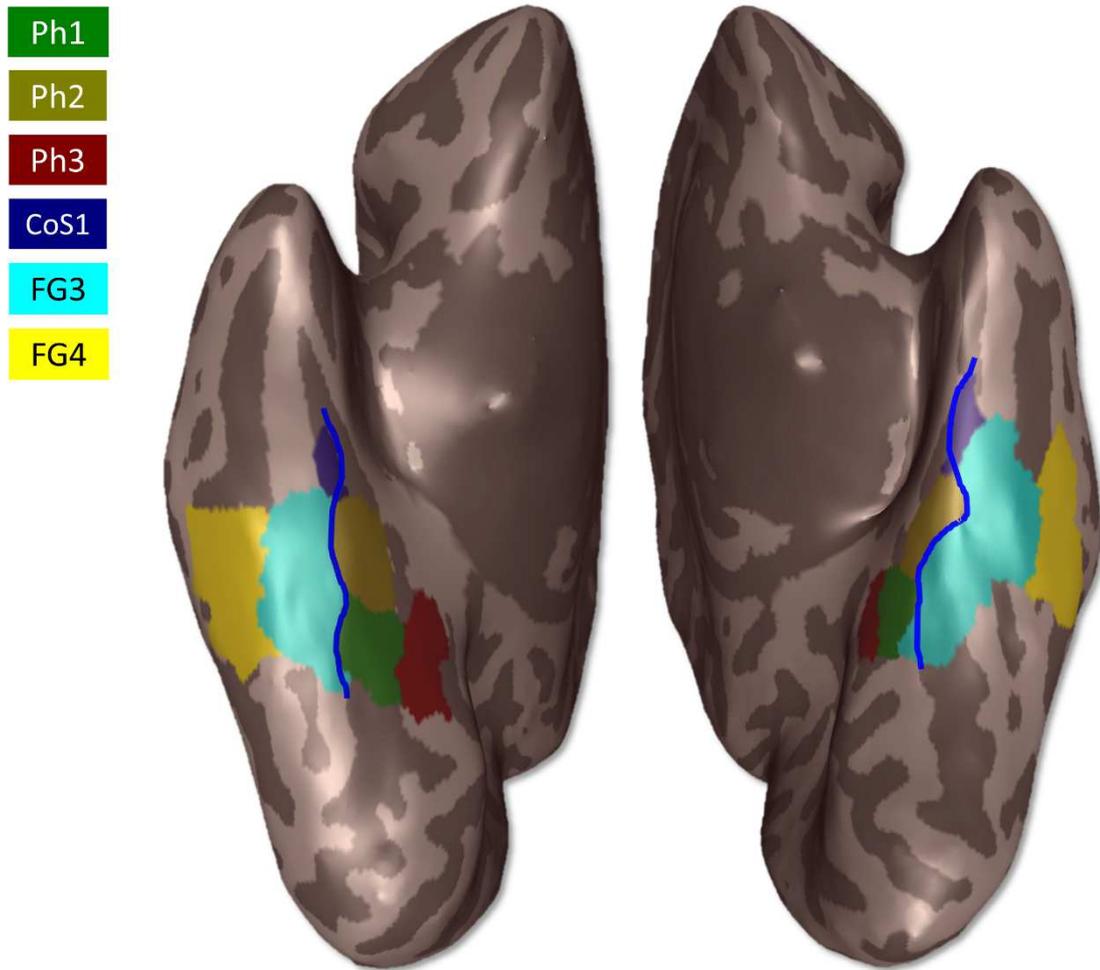
Stenger, S., Bludau, S., Mohlberg, H., Amunts, K. (2022). Probabilistic cytoarchitectonic map of Area CoS1 (CoS) (v7.2) [Data set]. EBRAINS. DOI: 10.25493/AJQN-PTS

Stenger, S., Bludau, S., Mohlberg, H., Amunts, K. (2022). Probabilistic cytoarchitectonic map of Area Ph1 (PhG) (v7.2) [Data set]. EBRAINS. DOI: 10.25493/WWD5-2JX

Stenger, S., Bludau, S., Mohlberg, H., Amunts, K. (2022). Probabilistic cytoarchitectonic map of Area Ph2 (PhG) (v7.2) [Data set]. EBRAINS. DOI: 10.25493/JFQA-6EV

Stenger, S., Bludau, S., Mohlberg, H., Amunts, K. (2022). Probabilistic cytoarchitectonic map of Area Ph3 (PhG) (v7.2) [Data set]. EBRAINS. DOI: 10.25493/TA54-1N8

verfügbar.



**Abb. 8: MPM der Areale Ph1, Ph2, Ph3 und CoS1, registriert auf das *Colin27*-Referenzgehirn, ventrale Ansicht ohne Kleinhirn.** Die benachbarten Areale FG3 und FG4 sind ebenfalls dargestellt (Lorenz et al., 2017). Die blauen Linien markieren den *Sulcus collateralis* (modifiziert aus Stenger et al., 2022).

## 4 Diskussion

Teile der Diskussion sind veröffentlicht in: Stenger, S., Bludau, S., Mohlberg, H., & Amunts, K. (2022). Cytoarchitectonic parcellation and functional characterization of four new areas in the caudal parahippocampal cortex. *Brain Structure & Function*, 227(4), 1439–1455. <https://doi.org/10.1007/s00429-021-02441-2>

Im Rahmen dieser Arbeit wurden vier neue zytoarchitektonische Areale im kaudalen *Gyrus parahippocampalis* und *Sulcus collateralis* identifiziert.

Die Areale Ph1, Ph2, Ph3 und CoS1 unterschieden sich in ihrer Zytoarchitektur. Diese Unterschiede wurden mittels Clusteranalyse in euklidischer Distanz quantifiziert. Die größte Ähnlichkeit und somit den geringsten Abstand in der Clusteranalyse zeigten die Areale Ph2 und CoS1: Beide Areale waren durch eine zellarme Schicht II ohne scharfe Grenze zu der Schicht III charakterisiert. Die Schicht III zeigte ebenfalls eine geringe Zelldichte. Die Schicht IV war jeweils dünn und zellarm. Hinsichtlich der Lokalisation waren beide Areale weiter rostral zu finden als die Areale Ph1 und Ph3. Wie bereits erwähnt, weisen die einzelnen Schichten des Isokortex verschiedene Zelltypen mit unterschiedlichen Funktionen auf und bilden den Eingangs- beziehungsweise Ausgangspunkt für Afferenzen und Efferenzen. Aus der Ähnlichkeit der Zytoarchitekturen der Areale Ph2 und CoS1 lässt sich somit also auch auf eine Ähnlichkeit bezüglich ihrer Funktion schließen.

Ph1 unterschied sich von Ph2 und CoS1 insbesondere durch eine höhere Zelldichte größerer Pyramidenzellen in den Schichten IIIc, V und VI. Dies wurde durch einen größeren Abstand zwischen Ph1 und Ph2/CoS1 in der Clusteranalyse dargestellt. Ph3 wiederum zeigte eine deutliche horizontale Streifung, resultierend aus den zelldichten Schichten II, IV und VI mit den zellarmen Schichten III und V dazwischen. Ph3 zeigte den größten Abstand zu den anderen drei Arealen. Dies lässt vermuten, dass Ph3 eine andere Funktion hat.

Der Vergleich mit Daten aus funktionellen Bildgebungen deutete ebenfalls darauf hin, dass sich die Areale in ihrer Funktion unterscheiden. Diesbezüglich sind die visuell-räumliche Verarbeitung und das assoziative Gedächtnis zu nennen. Die hier identifizierte zytoarchitektonische Untergliederung dieser Region stellt somit ein mikrostrukturelles Korrelat zu ihrer funktionellen Heterogenität dar. Die berechneten dreidimensionalen Wahrscheinlichkeitskarten liefern sowohl stereotaktische Koordinaten als auch Informationen bezüglich der interindividuellen Variabilität.

#### 4.1 Vergleich mit historischen zytoarchitektonischen Karten

Die vier neuen zytoarchitektonischen Areale Ph1, Ph2, Ph3 und CoS1 entsprechen dem kaudalen Anteil des Areals 28 nach Brodmann (1909). BA28 wurde als ein Areal mit hoher Zelldichte beschrieben. Es grenzte medial an den *Sulcus rhinalis*. BA28 wurde nicht weiter unterteilt. In der Arbeit von Brodmann (1909) wurde die Zytoarchitektur innerhalb des *Sulcus collateralis* nicht dargestellt. Im Rahmen der zytoarchitektonischen Analyse dieser Arbeit wurden jedoch vier unterschiedliche Areale innerhalb dieser Region identifiziert. Eines von ihnen, CoS1, befindet sich in der Tiefe des *Sulcus collateralis*.

Bezüglich der Karte von von Economo und Koskinas (1925) entsprechen die vier neuen Areale den Arealen TH und teilweise PH (Abb. 1). Die Lage der medialen Anteile des Areals PH beschrieben von Economo und Koskinas (1925) im posterioren *Sulcus collateralis* und *Gyrus parahippocampalis*. Die Lokalisation von PH entspricht demnach der Lage von Ph1 und Ph3. Außerdem war PH durch eine inhomogene Zytoarchitektur charakterisiert. Diese war insbesondere von den benachbarten Arealen abhängig: PH übernahm individuelle Merkmale der benachbarten Zytoarchitekturen und spiegelte diese in der eigenen Zytoarchitektur wider. Insgesamt zeigte das Areal PH klare und breite Schichten II und IV. Die Schicht IV hatte eine hohe Zelldichte. Die Schicht V bestand aus kleinen Zellen. Die Rinde war scharf vom Mark abgrenzbar (von Economo und Koskinas, 1925).

Von Economo und Koskinas (1925) unterteilten das Areal PH in unterschiedliche Subtypen. Subtyp PHT (temporal) zeichnete sich durch vereinzelt große Zellen in der Schicht IIIc und eine klare Unterscheidung der Schichten V und VI aus. Diese Beschreibung stimmt mit der Zytoarchitektur von Ph1 überein.

Ph3 wiederum scheint dem Subtyp PHO (okzipital) zu entsprechen: PHO wies gelegentlich große Zellen in der Schicht IIIc auf. Die Zellen der Schicht IV waren kleiner als in PHT und die Schichten V und VI waren scharf voneinander abgegrenzt.

CoS1 befand sich, ähnlich wie das Areal TH nach von Economo und Koskinas (1925), in der Tiefe des *Sulcus collateralis*. Ph2 wiederum bedeckte die mediale Seite des *Sulcus collateralis*. TH war durch eine unscharfe Schicht II sowie eine zellarme Schicht III gekennzeichnet. Die Beschreibung stimmt folglich mit der Zytoarchitektur der Areale Ph2 und CoS1 überein. Darüber hinaus zeigte die Schicht V, ähnlich wie bei Ph2, eine höhere Dichte an größeren Pyramidenzellen und auch die Schicht VI stellte sich zell dicht dar. Die Grenze zwischen Rinde und Mark war scharf (von Economo und Koskinas,

1925). TH stimmt somit sowohl in der Lokalisation als auch in der Zytoarchitektur mit den Arealen Ph2 und CoS1 überein.

Darüber hinaus gestaltet sich ein genauere Vergleich der Areale schwierig, denn historische Hirnkarten, wie die von von Economo und Koskinas (1925) oder Brodmann (1909), weisen keine oder nur sehr wenige quantitative Parameter auf, die die jeweiligen Areale charakterisieren. Außerdem sind sie in der untersuchten Region zu einer weniger differenzierten Untergliederung der Hirnrinde gekommen. Schließlich spielen auch interindividuelle Unterschiede eine Rolle, die in den hier berechneten Wahrscheinlichkeitskarten mit einbezogen werden, in den historischen Karten jedoch nicht zur Darstellung kommen. Darüber hinaus liefern die historischen Karten keine stereotaktischen Koordinaten und können somit nicht mit ausreichender Genauigkeit mit den hier berechneten Wahrscheinlichkeitskarten in einem gemeinsamen Referenzraum verglichen werden. Die historischen Karten zeigen die jeweiligen Regionen mit der damals üblichen Genauigkeit, aber aus heutiger Sicht sind es vereinfachte Darstellungen.

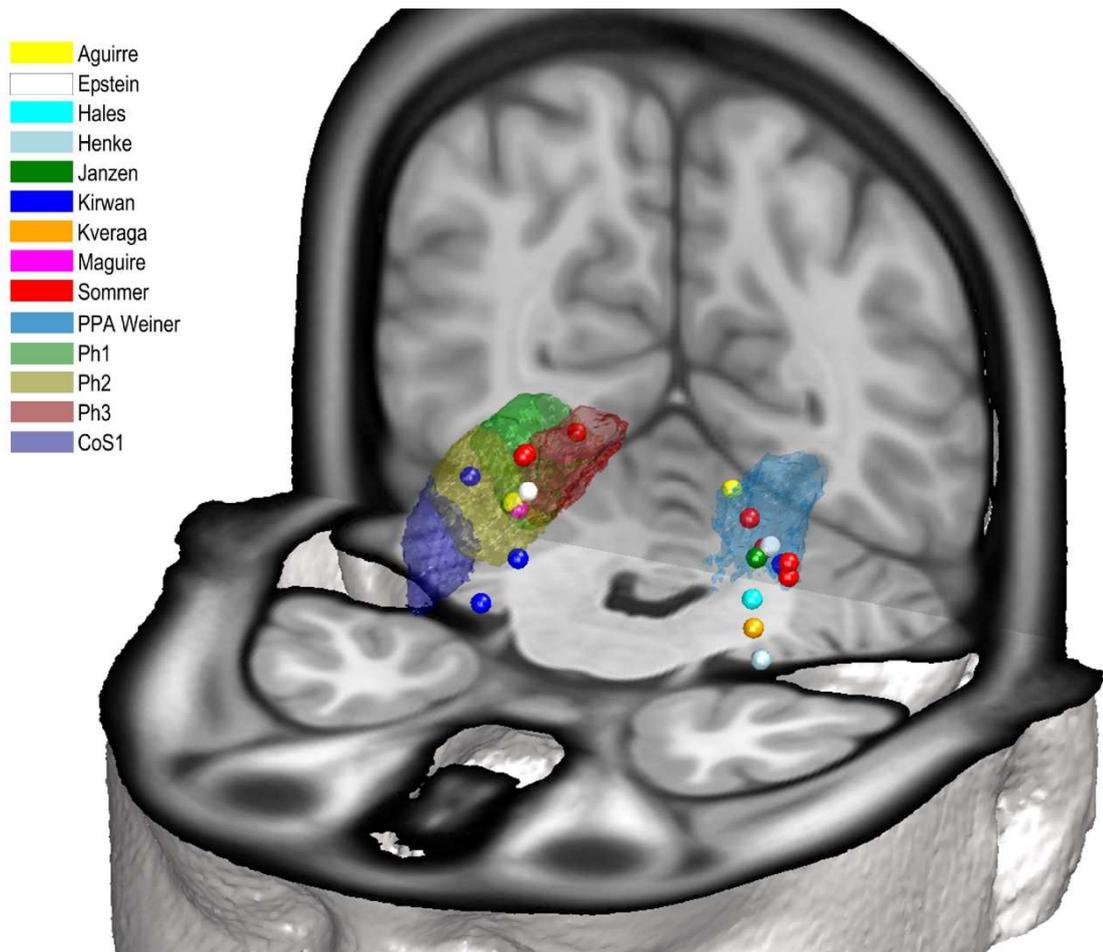
## **4.2 Vergleich mit funktionellen Studien**

Verglichen mit der Unterteilung des PHC in den historischen zytoarchitektonischen Karten von von Economo und Koskinas (1925) und Brodmann (1909), legen die Ergebnisse diverser funktioneller Studien eine sehr viel heterogenere Situation dar.

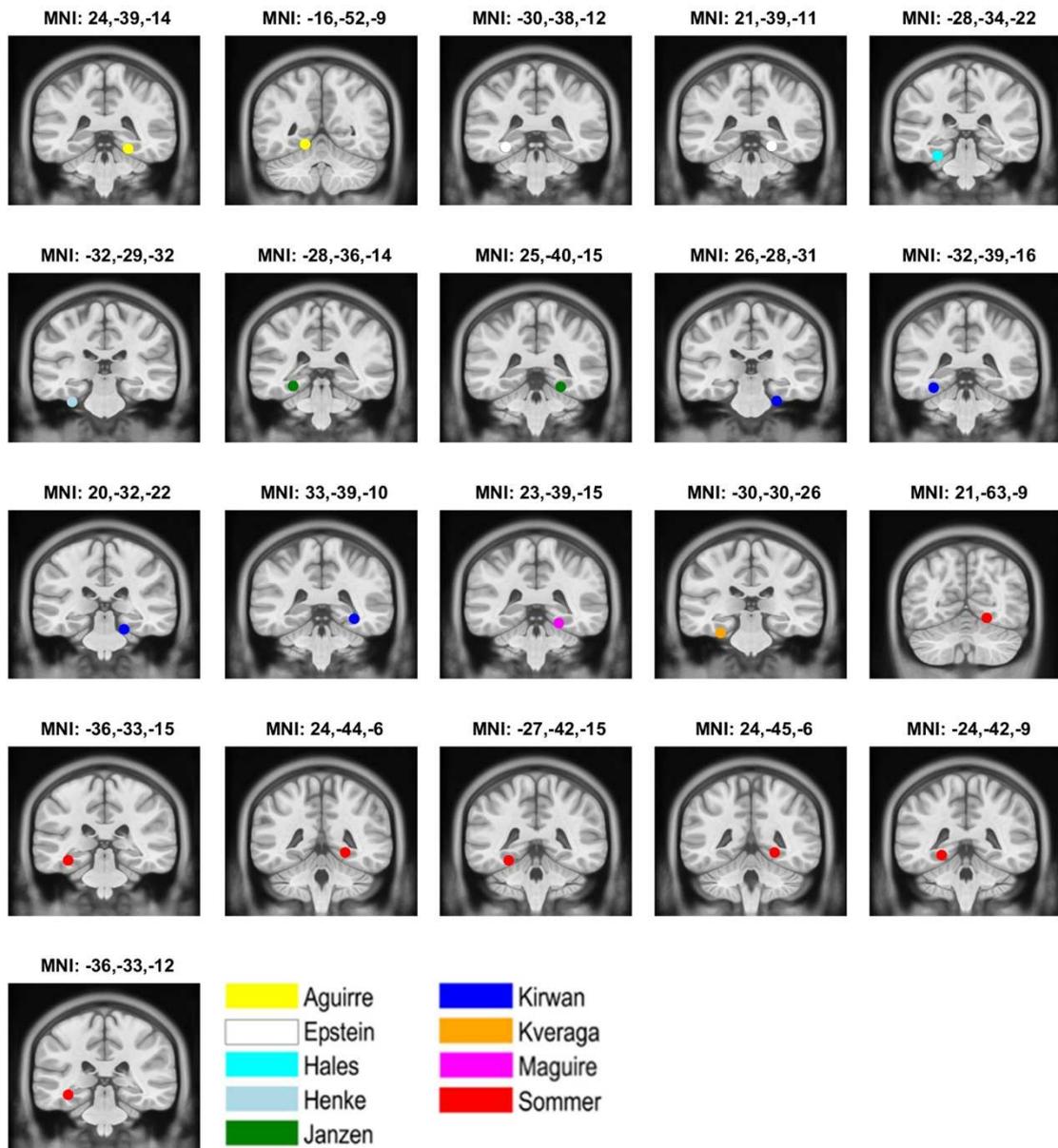
Mehrere Studien beschrieben die Rolle des PHC in der Verarbeitung visuell-räumlicher Informationen. Hierunter finden sich Funktionen wie Kartenlesen, räumliche Orientierung, Navigation oder auch das räumliche Gedächtnis (Epstein und Kanwisher, 1998, Aguirre et al., 1996, Janzen et al., 2007, Maguire et al., 1998, Aguirre und D'Esposito, 1999, Mellet et al., 2000). Die Koordinaten der PPA von Epstein et al. (1999) deckten sich in beiden Hemisphären hauptsächlich mit dem Areal Ph2 (Abb. 9). Die von Aguirre et al. (1996) veröffentlichten Koordinaten für topografisches Lernen waren rechtsseitig im Areal Ph2 und linksseitig im Areal Ph3 gelegen (Abb. 9). Koordinaten erhöhter Hirnaktivität beim Erkennen von Objekten, die zuvor an Entscheidungspunkten in einem Labyrinth platziert wurden, stimmten ebenfalls beidseits hauptsächlich mit dem Areal Ph2 überein (Janzen et al., 2007) (Abb. 9). Maguire et al. (1998) beschrieben in ihrer Arbeit Koordinaten für erhöhte Hirnaktivität bei der Erkundung einer Umgebung mit markanten Objekten und Texturen. Diese Koordinaten waren im Übergangsbereich zwischen den Arealen Ph1, Ph2 und Ph3 der rechten Hemisphäre gelegen (Abb. 9). Darüber hinaus deckten sich die Koordinaten von Sommer et al. (2005) mit der

Lokalisation der neuen Areale. In dieser Studie wurden Hirnaktivitäten untersucht, die durch die Assoziation von Objekten und deren Positionen auf einem Bildschirm hervorgerufen wurden: Wurden die Objekte als Abrufhinweise verwendet, zeigte sich Hirnaktivität rechtshemisphärisch im Übergang zwischen den Arealen Ph1 und Ph3 sowie linkshemisphärisch hauptsächlich im Bereich von CoS1. Aktivität, ausgelöst durch die Positionen als Abrufhinweise, war rechtsseitig ebenfalls im Übergangsbereich zwischen Ph1 und Ph3 lokalisiert. In der linken Hemisphäre war die Aktivität im Areal Ph2 gelegen. Während die Koordinate des gemeinsamen Aktivitätsmusters für beide Abrufhinweise rechtshemisphärisch im Übergangsbereich zwischen Ph1 und Ph3 lokalisiert war, zeigte sie sich linkshemisphärisch im Übergang zwischen Ph1 und Ph2. Außerdem zeigte die Interaktionsanalyse Aktivität im Übergangsbereich zwischen CoS1 und Ph2 der linken Hemisphäre (Abb. 9).

Darüber hinaus ist der PHC mit der Bildung des episodischen Gedächtnisses assoziiert (Davachi et al., 2003, Kirwan und Stark, 2004, Tendolkar et al., 2008, Düzel et al., 2003, Henke et al., 1999, Hales et al., 2009, Yang et al., 2008). Die Assoziation von Wörtern löste linkshemisphärisch Hirnaktivität auf Höhe des Areals CoS1 aus, ohne mit diesem zu überlappen (Henke et al., 1999) (Abb. 9). Kveraga et al. (2011) beschrieben Koordinaten erhöhter Hirnaktivität beim Erkennen von Objekten. Objekte mit starken Kontextassoziationen führten dabei zu Aktivität, die ebenfalls linkshemisphärisch in der Nähe von CoS1 lokalisiert war (Abb. 9). Die Assoziation von Bildpaaren löste Hirnaktivität im Bereich des Areals Ph2 der linken Hemisphäre aus (Hales et al., 2009) (Abb. 9). Kirwan und Stark (2004) beschrieben darüber hinaus Koordinaten erhöhter Hirnaktivität für die Kodierung und das Abrufen von Assoziationen zwischen Namen und Gesichtern. Rechts lagen diese auf der Höhe von CoS1 sowie auf der Höhe des Übergangs zwischen Ph2 und CoS1, ohne jeweils direkt mit diesen zu überlappen. Eine weitere Koordinate war im Bereich des Areals Ph2 lokalisiert. Linksseitig deckte sich die Koordinate ebenfalls mit dem Areal Ph2 (Abb. 9). Die beschriebenen Koordinaten wurden zur Veranschaulichung zusätzlich in einer Serie von Koronarschnitten im *MNI152*-Referenzraum dargestellt (Abb. 10). Die Koordinaten aller aufgeführten Studien sind in Tabelle 4 gelistet.



**Abb. 9: Vergleich von MPM-Oberflächenrekonstruktionen der vier neuen Areale im *MNI152*-Referenzraum mit den Positionen funktioneller Bildgebungsstudien:** Aguirre et al. (1996) (gelb), Epstein et al. (1999) (weiß), Hales et al. (2009) (türkis), Henke et al. (1999) (hellblau), Janzen et al. (2007) (grün), Kirwan und Stark (2004) (blau), Kveraga et al. (2011) (orange), Maguire et al. (1998) (pink) und Sommer et al. (2005) (rot). Die bunten Kugeln stellen die Koordinaten der verschiedenen Hirnaktivitäten dar. Der hellblaue Bereich markiert die wahrscheinlichste Position der PPA, die von Weiner et al. (2018) beschrieben wurde. Ph1 ist in Grün, Ph2 in Gelb, Ph3 in Rot und CoS1 in Blau dargestellt. Die Koordinaten der genannten Studien sind in ihrem ursprünglich beschriebenen Referenzraum in Tabelle 4 aufgeführt (modifiziert aus Stenger et al., 2022).



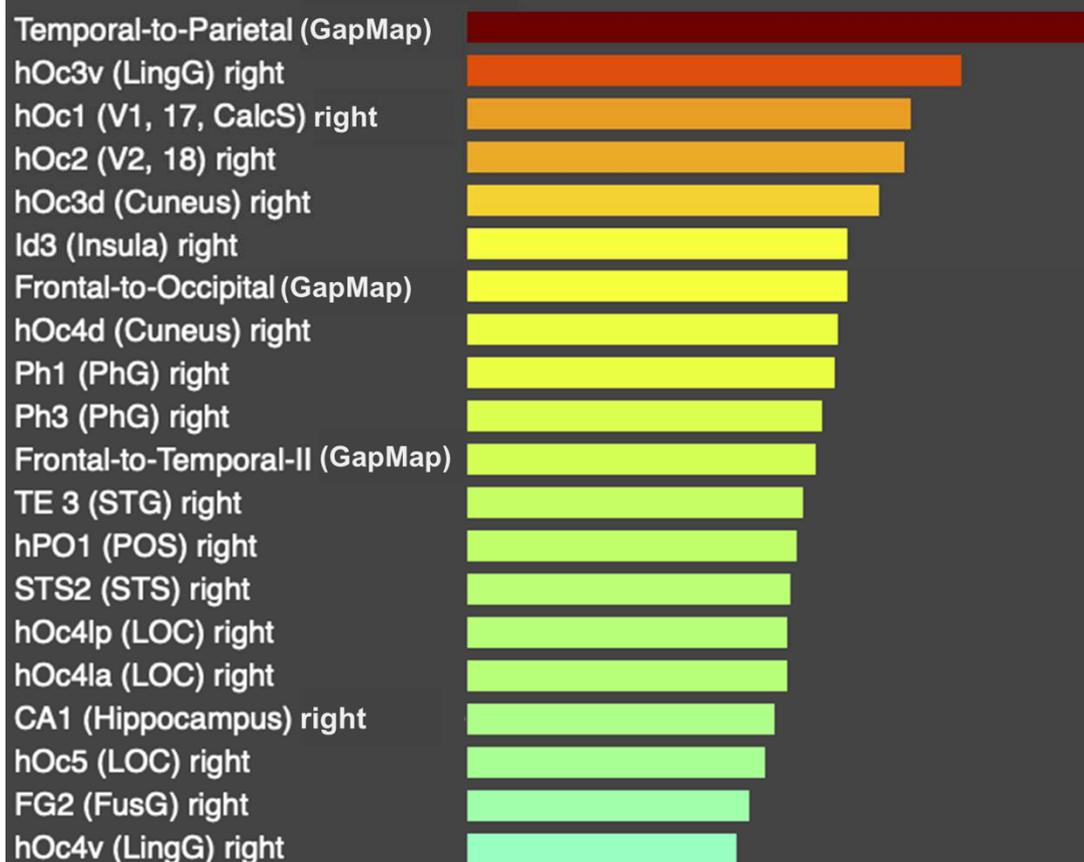
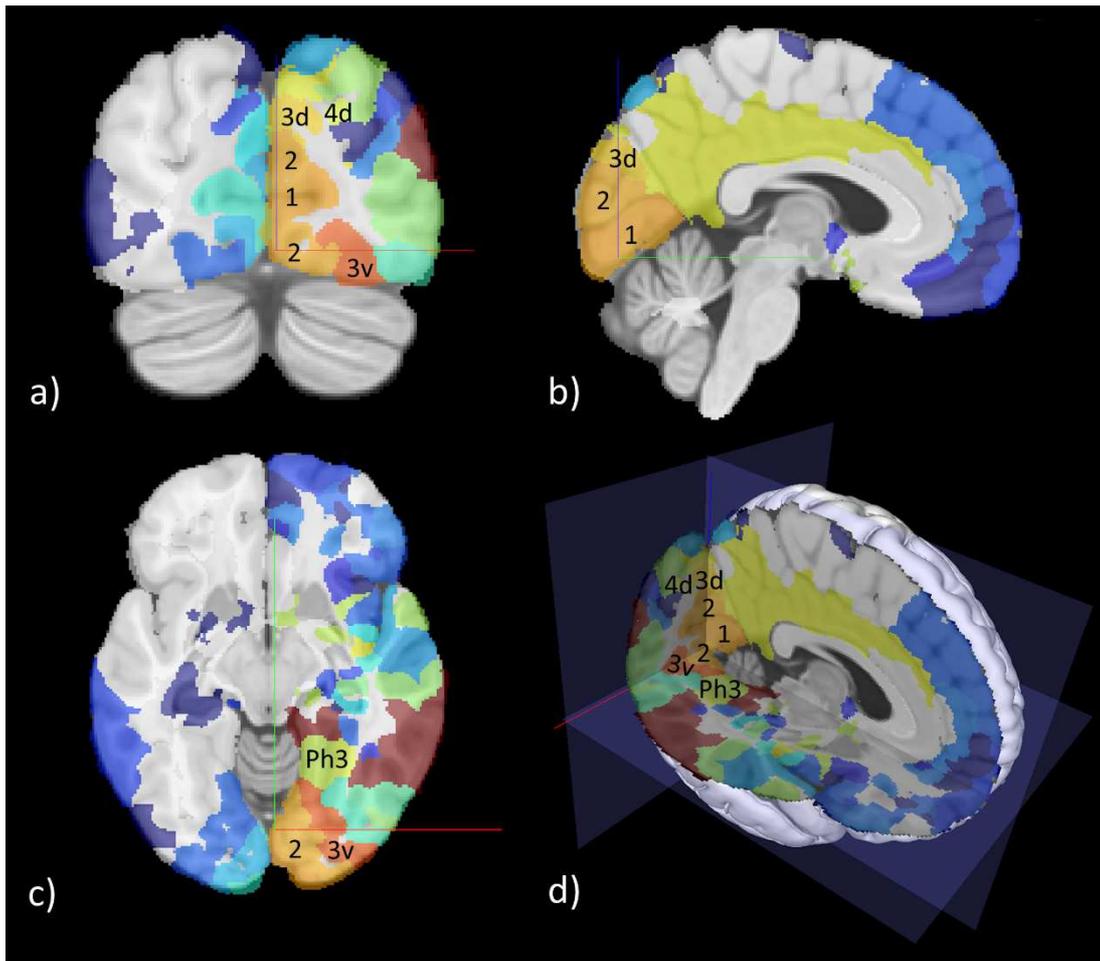
**Abb. 10: Koordinaten funktioneller Bildgebungsstudien, umgerechnet in MNI-Koordinaten und als farbige Punkte in einer Folge von Koronarschnitten im *MNI152*-Referenzraum dargestellt:** Aguirre et al. (1996) (gelb), Epstein et al. (1999) (weiß), Hales et al. (2009) (türkis), Henke et al. (1999) (hellblau), Janzen et al. (2007) (grün), Kirwan und Stark (2004) (blau), Kveraga et al. (2011) (orange), Maguire et al. (1998) (pink) und Sommer et al. (2005) (rot). Die entsprechenden nativen MNI-Koordinaten sind über dem jeweiligen Bild angegeben. Die Koordinaten der genannten Studien sind in ihrem ursprünglich beschriebenen Referenzraum in Tabelle 4 aufgeführt (modifiziert aus Stenger et al., 2022).

<b>Autor</b>	<b>Stimulus</b>	<b>x</b>	<b>y</b>	<b>z</b>	<b>Referenzraum</b>
Aguirre	Topografisches Lernen	23	-40	-7	Talairach
Aguirre	Topografisches Lernen	-15	-52	-3	Talairach
Epstein	Bilder, die Orte und Szenen zeigen	-28	-39	-6	Talairach
Epstein	Bilder, die Orte und Szenen zeigen	20	-39	-5	Talairach
Hales	Assoziationen von Bildern	-26,3	-35,3	-14,8	Talairach
Henke	Assoziationen von Wörtern	-30	-30	-24	Talairach
Janzen	Navigationsrelevante Objekte	-26	-37	-8	Talairach
Janzen	Navigationsrelevante Objekte	24	-41	-8	Talairach
Kirwan	Gesicht/Name-Paare	25	-29	-22	approximations of Talairach space
Kirwan	Gesicht/Name-Paare	-30	-40	-9	approximations of Talairach space
Kirwan	Gesicht/Name-Paare	19	-33	-14	approximations of Talairach space
Kirwan	Gesicht/Name-Paare	32	-39	-4	approximations of Talairach space
Kveraga	Objekte mit starken Kontextassoziationen	-30	-30	-26	average MNI space
Maguire	Umgebung mit markanten Objekten und Texturen	22	-40	-8	Talairach
Sommer	Objekt/Position-Assoziationen (Objekt als Abrufhinweis)	21	-63	-9	standard anatomical space (MNI)
Sommer	Objekt/Position-Assoziationen (Objekt als Abrufhinweis)	-36	-33	-15	standard anatomical space (MNI)
Sommer	Objekt/Position-Assoziationen (Position als Abrufhinweis)	24	-44	-6	standard anatomical space (MNI)
Sommer	Objekt/Position-Assoziationen (Position als Abrufhinweis)	-27	-42	-15	standard anatomical space (MNI)
Sommer	Objekt/Position-Assoziationen (gemeinsames Aktivitätsmuster für beide Hinweistypen)	24	-45	-6	standard anatomical space (MNI)
Sommer	Objekt/Position-Assoziationen (gemeinsames Aktivitätsmuster für beide Hinweistypen)	-24	-42	-9	standard anatomical space (MNI)
Sommer	Objekt/Position-Assoziationen (Interaktionsanalyse)	-36	-33	-12	standard anatomical space (MNI)

**Tabelle 4: Koordinaten funktioneller Studien, die mit der Lokalisierung der vier neuen Areale Ph1, Ph2, Ph3 und CoS1 verglichen wurden.** Die Koordinaten sind in ihrem ursprünglich beschriebenen Referenzraum aufgeführt (Aguirre et al., 1996, Epstein et al., 1999, Hales et al., 2009, Henke et al., 1999, Janzen et al., 2007, Kirwan und Stark, 2004, Kveraga et al., 2011, Maguire et al., 1998, Sommer et al., 2005) (modifiziert aus Stenger et al., 2022).

Ferner ergab der Vergleich der vier neuen Areale mit einer Karte der frühen visuellen und kategorie-selektiven Regionen im ventralen und lateralen okzipitotemporalen Kortex des Menschen (Rosenke et al., 2021) eine Übereinstimmung des Areals *mFus-faces*, das der *fusiform-face area 2* (FFA-2) entsprach, mit dem Areal CoS1. Darüber hinaus gab es eine Überlappung zwischen dem Areal *CoS-places*, das der PPA entsprach, und den Arealen Ph1, Ph2 und Ph3.

Die Daten der funktionellen Studien beschreiben folglich eine funktionelle Untergliederung des PHC: Während Aktivität im anterioren Teil des PHC durch nicht-räumliche Assoziationen hervorgerufen wird, aktivieren visuell-räumliche Stimuli insbesondere den posterioren Teil des PHC (Aminoff et al., 2007, Bar und Aminoff, 2003, Baumann und Mattingley, 2016). Die Ergebnisse der hier vorgelegten Arbeit liefern darüber hinaus weitere Belege für eine Unterteilung des PHC in einen anterioren und einen posterioren Teil: Die Clusteranalyse zeigte einen geringen Abstand zwischen den beiden rostral gelegenen Arealen CoS1 und Ph2. Diese zwei Areale zeigten jeweils einen größeren Abstand zu den kaudal gelegenen Arealen Ph1 und Ph3. Im Vergleich mit den Daten der funktionellen Studien zeigte sich Aktivität, die durch Assoziationen hervorgerufen wurde, im Bereich der rostralen Areale. Visuell-räumliche Reize hingegen lösten Aktivität in den kaudalen Arealen aus. Passend dazu zeigte Ph3 in den Daten der 1000 Gehirn-Studie von Caspers und Schreiber (2021) starke Verbindungen insbesondere zu visuell assoziierten Arealen (Abb. 11). Darüber hinaus veröffentlichten Weiner et al. (2018) Daten über die wahrscheinlichste Lage der PPA, die sich zum Teil mit den Areale Ph1, Ph2 und Ph3 deckte (Abb. 9). Insgesamt ergibt sich hieraus die Hypothese, dass die PPA ebenfalls weiter unterteilt werden kann. Unterstützt wird diese Hypothese von Baldassano et al. (2013), die eine Unterteilung der Verbindungen der PPA in anterior und posterior beschrieben: Während der posteriore Teil stärkere Verbindungen zu visuell assoziierten Regionen aufwies, war der anteriore Teil stärker mit dem parietalen und retrosplenialen Kortex verbunden.



**Abb. 11: Darstellung der 20 Areale mit den stärksten Verbindungen zu Areal Ph3 der rechten Hemisphäre.** Die Areale wurden im *Julich-Brain Atlas* in a) koronarer, b) sagittaler und c) axialer Schnittebene sowie d) dreidimensional dargestellt (Version 2.9). Die Areale Ph3, hOc3v (3v), hOc1 (1), hOc2 (2), hOc3d (3d) und hOc4d (4d) sind beschriftet. Die Balkenlänge stellt die Konnektivitätsstärke dar: je länger ein Balken, desto stärker die Konnektivität. Hervorzuheben ist hierbei, dass Ph3 insbesondere zu visuell assoziierten Arealen derselben Hemisphäre, wie hOc3v, hOc1, hOc2, hOc3d und hOc4d, starke Verbindungen aufweist. Darüber hinaus bestehen Konnektivitäten unter anderem zu Ph1 und zu sich selbst. Die entsprechende Datenversion der „1000BRAINS-Studie, Konnektivitätsdaten“ ist hier zu finden: Caspers, S., Schreiber, J. (2021). 1000BRAINS study, connectivity data (v1.1) [Data set]. EBRAINS. <https://doi.org/10.25493/6640-3XH>. *GapMaps* bezeichnen Hirnareale, die im *Julich-Brain Atlas* noch nicht kartiert wurden. LinG= *Gyrus lingualis*, CalcS= *Sulcus calcarinus*, PhG= *Gyrus parahippocampalis*, STG= *Gyrus temporalis superior*, POS= *Sulcus parietooccipitalis*, STS= *Sulcus temporalis superior*, LOC= lateraler okzipitaler Kortex, FusG= *Gyrus fusiformis*

Einige stereotaktische Koordinaten der funktionellen Studien stimmten nicht genau mit der Lage der Areale Ph1, Ph2, Ph3 und CoS1 überein, obwohl es funktionell eine Überschneidung gab. Dies kann verschiedene Gründe haben: So kann zum Beispiel die Filterung der Daten funktioneller Bildgebungen mit einem Radius von 5mm und mehr zu einer solchen Abweichung führen. Außerdem wurden unterschiedliche Referenzräume verwendet. Hierbei wurden Begriffe wie „MNI-Raum“ nicht immer klar definiert. Die Position stereotaktischer Koordinaten variiert jedoch in Abhängigkeit von der Lage der Linie zwischen vorderer und hinterer Kommissur und dem dadurch definierten Referenzraum. Dies macht die Beurteilung der Korrelation zwischen zytoarchitektonischen Arealen und funktionellen Bildgebungsdaten allein durch den Vergleich ihrer stereotaktischen Koordinaten schwierig. Anatomische Präzision lässt sich beispielsweise dadurch erreichen, dass dieselben Arbeitsabläufe verwendet werden, um sowohl anatomische als auch funktionelle Daten im selben Referenzraum auszurichten, und/oder durch oberflächenbasierte Ausrichtungen, die die Variabilität zwischen den Probanden zu verringern scheinen.

### 4.3 Klinische Anwendung

Die hier erstellten Hirnkarten sind Teil des *Julich-Brain* Atlases und ermöglichen den Vergleich anatomischer Mikrostrukturen mit Koordinaten funktioneller Studien, Konnektivitäten, Netzwerken, genetischen Expressionsmustern und anderen Daten, die in verschiedenen Studien generiert wurden, in einem gemeinsamen stereotaktischen Referenzraum. Grodzinsky et al. (2021) zum Beispiel verwendeten den zytoarchitektonischen Hirnatlas in ihrem *Review* über Komponenten der menschlichen Satzverarbeitung. Der Atlas diente hierbei als anatomische Referenz zur Lokalisierung der Aktivierungskordinaten der untersuchten Studien. Hömke et al. (2009) wiederum nutzten den Hirnatlas als anatomische Grundlage zur Läsionsanalyse bei Patienten mit taktiler Agnosie und zeigten Unterschiede in der klinischen Symptomatik in Abhängigkeit von der Lage der Läsion in Bezug auf zytoarchitektonische Areale.

Perspektivisch können die Karten beispielsweise im Rahmen der Tiefenhirnstimulation und der Behandlung neuroonkologischer Patienten klinisch zum Einsatz kommen:

Die Tiefenhirnstimulation gilt als mögliche Therapieoption bei Versagen konservativer Therapien unterschiedlicher neurologischer Erkrankungen, beispielsweise bei idiopathischem M. Parkinson, Dystonie und Tremor (Schirmer et al., 2021). Bradykinese, Rigor, Tremor und posturale Instabilität sind Kardinalsymptome des idiopathischen M. Parkinson (Jankovic, 2008). Zu Beginn lassen sich diese Symptome oft gut medikamentös behandeln. Im weiteren Verlauf kommt es jedoch häufig zu Wirkungsschwankungen, einem Nachlassen der Wirkung oder es treten Nebenwirkungen auf (Jankovic und Tan, 2020). Eine alternative Therapieoption bietet die Tiefenhirnstimulation (Jankovic und Tan, 2020, Schirmer et al., 2021). Hierbei werden Stimulationselektroden in den motorischen Anteil des *Nucleus subthalamicus* oder den *Globus pallidus internus* implantiert, die frequenz- und amplitudenabhängig zur Inhibition dieser Strukturen führen (Schirmer et al., 2021). Diese Manipulation an der Basalganglienschleife führt schlussendlich zu einer geringeren Inhibition des Thalamus und des Kortex. Das Resultat ist eine Verbesserung der Bradykinese und der Rigidität (Schirmer et al., 2021). Ein weiteres Krankheitsbild, bei dem die Tiefenhirnstimulation bei Versagen konservativer Therapien zum Einsatz kommt, ist die Dystonie. Sie zeichnet sich durch intermittierend auftretende oder dauerhaft bestehende Muskelkontraktionen aus, die zu abnormalen Bewegungen und Körperhaltungen führen (Albanese et al., 2013). Auch hier kann eine Stimulation des *Globus pallidus internus* als Therapiemöglichkeit in Erwägung gezogen werden (Schirmer et al., 2021). Außerdem wird die Tiefenhirnstimulation zur Behandlung therapierefraktärer Tremorerkrankungen

eingesetzt. Zu nennen sind in diesem Kontext insbesondere der essentielle Tremor sowie der Tremor bei Patienten mit M. Parkinson. Hierbei wird der *Nucleus ventralis intermedius* des Thalamus stimuliert (Schirmer et al., 2021).

Für die Planung der Tiefenhirnstimulation muss zunächst präoperativ ein dreidimensionaler MRT-Datensatz des Patienten generiert werden, anhand dessen die Berechnung der chirurgischen Zielpunkte und des Zugangswegs erfolgen kann (Schirmer et al., 2021). Die Bestimmung des Ziels erfolgt in dieser Phase hauptsächlich anhand stereotaktischer Koordinaten. Frühere anatomische Studien von Schaltenbrand und Wahren (1977) lieferten einen bis heute verwendeten stereotaktischen Atlas. Die Koordinaten sind in Bezug auf die Linie zwischen *Commissura anterior* und *Commissura posterior*, auch AC-PC-Linie genannt, sowie dem Mittelpunkt auf dieser Verbindungslinie (midkommissuraler Punkt) angegeben (Schirmer et al., 2021, Schaltenbrand und Wahren, 1977). Zu Beginn der Operation wird ein stereotaktischer Rahmen am Kopf des Patienten angebracht und eine weitere Computertomografie (CT)- oder MRT-Bildgebung durchgeführt, die anschließend mit dem präoperativen MRT fusioniert wird. Diese Bildgebung stellt den Rahmen in Bezug auf die Hirnstrukturen des Patienten dar. Mit einer Planungssoftware können nun die stereotaktischen Koordinaten der Zielstruktur in Bezug auf den Rahmen berechnet und auf das Stereotaxiesystem übertragen werden (Schirmer et al., 2021).

Der *Julich-Brain Atlas* kann als anatomische Referenz für die Planung der Tiefenhirnstimulation verwendet werden. Im Gegensatz zu dem bisher verwendeten Atlas von Schaltenbrand und Wahren (1977) bietet der *Julich-Brain Atlas* eine mikrostrukturelle Parzellierung der subkortikalen Strukturen und liefert zusätzlich stereotaktische Koordinaten für diese Areale. Gegenstand zukünftiger Untersuchungen könnte ferner die Fragestellung sein, ob sich das klinische *Outcome* der Patienten in Abhängigkeit von der Elektrodenpositionierung in unterschiedlichen zytoarchitektonischen Arealen unterscheidet. Somit könnte der *Julich-Brain Atlas* zur Linderung der Symptome und der Verbesserung der Lebensqualität der Patienten beitragen.

Ferner kann der *Julich-Brain Atlas* bei der Behandlung neuroonkologischer Patienten eingesetzt werden: Insbesondere bei der Resektion primärer Hirntumore, den Gliomen, spielt das intraoperative Monitoring eine wichtige Rolle (Pendharkar et al., 2020, De Witt Hamer et al., 2012). Hierbei wird eine möglichst aggressive Resektion des Tumors angestrebt, ohne dabei neue neurologische Defizite zu verursachen. Wichtige Grundlage hierfür ist ein differenziertes Wissen über anatomische Areale und deren

Funktionen. Die hier generierten Hirnkarten bieten die Möglichkeit eines Vergleichs der Anatomie mit funktionellen und Konnektivitätsdaten im selben Referenzraum und können so zum besseren Verständnis der anatomischen und funktionellen Strukturen sowie funktioneller Netzwerke beitragen. Dies ermöglicht eine individuelle Beratung der Patienten: Diese können bereits präoperativ auf neurologische Defizite, die aufgrund der Tumorlokalisierung zu erwarten sind, untersucht werden und entsprechende individuelle Therapie- und Trainingsmöglichkeiten angeboten werden. Darüber hinaus ermöglicht das Wissen um die genaue Lokalisation des Tumors hinsichtlich betroffener sowie unmittelbar benachbarter anatomischer und funktioneller Strukturen ein sehr präzises intraoperatives Monitoring. Außerdem könnten die Hirnkarten intraoperativ zur Navigation eingesetzt werden. Als Grundlage der Neuronavigation werden präoperativ angefertigte, dreidimensionale Bilddatensätze der Patienten verwendet. Diese werden dann auf die Anatomie des Patienten registriert. Das Navigationssystem besteht aus einem computergestützten Bildverarbeitungsmodul, einer Sonde und einem Referenzrahmen, der an der Kopfklemme befestigt ist. Die Position der Sonde in Bezug auf den Referenzrahmen wird optisch oder elektromagnetisch erfasst und zusammen mit der präoperativen Bildgebung in Echtzeit auf einem Bildschirm dargestellt (Schipmann-Miletić und Stummer, 2020, Orringer et al., 2012, Schulz et al., 2012). Funktionelle Daten, wie die funktionelle MRT oder die Diffusions-Tensor-Bildgebung, können in das Neuronavigationssystem integriert werden, um wichtige Faserbahnen und eloquente Areale intraoperativ zu visualisieren (Schipmann-Miletić und Stummer, 2020, Orringer et al., 2012, Schulz et al., 2012). Die Integration der Daten des *Julich-Brain* Atlases in das Navigationssystem könnte ergänzend zur Veranschaulichung der anatomischen und funktionellen Verhältnisse verwendet werden und somit dazu beitragen, das postoperative Auftreten neuer neurologischer Defizite zu vermeiden. Zusammengefasst können die Karten zum Erhalt und darüber hinaus zur Verbesserung der Lebensqualität der Patienten eingesetzt werden.

#### 4.4 Schlussfolgerungen

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass in der vorliegenden Arbeit vier neue zytoarchitektonische Areale im *Gyrus parahippocampalis* und im *Sulcus collateralis* identifiziert wurden, deren zytoarchitektonische Unterschiede mit einem beobachterunabhängigen Verfahren und einer Clusteranalyse quantifiziert wurden.

Es wurden Wahrscheinlichkeitskarten in zwei stereotaktischen Referenzräumen berechnet, die zum einen stereotaktische Koordinaten und zum anderen Informationen über die interindividuelle Variabilität liefern.

Die Funktionsanalyse zeigte eine Unterteilung der Areale in anterior und posterior: Während CoS1 und die anterioren Anteile des Areale Ph2 in die Verarbeitung nicht-räumlicher Assoziationen involviert sind, sind die posterioren Anteile des Areals Ph2 sowie die Areale Ph1 und Ph3 mit der visuell-räumlichen Informationsverarbeitung assoziiert.

Die Karten liefern einen Beitrag zum besseren Verständnis dieser funktionell so wichtigen Region. Sie können als anatomische Referenz verwendet werden, um Daten anderer Modalitäten, wie funktionelle *Neuroimaging*- und Konnektivitätsstudien, mit dieser Region in Beziehung zu setzen. Darüber hinaus können sie dazu dienen, unsere Konzepte zur visuell-räumlichen Verarbeitung und zum episodischen Gedächtnis weiter zu verfeinern. In der klinischen Anwendung können die Karten dazu beitragen, die Lebensqualität der Patienten zu erhalten und zu verbessern.

## 5 Referenzen

- AGUIRRE, G. K. & D'ESPOSITO, M. 1999. Topographical disorientation: a synthesis and taxonomy. *Brain*, 122 ( Pt 9), 1613-28.
- AGUIRRE, G. K., DETRE, J. A., ALSOP, D. C. & D'ESPOSITO, M. 1996. The parahippocampus subserves topographical learning in man. *Cereb Cortex*, 6, 823-9.
- ALBANESE, A., BHATIA, K., BRESSMAN, S. B., DELONG, M. R., FAHN, S., FUNG, V. S., HALLETT, M., JANKOVIC, J., JINNAH, H. A., KLEIN, C., LANG, A. E., MINK, J. W. & TELLER, J. K. 2013. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. *Mov Disord*, 28, 863-73.
- AMINOFF, E., GRONAU, N. & BAR, M. 2007. The parahippocampal cortex mediates spatial and nonspatial associations. *Cereb Cortex*, 17, 1493-503.
- AMINOFF, E. M., KVERAGA, K. & BAR, M. 2013. The role of the parahippocampal cortex in cognition. *Trends Cogn Sci*, 17, 379-90.
- AMUNTS, K., ARMSTRONG, E., MALIKOVIC, A., HÖMKE, L., MOHLBERG, H., SCHLEICHER, A. & ZILLES, K. 2007. Gender-specific left-right asymmetries in human visual cortex. *J Neurosci*, 27, 1356-64.
- AMUNTS, K., LEPAGE, C., BORGEAT, L., MOHLBERG, H., DICKSCHEID, T., ROUSSEAU, M., BLUDAU, S., BAZIN, P. L., LEWIS, L. B., OROS-PEUSQUENS, A. M., SHAH, N. J., LIPPERT, T., ZILLES, K. & EVANS, A. C. 2013. BigBrain: an ultrahigh-resolution 3D human brain model. *Science*, 340, 1472-5.
- AMUNTS, K., MALIKOVIC, A., MOHLBERG, H., SCHORMANN, T. & ZILLES, K. 2000. Brodmann's areas 17 and 18 brought into stereotaxic space-where and how variable? *Neuroimage*, 11, 66-84.
- AMUNTS, K., MOHLBERG, H., BLUDAU, S. & ZILLES, K. 2020. Julich-Brain: A 3D probabilistic atlas of the human brain's cytoarchitecture. *Science*, 369, 988-992.
- AMUNTS, K., SCHLEICHER, A., BÜRCEL, U., MOHLBERG, H., UYLINGS, H. B. & ZILLES, K. 1999. Broca's region revisited: cytoarchitecture and intersubject variability. *J Comp Neurol*, 412, 319-41.
- ARNOTT, S. R., CANT, J. S., DUTTON, G. N. & GOODALE, M. A. 2008. Crinkling and crumpling: an auditory fMRI study of material properties. *Neuroimage*, 43, 368-78.
- BALDASSANO, C., BECK, D. M. & FEI-FEI, L. 2013. Differential connectivity within the Parahippocampal Place Area. *Neuroimage*, 75, 228-237.
- BAR, M. & AMINOFF, E. 2003. Cortical analysis of visual context. *Neuron*, 38, 347-58.
- BAUMANN, O. & MATTINGLEY, J. B. 2016. Functional Organization of the Parahippocampal Cortex: Dissociable Roles for Context Representations and the Perception of Visual Scenes. *J Neurosci*, 36, 2536-42.
- BAUMANN, O. & MATTINGLEY, J. B. 2021. Extrahippocampal contributions to spatial navigation in humans: A review of the neuroimaging evidence. *Hippocampus*.
- BAUMHOER, D., STEINBRÜCK, I. & GÖTZ, W. 2003. *Kurzlehrbuch Histologie*, München, Jena, Urban & Fischer Verlag/Elsevier.
- BLUDAU, S., EICKHOFF, S. B., MOHLBERG, H., CASPERS, S., LAIRD, A. R., FOX, P. T., SCHLEICHER, A., ZILLES, K. & AMUNTS, K. 2014. Cytoarchitecture, probability maps and functions of the human frontal pole. *Neuroimage*, 93 Pt 2, 260-75.
- BOHBOT, V. D., ALLEN, J. J., DAGHER, A., DUMOULIN, S. O., EVANS, A. C., PETRIDES, M., KALINA, M., STEPANKOVA, K. & NADEL, L. 2015. Role of the parahippocampal cortex in memory for the configuration but not the identity of objects: converging evidence from patients with selective thermal lesions and fMRI. *Front Hum Neurosci*, 9, 431.
- BRODMANN, K. 1909. *Vergleichende Lokalisationslehre der Großhirnrinde*, Leipzig, Barth.

- CASPERS, J., ZILLES, K., EICKHOFF, S. B., SCHLEICHER, A., MOHLBERG, H. & AMUNTS, K. 2013. Cytoarchitectonical analysis and probabilistic mapping of two extrastriate areas of the human posterior fusiform gyrus. *Brain Struct Funct*, 218, 511-26.
- CASPERS, S., EICKHOFF, S. B., RICK, T., VON KAPRI, A., KUHNEN, T., HUANG, R., SHAH, N. J. & ZILLES, K. 2011. Probabilistic fibre tract analysis of cytoarchitectonically defined human inferior parietal lobule areas reveals similarities to macaques. *Neuroimage*, 58, 362-80.
- CASPERS, S. & SCHREIBER, J. 2021. 1000BRAINS study, connectivity data (v1.1). EBRAINS.
- CERF-DUCASTEL, B. & MURPHY, C. 2009. Age-related differences in the neural substrates of cross-modal olfactory recognition memory: an fMRI investigation. *Brain Res*, 1285, 88-98.
- DAVACHI, L., MITCHELL, J. P. & WAGNER, A. D. 2003. Multiple routes to memory: distinct medial temporal lobe processes build item and source memories. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100, 2157-62.
- DE WITT HAMER, P. C., ROBLES, S. G., ZWINDERMAN, A. H., DUFFAU, H. & BERGER, M. S. 2012. Impact of intraoperative stimulation brain mapping on glioma surgery outcome: a meta-analysis. *J Clin Oncol*, 30, 2559-65.
- DIANA, R. A., YONELINAS, A. P. & RANGANATH, C. 2007. Imaging recollection and familiarity in the medial temporal lobe: a three-component model. *Trends Cogn Sci*, 11, 379-86.
- DUVERNOY, H. M., BOURGOUIN, P., CABANIS, E. A. & VANNSON, J. L. 1991. *The Human Brain: Surface, Three-Dimensional Sectional Anatomy and MRI*, Springer Vienna.
- DÜZEL, E., HABIB, R., ROTTE, M., GUDERIAN, S., TULVING, E. & HEINZE, H. J. 2003. Human hippocampal and parahippocampal activity during visual associative recognition memory for spatial and nonspatial stimulus configurations. *J Neurosci*, 23, 9439-44.
- EICHENBAUM, H., YONELINAS, A. P. & RANGANATH, C. 2007. The medial temporal lobe and recognition memory. *Annu Rev Neurosci*, 30, 123-52.
- EICKHOFF, S. B., AMUNTS, K., MOHLBERG, H. & ZILLES, K. 2006. The human parietal operculum. II. Stereotaxic maps and correlation with functional imaging results. *Cereb Cortex*, 16, 268-79.
- EICKHOFF, S. B., STEPHAN, K. E., MOHLBERG, H., GREFKES, C., FINK, G. R., AMUNTS, K. & ZILLES, K. 2005. A new SPM toolbox for combining probabilistic cytoarchitectonic maps and functional imaging data. *Neuroimage*, 25, 1325-35.
- ENGELIEN, A., TÜSCHER, O., HERMANS, W., ISENBERG, N., EIDELBERG, D., FRITH, C., STERN, E. & SILBERSWEIG, D. 2006. Functional neuroanatomy of non-verbal semantic sound processing in humans. *J Neural Transm (Vienna)*, 113, 599-608.
- EPSTEIN, R., HARRIS, A., STANLEY, D. & KANWISHER, N. 1999. The parahippocampal place area: recognition, navigation, or encoding? *Neuron*, 23, 115-25.
- EPSTEIN, R. & KANWISHER, N. 1998. A cortical representation of the local visual environment. *Nature*, 392, 598-601.
- EVANS, A. C., JANKE, A. L., COLLINS, D. L. & BAILLET, S. 2012. Brain templates and atlases. *Neuroimage*, 62, 911-22.
- FISCHL, B. & DALE, A. M. 2000. Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 97, 11050-5.
- GOSSELIN, N., SAMSON, S., ADOLPHS, R., NOULHIANE, M., ROY, M., HASBOUN, D., BAULAC, M. & PERETZ, I. 2006. Emotional responses to unpleasant music correlates with damage to the parahippocampal cortex. *Brain*, 129, 2585-92.
- GRODZINSKY, Y., PIEPERHOFF, P. & THOMPSON, C. 2021. Stable brain loci for the processing of complex syntax: A review of the current neuroimaging evidence. *Cortex*, 142, 252-271.
- HALES, J. B., ISRAEL, S. L., SWANN, N. C. & BREWER, J. B. 2009. Dissociation of frontal and medial temporal lobe activity in maintenance and binding of sequentially presented paired associates. *J Cogn Neurosci*, 21, 1244-54.
- HENKE, K., WEBER, B., KNEIFEL, S., WIESER, H. G. & BUCK, A. 1999. Human hippocampus associates information in memory. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 96, 5884-9.

- HÖMKE, L., AMUNTS, K., BONIG, L., FRETZ, C., BINKOFSKI, F., ZILLES, K. & WEDER, B. 2009. Analysis of lesions in patients with unilateral tactile agnosia using cytoarchitectonic probabilistic maps. *Hum Brain Mapp*, 30, 1444-56.
- JANKOVIC, J. 2008. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 79, 368-76.
- JANKOVIC, J. & TAN, E. K. 2020. Parkinson's disease: etiopathogenesis and treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 91, 795-808.
- JANZEN, G., WAGENSVELD, B. & VAN TURENNOUT, M. 2007. Neural representation of navigational relevance is rapidly induced and long lasting. *Cereb Cortex*, 17, 975-81.
- JUNQUEIRA, L. C. U., CARNEIRO, J., MAYERHOFER, A., SCHILLING, K., RICHTER, W. & WURZIGER, L. J. 2004. *Histologie*, Berlin, Heidelberg, Springer.
- KIM, D. S. & KIM, M. 2005. Combining functional and diffusion tensor MRI. *Ann N Y Acad Sci*, 1064, 1-15.
- KIRWAN, C. B. & STARK, C. E. 2004. Medial temporal lobe activation during encoding and retrieval of novel face-name pairs. *Hippocampus*, 14, 919-30.
- KJELVIK, G., EVENSMOEN, H. R., BREZOVA, V. & HÅBERG, A. K. 2012. The human brain representation of odor identification. *J Neurophysiol*, 108, 645-57.
- KVERAGA, K., GHUMAN, A. S., KASSAM, K. S., AMINOFF, E. A., HÄMÄLÄINEN, M. S., CHAUMON, M. & BAR, M. 2011. Early onset of neural synchronization in the contextual associations network. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 108, 3389-94.
- LIBBY, L. A., EKSTROM, A. D., RAGLAND, J. D. & RANGANATH, C. 2012. Differential connectivity of perirhinal and parahippocampal cortices within human hippocampal subregions revealed by high-resolution functional imaging. *J Neurosci*, 32, 6550-60.
- LORENZ, S., WEINER, K. S., CASPERS, J., MOHLBERG, H., SCHLEICHER, A., BLUDAU, S., EICKHOFF, S. B., GRILL-SPECTOR, K., ZILLES, K. & AMUNTS, K. 2017. Two New Cytoarchitectonic Areas on the Human Mid-Fusiform Gyrus. *Cereb Cortex*, 27, 373-385.
- MAGUIRE, E. A., FRITH, C. D., BURGESS, N., DONNETT, J. G. & O'KEEFE, J. 1998. Knowing where things are parahippocampal involvement in encoding object locations in virtual large-scale space. *J Cogn Neurosci*, 10, 61-76.
- MAHALANOBIS, P. C., MAJUMDAR, D. N., YEATTS, M. W. M. & RAO, C. R. 1949. Anthropometric Survey of the United Provinces, 1941: A Statistical Study. *Sankhyā: The Indian Journal of Statistics (1933-1960)*, 9, 89-324.
- MELLET, E., BRISCOGNE, S., TZOURIO-MAZOYER, N., GHAËM, O., PETIT, L., ZAGO, L., ETARD, O., BERTHOZ, A., MAZOYER, B. & DENIS, M. 2000. Neural correlates of topographic mental exploration: the impact of route versus survey perspective learning. *Neuroimage*, 12, 588-600.
- MERKER, B. 1983. Silver staining of cell bodies by means of physical development. *J Neurosci Methods*, 9, 235-41.
- MITTERSCHIFFTHALER, M. T., FU, C. H., DALTON, J. A., ANDREW, C. M. & WILLIAMS, S. C. 2007. A functional MRI study of happy and sad affective states induced by classical music. *Hum Brain Mapp*, 28, 1150-62.
- ONO, M., KUBIK, S. & ABERNATHEY, C. D. 1990. *Atlas of the Cerebral Sulci*, G. Thieme Verlag.
- OPERTO, G., BULOT, R., ANTON, J. L. & COULON, O. 2008. Projection of fMRI data onto the cortical surface using anatomically-informed convolution kernels. *Neuroimage*, 39, 127-35.
- ORRINGER, D. A., GOLBY, A. & JOLESZ, F. 2012. Neuronavigation in the surgical management of brain tumors: current and future trends. *Expert Rev Med Devices*, 9, 491-500.
- PENDHARKAR, A. V., REZAI, P. G., HO, A. L., SUSSMAN, E. S., LI, G. & DESAI, A. M. 2020. Functional Mapping for Glioma Surgery: A Propensity-Matched Analysis of Outcomes and Cost. *World Neurosurg*, 137, e328-e335.

- PINSK, M. A., ARCARO, M., WEINER, K. S., KALKUS, J. F., INATI, S. J., GROSS, C. G. & KASTNER, S. 2009. Neural representations of faces and body parts in macaque and human cortex: a comparative fMRI study. *J Neurophysiol*, 101, 2581-600.
- ROSENKE, M., VAN HOOFF, R., VAN DEN HURK, J., GRILL-SPECTOR, K. & GOEBEL, R. 2021. A Probabilistic Functional Atlas of Human Occipito-Temporal Visual Cortex. *Cereb Cortex*, 31, 603-619.
- RUSHWORTH, M. F., BEHRENS, T. E. & JOHANSEN-BERG, H. 2006. Connection patterns distinguish 3 regions of human parietal cortex. *Cereb Cortex*, 16, 1418-30.
- SCHALTENBRAND, G. & WAHREN, W. 1977. *Atlas for Stereotaxy of the Human Brain*, Stuttgart, Thieme.
- SCHIPMANN-MILETIĆ, S. & STUMMER, W. 2020. Image-Guided Brain Surgery. *Recent Results Cancer Res*, 216, 813-841.
- SCHIRMER, M., SANTOS PIEDADE, G., SLOTTY, P. J., VESPER, J., ANTONIADIS, G., BRENTROP, A., HANSCH, M., HEIDECKE, V., JÜNGER, S. T., MESSING-JÜNGER, M., STEHN, C., TRONNIER, V., TUROWSKI, B., WILDFEUER, S. & WINKLER, P. 2021. *Neurochirurgie*, München, Urban & Fischer/Elsevier.
- SCHLEICHER, A., AMUNTS, K., GEYER, S., MOROSAN, P. & ZILLES, K. 1999. Observer-independent method for microstructural parcellation of cerebral cortex: A quantitative approach to cytoarchitectonics. *Neuroimage*, 9, 165-77.
- SCHLEICHER, A., MOROSAN, P., AMUNTS, K. & ZILLES, K. 2009. Quantitative architectural analysis: a new approach to cortical mapping. *J Autism Dev Disord*, 39, 1568-81.
- SCHULZ, C., WALDECK, S. & MAUER, U. M. 2012. Intraoperative image guidance in neurosurgery: development, current indications, and future trends. *Radiol Res Pract*, 2012, 197364.
- SMITH, A. P., HENSON, R. N., DOLAN, R. J. & RUGG, M. D. 2004. fMRI correlates of the episodic retrieval of emotional contexts. *Neuroimage*, 22, 868-78.
- SOMMER, T., ROSE, M., GLASCHER, J., WOLBERS, T. & BUCHEL, C. 2005. Dissociable contributions within the medial temporal lobe to encoding of object-location associations. *Learn Mem*, 12, 343-51.
- STENGER, S., BLUDAU, S., MOHLBERG, H. & AMUNTS, K. 2022. Cytoarchitectonic parcellation and functional characterization of four new areas in the caudal parahippocampal cortex. *Brain Struct Funct*, 227, 1439-1455.
- TENDOLKAR, I., ARNOLD, J., PETERSSON, K. M., WEIS, S., BROCKHAUS-DUMKE, A., VAN EIJNDHOVEN, P., BUITELAAR, J. & FERNÁNDEZ, G. 2008. Contributions of the medial temporal lobe to declarative memory retrieval: manipulating the amount of contextual retrieval. *Learn Mem*, 15, 611-7.
- UYLINGS, H. B., ZILLES, K. & RAJKOWSKA, G. 1999. Optimal staining methods for delineation of cortical areas and neuron counts in human brains. *Neuroimage*, 9, 439-45.
- VAN DEN STOCK, J., VANDENBULCKE, M., SINKE, C. B. & DE GELDER, B. 2014. Affective scenes influence fear perception of individual body expressions. *Hum Brain Mapp*, 35, 492-502.
- VON ECONOMO, C. & KOSKINAS, G. N. 1925. *Die Cytoarchitektonik der Hirnrinde des erwachsenen Menschen*, Berlin, Springer.
- WARD, J. H. 1963. Hierarchical Grouping to Optimize an Objective Function. *Journal of the American Statistical Association*, 58, 236-&.
- WEINER, K. S., BARNETT, M. A., LORENZ, S., CASPERS, J., STIGLIANI, A., AMUNTS, K., ZILLES, K., FISCHL, B. & GRILL-SPECTOR, K. 2017. The Cytoarchitecture of Domain-specific Regions in Human High-level Visual Cortex. *Cereb Cortex*, 27, 146-161.
- WEINER, K. S., BARNETT, M. A., WITTHOFT, N., GOLARAI, G., STIGLIANI, A., KAY, K. N., GOMEZ, J., NATU, V. S., AMUNTS, K., ZILLES, K. & GRILL-SPECTOR, K. 2018. Defining the most probable location of the parahippocampal place area using cortex-based alignment and cross-validation. *Neuroimage*, 170, 373-384.

- WREE, A., SCHLEICHER, A. & ZILLES, K. 1982. Estimation of volume fractions in nervous tissue with an image analyzer. *J Neurosci Methods*, 6, 29-43.
- WU, J., NGO, G. H., GREVE, D., LI, J., HE, T., FISCHL, B., EICKHOFF, S. B. & YEO, B. T. T. 2018. Accurate nonlinear mapping between MNI volumetric and FreeSurfer surface coordinate systems. *Hum Brain Mapp*, 39, 3793-3808.
- YANG, J., MECKINGLER, A., XU, M., ZHAO, Y. & WENG, X. 2008. Decreased parahippocampal activity in associative priming: evidence from an event-related fMRI study. *Learn Mem*, 15, 703-10.
- ZILLES, K. & AMUNTS, K. 2010. Centenary of Brodmann's map--conception and fate. *Nat Rev Neurosci*, 11, 139-45.
- ZILLES, K., ARMSTRONG, E., SCHLEICHER, A. & KRETSCHMANN, H. J. 1988. The human pattern of gyrification in the cerebral cortex. *Anat Embryol (Berl)*, 179, 173-9.
- ZILLES, K., PALOMERO-GALLAGHER, N. & AMUNTS, K. 2015. Cytoarchitecture and Maps of the Human Cerebral Cortex. *Brain Mapping*.

## **Danksagung**

Ich möchte mich bei meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. Katrin Amunts für die gute Betreuung, die sehr nette Zusammenarbeit und die Hilfe und Unterstützung bei allen Fragen und Problemen bedanken.

Darüber hinaus möchte ich mich bei Frau Prof. Dr. Dr. Svenja Caspers für die Zusammenarbeit und die Unterstützung bedanken, die mir insbesondere die Einarbeitung und den Einstieg in die ersten zytoarchitektonischen Analysen sehr erleichtert hat.

Besonders bedanken möchte ich mich bei Dr. Sebastian Bludau, der mir bei Fragen jeglicher Art sowie allen Problemen und Sorgen während der gesamten Zeit der Doktorarbeit immer zur Seite stand und mir sehr geduldig Hilfestellung und Unterstützung bot.

Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei Hartmut Mohlberg für die Zusammenarbeit, Hilfe und Unterstützung insbesondere bei technischen Fragestellungen.

Ich danke auch René Hübbers für die Hilfe und Unterstützung hinsichtlich technischer Fragestellungen.

Danke an Ulrich Opfermann für die Hilfe und Unterstützung bei allen Fragen und Problemen bezüglich der histologischen Hirnschnitte.

Vielen Dank an meine Freunde und insbesondere an Jens Baader für die Unterstützung während der gesamten Zeit der Doktorarbeit und des Medizinstudiums.