

Aus dem C. und O. Vogt Institut für Hirnforschung  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Direktorin: Universitätsprofessorin Dr. med. K. Amunts

Zytoarchitektonische Kartierung  
des ventrolateralen Gyrus praecentralis  
im menschlichen Gehirn

*Der ventrale prämotorische Kortex- Zytoarchitektur, Parzellierung und probabilistische  
3D-Karten*

Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von  
Jeanette Stangier

2023

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

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachterin: Prof. Dr. med. Katrin Amunts

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



Meinen Eltern gewidmet:  
Christiane und Christoph Stangier

## Zusammenfassung

Seit vielen Jahren stellt die Entschlüsselung der Strukturierung und Organisation der menschlichen Hirnrinde die Wissenschaft immer wieder vor Herausforderungen. Das Verständnis des genauen Zusammenhangs von Struktur und Funktion ist nicht nur für die Grundlagenforschung von Bedeutung, sondern auch für den klinischen Kontext, z.B. bei der Beurteilung von Läsionen nach Schlaganfall. Dies erfordert genaue Kenntnis der Feinstruktur des Gehirns, die jedoch für viele Bereiche, zu denen auch der prämotorische Kortex gehört, noch große Lücken aufweist.

Die vorliegende Studie beschäftigt sich mit der mikrostrukturellen Organisation des ventralen prämotorischen Kortex. Die bisherigen Studien zur zytoarchitektonischen Kartierung des menschlichen Kortex beschränkten sich auf eine kleine Anzahl von untersuchten Gehirnen, sodass eine interindividuelle Variabilität keine Berücksichtigung finden konnte, und beinhalteten eine meist auf subjektiven Kriterien beruhende Unterteilung. Daher erfolgte hier die zytoarchitektonische Untersuchung des ventrolateralen prämotorischen Kortex in einer Stichprobe von zehn post-mortem Gehirnen mit Hilfe eines untersucherunabhängigen Kartierungsverfahrens. Es konnten drei Areale innerhalb des ventrolateralen prämotorischen Kortex abgegrenzt werden: 6v1, 6v2 und 6r1. Die Grenzen wurden mit Hilfe eines untersucherunabhängigen statistischen Verfahrens nachgewiesen. Die anschließende Analyse der zytoarchitektonischen Unterschiede der Areale untereinander und zu Nachbararealen zeigen die Gemeinsamkeiten der drei neuen Areale, die sie als Teil des ventrolateralen prämotorischen Kortex auszeichnen. Anschließend erfolgte die Transformation der Areale aller zehn Gehirne in einen gemeinsamen Standardreferenzraum. Die errechneten Wahrscheinlichkeitskarten spiegeln die topographische Variabilität der Areale wider. Diese wurden verwendet, um maximale Wahrscheinlichkeitskarten zu erstellen, die jedem Voxel ein bestimmtes Gebiet zuordnen. Diese Karten werden über den Julich Brain Atlas öffentlich zugänglich gemacht. Sie bilden eine genaue anatomische Grundlage für die Interpretation weiterführender funktioneller Studien, um Struktur-Funktionsbeziehungen besser untersuchen und zuordnen zu können. So scheint bei der Ausführung von Bewegungsabläufen insbesondere 6v2 involviert zu sein, wohingegen 6v1 und 6r1 an Planung, Vorstellung und Beobachtung von Bewegungen der oberen Extremität beteiligt zu sein scheinen. Die Untersuchungen zu Beobachtung von Bewegungsabläufen in Zusammenhang mit der hier vorgenommenen mikrostrukturellen Gliederung scheinen das Vorhandensein eines *mirror neuron*-Systems innerhalb des ventrolateralen prämotorischen Kortex zu unterstützen.

## Abstract

For many years, deciphering the structure and organisation of the human cerebral cortex has been a scientific challenge. Understanding the exact relationship between structure and function is not only important for basic research, but also for the clinical context, e.g., in the assessment of lesions after strokes. However, this requires a detailed knowledge of the fine structure of the brain including the premotor cortex, which is still not complete. This study focuses on the microstructural organisation of the ventral premotor cortex. Previous studies on cytoarchitectural mapping of the human cerebral cortex were limited to a small number of brains examined, so that interindividual variability could not be considered, and contained subdivisions were based mostly on subjective criteria. Therefore, an observer-independent mapping procedure was used in a sample of ten post-mortem brains in this cytoarchitectonic survey of ventrolateral premotor cortex in this study. Three areas within the ventrolateral premotor cortex could be defined: 6v1, 6v2, and 6r1. The boundaries between the areas were proven using an observer-independent statistical procedure. The subsequent analysis of the cytoarchitectural differences between the areas among themselves and to neighbouring areas reveals the common features of the three new areas that distinguish them as part of the ventrolateral premotor cortex. Subsequently, areas of all ten brains were transformed into a common standard reference space. The calculated probability maps reflect the topographical variability of the areas. The probability maps were used to create maximum probability maps that assign a specific area to each voxel. These maps are made publicly available in the Julich Brain Atlas. They provide an accurate anatomical foundation for the interpretation of more advanced functional imaging studies to better study and map structure-function relationships within the ventrolateral premotor cortex. For example, particularly 6v2 appears to be involved in the execution of movement sequences, whereas 6v1 and 6r1 appear to be involved in planning, envisioning, and observing upper extremity movements. The studies on observation of movement sequences in connection with the microstructural division made herein seem to support the presence of a mirror neuron system within the ventrolateral premotor cortex.

# Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung.....	I
Abstract.....	II
Inhaltsverzeichnis.....	III
Abbildungsverzeichnis.....	V
Tabellenverzeichnis.....	VI
Abkürzungsverzeichnis .....	VII
1. Einleitung .....	1
1.1 Anatomische Grundlagen.....	1
1.2 Überblick zur Entwicklung von Hirnkarten des motorischen Kortex .....	3
1.2.1 Historische Hirnkarten .....	3
1.2.2 Moderne Kartierungsansätze.....	6
1.3 Der PMv beim Makaken.....	9
1.4 Funktionalität des PMv beim Menschen.....	11
1.5 Ziele der Arbeit .....	13
2. Material und Methoden.....	15
2.1 Histologische Aufbereitung der Gehirne.....	15
2.2 Digitale Bildverarbeitung .....	17
2.3 Untersucherunabhängige Identifizierung der Grenzen .....	19
2.4 3-D Rekonstruktion der Gehirne.....	20
2.5 Berechnung der Wahrscheinlichkeitskarten .....	20
2.6 Clusteranalyse und multidimensionale Skalierungsanalyse .....	22
2.7 Volumenanalyse .....	22
3. Ergebnisse .....	24
3.1 Zytoarchitektur des ventrolateralen prämotorischen Kortex.....	24
3.1.1 Zytoarchitektur Area 6v1 .....	24
3.1.2 Zytoarchitektur Area 6v2 .....	25
3.1.3 Zytoarchitektur Area 6r1 .....	26

3.2 Grenzen zwischen den Gebieten des PMv .....	27
3.2.1 Grenze 6v2/6v1 .....	27
3.2.2 Grenze 6v1/6r1 .....	28
3.3 Grenzen zu Nachbararealen .....	28
3.4 Clusteranalyse .....	32
3.5 Volumenanalyse .....	34
3.6 Topografie und Lagebeziehung zu Sulci und Gyri .....	35
3.7 Wahrscheinlichkeitskarten .....	36
3.8 Maximale Wahrscheinlichkeitskarte .....	45
4. Diskussion .....	48
4.1 Vergleich zu bestehenden post-mortem Untersuchungen der menschlichen Hirnrinde .....	49
4.2 Vergleich mit Befunden aus der <i>in vivo</i> Bildgebung .....	52
4.3 Gegenüberstellung zu Erkenntnissen bei Primaten .....	54
4.4 Mikrostrukturelle Gliederung in Korrelation mit Funktion .....	57
4.5 Methodische Grenzen .....	60
4.6 Schlussfolgerung und Ausblick .....	60
5. Literatur- und Quellenverzeichnis .....	63

# Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1 Beispiele historischer Hirnkarten
- Abb. 2 rezeptorautoradiographische Kartierung
- Abb. 3 Beispiele zur Kartierung im Makakengehirn
- Abb. 4 Darstellung des *mirror Neuron*- Systems
- Abb. 5 Untersucherunabhängige Identifizierung der Grenzen
- Abb. 6 Zytoarchitektur der Area 6v1
- Abb. 7 Zytoarchitektur der Area 6v2
- Abb. 8 Zytoarchitektur der Area 6r1
- Abb. 9 Grenze 6v2 und 6v1
- Abb. 10 Grenze 6v1 und 6r1
- Abb. 11 Grenzen 6v2 zu Arealen des dorsolateralen prämotorischen Kortex, der Area 8 und Area 4
- Abb. 12 Grenze 6v1 zu Arealen im IFJ und dIPFC
- Abb. 13 Grenze 6r1 zu Area 44 der Broca-Region
- Abb. 14 Grenze 6r1 zum frontalen Operkulum
- Abb. 15 Graphische Darstellung der zytoarchitektonischen Clusteranalyse
- Abb. 16 Analyse der clusterspezifischen Architektur
- Abb. 17 Topographische Darstellung des PMv anhand einer Schnittserie
- Abb. 18 Wahrscheinlichkeitskarte Area 6v2 im stereotaktischen Raum
- Abb. 19 Wahrscheinlichkeitskarte Area 6v1 im stereotaktischen Raum
- Abb. 20 Wahrscheinlichkeitskarte Area 6r1 im stereotaktischen Raum
- Abb. 21 Maximale Wahrscheinlichkeitskarte des PMv
- Abb. 22 Vergleich der zytoarchitektonischen Hirnkarten des PMv mit Koordinaten basierend auf funktionellen Studien
- Abb. 23 Karten des *Human Brainnetome Atlas* und rezeptorautoradiographische Kartierung
- Abb. 24 Probabilistische zytoarchitektonische Untersuchung des motorischen und prämotorischen Kortex beim Makaken

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Übersicht über die zehn verwendeten post-mortem Gehirne
Tabelle 2	Volumina der PMv Areale
Tabelle 3	Schwerpunktkoordinaten der Wahrscheinlichkeitskarten der PMv-Areale im stereotaktischen Colin 27-MNI Raum
Tabelle 4	Koordinaten funktioneller Analysen im prämotorischen Kortex

## Abkürzungsverzeichnis

<b>BA</b>	Brodmann Area
<b>CBP</b>	<i>connectivity-based parcellation</i>
<b>CS</b>	Sulcus centralis
<b>dIPFC</b>	dorsolateraler präfrontaler Kortex
<b>G</b>	Gyrus
<b>GLI</b>	<i>Gray Level Index</i>
<b>(h)FEF</b>	(humanes) frontales Augenfeld
<b>IFJ</b>	<i>inferior frontal junction area</i>
<b>MNI</b>	<i>Montreal Neurological Institute</i>
<b>MPM</b>	maximale Wahrscheinlichkeitskarten
<b>MRT</b>	Magnetresonanztomographie
<b>PET</b>	Positronenemissionstomographie
<b>PMd</b>	dorsolateraler prämotorischer Kortex
<b>PMv</b>	ventrolateraler prämotorischer Kortex
<b>ROI</b>	<i>Region of Interest</i>
<b>S</b>	Sulcus

# 1. Einleitung

Die Komplexität des menschlichen Gehirns beschäftigt die Forschung schon seit vielen Jahrhunderten, hat sie doch nicht nur Bedeutung für das Verständnis von Hirnfunktion, sondern auch für die Klinik, z.B. diagnostische und therapeutische Optionen. So stellte bereits im 18. Jahrhundert Emanuel Swedenborg die Theorie auf, dass verschiedenen Arealen der Großhirnrinde verschiedene Funktionen zuzuordnen sind (Lokalisationstheorie; Finger, St. 2009). Seine Vermutungen zur Lokalisation des Motorkortex decken sich in vieler Hinsicht mit dem heutigen Wissensstand. Die Großhirnrinde lässt sich nicht nur funktionell, sondern auch makroskopisch und mikroskopisch in verschiedene Areale gliedern. Dabei spiegelt die mikroskopische Gliederung in einzelne Areale auch eine Gliederung auf funktioneller Ebene wider. Innerhalb der Großhirnrinde existiert eine funktionell hierarchische Gliederung in primäre, sekundäre und höhere kortikale Gebiete. Im motorischen System liegen die sensorischen bzw. motorischen Primärfelder auf dem Gyrus post- bzw. praecentralis. Direkt rostral schließt sich der prämotorische Kortex, ein sekundäres Areal des motorischen Systems, an. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit dem Aufbau und der Unterteilung des ventrolateralen prämotorischen Kortex (PMv). Diesem kommen insbesondere Bedeutung in der Planung und Ausführung von komplexen Bewegungsprogrammen zu. Zudem spielt er eine Rolle in der Umwandlung von sensorischen Informationen in eine motorische Aktion. Daher kommen ihm auch kognitive Funktionen zu. Im ventralen Teil gibt es außerdem eine Nachbarschaftsbeziehung zur Broca-Region, die ursprünglich als reines Sprachzentrum verstanden wurde.

## 1.1 Anatomische Grundlagen

Das Großhirn (Telencephalon) ist der größte Teil von insgesamt fünf Hirnabschnitten. Es macht ungefähr 80% der gesamten Hirnmasse aus und besteht aus der grauen Substanz, auch Großhirnrinde (Cortex cerebri) genannt, und der weißen Substanz (Substantia alba). Während in der weißen Substanz die Fasersysteme zur Verbindung der verschiedenen Regionen verlaufen, beinhaltet die Großhirnrinde eine dichte Schicht aus Nervenzellen mit ihren Ausläufern, den Axonen und Dendriten. Anhand des histologischen Aufbaus lässt sich der Kortex in den Isocortex (5-6 Schichten) und den Allocortex (3-5 Schichten) unterteilen (Benninghoff & Drenckhahn 2004; Zilles & Amunts 2012).

Durch Unterscheidungen im histologischen Feinbau des Kortex, kann eine Gliederung in Areale erfolgen. Der PMv wird dabei dem motorischen System zugeordnet. Zu diesem System gehören neben der PMv weitere kortikale Strukturen, wie der dorsolaterale prämotorische Kortex (PMd), der supplementär motorische Kortex und subkortikale Kerngebiete, die an der Planung und Ausführung von Bewegungen beteiligt sind. Es wird klassischerweise ein pyramidales und ein extrapyramidales System unterschieden. Während das pyramidale System den Motorkortex mit den alpha-Neuronen des jeweiligen Rückenmarksegmentes über die Pyramidenbahnen (Tractus corticospinalis anterior et lateralis) verbindet, und somit hauptsächlich an der Durchführung von Willkürmotorik beteiligt ist, ist das extrapyramidale System für die unbewusste Koordination der Gesamtmotorik sowie automatisierte und erlernte motorische Prozesse verantwortlich. Die extrapyramidalen Bahnen (Tractus rubrospinalis, reticulospinalis anterior, vestibulospinalis lateralis et tectospinalis) entspringen dabei insbesondere dem Kleinhirn, Basalkernen und motorischen Kerngebieten des Hirnstamms (Zilles und Rehkämper 1998; Zilles und Tillmann 2010). Auch wenn sich diese Unterteilung in der Klinik bewährt hat, kommt sie doch zunehmend aufgrund der Verflechtung und zeitgleichen Aktivierung der beiden Systeme zunehmend in die Kritik (Lemon und Morecraft 2022).

Die motorischen Kortexareale sind Ursprung sowohl der pyramidalen als auch der extrapyramidalen Bahnen. Entsprechend ihrer Funktion können diese hierarchisch in einen primär-, sekundär- und tertiärmotorischen Kortex unterteilt werden. Der primärmotorische Kortex, entsprechend der bekannten Brodmann- Area (BA) 4, liegt zum Großteil an der ventralen Wand des Sulcus centralis (CS) und erreicht nur teilweise auf dem Gyrus (G.) praecentralis die Oberfläche. Er erstreckt sich vom Interhemisphärenspalt über die Mantelkante bis zum frontoparietalem Operkulum. Dabei nimmt die Rindendicke im beschriebenen Verlauf kontinuierlich ab (Benninghoff und Drenckhahn 2004). Das typische Merkmal dieses Gebietes sind die Betz'schen Riesenzellen, die sich in der Lamina Vb befinden. Der primärmotorische Kortex empfängt viele Afferenzen aus den vorgeschalteten Feldern, insbesondere aus dem sekundärmotorischen Kortex, der sich direkt rostral anschließt. Dieser gliedert sich in den prämotorischen Kortex und supplementärmotorischen Kortex, was weitestgehend der Area 6 entspricht. Der prämotorische Kortex liegt dabei vor allem lateral auf der Konvexität, während der supplementärmotorische Kortex medial der Mantelkante im Bereich des Interhemisphärenspaltes liegt (Benninghoff und Drenckhahn 2004).

Eine mikroskopische Unterscheidung des primär- und prämotorischen Kortex ist durch die Abwesenheit von Betz'schen Riesenzellen möglich, wobei beiden Kortexarten die Abwesenheit einer Lamina IV gemeinsam ist. Es handelt sich somit um agranuläre

Areale. Arbeiten aus dem eigenen Institut haben gezeigt, dass man den primärmotorischen Kortex, obwohl er lange Zeit als strukturell und funktionell homogen angesehen wurde, in eine Area 4a (anterior) und eine Area 4p (posterior) unterteilen kann (Geyer et al., 1996). Auch der prämotorische Kortex unterliegt zunächst einer weiteren Unterteilung: PMv und PMd. Diese übernehmen unterschiedliche Aufgaben in der Erstellung und Durchführung von Bewegungsabläufen (Chouinard & Paus 2006). Doch auch diese Teile des prämotorischen Kortex unterliegen einer differenzierteren Gliederung, wie sie bereits aus unserer Arbeitsgruppe für den PMd gezeigt wurden (Sigl 2018).

Während der primärmotorische Kortex insbesondere an der Ausführung der Bewegungsprogramme beteiligt ist, dienen höhere motorische Areale dem Entwurf und der Initiation dieser Programme. Die Besonderheit bei Primaten liegt in der direkten kortikomotoneuronalen Steuerung von Muskelgruppen, insbesondere von Hand- und Fingermuskeln. So werden starre Netzwerke, über segmentale Vernetzung der Wirbelsäule, umgangen und es bestehen eine Vielzahl von Bewegungsmustern im Bereich der oberen Extremität, die auf einer Kombination vieler verschiedener kortikomotoneuronaler Ausgangssignale beruht (Lemon 2019). Um einen harmonischen Bewegungsablauf zu garantieren, oder auch neue automatisierte Bewegungsmuster zu erlernen, spielen nicht nur die kortikal-motorischen Areale eine bedeutende Rolle, sondern auch diverse subkortikale Strukturen. Die komplexen Abläufe in der Basalganglienschleife tragen einen wesentlichen Anteil zur motorischen Prozessierung bei. Hierbei werden mehrere anatomisch getrennte Schleifen unterschieden, die jeweils eine andere Funktion übernehmen. Teile dieser Schleife sind das Striatum, aus Nucleus caudatus und Putamen bestehend, das Pallidum, der Nucleus subthalamicus, die Substantia nigra und Teile des Thalamus. Auch das Kleinhirn ist mit seinen Bahnen über den Nucleus ruber und den Thalamus Teil des komplexen motorischen Systems (Zilles und Rehkämper, 1998; Benninghoff und Drenckhahn, 2004; Amunts & Zilles, 2013a), welches die Zusammenarbeit all dieser Strukturen für einen harmonischen, kontrollierten Bewegungsablauf benötigt.

## **1.2 Überblick zur Entwicklung von Hirnkarten des motorischen Kortex**

### **1.2.1 Historische Hirnkarten**

Die Annahme, dass das menschliche Gehirn aus einer einheitlichen Gewebemasse bestehe, hielt sich bis ins 19. Jahrhundert. Theodor Schwann und Matthias Schleiden

veröffentlichten erstmals 1839 die Zelltheorie. Ein Durchbruch in der strukturellen Hirnforschung und der Durchsetzung dieser Theorie gelang mit der Entwicklung geeigneter histologischer Färbungen durch Camillo Golgi (1873) und Franz Nissl (1894). In Zusammenspiel mit der Verbesserung der mikroskopischen Technik konnte die Zytoarchitektur der Hirnrinde dargestellt werden. Dies legte den Grundstein für eine Vielzahl der folgenden Forschungen zur Kartierung der Hirnrinde.

Die wohl bekannteste Kartierung veröffentlichte 1909 Korbinian Brodmann (Brodmann, 1909). Anhand zytoarchitektonischer Untersuchungen an histologischen Präparaten mit der Nissl-Färbung teilte er die Hirnrinde in 48 Areale ein. Er entdeckte dabei, dass die Hirnrinde im Bereich des CS nicht einheitlich strukturiert ist, sondern deutliche Unterschiede in der Zytoarchitektur der Vorder- und Hinterwand aufweist (Brodmann 1909). Dies entdeckte auch bereits Alfred W. Campbell, der 1905 eine der ersten klassischen Hirnkartierungen veröffentlichte. Sogar noch früher hatte der ukrainische Wissenschaftler Volodymyr Betz die Unterschiede zwischen Vorder- und Hinterwand entdeckt – er ist der Namensgeber für die Betz-Zellen (1874). Campbell bezeichnete den prämotorischen Kortex als intermediär präzentral (Campbell 1905), wohingegen Brodmann es als BA 6 kennzeichnete. Die Bekanntheit der Brodmann-Areale und ihre Verwendung bis in die heutige Zeit ist unter anderem auf Talairach und Tournoux zurückzuführen, die die Areale in ihren stereotaktischen Atlas integrierten (Talairach & Tournoux 1988). Somit waren erstmals die räumliche Lokalisation und Übertragung der von Brodmann definierten Areale auf andere Gehirne möglich.

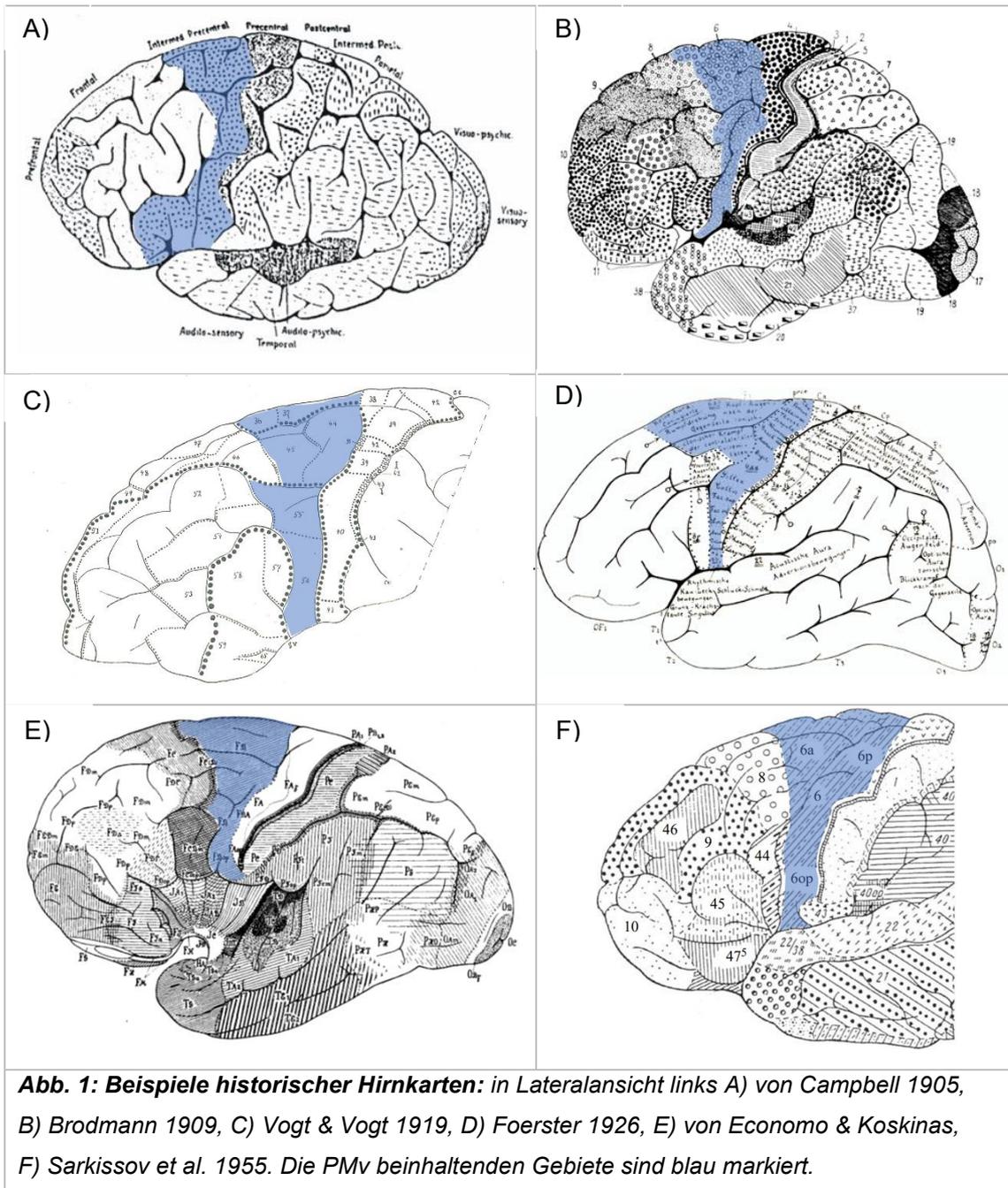
Anders als Brodmann, der den prämotorischen Kortex einheitlich als BA 6 bezeichnete, beschrieb Elliot Smith 1907 bereits eine Unterteilung dieses Areals in einen dorsalen und einen ventralen Abschnitt. Diese Beobachtungen beruhten auf der Betrachtung des Gehirns mit dem bloßen Auge (Smith 1907).

Im Gegensatz zu den Karten, die auf der Basis zytoarchitektonischer Beobachtungen erstellt wurden, kartierten Cécile und Oskar Vogt 1919 das Gehirn in ca. 200 Arealen, basierend auf myeloarchitektonischen Untersuchungen. Hier findet sich nicht nur eine Unterteilung der BA6 in eine 6a und 6b, sondern noch eine Untergliederung dieses dorsalen und ventralen Anteils jeweils in *alpha* und *beta* (Vogt & Vogt 1919). Diese Unterteilung wurden in elektrophysiologischen Reizversuchen mit Arbeiten von Förster verglichen, welche im Rahmen seiner neurochirurgischen Tätigkeit intraoperativ am wachen Patienten durchgeführt wurden. Hier ergab sich eine große Übereinstimmung zu den erzielten Resultaten von Vogt & Vogt (Förster 1926).

Eine Arbeit, die Bezug zu Karten vorheriger Autoren und deren Nomenklatur nahm, lieferten 1925 Konstantin von Economo und George Koskinas. Anders als bei den meisten Kollegen zuvor sind hier detaillierte Beschreibungen des histomorphologischen

Erscheinungsbildes sowie quantitative Angaben zur Größe der Schichten und Zellen zu finden. Die beiden Autoren beschrieben erstmalig detailliert eine Area praecentralis in operculo, die generell die typische Schichtung der Area praecentralis aufweist, aber durch eine deutlichere radiäre Streifung und angedeutete IV. Schicht (in einem agranulären Gebiet) auffällt (von Economo & Koskinas 1925). Diese Unterteilung griffen ehemalige Vogt- Schüler 1955 nochmal auf. Sarkissov et. al teilten die Hirnrinde in 39 Areale, mit entsprechenden Unterarealen, ein. Die Nomenklatur ist dabei an die Brodmanns angelehnt. Analog zur Area praecentralis in operculo von von Economo und Koskinas, findet sich hier eine Area 6op (Sarkissov et al.1955).

Auch wenn die von Brodmann 1909 veröffentlichte Kartierung immer noch den größten Bekanntheitsgrad hat, zeigen die nachfolgenden Arbeiten, dass eine dezidiere Einteilung der Großhirnrinde möglich ist. Anhand der Verschiedenheit der Einteilungen wird gleichzeitig auf ein Problem der klassischen Hirnkarten hingewiesen. Die durch die Betrachter verwendeten histologischen Kriterien sind subjektive Kriterien und teilweise in den Arbeiten nicht genau beschrieben (Zilles & Amunts 2010). Beispielsweise fehlten bei Brodmann sowohl Beschreibungen seiner Beobachtungen als auch Abbildungen, zur Nachvollziehbarkeit seiner Parzellierung. Sofern Abbildungen vorhanden sind, liegen diese als zweidimensionale Schemazeichnungen vor. Dies beinhaltet, dass keine ausreichende Kartierung und Darstellung der Sulci stattfindet. Dabei liegen ca. 2/3 der Hirnrinde nicht an der direkt sichtbaren Oberfläche, sondern in der Tiefe der Sulci (Zilles et al. 1988; Zilles & Amunts 2010; Amunts & Zilles 2015). Zudem wurden zur Kartierung meist nur ein Gehirn oder sogar nur eine Hemisphäre herangezogen. Dies vernachlässigt die biologisch vorhandenen Unterschiede zwischen verschiedenen Gehirnen (Amunts et al. 2007). Es fehlt also insbesondere die Untersuchung einer größeren Anzahl an Gehirnen mit einem untersucherunabhängigen Verfahren und die Projektion in die Dreidimensionalität sowie die Erfassung von Seitenunterschieden, die durch die Händigkeit eine besondere Bedeutung erlangt.



### 1.2.2 Moderne Kartierungsansätze

Die beschriebenen Problematiken veranlassten Wissenschaftler dazu, neue Hirnkartierungsverfahren zu etablieren. Die Weiterentwicklung auf technischer Ebene, hat hier zu einer Vielzahl alternativer Möglichkeiten geführt.

Durch die Einführung hochauflösender Magnetresonanztomographie (MRT), war die Parzellierung des Kortex *in vivo* möglich geworden. So wurde die neue Technik unter anderem verwendet, um die durch von Economo und Koskinas unternommene Einteilung und Beschreibung der kortikalen Dicke, mit den Ergebnissen

hochauflösenden MRT- Bildern zu vergleichen (Scholtens et al. 2015). Hier zeigten sich hohe Übereinstimmungen. Aufgrund der Möglichkeiten der Positronen-emissionstomographie (PET) sowie des funktionellen- MRTs konnten nun auch Hirnfunktionen dargestellt werden. Hierbei können durch Reize oder Aufgaben, die daran beteiligten Hirnstrukturen bis auf wenige Millimeter genau lokalisiert werden. Allerdings ist auch mit dem Stand der heutigen Technik, die Auflösung noch nicht hoch genug, um auch die Darstellung der Hirnrinde auf zellulärer Ebene zu ermöglichen (Eickhoff et al., 2005a; Amunts et al., 2013b).

Eine weitere Möglichkeit der *in vivo* Parzellierung stellt die diffusionsgewichtete MR-Bildgebung (DWI= *diffusion weighted imaging*) dar. Dabei können Verbindungen mit Hilfe von sich an Faserbahnen bewegendem Wasserstoffmolekülen nachvollzogen werden. Diese *in vivo* Traktographie visualisiert Verbindungen zwischen Arealen innerhalb der weißen Substanz. In den folgenden Jahren wurde diese Technik weiterentwickelt, sodass nicht nur Aussagen zur Konnektivität, sondern auch über deren Stärke und Richtung getroffen werden können (Lawes et al. 2008; Catani & Thiebaut de Schotten 2008; Raffin & Dyrby 2013). In Untersuchungen konnten hier Verbindungen des PMv zur Area 4, 3a und 3b sowie zu Anteilen des inferioren parietalen Kortex aufgezeigt werden (Sheets et al. 2021; Hecht et al. 2015; Jang & Hong 2012). Das Verfahren konnte auch die Unterleitung des lateralen prämotorischen Kortex in seine Untergebiete, den PMd und den PMv, mit eigenen Konnektivitätsmustern bestätigen (Tomassini et al. 2007).

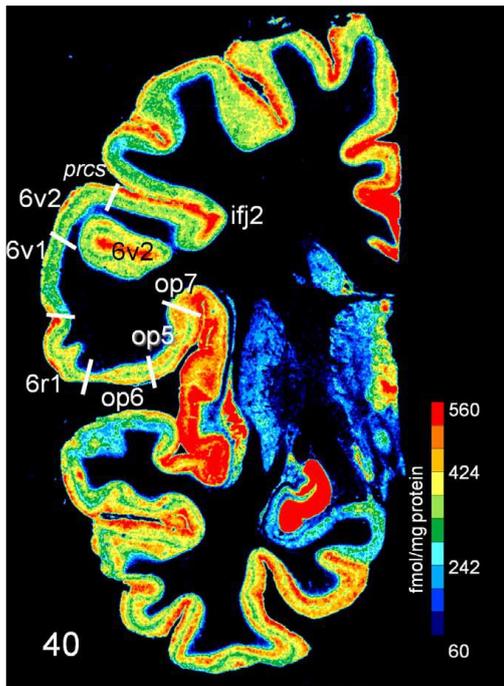
Beide Verfahren gehören zum Bereich der *connectivity-based parcellation* (CBP). Diese methodisch heterogene Gruppe von Methoden kann sowohl zur Hirnkartierung herangezogen werden als auch funktionelle Aspekte von Arealen berücksichtigen. Zu der CBP gehört ebenfalls die Analyse der Konnektivität in Ruhe (*resting-state functional connectivity*). Dies setzt voraus, dass auch unter Ruhe Kommunikation zwischen Neuronen stattfindet, welche mittels funktionellem MRT aufgezeichnet werden können. Die Genauigkeit der CBP hängt dabei von der Festlegung der *region of interest* (ROI) sowie der Auswahl der Clusteranalyse ab. Hier können Stolperfallen liegen, die eine Über- oder Unterinterpretation der Ergebnisse bedingen (Eickhoff et al. 2015).

Von den bisher beschriebenen *in vivo* Verfahren unterscheiden sich die post-mortem Verfahren. Hier ist einerseits die autoradiographische Rezeptoranalyse zu erwähnen. Diese legt die Annahme zu Grunde, dass verschiedene Areale eine spezifische Zusammensetzung und Konzentration von unterschiedlichen Rezeptoren besitzen. Diese Rezeptoren können Anhand radioaktiv markierter Transmittersubstanzen sichtbar gemacht werden. Die unterschiedliche Rezeptordichte kann objektiv erfasst und zur Abgrenzung verschiedener kortikaler Areale genutzt werden (Zilles et al. 2002a; Eickhoff

et al. 2007). Eine solche Untersuchung zeigte bereits die Vermutung eines Übergangskortex zwischen BA 44 und BA 6, die Area 6r1. Auch eine weitere Unterteilung des ventralen prämotorischen Kortex wurde bereits vermutet (Amunts et al. 2010; Abb. 2). Durch diese Methode erfolgte auch die Bestätigung der zytoarchitektonischen Parzellierung der BA 4 in 4a und 4p (Geyer et al. 1996). Die autoradiographische Rezeptoranalyse unterstützte auch beim Makaken die feinere Parzellierung des prämotorischen Kortex (siehe Kapitel 1.3), die auch Anhalt für dessen Untergliederung im menschlichen Gehirn gibt (Geyer et al. 1998a).

Die zytoarchitektonische probabilistische Hirnkartierung ermöglicht ein weiteres post-mortem Verfahren und hat zur Entwicklung des *Julich Brain Atlas* geführt (Amunts et al., 2020). Hierzu werden histologische Schnitte von menschlichen post-mortem Gehirnen zunächst mikroskopisch untersucht und anschließend werden mit Hilfe eines untersucherunabhängigem Grenzfindungsalgorithmus kortikale Areale unterschieden. Dies geschieht an insgesamt zehn Gehirnen, sodass die interindividuelle Variabilität der Gehirne berücksichtigt wird. Die einzelnen Datensätze werden anschließend zu einem 3D-Datensatz kombiniert und durch lineare und nicht lineare Transformationen auf ein Referenzgehirn übertragen (Amunts et al. 2020). So können Wahrscheinlichkeitskarten bestimmter kortikaler Areale erstellt werden. Somit wird das Problem der Subjektivität, der interindividuellen Variabilität und fehlenden Dreidimensionalität der „klassischen“ Hirnkarten umgangen. Dies ist das der Arbeit zu Grunde liegende Verfahren. Auf weitere Details wird im Verlauf eingegangen.

Ein Ansatz, um funktionale Studien mit strukturellen Untersuchungen des menschlichen Gehirns in Einklang zu bringen, ist die *SPM anatomy toolbox*. Die anatomische Grundlage der Areale liefern die probabilistischen Hirnkarten. Diese werden mit Hilfe eines Programms mit den Ergebnissen funktioneller Untersuchungen in Korrelation gebracht (Eickhoff et al. 2005b). Die neu entwickelte *siibra Toolbox* ist eine Weiterentwicklung, die es ermöglicht, zytoarchitektonische Wahrscheinlichkeitskarten mit verschiedenen anderen Befunden, z.B. zur Konnektivität oder der funktionellen Parzellierung des Gehirns zu überlagern, um den Zusammenhang der verschiedenen Aspekte der Hirnorganisation zu erfassen. Die *siibra Toolbox* und *Julich Brain* werden über den *Multi-level Human Brain Atlas* der *EBRAINS* Plattform angeboten, die im Rahmen des Human Brain Project entwickelt wurde (<https://ebrains.eu/service/human-brain-atlas/>).



**Abb. 2: rezeptorautoradiographische Kartierung:** topographische Darstellung der autoradiographische Rezeptoranalyse (alpha1- Adrenozeptor) mit Abbildung der Areale 6v2, 6v1 und 6r1. Die Rezeptorkonzentration ist farbkodiert dargestellt (Amunts et al. 2010).

### 1.3 Der PMv beim Makaken

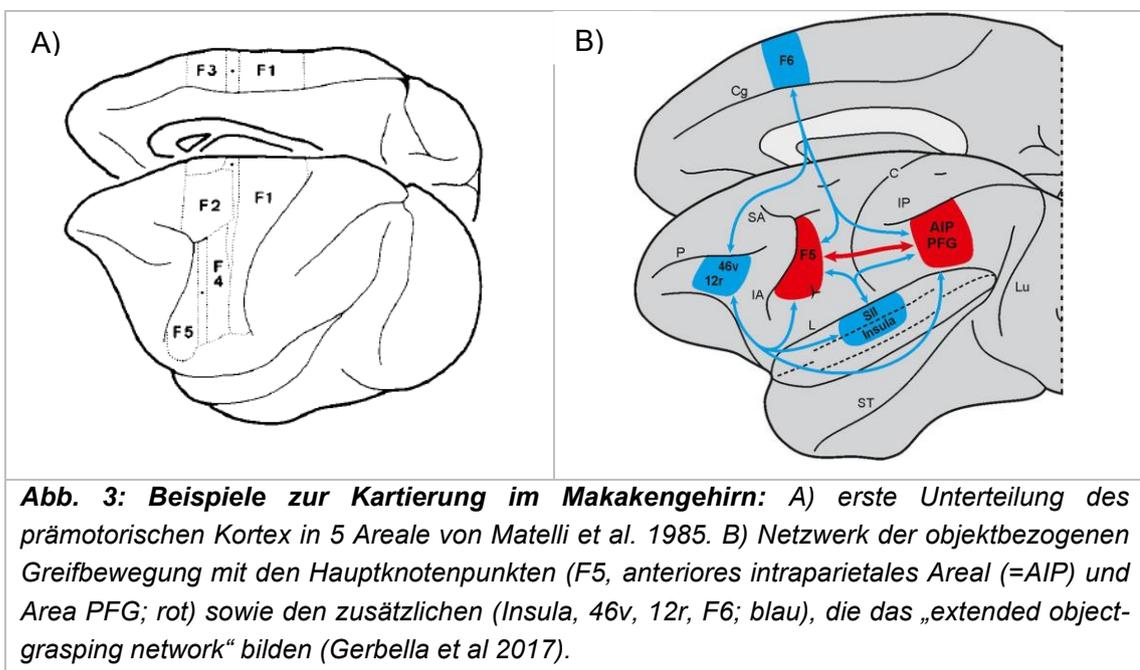
Die Untersuchung der Großhirnrinde bei Makaken ist schon deutlich weiter vorangeschritten als die im menschlichen Gehirn. So konnten am Makaken elektrophysiologische Experimente durchgeführt und anschließend die zytoarchitektonische Korrelation am post-mortem Gehirn desselben Individuums untersucht werden (Geyer et al. 2000).

Im Bereich des motorischen Systems untersuchten Matelli et al. zunächst die zytoarchitektonische Unterteilung des motorischen Systems. Anhand von Färbungen, welche auf Cytochromoxidaseaktivität beruhten, unterteilten sie das motorische System zunächst in 5 Gebiete (F1-F5). Hierbei entsprach F1 dem primär motorischen Kortex, F3 dem supplementärmotorischen Kortex, F2 dem PMd und F 4 und 5 dem PMv (Matelli et al. 1985; Abb. 3 A). Durch das Hinzunehmen weiterer Färbemethoden, wie zum Beispiel der Nissl-Färbung, kamen 1991 zwei weitere Gebiete hinzu: F6 (rostral zu F3) und F7 (rostral zu F2) (Matelli et al. 1991). Die vorgenommene Unterteilung wurde im Laufe der Jahre durch mehrere Verfahren (Rezeptorautoradiographie, Immunhistochemie, Zytoarchitektonik) bestätigt (Geyer et al. 1998a, Geyer et al. 1998b) und sogar in weitere Untergebiete unterteilt. So konnten durch eine multimodale Untersuchung drei weitere Untergebiete innerhalb F5 gefunden werden. Anhand myelo-, zyto- und chemoarchitektonischer Verfahren konnten F5p, F5a und F5c unterschieden werden. Dabei liegt F5a im anterolateralen Anteil des Sulcus (S.) arcuatus, F5p im

posterolateralen und F5c auf der Konvexität (Belmalih et al. 2009). Stattgefundene Untersuchungen zur Konnektivität bestätigten zunächst die Unterteilung in F4 und F5 und im weiteren Verlauf auch in F5p, F5a und F5c. Hierbei wurden unter anderem Verbindungen von F4 zu F3 und F1 nachgewiesen. F5 dahingegen hat nur im kaudalen Part eine Verbindung zu F1, aber eine starke Verbindung zu F6. Die Unterschiede im Konnektivitätsmuster legt eine unterschiedliche Beteiligung der Areale an der Verarbeitung von Informationen und funktionellen Ausführung nahe. Beide Areale unterliegen einer somatotopen Unterteilung (Geyer et al. 2000). Zudem haben beide Areale Verbindungen zum posterior parietalem Kortex. Während F4 hier vor allem Afferenzen aus dem ventralen intraparietalem Kortex bekommt, erhält F5 seine aus dem anterior intraparietalem Areal. Dies hat insbesondere funktionelle Bedeutung. So lassen die Verbindungen der F4 vermuten, dass diese der Gestaltung des peripersonalen Raums und einer adäquaten motorischen Antwort auf Objektlagen dient (Rizzolatti et al. 1998). Area F5 dahingegen ist, durch die Einbindung des anterioren intraparietalem Areals, in die Gestaltung zielgerichteter Bewegungen involviert. Dabei werden die intrinsischen geometrischen Eigenschaften eines Objektes entschlüsselt und in eine entsprechende zielgerichtete Bewegung transferiert (Sakata et al. 1995, Jeannerod et al. 1995). Die Beteiligung von so genannten *canonical neurons* in F5 wurden bei der Durchführung von Bewegungen, die ebenso einer Analyse der Dreidimensionalität eines Objektes bedürfen, beobachtet (Gerbella et al. 2017). Zudem wurden Verbindungen der Area F5 zum präfrontalen Kortex aufgezeigt. Hier wurde nicht nur eine Aktivität der Neurone bei der Durchführung einer zielgerichteten motorischen Aktivität, sondern auch bei der Beobachtung einer solchen beobachtet. Diese Neurone werden daher *mirror neurons* genannt (Rizzolatti et al. 1996). Etwas später zeigte sich, dass die *mirror neurons* vor allem in F5c zu finden sind (Gerbella et al. 2017; Kurata 2018), wohingegen die *canonical neurons* in F5p vermutet wurden (Gerbella et al 2017). F5a weist, als einziges der drei F5- Areale, Afferenzen aus dem präfrontalen Kortex und dem frontalem Operkulum auf (Gerbella et al. 2011). Damit kommt ihm eine Bedeutung bei der Analyse von dreidimensionalen Objekten zu. Es ist ersichtlich, dass somit eine hierarchische Untergliederung der Areale stattfindet. F5c und F5a wird eine Bedeutung bei der Entscheidungsfindung zugeschrieben, wohingegen F4 und F5p eher an der Durchführung der Bewegungen, hierbei insbesondere an der Hand– Augen– Koordination, beteiligt sind (Gerbella et al. 2017; Kurata et al. 2017). Die Bedeutung der Handbewegung für unser alltägliches Leben führte zu der näheren Bestimmung der daran beteiligten Hirnstrukturen beim Makaken und zu der Erstellung eines *extended object- grasping network*, das F5, das anteriore intraparietale Areal sowie Area PFG als Hauptknotenpunkte dieses identifizierte (Gerbella et al 2017, Abb. 3 B).

Während die meisten bisherigen Untersuchungen von einer direkten Beziehung des präfrontalen und des prämotorischen Kortex ausgehen, zeigt ein neueres Konzept, dass die beiden Systeme als getrennte Einheit zu verstehen sind. Das so genannte *Connector Hub Modell* geht davon aus, dass die Kommunikation zwischen präfrontalem und prämotorischem Kortex hauptsächlich indirekt über den parietalen Kortex erfolgt (Grafton & Volz 2019).

Die Untersuchungen im Makakengehirn und Parzellierung des PMv in F4 und F5 sowie weitere Unterteilung der F5 in weitere drei Unterregionen, legen die Vermutung nahe, dass auch der menschliche PMv einer feineren Untergliederung unterliegt als bisher bekannt.



## 1.4 Funktionalität des PMv beim Menschen

Der prämotorische Kortex des Menschen ist ein komplexes System verschiedener Areale, welches unterschiedliche Aufgaben in der Verarbeitung und Durchführung von motorischen Abläufen wahrnimmt. Der ventrolaterale Anteil scheint eine kontrollierende Funktion bei der Durchführung von Handbewegungen zu haben. Auch die Kontrolle der Fingerpositionierung beim präzisen Greifen unterliegt dem PMv (Davare et al. 2008). Im Gegensatz zum PMd, der z.B. die Hebephase beim Greifen von Objekten beeinflusst, führt eine Inaktivierung des PMv zu einer falschen Vorformung der Hand für das zu greifende Objekt (Davare et al. 2006). Dies legt eine wichtige Funktion in der Analyse und Planung passender Bewegungsabläufe nahe. Um diese Aufgaben erfüllen zu

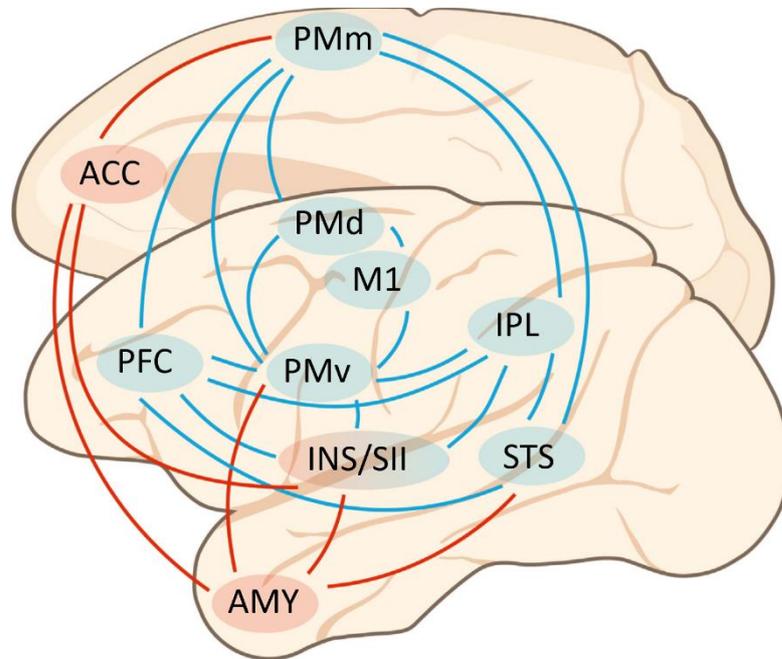
können, liegen Verbindungen zu anderen kortikalen Feldern, wie dem anterioren Anteil des intraparietalen Sulcus und dem supramarginalen Gyrus, vor (Frey et al., 2005, Filimon, 2010), aber auch zu subkortikalen Regionen wie den Basalganglien (Grafton & Tunik 2011, Tan et al. 2016). Analog zu den Untersuchungen beim Makaken, haben auch intraoperative elektrophysiologische Stimulationsversuche eine somatotope Gliederung des PMv für orofaciale – und Handbewegungen gezeigt (Fornia et al. 2016). Entgegen der reinen Greifbewegung besteht die Manipulation eines Objektes in dessen Erkundung und Erkennen oder auch Verwendung zum Erreichen eines bestimmten Zieles. Hierzu bedarf es einer Interaktion mit der Umwelt und sensomotorischer Erkenntnisse. Auch hierbei scheint der PMv eine entscheidende Rolle zu spielen (Errante et al. 2021a).

Eine Zuordnung des bei Makaken lokalisierten frontalen Augenfeldes (FEF) im menschlichen Gehirn führt immer noch zu kontroversen Diskussionen. Die meisten Studien zeigen zwei kortikale Bereiche, lokalisiert am Übergang des präfrontalen und prämotorischen Kortex. Ein Bereich liegt weiter dorsal (dorsales hFEF), einer weiter ventral (ventrales hFEF) (Vernet et al. 2014, Schall et al. 2017). Die Idee, dass das FEF im prämotorischen Kortex zu finden ist und dem ventralen oder dorsalen hFEF entspricht beruht auf der Tatsache, dass Fujii et al. zwei Bereiche im prämotorischen Kortex detektierten, bei denen durch Stimulation sakkadische Augenbewegungen ausgelöst werden konnten. Eine Region sollte sich im PMv, die andere im PMd befinden (Fujii et al. 1998 & 2000). Weitere Untersuchungen zeigten, dass mehrere Bereiche an der Ausführung sakkadischer Augenbewegungen beteiligt waren (Koyama et al. 2004, Savaki et al. 2015). Aktuell gibt es noch keinen Beweis eines zytoarchitektonischen Korrelates des FEFs.

Untersuchungen mittels repetitiver transkranieller magnetischer Stimulation haben gezeigt, dass dem PMv eine besondere Rolle bei der proaktiven Lenkung eines Blickes bei der Beobachtung einer zielgerichteten Bewegung durch andere zu kommt (Constantini et al. 2014). Dies ist in Einklang zu bringen mit der Beobachtung, dass der PMv nicht nur in der Planung und Durchführung von zielgerichteten Handbewegungen, sondern auch in der Beobachtung und Verarbeitung dieser beteiligt ist. So konnte in vielen Studien nachgewiesen werden, dass die Aktivität des PMv beim Beobachten einer solchen objektbezogenen Handlung genauso aktiv ist, wie bei der Durchführung derselbigen (Grafton et al. 1996; Buccino et al. 2001; Gazzola et al. 2007). Es konnte gezeigt werden, dass abhängig von der beobachteten Aktivität (zum Beispiel durch Hand, Fuß oder Mund) verschiedene Regionen des prämotorischen Kortex aktiviert wurden, was ein Beweis für die somatotope Gliederung ist (Buccino et al. 2001). Gleichzeitig ist es der Hinweis für ein *mirror neuron*- System (Abb. 4), welches vermutlich

durch die Beteiligung an Sprachunterscheidung, Imitation und Wahrnehmung von motorischen Handlungen (Bonini et al. 2022), die Basis für soziale Interaktion und Empathie ist (Buccino et al. 2004).

Durch den Nachweis von Konnektivität zum so genannten Sprachzentrum scheint der PMv auch eine Bedeutung beim Spracherwerb zuzukommen (Sheets et al. 2021).



**Abb. 4: Darstellung des mirror Neuron- Systems:** Organisation des sensomotorischen (blau) und emotionalen (rot) mirror neuron- Systems. Sensomotorisches Netzwerk: PMv, primär motorischer Kortex (M1), inferiore parietalen Lappen (IPL), PMd, mesialer prämotorischer Kortex (PMm), präfrontaler Kortex (PFC), sekundär somatosensorischer Kortex (SII). Emotionales Netzwerk: anteriorer cingulärer Kortex (ACC), Amygdala (AMY), Insula (INS). (Bonini et al. 2022)

## 1.5 Ziele der Arbeit

Die oben beschriebene funktionelle Vielfalt im Bereich des menschlichen PMv und der des Makaken, legt eine detailliertere Gliederung des prämotorischen Kortex nahe, als sie durch Brodmann im Jahre 1909 vorgenommen wurde. Bisher erfolgte Untersuchungen zur Konnektivität und Rezeptorautoradiographie des menschlichen Gehirns, unterstützen diese Annahme der differenzierteren Parzellierung. Auch am Primaten konnte dies durch Rezeptorautoradiographie, Immunhistochemie und Zytoarchitektonik nachgewiesen werden. Jedoch liegt bisher noch keine detaillierte zytoarchitektonische Gliederung des PMv des menschlichen Kortex vor, die auch inter-

individuelle Unterschiede in Lage und Ausdehnung berücksichtigt und als 3D Karte mit funktionellen Befunden vergleichbar ist.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich daher mit den zytoarchitektonischen Eigenschaften und Parzellierung des PMv. Diese beruht auf der Analyse des prämotorischen Kortex in histologischen Schnitten von insgesamt zehn post-mortem Gehirnen. Als Ergebnis werden Wahrscheinlichkeitskarten erstellt, die Auskunft über Ausdehnung und Lage des PMv in einem standardisierten Referenzgehirn geben. Diese sollen als Grundlage für zukünftige Studien und funktionell- bildgebende Untersuchungen am menschlichen Gehirn dienen. Daher ist es wichtig, dass die Ergebnisse der zytoarchitektonischen Analyse auf objektivierbaren Kriterien beruhen. Hierzu wurde ein untersucherunabhängiges computergestütztes System eingeführt. Hierdurch erfolgt die Verifizierung der Aufteilung in verschiedene Areale durch signifikante Unterschiede im Kortexaufbau innerhalb des PMv. Zudem findet eine dreidimensionale Rekonstruktion der Areale statt, sodass auch die Ausdehnung in den Sulci eine entsprechende Berücksichtigung findet. Die auf diese Weise kartographierten Areale werden auf interindividuelle Variabilität sowie Lateralisierung oder Geschlechterunterschiede untersucht.

Neben der zytoarchitektonischen Analyse steht die Frage im Raum, ob eine gefundene Unterteilung des PMv durch funktionelle Studien unterstützt werden kann. Also spiegelt sich eine möglicherweise gefundene mikrostrukturelle Gliederung auch auf funktioneller Ebene wider oder agiert der gesamte PMv als Einheit?

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Histologische Aufbereitung der Gehirne

Die histologische Aufarbeitung der zehn post- mortem Gehirnen aus dem Körperspenderprogramm fand im C. und O. Vogt Institut der Heinrich- Heine- Universität Düsseldorf statt. Von den zehn Gehirnen entfallen fünf Gehirne auf das männliche und fünf Gehirne auf das weibliche Geschlecht. Eine neurologische und psychiatrische Erkrankung ist bei keinem der zehn Körperspender bekannt. Es ist unbekannt, ob sie Rechts- oder Linkshänder waren. Das Alter der Körperspender lag zwischen 30 und 85 Jahren. Tabelle 1 gibt eine Übersicht über die verwendeten Gehirne und die Todesursache der Körperspender laut Autopsiebericht. Ein positives Ethikvotum der Universität Düsseldorf liegt vor (Aktenzeichen 4863).

Die Gehirne wurden nach ihrer Entnahme aus dem Schädel für mehr als drei Monate entweder in 4%iger neutraler Formaldehydlösung oder Bodian'scher Fixierlösung (90 ml 80%iges Ethanol, 5 ml 37%iges Formaldehyd, 5 ml Eisessig) fixiert. Die Methodik wurde bereits früher detailliert von unserer Arbeitsgruppe beschrieben (Amunts et al. 2020) und es werden im Folgenden nur die wesentlichsten Punkte zusammengefasst. Um Verformungen, die durch das Eigengewicht des Gehirns während der Fixierzeit entstehen können, zu vermeiden, wurden die Gehirne an der Arteria basilaris aufgehängt. Um im Verlauf der histologischen Bearbeitung entstehende Artefakte später zu korrigieren, wurde anschließend ein T1 gewichteter MRT- Volumendatensatz in 3D-FLASH (fast low angle shot) - Technik angefertigt. Hierzu wurde ein 1,5 Tesla Siemens Magnetom® SP Scanner verwendet. Zusätzlich erfolgte die Dokumentation der fixierten Gehirne mittels Fotos von dorsal, ventral, links lateral und rechts lateral (Abb. 5 A). Dies erleichtert die anatomische Orientierung bei der nachfolgenden histologischen Analyse der erzeugten Schnitte. Anschließend wurden die fixierten Gehirne in einer aufsteigenden Alkoholreihe entwässert und schließlich in Paraffin eingebettet.

**Tabelle 1: Übersicht über die 10 verwendeten post-mortem Gehirne**

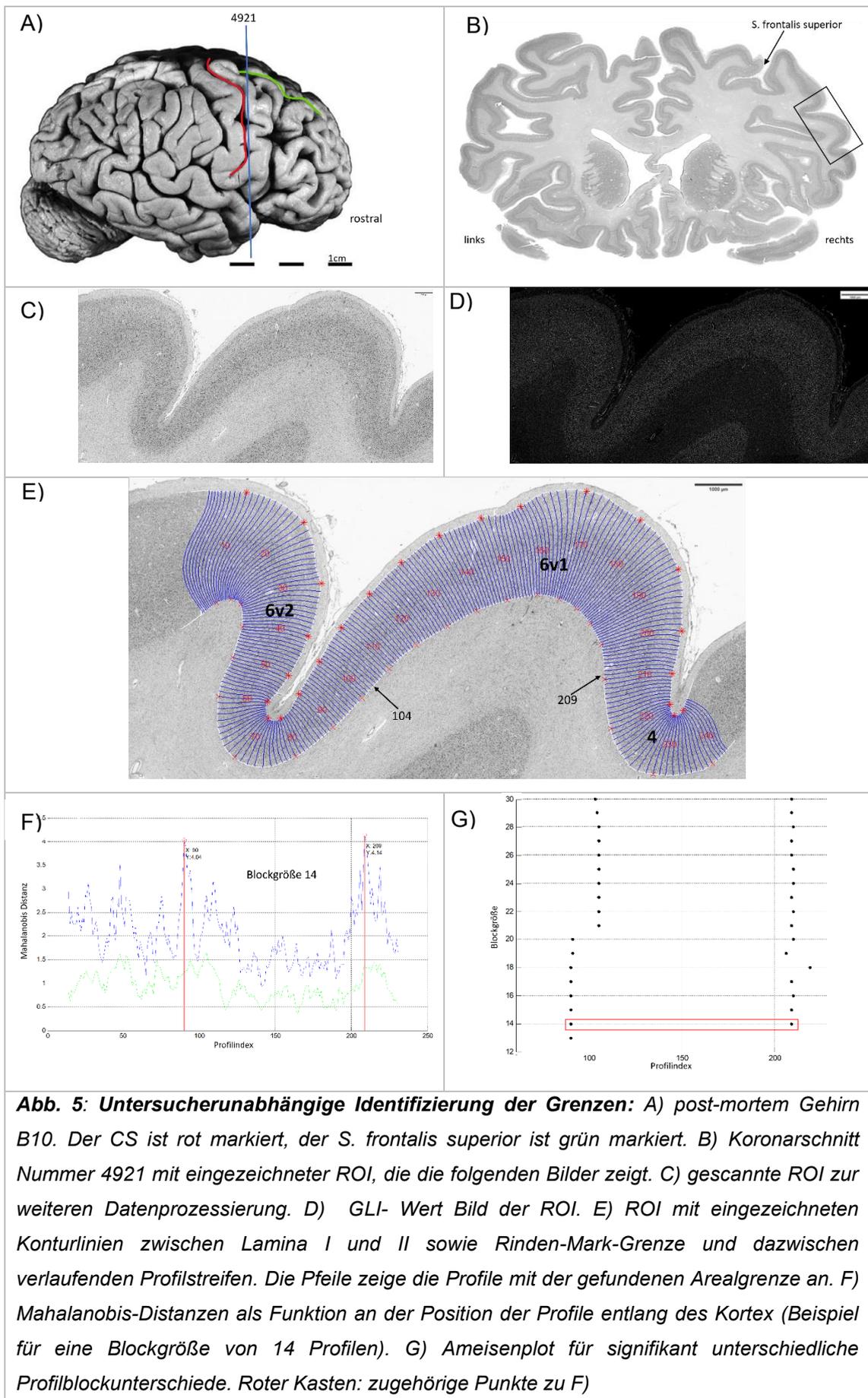
<b>Brain-Code</b>	<b>Geschlecht</b>	<b>Alter</b>	<b>Todesursache</b>	<b>Schnitt-richtung</b>	<b>Gewicht (g)</b>
B 1	weiblich	79	Harnblasen-Karzinom	koronar	1350
B 4	männlich	75	nekrotisierende Glomerulonephritis	koronar	1349
B 5	weiblich	59	kardiorespiratorische Insuffizienz	koronar	1142
B 6	männlich	54	Herzinfarkt	koronar	1622
B 8	weiblich	72	Nierenversagen	koronar	1216
B 9	weiblich	79	Linksherzinsuffizienz, Basalganglieninfarkt	koronar	1110
B10	weiblich	85	Mesenterialinfarkt	koronar	1046
B11	männlich	74	Herzinfarkt	koronar	1381
B20	männlich	65	kardiorespiratorische Insuffizienz	koronar	1392
B21	männlich	30	Kardiorespiratorische Insuffizienz	koronar	1409

Aus den Paraffinblöcken entstanden mittels eines Großschnitt- Mikrotoms (Polycut E, Leica, Deutschland) 20 µm dicke Koronarschnitte. Jeder 60. Schnitt wurde mittels einer über dem Mikrotom installierten Kamera digitalisiert. In Zusammenschau mit einer schnittspezifischen Anpassung der histologischen Bilder auf den MRT- Datensatz entstand so eine 3D- Rekonstruktion des Gehirns. Jeder 15. Schnitt wurde auf einen Glasträger aufgezogen und mittels einer nach Merker 1983 modifizierten Nissl- Färbung angefärbt (Abb. 5 B). Hiermit konnte ein guter Kontrast zwischen den nun schwarzen Zellkörpern und dem hellen Neuropil hergestellt werden (Merker 1983; Uylings et al. 1999). Für die beiden *Big Brains* (B20 und B21) wurde jeder Schnitt auf diese Weise bearbeitet und dreidimensional rekonstruiert.

## 2.2 Digitale Bildverarbeitung

Für die zytoarchitektonische Analyse wurde zunächst jeder 60. Schnitt jeder Hemisphäre der zehn post-mortem Gehirne mit Hilfe eines Mikroskops untersucht (Optovar® 1,25-2,5, Zeiss, Deutschland). Dabei wurden ROIs definiert, welche im Bereich des PMv sowie der angrenzenden Areale lagen. Als anatomische Landmarken dienten hier zunächst der CS, S. praecentralis und der S. frontalis superior. Die kaudale Begrenzung war durch die bereits beschriebene Area 4 gegeben (Geyer et al. 1996). Die so identifizierten ROIs wurden mit Hilfe eines computergesteuerten Zeiss Mikroskops (Objektiv Zeiss Planapo® 6,3; Optovar 1,25, Zeiss, Deutschland), an dem eine digitale Kamera (XC-75®, Sony, Japan) angebracht ist, in einer mäanderförmigen Sequenz von Einzelbildern mit einer Auflösung von  $\sim 1\mu\text{m}$  pro Pixel eingescannt. Die Bildverarbeitung erfolgte durch das Programm Axiovision (Zeiss, Deutschland, Version 4.6), sodass aus den einzelnen Ausschnitten das Gesamtbild der ROI (Abb. 5 C) zusammengesetzt wurde. Teile der Schnittserien lagen digital in einer Auflösung von  $1\mu\text{m}$  vor, sodass ROIs extrahiert und anschließend quantitativ ausgewertet werden konnten.

Die weitere Verarbeitung erfolgte mittels der Matlab®-Software (The Math Works Inc., MA, USA). Hier erfolgte zunächst die Umwandlung in ein 8bit Grauwertbild mit abgestuft schwarzem Hintergrund und weißen Zellkörpern (Abb. 5 D). Dieses Grauwert-Index-Bild besteht aus Pixeln der Größe  $16\mu\text{m} \times 16\mu\text{m}$ , welche ein Messfeld bilden. Innerhalb dieses Messfeldes wurden dann der Grauwert eines jeden Pixels bestimmt, was den Anteil der Zellkörper an der Gesamtfläche beschreibt. Dieses wurde als Grauwertindex (*Gray Level Index* = GLI) hinterlegt (Wree et al. 1982, Zilles et al. 2002b). Hierbei wurde festgelegt, dass schwarz für 0% Zellkörperanteil, also nur Neuropil, und weiß für 100% Zellkörperanteil steht. Der Vorteil dieser Methode gegenüber anderer optischer Zelldichtebestimmungen liegt darin, dass Schwankungen in der Farbintensität zwischen verschiedenen Schnitten oder Gehirnen, welche zum Beispiel durch Färbung oder Lagerung bedingt sind, ausgeglichen werden können (Schleicher et al. 2009, Schleicher et al. 2005).



**Abb. 5: Untersucherunabhängige Identifizierung der Grenzen:** A) post-mortem Gehirn B10. Der CS ist rot markiert, der S. frontalis superior ist grün markiert. B) Koronarschnitt Nummer 4921 mit eingezeichneter ROI, die die folgenden Bilder zeigt. C) gescannte ROI zur weiteren Datenprozessierung. D) GLI- Wert Bild der ROI. E) ROI mit eingezeichneten Konturlinien zwischen Lamina I und II sowie Rinden-Mark-Grenze und dazwischen verlaufenden Profilstreifen. Die Pfeile zeigen die Profile mit der gefundenen Arealgrenze an. F) Mahalanobis-Distanzen als Funktion an der Position der Profile entlang des Kortex (Beispiel für eine Blockgröße von 14 Profilen). G) Ameisenplot für signifikant unterschiedliche Profilblockunterschiede. Roter Kasten: zugehörige Punkte zu F)

## 2.3 Untersucherunabhängige Identifizierung der Grenzen

Um schließlich eine Grenzfindung durchführen zu können, müssen aus jedem GLI-Bild so genannte GLI- Profile extrahiert werden, um zellarchitektonische Charakteristika innerhalb des Kortex zu quantifizieren. Hierzu wurden in dem Programm zunächst eine äußere Konturlinie entlang der Grenze der Lamina I und II des Kortex und eine innere Konturlinie zwischen Lamina VI und weißer Substanz eingezeichnet. Zwischen diesen beiden Konturlinien wurden mittels des Modells zur Theorie elektrischer Felder (Jones et al. 2000) Profillinien festgelegt (Abb. 5 E). Diese GLI- Profile verlaufen orthogonal zu den Konturlinien, wobei die äußere Konturlinie als Startpunkt, die innere als Endpunkt dient (Schleicher et al. 2005, Schleicher et al. 2009). Die Profile ähneln in ihrem Verlauf dabei den Zellkolumnen des Kortex. Entlang jedes Profilstreifens wurden nun mit Hilfe der GLI- Werte das GLI- Dichteprofil ermittelt. Dieses spiegelt den Zellkörperanteil des jeweiligen Profilstreifens im Verlauf von Lamina II bis VI des Kortex wider. Um unterschiedliche Dicken des Kortex auszugleichen und eine Vergleichbarkeit zu ermöglichen, wurde eine Längennormierung durchgeführt.

Für den Vergleich der Profile untereinander wurde ein Eigenschaftsvektor  $X$  bestimmt, der durch insgesamt zehn Eigenschaftsdimensionen definiert ist: die Lage des Schwerpunktes auf der  $x$ - und  $y$ -Achse, die Standardabweichung, Schiefe und Kurtosis jeweils von jedem Profil und seiner ersten Ableitung. So kann mit Hilfe von auftretenden Veränderungen im Merkmalsvektor  $X$  auf Grenzen zwischen Gebieten hingewiesen werden.

Um fehlerhafte Einflüsse durch Faktoren wie Blutgefäße, Defekte durch Verarbeitung oder atypische Cluster von Zellen zu vermeiden, erfolgte nicht der Vergleich singulärer Profile. Es wurden vielmehr Blöcke von 12-30 Profilen zusammengestellt, die Hirnrinde in einer *Sliding-Window*-Technik abgetastet und die Unterschiede zwischen den Profilblöcken bestimmt (Schleicher et al. 1999, Schleicher et al. 2005, Schleicher et al. 2009). So wurden die Merkmalsvektoren der einzelnen Profile innerhalb eines Blockes zu einem mittleren Merkmalsvektor zusammengefasst. Diese mittleren Merkmalsvektoren der jeweiligen Blöcke wurden miteinander verglichen, wobei als Maß für Ähnlichkeit/Unähnlichkeit zwischen zwei mittleren Merkmalsvektoren  $X_i$  und  $X_{i+1}$  die Mahalanobis-Distanz  $D^2$  dient (Schleicher et al. 1999):

$$D_i^2 = (X_i - X_{i+1})' \cdot C_{i,i+1}^{-1} \cdot (X_i - X_{i+1})$$

Dabei ist  $C_{i,i+1}^{-1}$  die Inverse der Varianz-Covarianz-Matrix der Merkmalsvektoren der beiden Profilblöcke. Ein Anstieg des Wertes der Mahalanobis- Distanz kann verzeichnet werden, wenn die Unähnlichkeit der mittleren Merkmalsvektoren zunimmt. Ein Maximum

wird erreicht, wenn die Profilblöcke über einer Grenze zwischen zwei Arealen liegen. Diese potentiellen Grenzen wurden mit einem *Hotelling T<sup>2</sup>*-Test auf ihre Signifikanz überprüft und bei nicht signifikanten Werten ( $p > 0,001$ ) verworfen. Die signifikanten Maxima für jede Blockgröße wurden als Datenpunkt an ihrer Profilposition dargestellt (Abb. 5 F). Die Wahrscheinlichkeit einer Grenze nimmt zu, je mehr Maxima an einer bestimmten Profilposition bei verschiedenen Blockgrößen gefunden wurden (Abb. 5 G). Eine Kontrolle der zytoarchitektonischen Muster mittels Mikroskopie der histologischen Schnitte erfolgte nochmals, um fälschlicherweise detektierte Grenzen durch das Vorliegen größerer Artefakte zu vermeiden. Weitere Details der Methodik finden sich in den Veröffentlichungen hierzu (Schleicher et al. 1999; Schleicher et al. 2009; Schleicher et al. 2005; Zilles et al. 2002).

## **2.4 3-D Rekonstruktion der Gehirne**

Dieser Schritt dient der Visualisierung der Topografie der Areale und ist gleichzeitig Grundlage für die spätere Erstellung der Wahrscheinlichkeitskarten. Hierzu wurde jeder 60. histologische Schnitt der zehn post-mortem Gehirne auf einem Scanner digitalisiert, ausgerichtet und anschließend mit Hilfe von einer schnittspezifischen Anpassung der histologischen Bilder und dem anatomischen T1-gewichteten Kernspintomogramms des Gehirns im dreidimensionalen Raum rekonstruiert (Amunts et al. 2020). Da diese Aufnahmen vor der histologischen Weiterbearbeitung erfolgten, konnten Artefakte, z.B. durch Schrumpfung (Fixierung) oder Kompression (Schneiden), mittels linearer und nicht-linearer Verfahren korrigiert werden (Amunts et al. 2004).

Die zuvor mittels Grenzfindung definierten Gebiete wurden durch ein hierfür entwickeltes Programm (*Section Tracer* und später *Section Tracer Online Tool*) auf die digitalisierten Schnitte übertragen. Die auf diese Weise 2-dimensional erstellten Datensätze zum PMv, wurden für jede Hemisphäre, der insgesamt zehn Gehirne, 3-dimensional rekonstruiert und so die Lokalisation auf diesem spezifischen Gehirn visualisiert.

## **2.5 Berechnung der Wahrscheinlichkeitskarten**

Ziel dieser Arbeit war es allerdings nicht nur, die individuelle Lokalisation des PMv und seiner Untergebiete in allen zehn Gehirnen darzustellen, sondern eine Wahrscheinlichkeitskarte in einem Referenzraum zu erstellen, um Ergebnisse funktioneller Studien bestimmten kortikalen Arealen besser zuordnen zu können. Zudem weisen die zehn Gehirne eine Varianz an Größe, Gewicht und Konfiguration auf. Diese makroanatomischen Unterschiede wurden durch räumliche Normalisierung minimiert.

Es erfolgte die Anpassung und Überlagerung der Karten des PMv der zehn Individualgehirne an zwei Referenzräume des *Montreal Neurological Institute* (MNI): den dreidimensionalen Raum des „Colin 27“, das T1- gewichtete Referenzgehirn des MNI, und den nichtlinear asymmetrischen ICBM152 2009c Referenzraum. Nach Angleichung an die Referenzgehirne, wurde eine Überlagerung der individuellen Karten berechnet, woraus eine Wahrscheinlichkeitskarte in jedem stereotaktischen Raum entstand (Amunts et al. 2020). Die so entstanden Wahrscheinlichkeitskarten geben für jeden Punkt (Voxel) des Referenzgehirns an, mit welcher Wahrscheinlichkeit sich welches Areal des PMv dort befindet. Zur besseren Visualisierung der Ergebnisse erfolgte eine Farbkodierung der Wahrscheinlichkeiten. Blau zeigt dabei an, dass dieser Punkt nur in einem von zehn Gehirnen als Teil des PMv identifiziert wurde, rot dahingegen, dass dieser Punkt in allen zehn Gehirnen als Teil des PMv gefunden wurde. Es erfolgte eine entsprechende Abstufung der Farbskala über Zwischenstufen. Die interindividuelle Variabilität wird durch die Wahrscheinlichkeitskarten widerspiegelt.

Da es hierdurch zu Überlappungen der Wahrscheinlichkeitskarten benachbarter Areale kommt, wurde auch eine vereinfachte Darstellung berechnet, in der jedes Voxel eindeutig einem Areal zugeordnet wird. Es erfolgte die Berechnung maximaler Wahrscheinlichkeitskarten (MPM; Eickhoff et al. 2005b) und dem entsprechenden Voxel wurde das wahrscheinlichste Gebiet zugeordnet („*the winner takes it all*“-Prinzip). War die Wahrscheinlichkeit eines Voxels für verschiedene Gebiete gleich, so wird es dem Gebiet zugeordnet, das in der Umgebung die höhere Durchschnittswahrscheinlichkeit hat. Im Grenzgebiet zu noch nicht kartierten Arealen wurde eine minimale Wahrscheinlichkeit von 40% für die Zuordnung eines Voxels angewendet (Eickhoff et al. 2005b, Eickhoff et al. 2006). Diese nicht überlappende Karte ist ebenfalls eine Grundlage für weitere bildgebende und funktionelle Untersuchungen, damit Ergebnisse mit anatomischen Arealen in Korrelation gebracht werden können. Ein öffentlicher Zugang zu den Arealen besteht über die EBRAINS Plattform (<https://ebrains.eu/service/human-brain-atlas/>) oder den Julich-Brain Atlas (<https://julich-brain-atlas.de/atlas>).

Anschließend wurden die Karten mit den Koordinaten funktioneller Studien zur Aktivierung im Bereich des PMv verglichen. Es wurden die Koordinaten dieser Studien (Gardini et al. 2016, Cavani-Pratesi et al 2017, Errante et al. 2021b, Styrkowiec et al. 2019, Gorbet et al. 2018, Gatti et al. 2017, Saiote et al. 2016) mit berechneten Oberflächen der maximalen Wahrscheinlichkeitskarten überlagert. Hierzu erfolgte die Umrechnung in native MNI- Koordinaten, welche gemeinsam mit den neuen Gebieten im nichtlinear asymmetrischen ICBM152 2009c Referenzraum dargestellt wurden.

## 2.6 Clusteranalyse und multidimensionale Skalierungsanalyse

Um den Grad zytoarchitektonischer Unterschiede zwischen den Arealen zu erfassen, wurde eine Clusteranalyse verwendet. Zu diesem Zweck wurden drei Abschnitte mit durchschnittlich 15 Profilen pro Hemisphäre für jedes Gebiet und Gehirn extrahiert, das heißt etwa 45 Profile pro Hemisphäre und Areal. Um eine gute Vergleichbarkeit zu gewährleisten, wurde darauf geachtet, dass der Kortexabschnitt möglichst gerade ist und keine Artefakte vorliegen. Kortexkrümmungen können Fehler durch Änderung der Schichtaufteilung provozieren, weshalb diese vermieden wurden. Aus den extrahierten Profilen wurde ein mittleres GLI- Profil errechnet, woraus wiederum der 10- dimensionale Eigenschaftsvektor ermittelt wurde. Mittels der Euklidischen Distanz wurde der Abstand der Eigenschaftsvektoren berechnet und anschließend mit der Ward-Methode in verschiedene Cluster gruppiert (Ward 1963). Ein geringer Abstand impliziert hierbei eine hohe zytoarchitektonische Ähnlichkeit, wohingegen eine hohe Distanz Unterschiede in der Zytoarchitektur zeigt.

Zur weiteren Quantifizierung der mikrostrukturellen Merkmale dieser Cluster auf laminarer Ebene wurden für jede Gruppe *mean profiles* berechnet. Diese wurden in zehn *bins* der gleichen Distanz unterteilt. Das daraus entstehende z-score normalisierte *bin mean* spiegelt die zytoarchitektonischen Merkmale des jeweiligen Clusters wider. Dabei entsprechen zwei der extrahierten *bins* ungefähr einer Lamina innerhalb des Kortex. So kann die laminare Struktur der verschiedenen Areale untersucht und miteinander verglichen werden. Die multidimensionale Skalierungsanalyse reduziert die Datenkomplexität und so kann die Ähnlichkeit oder Unähnlichkeit der einzelnen Areale des PMv dargestellt werden.

## 2.7 Volumenanalyse

Die volumetrische Analyse soll dazu beitragen Unterschiede der Areale in Bezug auf Geschlecht und Hemisphäre zu untersuchen. Die Berechnung erfolgte auf Grundlage der folgenden Formel:

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

Das Volumen ( $V$ ) ist dabei das Produkt aus dem Abstand zweier Schnitte ( $s$ , z.B. 60), der Schnittdicke ( $T$ , 20  $\mu\text{m}$ ), der Pixelbreite ( $x$ , 21,2  $\mu\text{m}$ ), der Pixelhöhe ( $y$ , 21,2  $\mu\text{m}$ ), der Summe aller in den Schnitten einem Areal zugeordneten Flächen in Pixeln ( $A_i$ ) und dem Schrumpfungskoeffizienten ( $F$ ) (Amunts et al 2007, Bludau et al. 2014). Der Schrumpfungskoeffizient wurde für jedes der zehn post-mortem Gehirne individual

bestimmt. Er ergibt sich aus der durch die Verarbeitung entstandene Schrumpfung des Gehirns (Amunts et al. 2007). Um Volumina der Areale in Gehirnen verschiedener Größe vergleichbar zu machen, wurden sie anhand des individuellen Ganzhirnvolumens normalisiert (Bludau et al. 2014).

Zur Untersuchung auf signifikante Geschlechts- und interhemisphärische Volumenunterschiede wurden die ermittelten und bereinigten Volumina den jeweiligen Merkmalen (männlich/weiblich, linke/rechte Hemisphäre) zugeordnet. Zwischen diesen Gruppen wurde eine Unterschiedsschätzung berechnet. Die Null- Hypothese besteht darin, dass keine Unterschiede bestehen. Durch eine Monte- Carlo- Simulation wurde diese Hypothese überprüft. Die Wiederholung dieses Vorgangs erfolgte 1.000.000 mal, wobei jedes Mal jede Hemisphäre zufällig einer von zwei Gruppen zugeordnet wurde: männlich oder weiblich, bzw. rechte oder linke Hemisphäre, wobei die Unterschiede immer wieder berechnet wurden. Damit Unterschiede in Geschlecht oder Hemisphäre als signifikant zu bewerten waren, mussten über 95% der Werte unter der Null-Hypothese liegen ( $p \leq 0,05$ ) (Bludau et al. 2014).

Die interindividuelle Variabilität des Volumens eines jeden Areals des PMv wurde durch einen Variationskoeffizienten ( $CV$ ) wiedergegeben. Dieser berechnet sich wie folgt:

$$CV = SD / X$$

Dabei ist  $SD$  die Standardabweichung und  $X$  das durchschnittliche Volumen jedes PMv-Areals über alle zehn Gehirne. So konnte eine Variabilität der Volumina der einzelnen PMv- Areale über die zehn Gehirne abgeschätzt werden. Je kleiner der Wert, desto höher ist die Stabilität des Volumens über die Gehirne.

### **3. Ergebnisse**

Es konnten insgesamt drei Areale des PMv identifiziert werden, die sich in ihrem zytoarchitektonischen Aufbau untereinander sowie von den angrenzenden Nachbararealen unterscheiden. Der PMv ist Teil der (ventralen) Brodmann Area 6, daher wurden die Gebiete, analog zu den rezeptorautoradiographischen Untersuchungen, 6v1, 6v2 und 6r1 genannt.

#### **3.1 Zytoarchitektur des ventrolateralen prämotorischen Kortex**

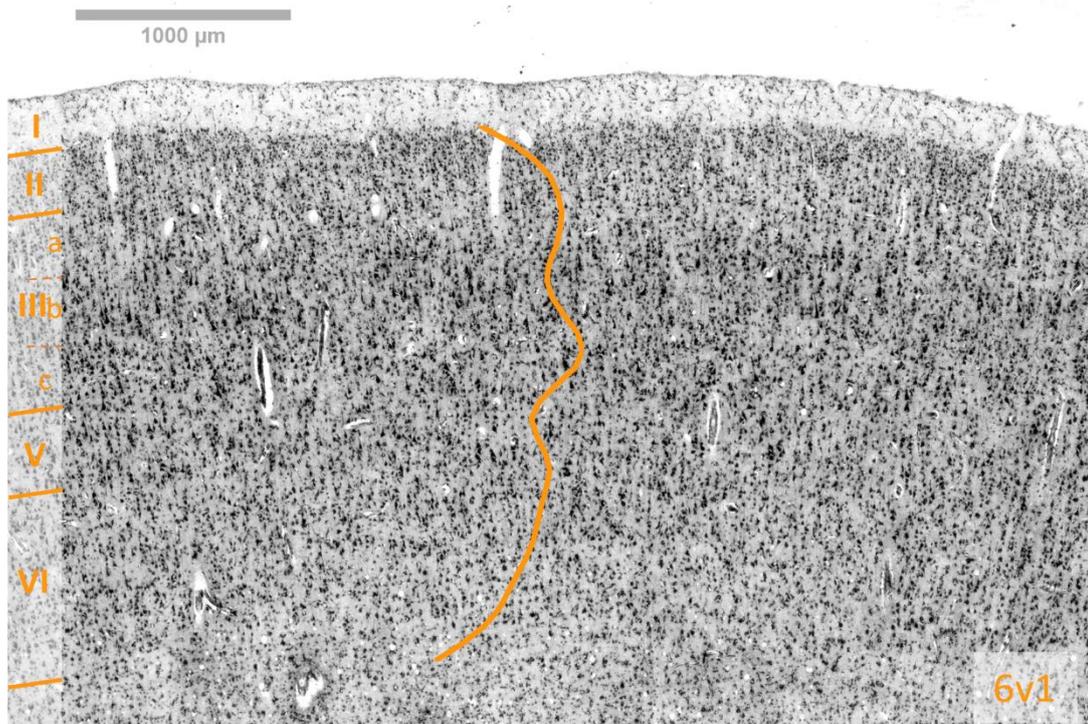
Die Areale des im prämotorischen Kortex sind prinzipiell agranuläre Areale und haben keine Lamina IV (Stratum granulosum internum). Etwas anders verhält sich im Bereich des PMv die Area 6r1, welche eine angedeutete Lamina IV enthält und somit als dysgranulär zu bezeichnen ist.

Damit zeigte sich eine größere Ähnlichkeit der Areale 6v1 und 6v2, welche agranulär sind, untereinander als zu 6r1. Im gesamten PMv zeigten Lamina I (Stratum moleculare) und Lamina II (Stratum granulosum externum) eine klare Abgrenzung zueinander. Die Lamina II beinhaltete weniger dicht gepackt Granularzellen, die sich mit kleinen Pyramidenzellen der Lamina III (Stratum pyramidale externum) vermischten. Lamina III beinhaltete die für den prämotorischen Kortex typischen prominenten Pyramidenzellen. Dabei unterschied sich die Gliederung dieser Schicht innerhalb des PMv. Während die 6v1 eine zellärmere Lamina IIIa und prominentere Pyramiden in IIIb und IIIc aufwies, zeigte Area 6v2 eine weitaus homogenere Verteilung der Pyramidenzellen innerhalb der Lamina III und darüber hinaus. So war zwischen der Lamina III und V (Stratum pyramidale externum), insbesondere innerhalb der 6v2, schwer zu unterscheiden. Dies war in der schwachen horizontalen Schichtung des PMv zu erkennen (Abb. 6 und 7). Diese nahm allerdings von dorsal nach ventral (6v2 über 6v1 zu 6r1) zu. Die prominentesten Pyramiden innerhalb der Lamina V fanden sich in Area 6r1. Die Rinden-Mark- Grenze war durch ein Auslaufen der Lamina VI insgesamt unscharf (Abb. 8).

##### **3.1.1 Zytoarchitektur Area 6v1**

Die agranuläre Area 6v1 zeigte eine geringe laminare Schichtung, die im Vergleich zu 6v2 aber eine klarere Abgrenzung der Lamina III und V zu den umliegenden Laminae erlaubte. Zudem war die Lamina II zellreicher als in 6v2 und zeichnete sich klarer von Lamina III ab. Diese ließ sich in eine zellärmere Lamina IIIa mit kleineren Pyramidenzellen und zellreichere IIIb und c unterteilen. Die Größe der Pyramidenzellen

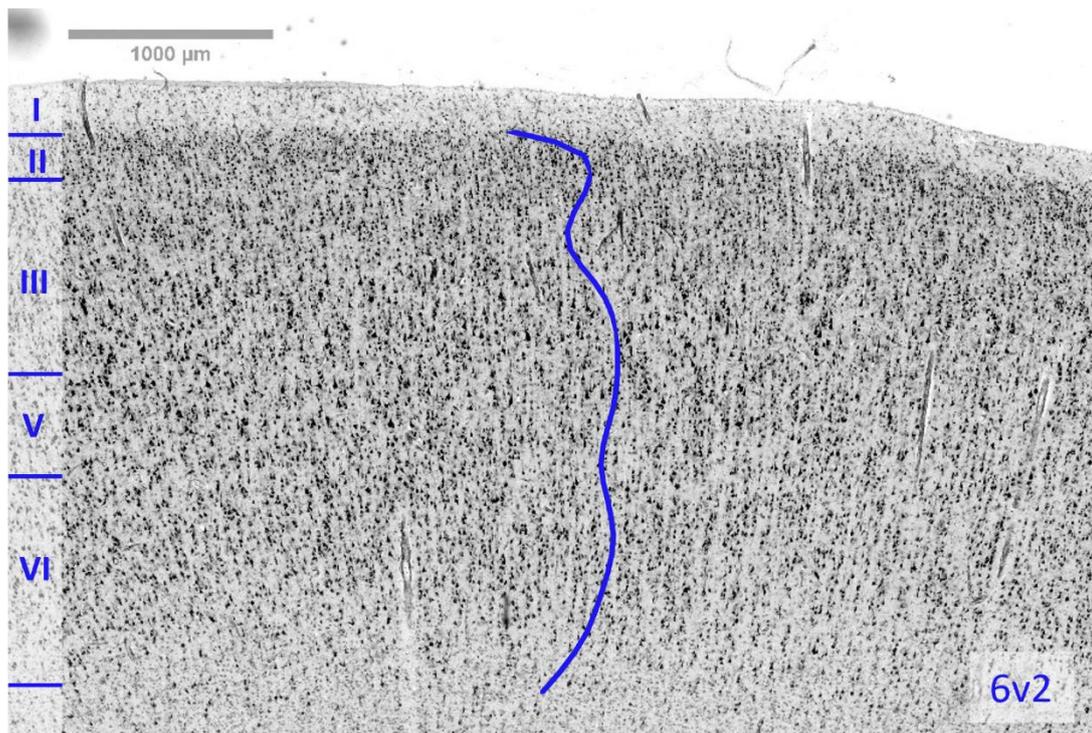
war deutlich prominenter als in Area 6v2 und erstreckte sich insbesondere auf Lamina IIIb und V, wobei sich der Hauptanteil in Lamina IIIc befand. Die Zelldichte erreichte ihr Maximum in der unteren Lamina III und oberen Lamina V und nahm anschließend kontinuierlich ab (Abb. 6). Die Lamina VI war schlecht zum Mark abgrenzbar.



**Abb. 6: Zytoarchitektur der Area 6v1:** Die römischen Zahlen zeigen die kortikalen Schichten. Das Zelldichteprofil wird als mean Profile aus 20 Profilen durch die projizierte Kurve über die Schichten II-VI dargestellt. Die Kurve zeigt ihr Maximum in der unteren Schicht III.

### 3.1.2 Zytoarchitektur Area 6v2

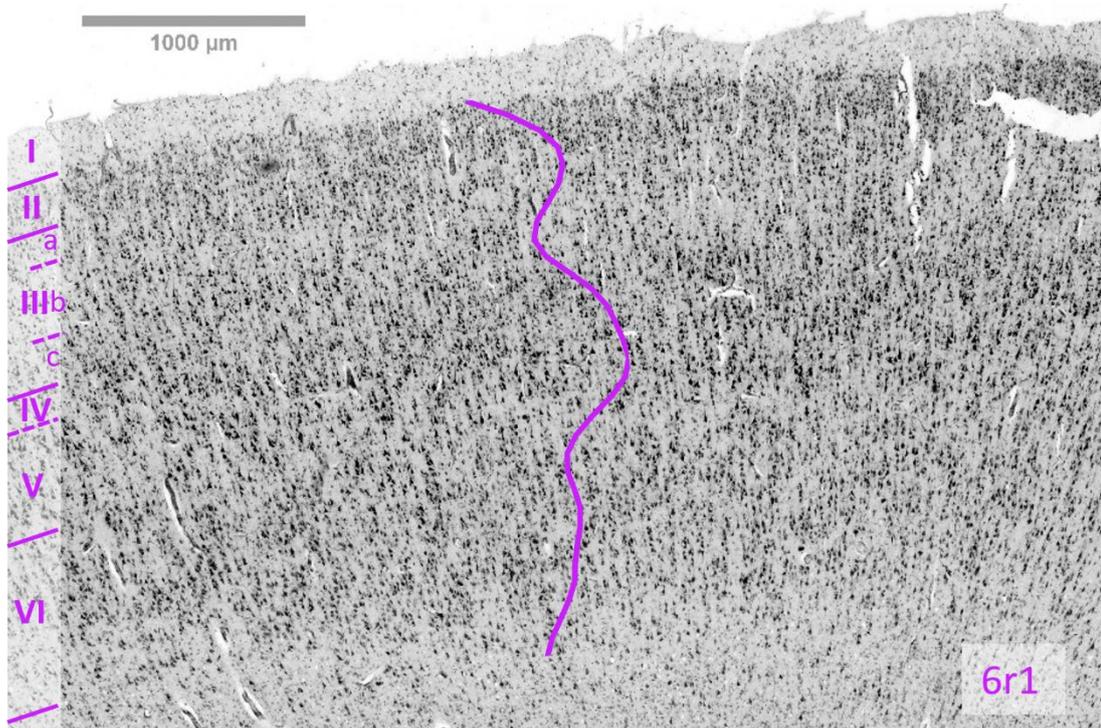
Innerhalb des PMv zeigte dieses Gebiet die geringste laminare Gliederung. Es erschien eher der Eindruck einer Ausrichtung der Zellen in vertikal verlaufende Kolumnen. Die Pyramidenzellen waren mittelgroß und eher gleichmäßig über die Schichten III und V verteilt, mit einer nur leichten Zunahme der Größe der Pyramidenzellen in Richtung der Lamina V. Das auffälligste Kriterium der 6v2 war seine Homogenität und die geringe Ausprägung einer horizontalen Schichtung. In der Lamina III waren einzelne große Pyramidenzellen, größer als in der Lamina V, erkennbar. Die Lamina II ging fließend in Lamina III über, welche sich bereits im oberen Anteil zell dicht präsentierte. Die Zelldichte der Lamina VI lief zur weißen Substanz aus und zeigte daher eine schlechte Abgrenzung der Rinde zum Mark. Das Profil (Abb. 7) zeigt daher insgesamt einen relativ undifferenzierten Kurvenverlauf.



**Abb. 7: Zytoarchitektur der Area 6v2:** Die römischen Zahlen zeigen die kortikalen Schichten. Das Zelldichteprofil wird als mean Profile aus 20 Profilen durch die projizierte Kurve über die Schichten II-VI dargestellt. Die Kurve verläuft flach, wie es typisch für Area 6v2 ist.

### 3.1.3 Zytoarchitektur Area 6r1

Im Vergleich zu den bereits beschriebenen Arealen unterschied sich 6r1 insbesondere durch die Andeutung einer Lamina IV und ist somit als dysgranuläres Areal zu betrachten. Dies bedeutet, dass eine dünne Lamina IV aus locker gepackten Granularzellen, in die Pyramidenzellen der Lamina III und V hineinreichen, zu erkennen ist. Es zeigte sich jedoch, im Gegensatz zu granulären Arealen im präfrontalen Kortex, keine klare Grenze zwischen III/IV und IV/V. Die Lamina III ließ sich in IIIa, IIIb und IIIc untergliedern. IIIa war hier zell dicht und mit kleinen Pyramidenzellen versehen und schloss sich relativ nahtlos an Lamina II an. Lamina IIIb war zellarm und die Pyramiden nahmen kaum an Größe zu. In Lamina IIIc fanden sich schließlich größere und prominentere Pyramidenzellen. Das Maximum ihrer Größe erreichten diese meistens in der oberen Lamina V (Abb. 8). Die Verteilung supra- zu infragranulär war ungefähr 50:50. Die Rinden-Mark-Grenze war ebenfalls unscharf, wie es typisch für den PMv ist.



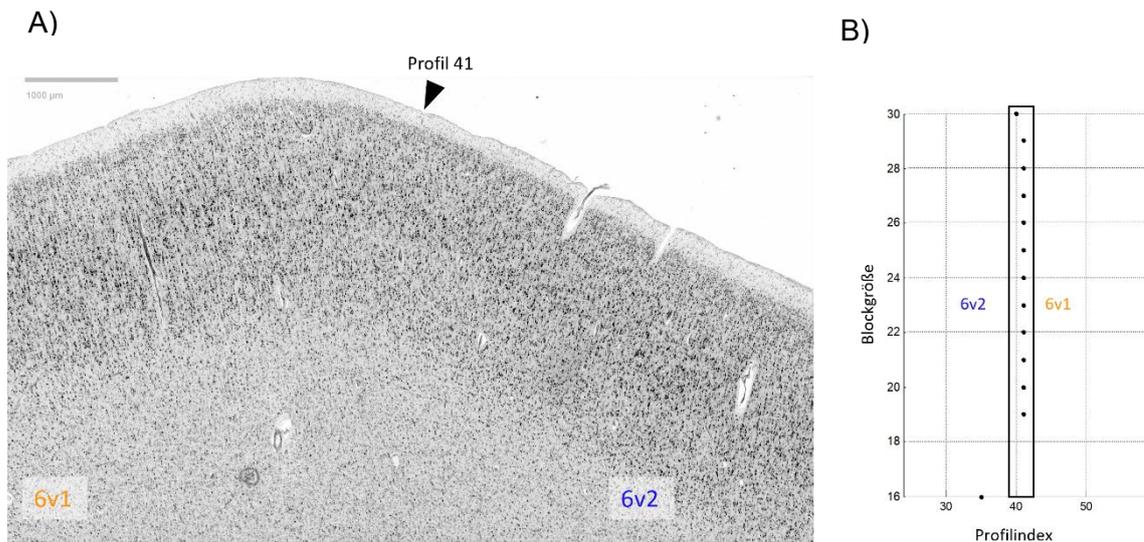
**Abb. 8: Zytoarchitektur der Area 6r1:** Die römischen Zahlen zeigen die kortikalen Schichten. Das Zelldichteprofil wird als mean Profile aus 20 Profilen durch die projizierte Kurve über die Schichten II-VI dargestellt. Die Kurve zeigt ihr Maximum in der oberen Schicht V. Eine angedeutete Schicht IV ist zu erkennen.

## 3.2 Grenzen zwischen den Gebieten des PMv

Die Unterteilung des PMv unterliegt einer dorsoventralen Ausrichtung. So ist das am weitesten dorsal gelegene Gebiet des PMv Area 6v2, welche an den PMd grenzt. Ventral davon schließt sich Area 6v1 an und zuletzt Area 6r1. Somit haben 6v2/6v1 und 6v1/6r1 innerhalb des PMv eine gemeinsame Grenze.

### 3.2.1 Grenze 6v2/6v1

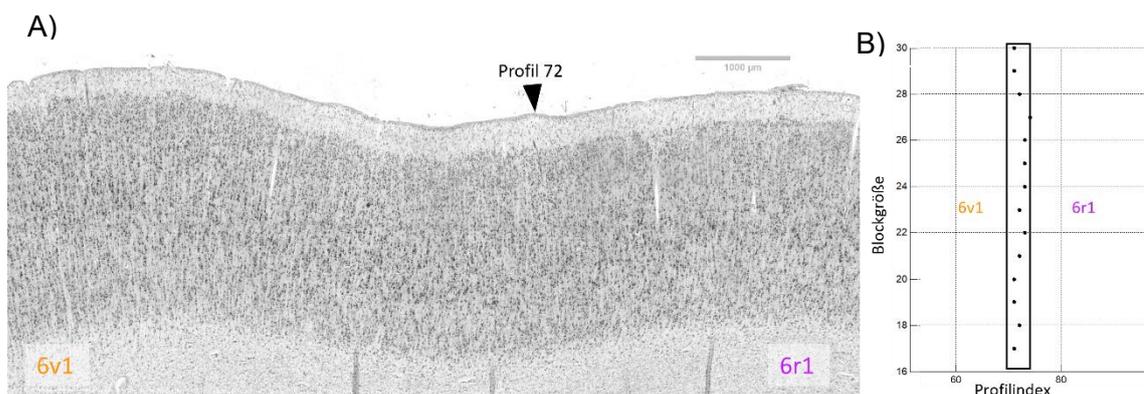
Innerhalb der PMv ähneln sich diese beiden Gebiete am meisten. Ein verlässliches Kriterium zur Unterscheidung war die zellärmere Lamina IIIa in 6v1. Somit war Lamina II der 6v1 besser abgrenzbar, wohingegen in Area 6v2 die zeldichte Lamina II und die zeldichte III übergang. Zudem zeigte sich eine Größenzunahme der Pyramiden in Area 6v1 im Vergleich zu 6v2. Auch die Verteilung der Pyramiden war ein Kriterium. Die Konzentration der großen Pyramidenzellen auf die Schichten IIIb/c und V war verstärkt in Area 6v1 erkennbar (Abb. 9). Area 6v2 zeigte das deutlich homogenere Verteilungsmuster.



**Abb. 9: Grenze 6v2 und 6v1:** A) Zytoarchitektonische Grenze zwischen den Arealen 6v1 und 6v2 (Profilindex 41 (Pfeil)). B) Darstellung der statistischen Grenzfindung. Bei verschiedenen Blockgrößen und Profilnummern zeigt sich eine konsistente Grenze.

### 3.2.2 Grenze 6v1/6r1

Das wichtigste Unterscheidungskriterium hier war die Andeutung einer Lamina IV innerhalb der 6r1. Zudem zeigten sich die größeren Pyramidenzellen in der Lamina III in Area 6v1. An dieser Stelle sind die Pyramidenzellen der 6r1 eher kleiner, können aber dafür in Lamina V nochmal an Größe zunehmen und dort am prominentesten sein. Zudem wies Area 6v1 eine höhere Zelldichte in Lamina II auf (Abb. 10).



**Abb. 10: Grenze 6v1 und 6r1:** A) Zytoarchitektonische Grenze zwischen den Arealen 6v1 und 6r1 (Profilindex 31 (Pfeil)). B) Darstellung der statistischen Grenzfindung. Bei verschiedenen Blockgrößen und Profilnummern zeigt sich eine konsistente Grenze.

### 3.3 Grenzen zu Nachbararealen

Der PMv grenzt nach kaudal an den primär motorischen Kortex, die BA 4. Das typische Erscheinungsmuster der BA 4 war durch die Anwesenheit von Betz'schen Riesenzellen

gekennzeichnet, die im PMv nicht vorkamen. Die homogenere Verteilung von Pyramidenzellen über die Schichten III und V war ein entscheidendes Kriterium (Abb. 11 C).

Die dorsale Grenze bildet der PMd, an die ausschließlich 6v2 grenzt. Der PMd wies eine deutlichere horizontale Ordnung der Schichten, im Gegensatz zur vertikalen Orientierung der Kolumnen in Area 6v2 auf. Zudem war die Lamina IIIa zellärmer und es zeigte sich eine Konzentration der Pyramidenzellen auf Lamina IIIc, in der sich größere Pyramidenzellen im Vergleich zur 6v2 befanden. Die Abgrenzungen zwischen den Schichten II und IIIa/b sowie der Schicht VI zur weißen Substanz waren klarer erkennbar. Die Kortexdicke des PMd war geringer (Abb. 11 A).

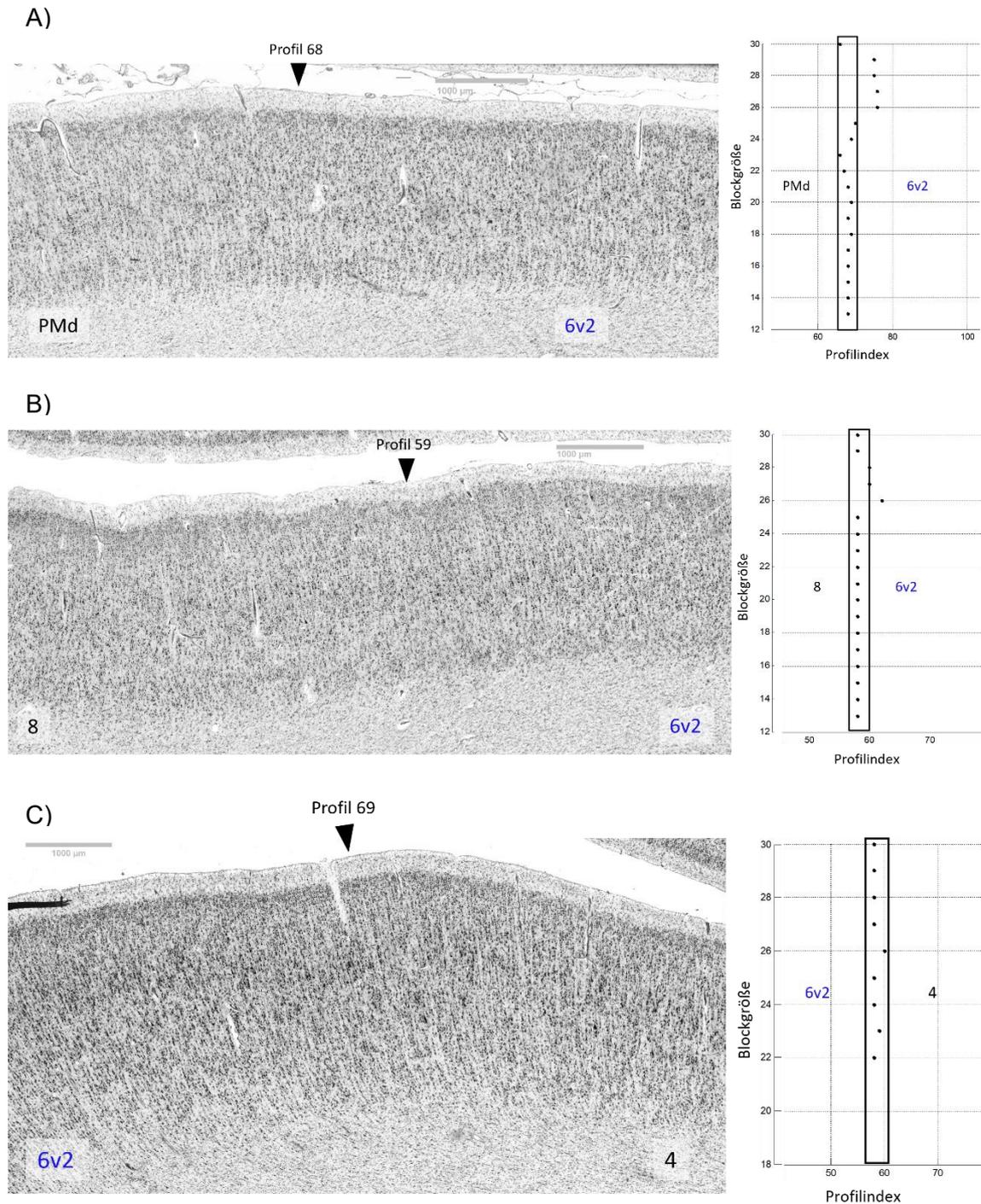
Nach ventral grenzt die Area 6r1 an das frontale Operkulum. Obwohl diese Gebiete genau wie die 6r1 als dysgranulär gelten, war die Ausprägung der Dysgranularität deutlicher. Die horizontale Schichtung nahm zu, wohingegen der Eindruck der vertikalen Lamellen in 6r1 deutlicher waren. Das Verhältnis von supra- zu infragranulär verschob sich im Pars opercularis (hier Op6) zugunsten der supragranulären Schichten. Die Pyramidenzellen zeigten sich konzentrierter in der unteren Lamina III und oberen Lamina V, wobei sie hier deutlich größer waren, und wirkten daher wie ein Band und weniger verteilt. Die Zelldichte der Lamina III und V war geringer als in 6r1 (Abb. 14).

Im S. frontalis inferior grenzt der PMv an die *inferior frontal junction area* (IFJ). Das Hauptunterscheidungskriterium war die Anwesenheit einer Lamina IV in den IFJ-Arealen. Zudem nahm die Zellgröße der Pyramidenzellen innerhalb der IFJ kontinuierlich zu, bis sie in der Lamina IIIc ihr Maximum erreichten. Die untere Kortexschicht V wies zudem eine geringere Zelldichte auf (Abb. 12 A).

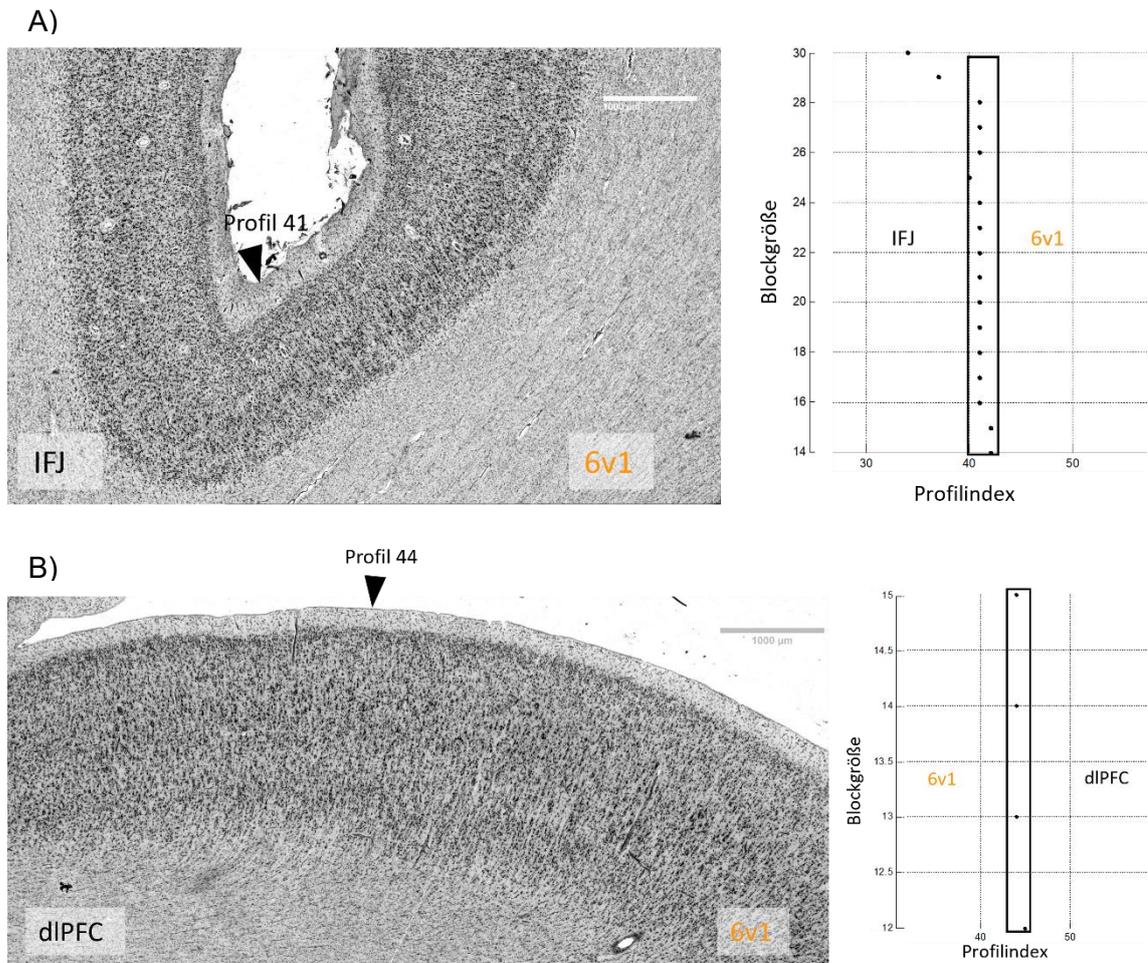
Nach rostral schließt sich im ventralen Bereich die Area 44 an. Die Grenze war durch eine schmalere Kortexbreite der BA 44 mit einer klareren Rinden-Mark-Grenze erkennbar. Zudem nahm auch hier die Dysgranularität zu und es war eine deutliche horizontale Laminierung erkennbar. Es zeigten sich größere Pyramidenzellen, die sich kurz vor der Grenze zur Lamina IV befanden. Die untere Lamina V war zellärmer und wie ein heller Streifen erkennbar, bevor sich eine zell dichtere Lamina VI deutlicher vom Mark absetzte (Abb. 13).

Dorsorostral schließt sich der dorsolaterale Präfrontalekortex (dIPFC) an Area 6v1 an. Noch weiter dorsal des dIPFC liegt die BA 8, welche sich rostral an die 6v2 anschließt. Hauptunterscheidungskriterium beider Nachbarareale war die Dysgranularität dieses Bereichs. Zudem zeigte der dIPFC eine geringere Zelldichte in der oberen Lamina III. Die größten Pyramidenzellen befanden sich in der unteren Lamina III. Insgesamt waren Lamina III und die obere V zellärmer, wohingegen Lamina II sehr viel dichter gepackt war (Abb. 12 B). BA 8 war durch eine Zunahme der Größe von Pyramidenzellen von der

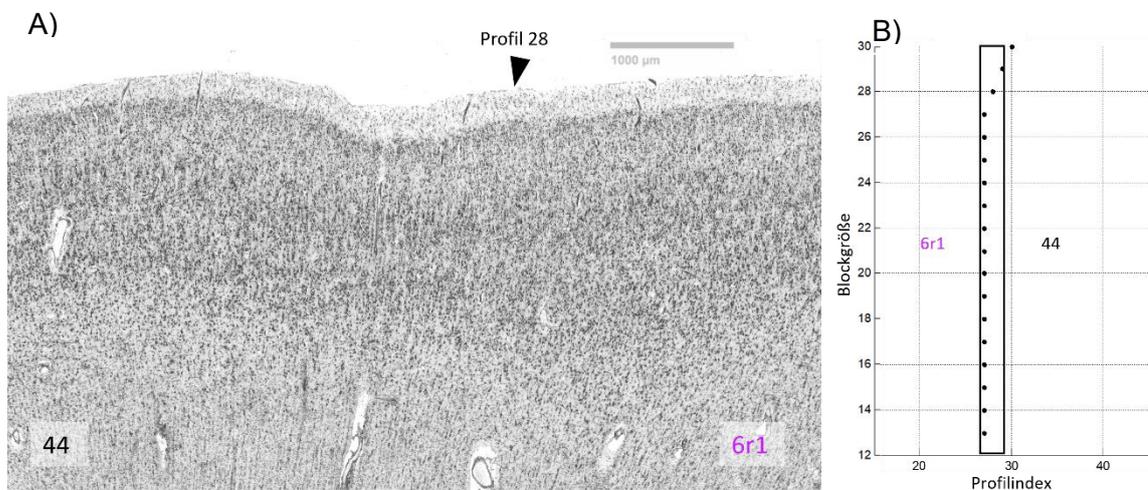
oberen zur unteren Lamina III gekennzeichnet, die in einer relativ prominenten Schicht mittelgroßer Pyramidenzellen in der unteren Lamina III endete (Abb. 11 B). Die Lamina V zeigte sich zellarm. Lamina VI hatte eine höhere Zelldichte und war gut vom Mark abgrenzbar.



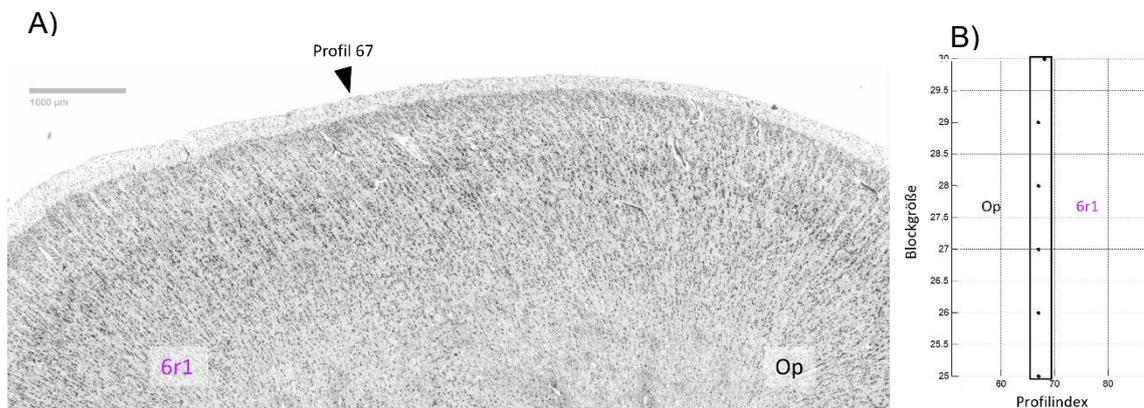
**Abb. 11: Grenzen 6v2 zu Arealen des dorsolateralen prämotorischen Kortex, der Area 8 und Area 4: Zytoarchitektonische Grenze zwischen A) Area 6v2 und PMd, B) Area 6v2 und BA8, C) Area 6v2 und BA4 sowie den dazugehörigen Darstellungen der statistischen Grenzfindung. Bei verschiedenen Blockgrößen und Profilnummern zeigt sich eine konsistente Grenze.**



**Abb. 12: Grenze 6v1 zu Arealen im IFJ und dIPFC:** A) Zytoarchitektonische Grenze zwischen 6v1 und Arealen im IFJ (Profilindex 41 (Pfeil)). B) Zytoarchitektonischen Grenze zwischen 6v1 und dIPFC sowie den dazugehörigen Darstellungen der statistischen Grenzfindung. Bei verschiedenen Blockgrößen und Profilnummern zeigt sich eine konsistente Grenze.



**Abb. 13: Grenze 6r1 zu Area 44 der Broca-Region:** A) Zytoarchitektonische Grenze zwischen den Arealen 6r1 und 44 (Profilindex 28 (Pfeil)). B) Darstellung der statistischen Grenzfindung. Bei verschiedenen Blockgrößen und Profilnummern zeigt sich eine konsistente Grenze.

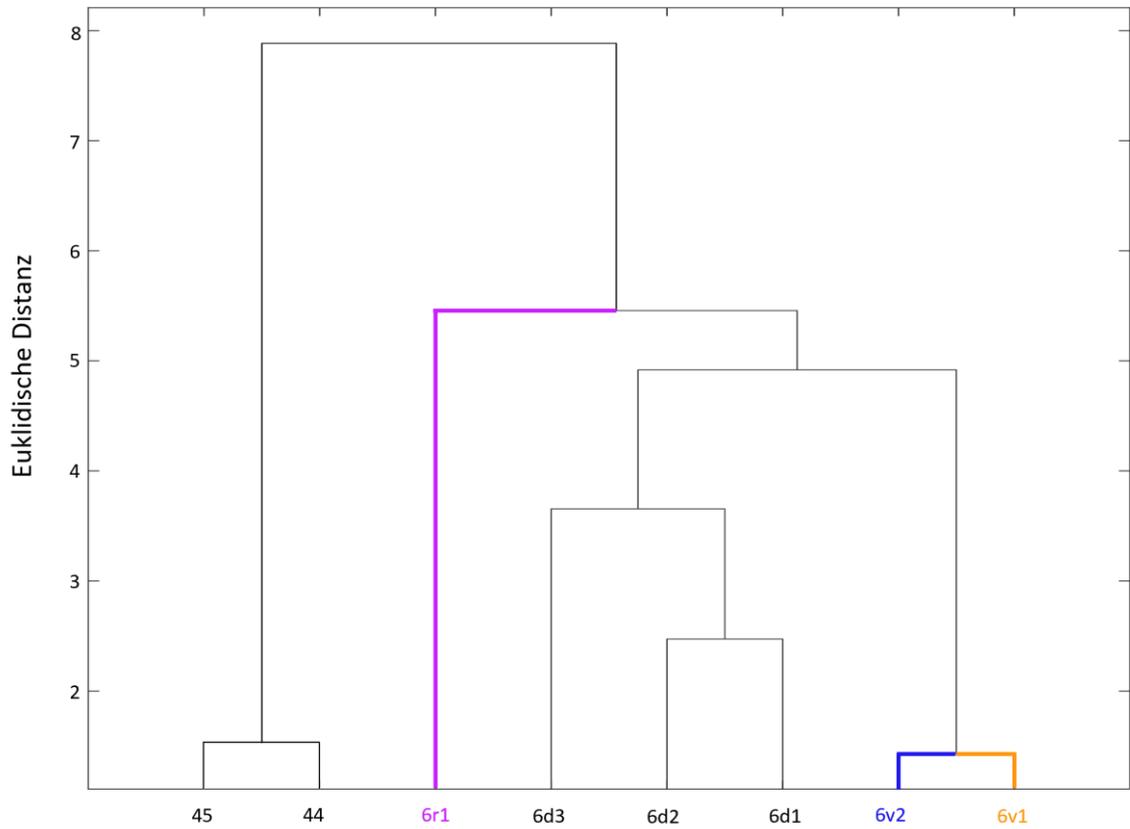


**Abb. 14: Grenze 6r1 zum frontalen Operkulum:** A) Zytoarchitektonische Grenze zwischen den Arealen 6r1 und Operkulum (Op) (Profilindex 67 (Pfeil)). B) Darstellung der statistischen Grenzfindung. Bei verschiedenen Blockgrößen und Profilnummern zeigt sich eine konsistente Grenze.

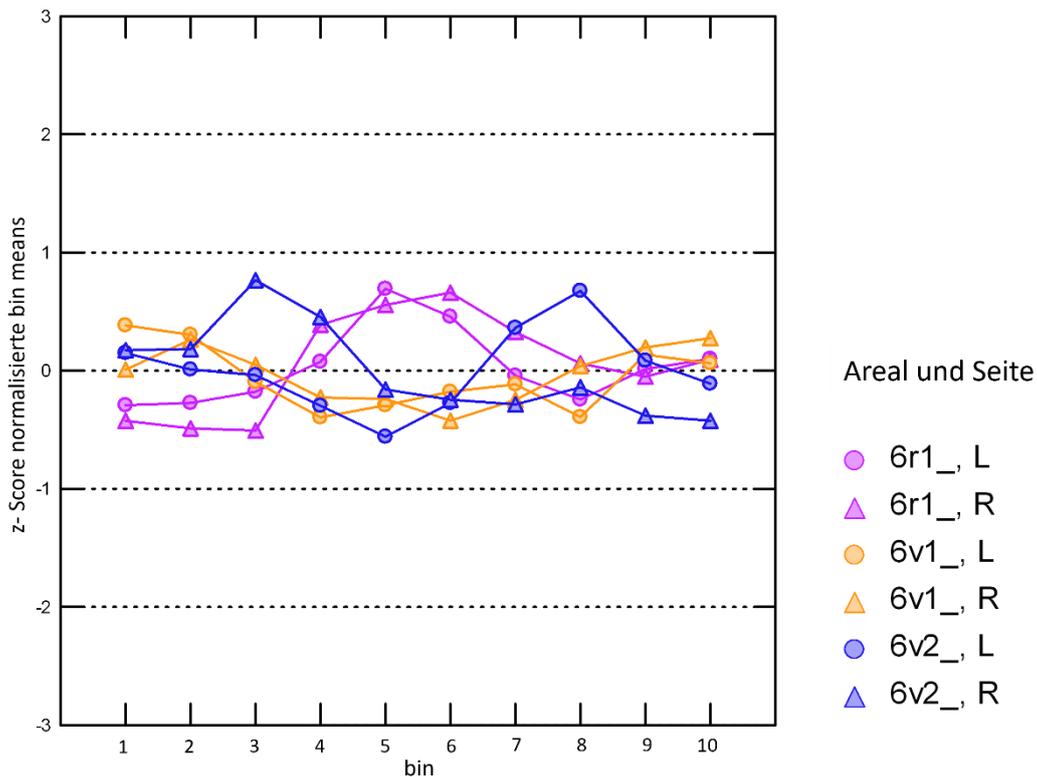
### 3.4 Clusteranalyse

Die Clusteranalyse dient der Beschreibung und Darstellung der zytoarchitektonischen Ähnlichkeiten innerhalb des PMv und umgebender Areale. Diese hierarchische Analyse wurde durch die Euklidische Distanz der Vektoren der *mean profiles* der verschiedenen Areale berechnet. Hier bestätigte sich innerhalb des PMv die zytoarchitektonische Ähnlichkeit der 6v1 und 6v2 zueinander, wohingegen 6r1 eine größere Euklidische Distanz der Vektoren zu 6v1/6v aufwies (Abb. 15). Zwischen 6r1 und BA 44/45 war eine höhere zytoarchitektonische Ähnlichkeit nachweisbar, als zwischen 6v1 und 6v2 und BA 44/45. Dafür zeigte 6v1 und 6v2 eine größere Ähnlichkeit zu den ebenfalls agranulären Arealen des PMd.

Die Analyse der laminaren Architektur der drei Gebiete des PMv in beiden Hemisphären hat, basierend auf den Profilen, einen statistisch signifikanten Unterschied ( $p=0,0218$ ) der Areale untereinander gezeigt. Dabei zeigte sich Area 6r1 im areal- und hemisphärenspezifischen Plot im Bereich von Lamina IV unterschiedlich zu Area 6v2 und 6v1 (Abb. 16). Der Befund bestätigte somit die Ergebnisse der Clusteranalyse einer höheren zytoarchitektonischen Ähnlichkeit zwischen den Arealen 6v1 und 6v2 als zu 6r1.



**Abb. 15: Graphische Darstellung der zytoarchitektonischen Clusteranalyse: Ähnlichkeit und Unähnlichkeit der Areale des PMv, des PMd sowie 44/45 anhand der Euklidischen Distanz dargestellt in einem Dendrogramm Die Areale 6v2 und 6v1 sind sich ähnlicher als 6r1. 6r1 ist ähnlicher zu 44/45 als 6v2 und 6v1 zu 44/45.**



**Abb. 16: Analyse der clusterspezifischen Architektur:** Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied der bins 5 und 6 (ungefähr Lamina IV entsprechend) in Area 6r1 gegenüber Area 6v1 und 6v2

### 3.5 Volumenanalyse

Die berechneten mittleren Volumina für die drei Areale variieren zwischen 1291,9 mm<sup>3</sup> und 3703,1 mm<sup>3</sup>. Vor der Berechnung erfolgte eine Korrektur der individuellen Schrumpfung der Gehirne, die sich aus der histologischen Verarbeitung ergibt. Area 6r1 zeigte den geringsten Volumenanteil in beiden Hemisphären innerhalb des PMv. 6v2 zeigte nur einen geringfügig höheren Volumenanteil als 6v1. Die größte interindividuelle Variabilität wiesen 6r1 in der rechten Hemisphäre (Variationskoeffizient 0,6) und 6v2 und 6r1 gleichermaßen in der linken Hemisphäre (Variationskoeffizient 0,51) auf. Die größte Konstanz über die untersuchten Gehirne zeigte Area 6v1 (Variationskoeffizient insgesamt 0,39). Der Permutationstest konnte keine signifikanten Volumenunterschiede bezüglich Lateralisierung (rechte Hemisphäre/linke Hemisphäre) oder Geschlechterspezifität (männlich/weiblich) ( $p > 0,05$ ) nachweisen (Tabelle 2).

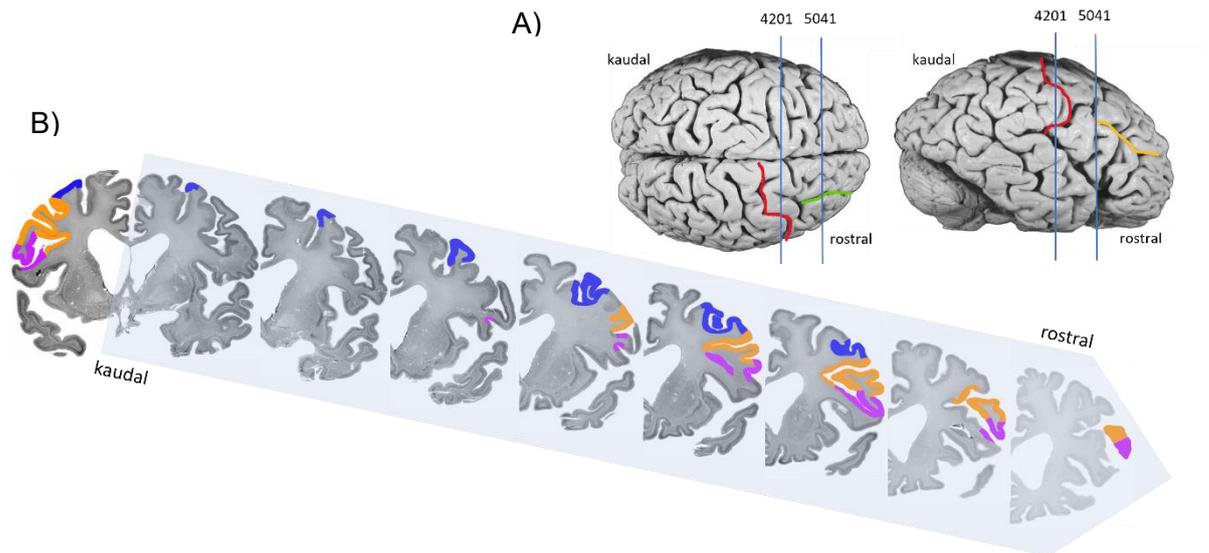
**Tabelle 2: Volumina der PMv Areale**

Hemisphäre	6v2	6v1	6r1
Rechte Hemisphäre	3703 ± 1384	3097 ± 1262	1291 ± 777
Linke Hemisphäre	3261 ± 1665	3067 ± 1384	1335 ± 684
Rechte + Linke Hemisphäre	6964 ± 3555	6165 ± 2442	2626 ± 1411

*Volumina der PMv-Areale nach Korrektur für Schrumpfung (Amunts et al. 2005). Mittelwert ± Standardabweichung in mm<sup>3</sup>*

### 3.6 Topografie und Lagebeziehung zu Sulci und Gyri

Die Areale des PMv wurden anhand der zytoarchitektonischen Analyse in drei Areale eingeteilt, die eine dorsoventrale Ausrichtung haben. Das am weitesten dorsal gelegene Areal war 6v2 und grenzte somit an die PMd. Dabei ging 6v2 nie über den S. frontalis inferior hinaus, sondern hatte seine gemeinsame Grenze mit dem PMd an dessen ventraler Wand. Das am weitesten ventral gelegene Areal war Area 6r1, welches dorsal an die Pars opercularis grenzte und niemals über den S. lateralis hinaus ging. Somit erstreckt sich der PMv in dorsoventraler Ausrichtung maximal vom S. frontalis superior, bis zum S. lateralis. Nach caudal grenzte der PMv auf dem G. praecentralis an den primärmotorischen Kortex, die BA 4. Die gemeinsame Grenze lag auf dem G. praecentralis. Areale 6v1 und 6v2 grenzten auf dem G. praecentralis auf Höhe des G. frontalis intermedius aneinander und hatten nach rostral eine Grenze zum präfrontalen Kortex. Dabei erstreckten sich 6v1 und 6v2 nur stellenweise über den S. praecentralis hinaus auf den präfrontalen Kortex, und zwar nur oberhalb des S. frontalis inferior. Area 6r1 war an der Oberfläche nie außerhalb des G. praecentralis zu finden und grenzte nach rostral an die BA 44 in der Tiefe des S. praecentralis caudal des S. frontalis inferior. Die Grenze zwischen 6r1 und 6v1 war auf dem G. praecentralis in der Kreuzung mit der Verlängerung des G. frontalis inferior zu finden. Somit erstreckte sich die 6v1 über den S. frontalis inferior, bzw. dessen Verlängerung, hinaus. In dessen Tiefe war die Grenze zu den IFJ- Arealen zu finden.



**Abb.17: Topographische Darstellung des PMv anhand einer Schnittserie: topographische Übersicht anhand Gehirn BC5 (A): CS rot markiert, S. Frontalis superior grün markiert, S. frontalis inferior gelb markiert. Caudal nach rostral verlaufende Ausdehnung der PMv-Gebiete der rechten Hemisphäre des BC5 (B): 6v2: blau, 6v1: orange, 6r1: violett.**

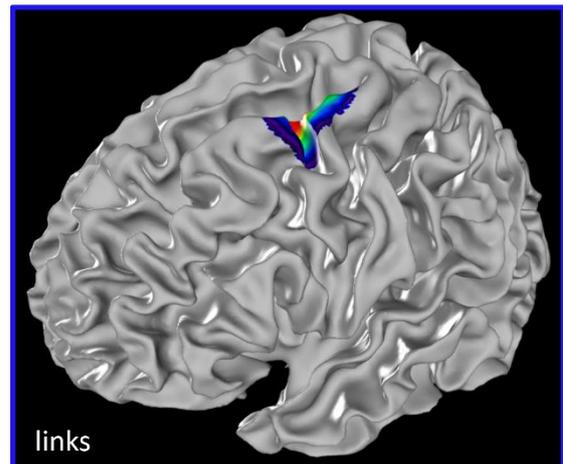
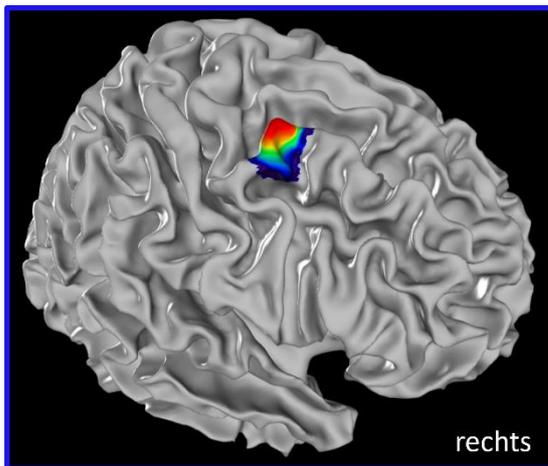
### 3.7 Wahrscheinlichkeitskarten

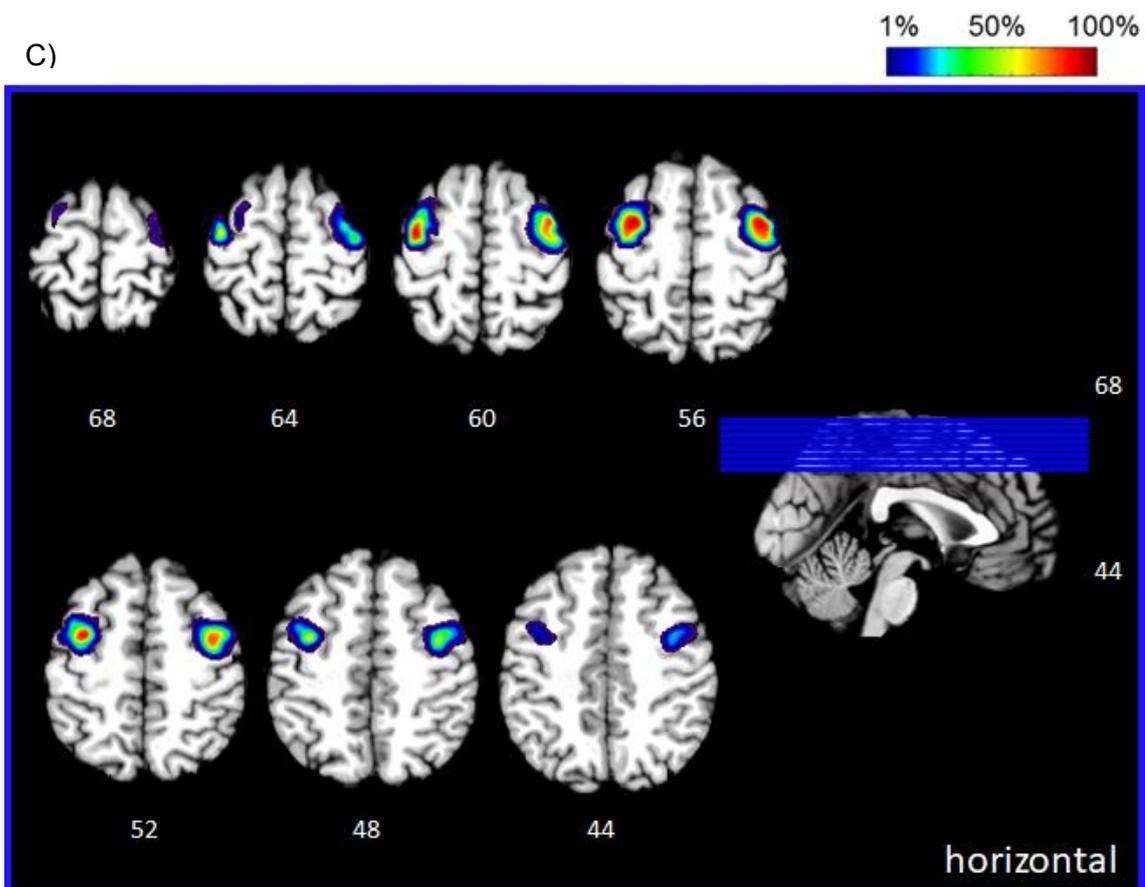
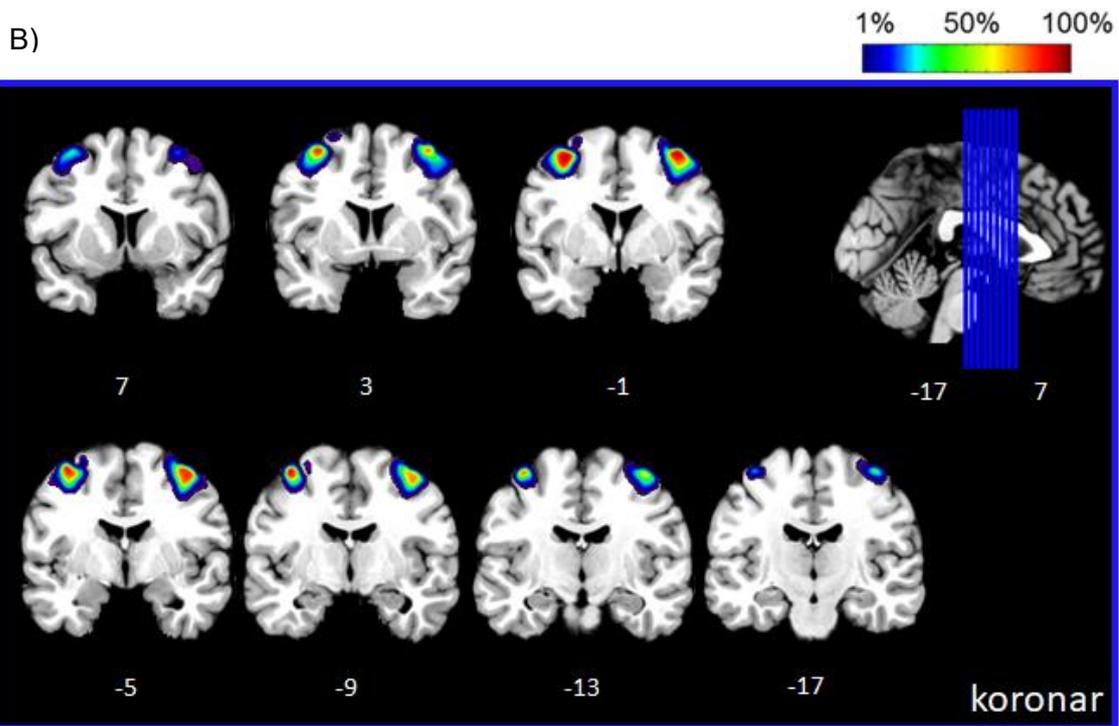
Um die interindividuelle Variabilität in Ausdehnung und Lokalisation der Areale des PMv darzustellen, wurden alle drei Areale der zehn Gehirne auf das Colin 27-MNI Referenzgehirn und in den nichtlinear asymmetrischen ICBM152 2009c Referenzraum übertragen. Rote Voxel zeigen eine Überschneidung aller zehn Gehirne an dem jeweiligen spezifischen Punkt, die blauen und violetten Voxel demonstrieren eine geringere Wahrscheinlichkeit, dass jeweilige Areal an diesem Voxel vorzufinden. Die Areale des PMv zeigten ein homogenes Verteilungsmuster. Tabelle 3 zeigt die Schwerpunkte der Wahrscheinlichkeitskarten der einzelnen Areale des PMv. Die Wahrscheinlichkeitskarten im stereotaktischen Colin 27 MNI- Raum werden in den Abbildungen 17-19 dargestellt.

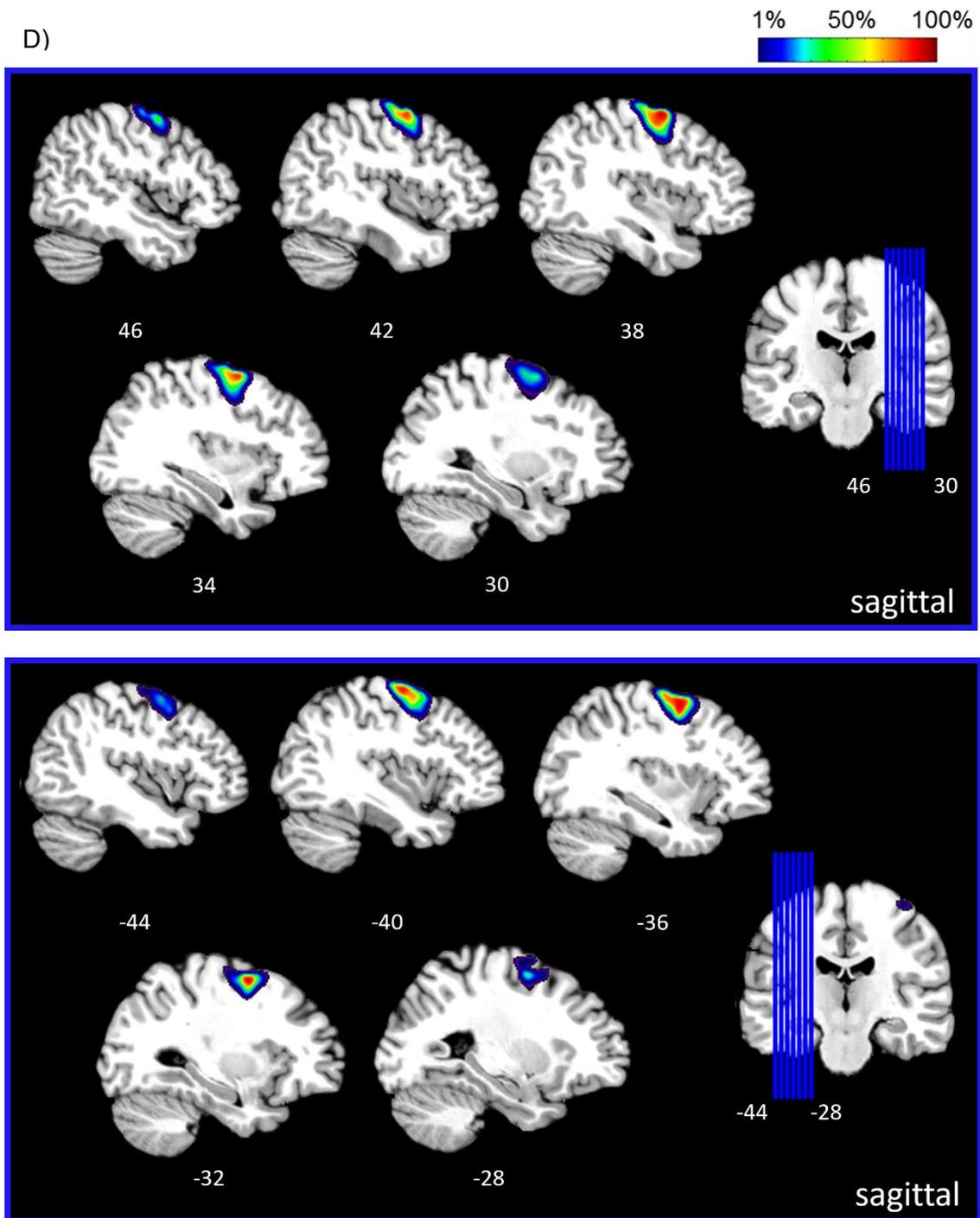
**Tabelle 3: Schwerpunktkoordinaten der Wahrscheinlichkeitskarten der PMv- Areale im stereotaktischen Colin 27-MNI Raum (Collins et al. 1994)**

<b>Areal/Hemisphäre</b>	<b>x</b>	<b>y</b>	<b>z</b>
6v1 links	-55	50	-24
6v1 rechts	60	48	-24
6v2 links	-48	46	-3
6v2 rechts	50	46	-5
6r1 links	-36	41	14
6r1 rechts	37	39	14

A)

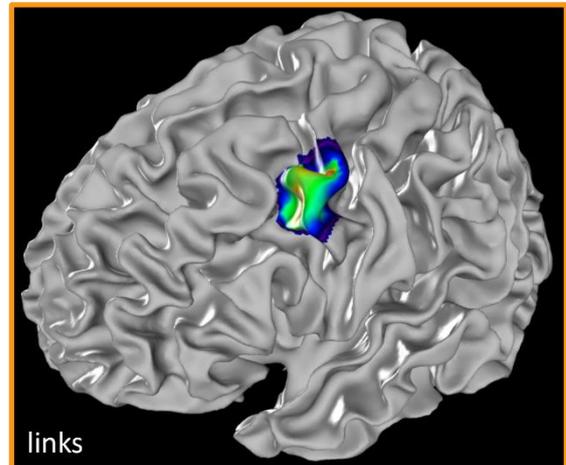
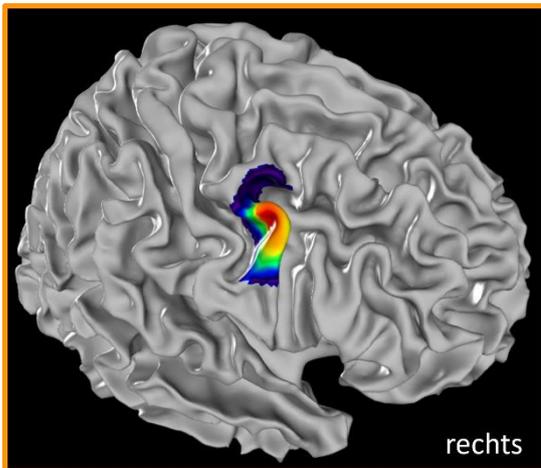




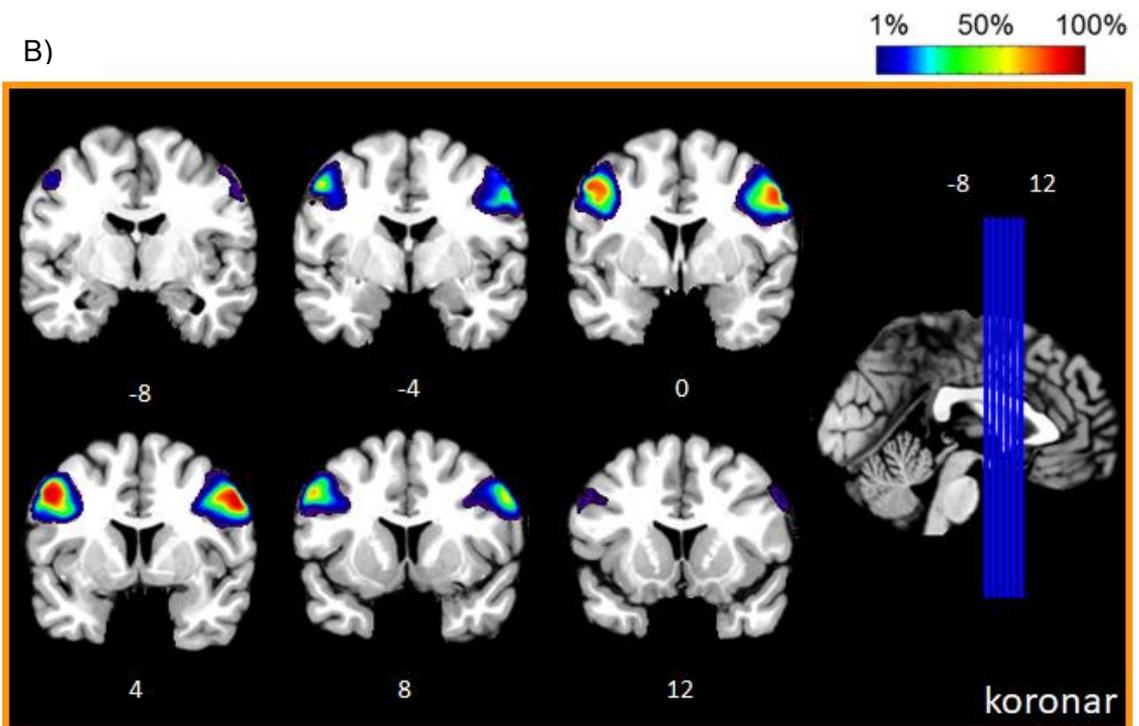


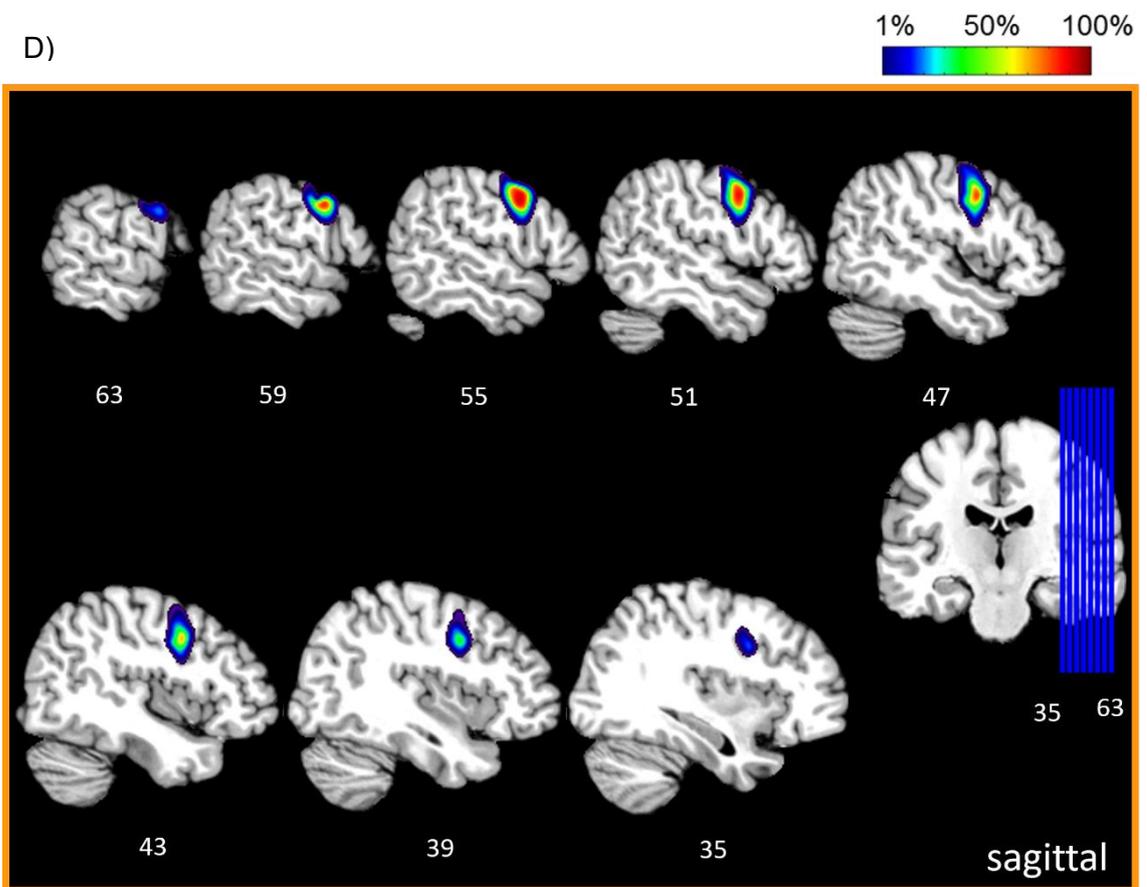
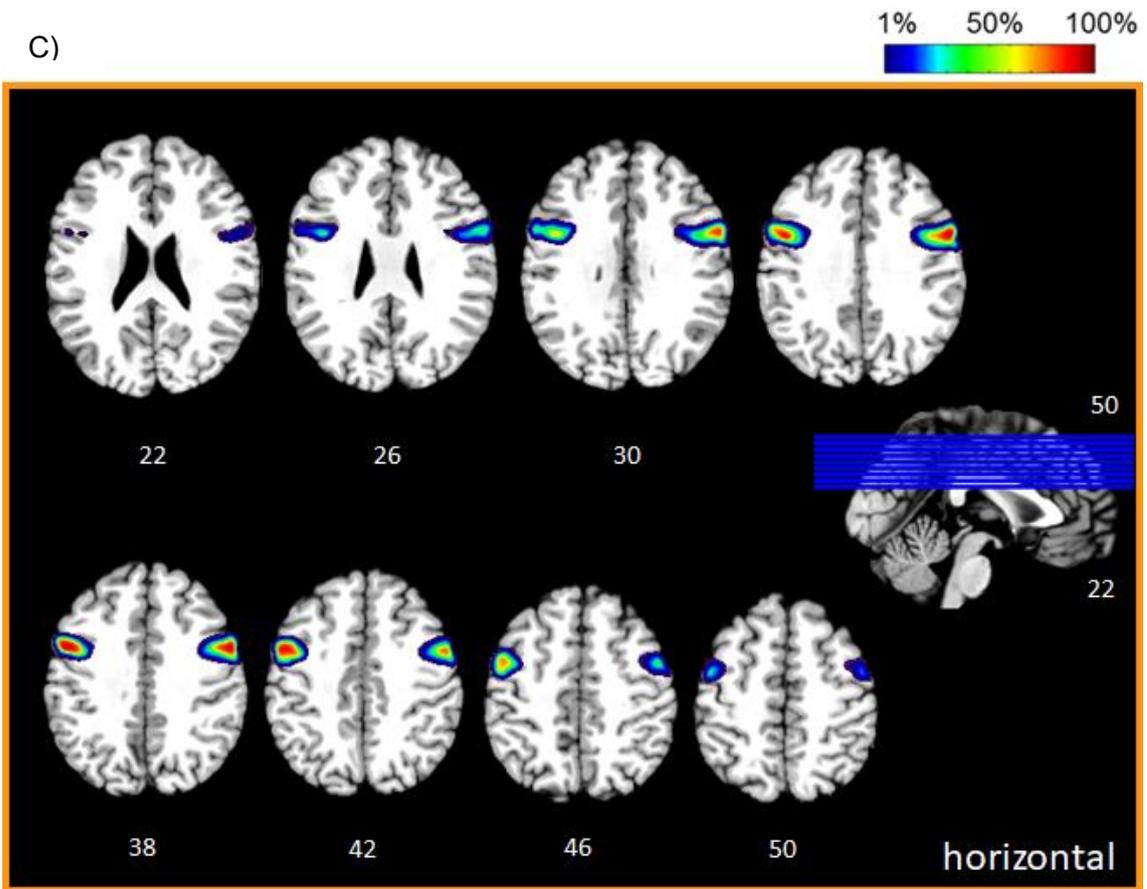
**Abb. 18: Wahrscheinlichkeitskarte Area 6v2 im stereotaktischen Raum:** A) Übersicht in dreidimensionaler Darstellung, B) Koronarschnitte, C) Horizontalschnitte und D) Sagittalschnitt mit Angaben der Schnittposition im stereotaktischen Colin 27 MNI- Raum. Die Farbskala zeigt farbkodiert die Wahrscheinlichkeit des Auftretens des Areals an dieser Stelle (blau=1 Gehirn, rot=10 Gehirne).

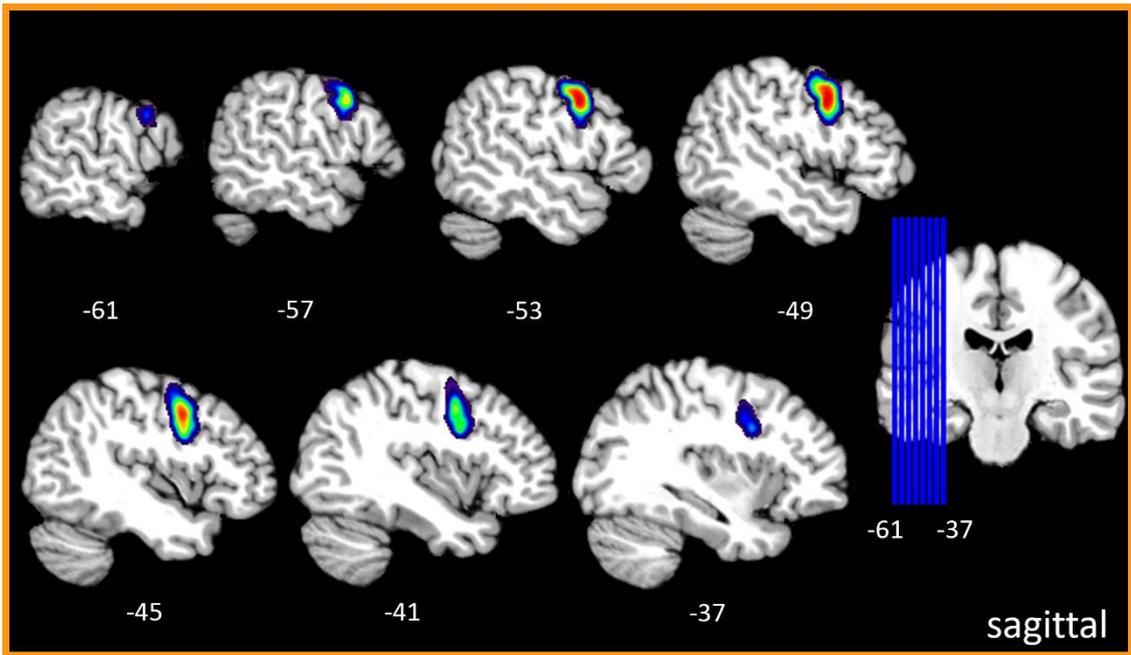
A)



B)

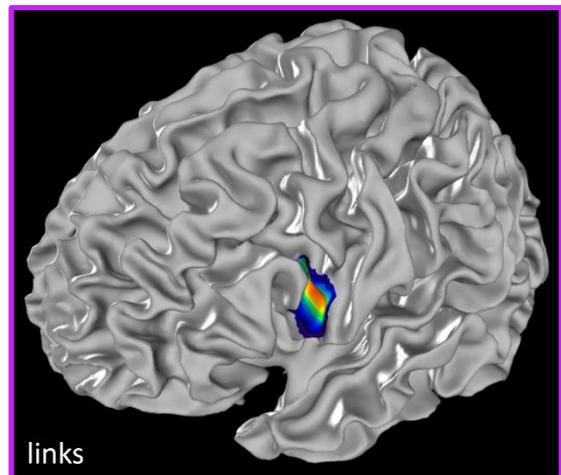
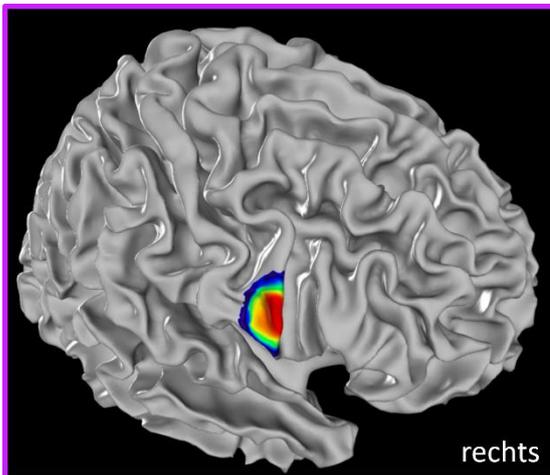


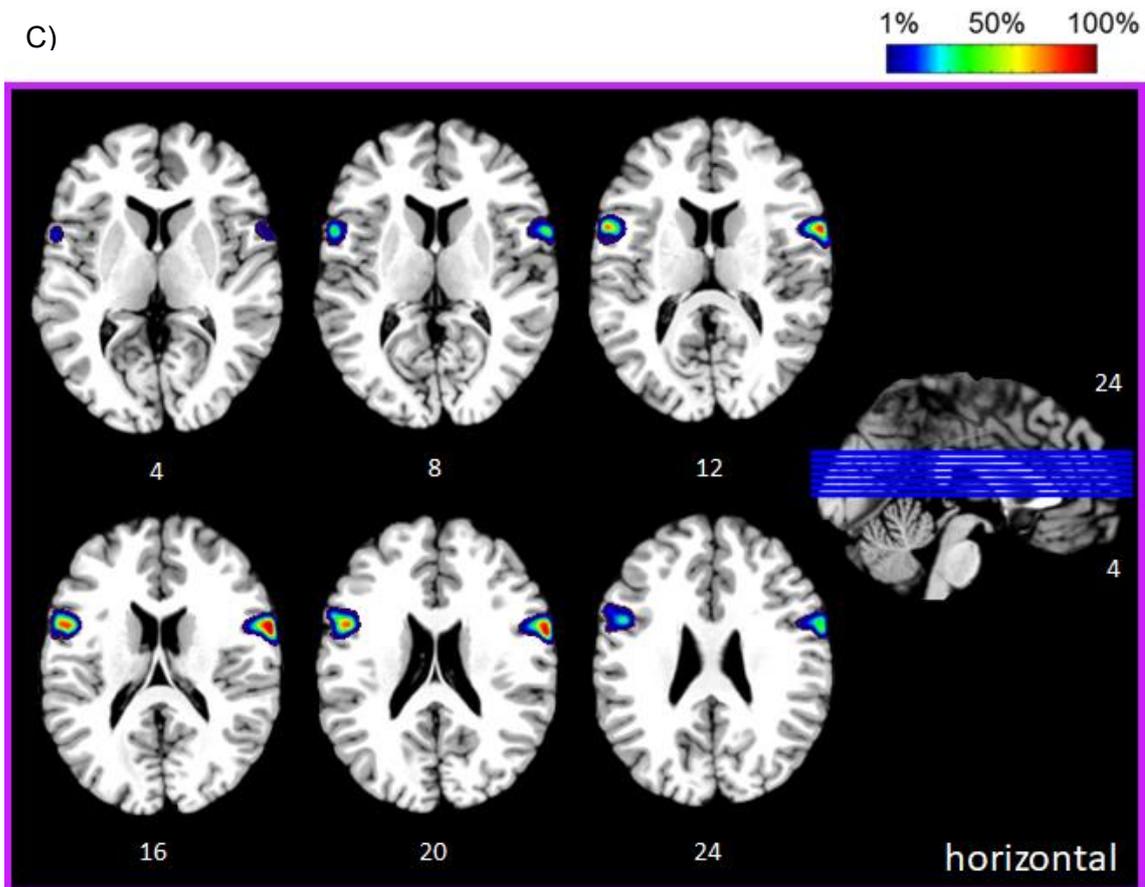
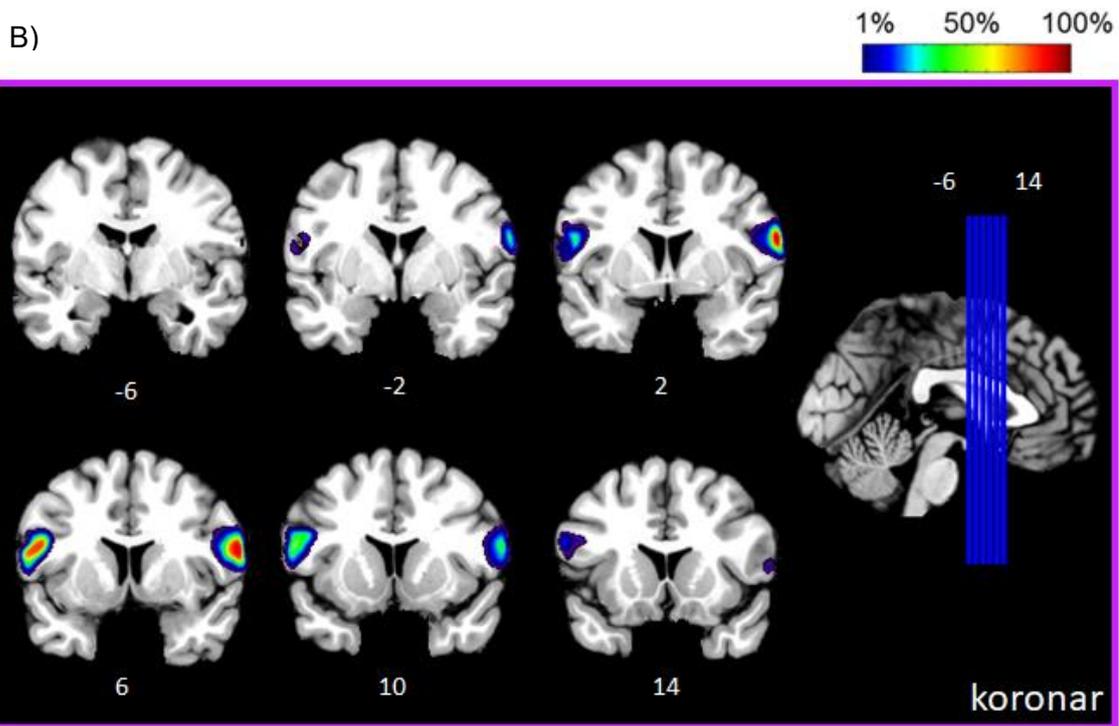


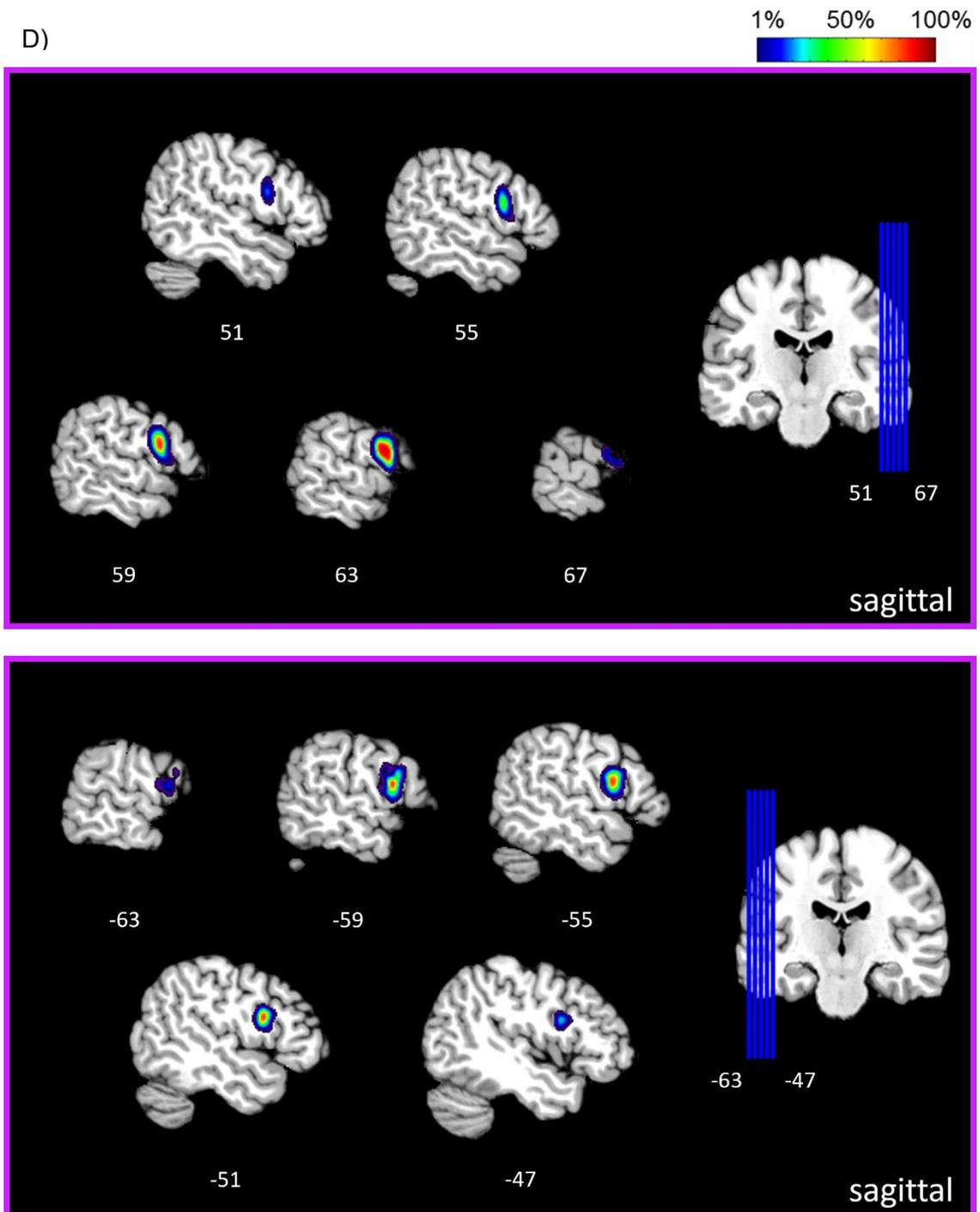


**Abb. 19: Wahrscheinlichkeitskarte Area 6v1 im stereotaktischen Raum:** A) Übersicht in dreidimensionaler Darstellung, B) Koronarschnitte, C) Horizontalschnitte und D) Sagittalschnitt mit Angaben der Schnittposition im stereotaktischen Colin 27 MNI- Raum. Die Farbskala zeigt farbkodiert die Wahrscheinlichkeit des Auftretens des Areals an dieser Stelle (blau=1 Gehirn, rot=10 Gehirne).

A)





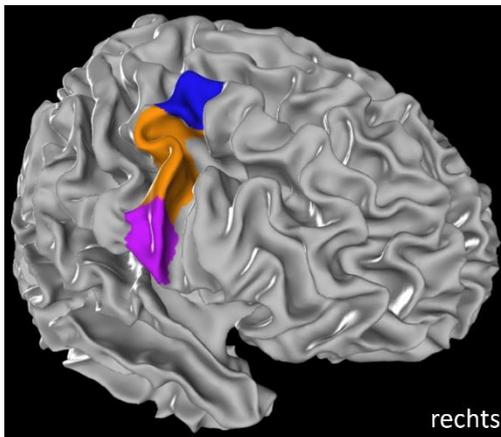


**Abb. 20: Wahrscheinlichkeitskarte Area 6r1 im stereotaktischen Raum:** A) Übersicht in dreidimensionaler Darstellung, B) Koronarschnitte, C) Horizontalschnitte und D) Sagittalschnitt mit Angaben der Schnittposition im stereotaktischen Colin 27 MNI- Raum. Die Farbskala zeigt farbkodiert die Wahrscheinlichkeit des Auftretens des Areals an dieser Stelle (blau=1 Gehirn, rot=10 Gehirne).

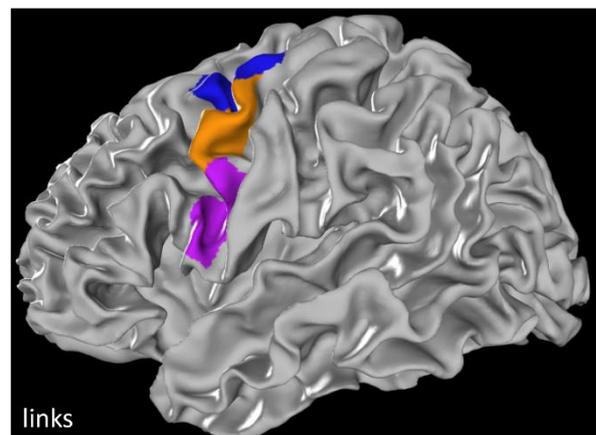
### 3.8 Maximale Wahrscheinlichkeitskarte

Die maximale Wahrscheinlichkeitskarte, die die Zuordnung eines jeden Voxels zu einem spezifischen Gebiet erlaubt („*the winner takes it all*“-Prinzip, siehe Kapitel 2.5), gibt eine gute Übersicht über die Ausdehnung und Lagebeziehung der Areale zueinander. Die maximale Wahrscheinlichkeitskarte (Abb. 21) und die Wahrscheinlichkeitskarten werden veröffentlicht und sind der wissenschaftlichen Öffentlichkeit frei zugänglich über die EBRAINS Plattform (<https://ebrains.eu/service/human-brain-atlas/>) oder den Julich-Brain Atlas (<https://julich-brain-atlas.de/atlas>).

A)



B)



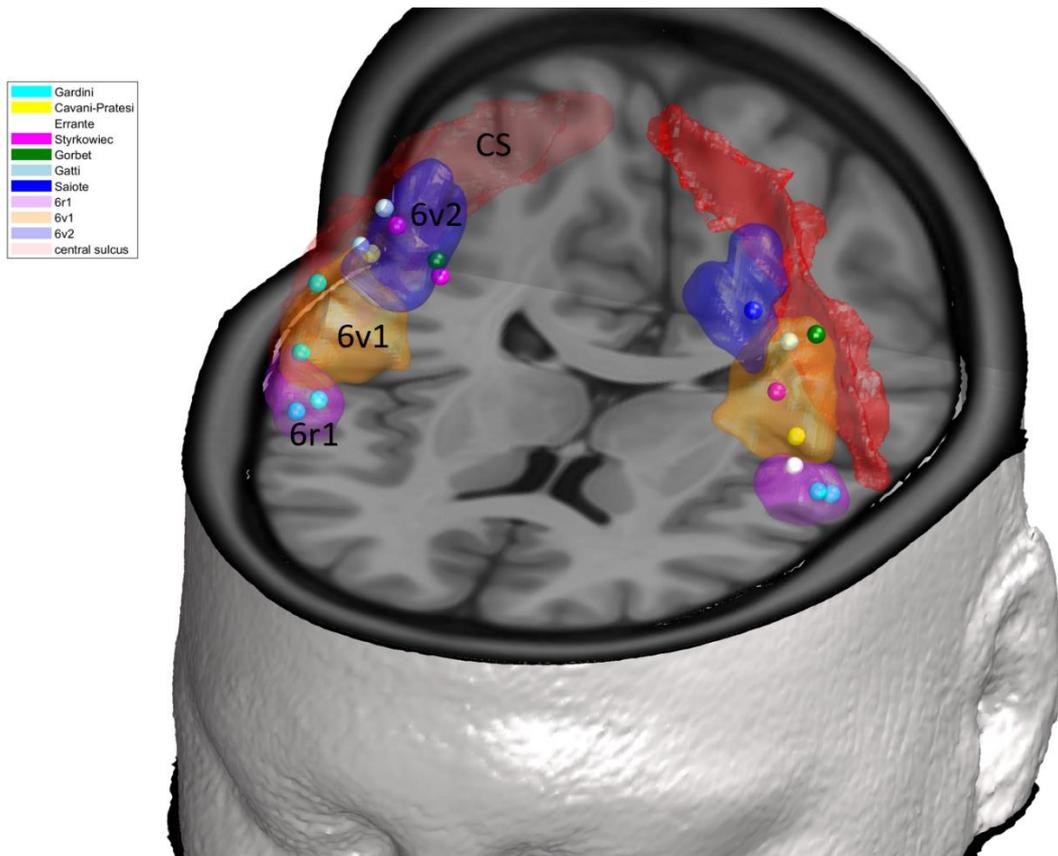
**Abb. 21: Maximale Wahrscheinlichkeitskarte des PMv:** A) Lateralansicht von rechts. B) Lateralansicht von links. Area 6v2: blau, Area 6v1: orange, Area 6r1: lila.

Die Überlagerung der errechneten Wahrscheinlichkeitskarte mit den Aktivierungen der PMv Areale aus der Literatur (Tabelle 4), zeigte eine klare Zuordnung der Aktivitäten zu einem der drei Areale des PMv (Abb. 22). Dabei schienen die PMv in verschiedenen Aktivitäten von gezielten Hand- und Greifbewegungen involviert zu sein. In den Studien wurden verschiedene Phasen und Arten dieser Bewegungen untersucht und konnten, in der Überlagerung mit dieser Studie spezifischen Arealen des PMv zugeordnet werden. Dies unterstützt eine Unterteilung des PMv in drei verschiedene Areale und die Annahme, dass die drei Areale auf unterschiedliche Weise in die Durchführung der Bewegungen integriert sind. Für weitere Details wird hier auf die Diskussion verwiesen.

**Tabelle 4: Koordinaten funktioneller Analysen im prämotorischen Kortex**

<b>Autor</b>	<b>Funktion</b>	<b>x</b>	<b>y</b>	<b>z</b>
Gardini	Vorgegebene Handbewegung	59	5	27
		55	5	16
Gardini	Auswahl der Handbewegung	-59	9	18
		59	8	14
Gardini	Vorstellung der Handbewegung	57	0	42
		-61	6	16
Cavani-Pratesi	Zeigebewegung	47	-6	48
Cavani-Pratesi	Mehrfingeriger Griff	-52	3	27
Errante	Beobachtung Präzisionsgriff	-53	7	22
Styrkowiec	Haptische Erkundung	-48	4	38
		39	0	60
Styrkowiec	Greifbewegung	30	-2	48
Gorbet	Visuell gesteuerte Greifbewegung	-58	7	56
		29	3	55
Gatti	Beobachtung objektbezogener Handbewegungen	-48	-4	46
		48	-2	52
Gatti	Beobachtung und Ausführung objektbezogener Handbewegungen	44	-6	60
Saiote	Vorstellung und Durchführung von Handbewegungen	-42	2	56

*Koordinaten im Talairach Raum mit zugeordneter Funktion (Gardini et al. 2016, Cavani-Pratesi et al 2017, Errante et al. 2021b, Styrkowiec et al. 2019, Gorbet et al. 2018, Gatti et al. 2017, Saiote et al. 2016)*



**Abb. 22: Vergleich der zytoarchitektonischen Hirnkarten des PMv mit Koordinaten basierend auf funktionellen Studien:** Vergleich der zytoarchitektonischen Hirnkarten des PMv mit Koordinaten basierend auf funktionellen Studien (Gardini et al. 2016 (türkis), Cavani-Pratesi et al 2017 (gelb), Errante et al. 2021b (weiß), Styrkowiec et al. 2019 (pink), Gorbet et al. 2018 (grün), Gatti et al. 2017 (hellblau), Saiote et al. 2016(dunkelblau)). Der CS ist rot markiert, Area 6v2 blau, Area 6v1 orange und Area 6r1 lila.

## 4. Diskussion

Die vorliegende Arbeit untersuchte die zytoarchitektonische Untergliederung des PMv anhand von zehn humanen post-mortem Gehirnen. Es wurden innerhalb des PMv erstmals drei zytoarchitektonische Areale mit einem untersucherunabhängigen Verfahren nachgewiesen. Diese können als frei verfügbaren Karten im stereotaktischen Raum für bildgebende Studien nutzbar gemacht werden.

Eine Abgrenzung untereinander und zu den umgebenden Nachbararealen aufgrund des zytoarchitektonischen Aufbaus wurde durch quantitative Analysen im Gegensatz zu früher üblichen rein deskriptiven Verfahren erreicht. Eine Clusteranalyse verdeutlichte die mikrostrukturelle Ähnlichkeit der Areale 6v1, 6v2 und 6r1 in Abgrenzung zu den Nachbararealen des PMd und der BA 44 und BA 45. Die dabei nachgewiesene höhere Euklidische Distanz von 6v1 und 6v2 zu 6r1 liegt in der Dysgranularität von 6r1 begründet. Die in der Analyse der laminaren Struktur gefundenen Unterschiede im Bereich der Lamina IV sind ebenfalls durch die bereits erwähnte Dysgranularität der Area 6r1 zu erklären. Somit wird dieser deskriptive Unterschied der 6r1 gegenüber 6v1 und 6v2 auch quantitativ unterstützt. Dies und die größere Ähnlichkeit innerhalb der Clusteranalyse der 6r1 zu Area 44/45 unterstreicht nochmals den dysgranulären Charakter dieses Areals und die Position als Übergangskortex zwischen den Broca-Regionen und den prämotorischen Arealen (Amunts et al. 2010).

Die Gebiete des PMv erstreckten sich in der vorliegenden Stichprobe in etwa von der ventralen Kante des S. frontalis superior bis zum S. lateralis und zeigten eine dorsoventrale Unterteilung, anders als im PMd, der eher eine rostrokaudale Gliederung aufweist (Sigl 2018).

Die erstellten Wahrscheinlichkeitskarten zeigten ein homogenes Verteilungsmuster der Areale des PMv, wobei das Areal 6v2, als am weitesten dorsal gelegenes Areal innerhalb des PMv, eine betont rostrokaudale Ausdehnung zeigte, analog zum PMd, an dessen Grenze es liegt. In Bezug auf Volumina konnten keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf Lateralisierung nachgewiesen werden. Im Bereich des prämotorischen Kortex ist dies, anders als zum Beispiel bei Sprachzentren, die hemisphärenspezifisch lokalisiert sind (Amunts et al. 2012), nicht zwingend zu erwarten. Passend zu diesem Ergebnis konnten auch andere Arbeiten unserer Arbeitsgruppe zum prämotorischen Kortex keine Lateralisierung feststellen (Sigl 2018). Allerdings wäre es interessant zu erfahren, ob sich ein Unterschied zwischen Rechts- und Linkshändern in Bezug auf Lateralisierung ergibt, da der PMv wie oben beschrieben viel an der Durchführung von Handbewegungen beteiligt ist. Die Stichprobengröße scheint nicht groß genug, um eine

definitive Aussage treffen zu können. Zudem liegen keine Daten über die Händigkeit der Spender vor. Auch geschlechterspezifische Unterschiede konnten nicht nachgewiesen werden.

#### **4.1 Vergleich zu bestehenden post-mortem Untersuchungen der menschlichen Hirnrinde**

In der Karte von Korbinian Brodmann fehlen detaillierte Beschreibungen des zytoarchitektonischen Aufbaus der verschiedenen Areale und Angaben zu seinen herangezogenen Kriterien der Unterteilung in Areale. Seine anatomische Beschreibung der BA 6 bezieht sich auf die Ausdehnung derselbigen, welche sich auf dem G. praecentralis befand und dort vom S. cinguli an der Medialseite des Gehirns über die Mantelkante bis zum S. lateralis erstreckte (Brodmann 1909). Eine weitere Unterteilung der BA 6 findet in seiner Arbeit nicht statt. Somit umfasst sie den PMv, den PMd und den supplementärmotorischen Kortex. Damit ist die vorliegende Gliederung mit ihren drei Arealen detaillierter. Zudem zeigte die vorliegende Arbeit auch die Ausdehnung der Areale in den Sulci, welche bei Brodmann aufgrund der Zweidimensionalität seiner Karten verloren geht. Dies machte auch die in den 80er Jahren durchgeführte Implementierung Brodmanns Karte mit stereotaktischen Atlanten deutlich schwieriger, da hier die Grenzen innerhalb der Sulci geraten werden mussten. Der bekannteste stereotaktische Atlas, der auf den zytoarchitektonischen Erkenntnissen von Brodmann beruht, ist der von Talairach und Tournoux (Talairach & Tournoux 1988). Hier wird das Problem deutlich, das durch die Übertragung der zweidimensionalen Karten in die Dreidimensionalität entsteht. Es erschien der Eindruck, dass sulculäre Landmarken mit zytoarchitektonischen Arealgrenzen übereinstimmen (Zilles & Amunts 2010). Die vorliegende Arbeit konnte zeigen, dass dies nur bedingt der Fall ist und daher die Erstellung einer dreidimensionalen zytoarchitektonischen Karte für weitere Untersuchungen bezüglich Korrelation zwischen mikrostrukturellen und funktionellen Karten erforderlich ist.

Auch die von Campbell vorgenommene Unterteilung der motorischen Region in einen präzentralen und intermediär präzentralen Bereich (Campbell 1905) spiegelt nicht die beschriebene zytoarchitektonische Diversität dieser Region wider. Die Beschreibung der Riesenzellen in der präzentralen Region (Campbell 1905) legt die Vermutung nahe, dass es sich hierbei um das Analogon zu BA 4 handelt. Somit läge die von Campbell festgelegte Grenze zwischen primär- und sekundärmotorischen Arealen deutlich weiter rostral als in der vorliegenden Untersuchung. Zudem konnte gezeigt werden, dass sich

der PMv, im Gegensatz zum intermediär präzentralen Bereich von Campbell, kaum auf den G. frontalis intermedius und G. frontalis inferior erstreckt.

Das Gebiet *FB* in von Economo und Koskinas veröffentlichten Atlas der menschlichen Großhirnrinde, welches in etwa der BA 6 entspricht, wurde als agranulär beschrieben. Der Aufbau zeigte eine breite Schicht IIIc und eine Schicht V mit auffällig großen Pyramidenzellen. Die Pyramidenzellschicht nahm den größten Teil des Kortex ein. Schicht III und V zeigten sich nicht deutlich abgrenzbar und über den Kortex war eine radiäre, vertikale Streifung zu sehen. Die Schicht VI war schlecht zum Mark abgrenzbar (von Economo & Koskinas 1925). Diese Kriterien stimmen im Grundsatz mit den Untersuchungen dieser Arbeit zum PMv überein, sind aber insbesondere mit der Area 6v2 in Einklang zu bringen. Sowohl 6r1 als auch 6v1 ließen eine deutlichere Unterscheidung zwischen Lamina III und V zu und die Verteilung der Pyramidenzellen war nicht mehr so homogen, wie von von Economo und Koskinas beschrieben. Auch die Ausprägung der inneren und äußeren Granularschicht (Lamina II und IV) wurde beschrieben. So soll die *FB*- Formation durch eine besonders geringe Ausprägung und Abgrenzung dieser Schichten zu den restlichen Schichten der Hirnrinde auffallen. Diese sei sogar noch geringer als in *FA*, was BA 4 entspricht. Auch diese Feststellung trifft auf Area 6v2 sehr gut zu, doch die Abgrenzbarkeit der Lamina II nahm in den anderen beiden Arealen sichtbar zu. In der operkularen Gegend des *FB*- Areals beschreiben die beiden Autoren eine Zunahme der Erkennbarkeit einer Lamina IV durch die Zunahme von Körnerzellen in dieser Region. Sie beschreiben dies als Lamina III(IV). Die Pyramidenzellen der Lamina IIIc und der oberen Lamina V infiltrierten diese Schicht und gingen in sie über. Sie bezeichneten dieses Gebiet als *Area praecentralis in operculo*. Dies deckt sich mit unseren Beobachtungen und hat uns zu der Unterteilung in Area 6r1 innerhalb des PMv bewegen. Dies ist gleichzeitig die einzige Untergliederung, die von Economo und Koskinas vornahmen. Sie wird auch nicht als scharfe Grenze beschrieben, sondern lediglich als lokale Änderung der sonstigen typischen Schichtung.

Auch die russische Schule (Sarkisov et al.), die ihre Karten 1955 veröffentlichten, unterteilten die Area 6, insbesondere im ventralen Bereich ebenfalls in eine 6op. Die Area 6r1 befindet sich an der Grenze zum Operkulum. Somit könnte es sich hier um einander entsprechende Areale handeln. Auch die Abgrenzung eines dorsalen Abschnittes erfolgte, welche sich in etwa auf Höhe des S. frontalis superior befand. Hier zeigen sich Analogien zu der detektierten Grenze zwischen PMd und PMv im S. frontalis superior.

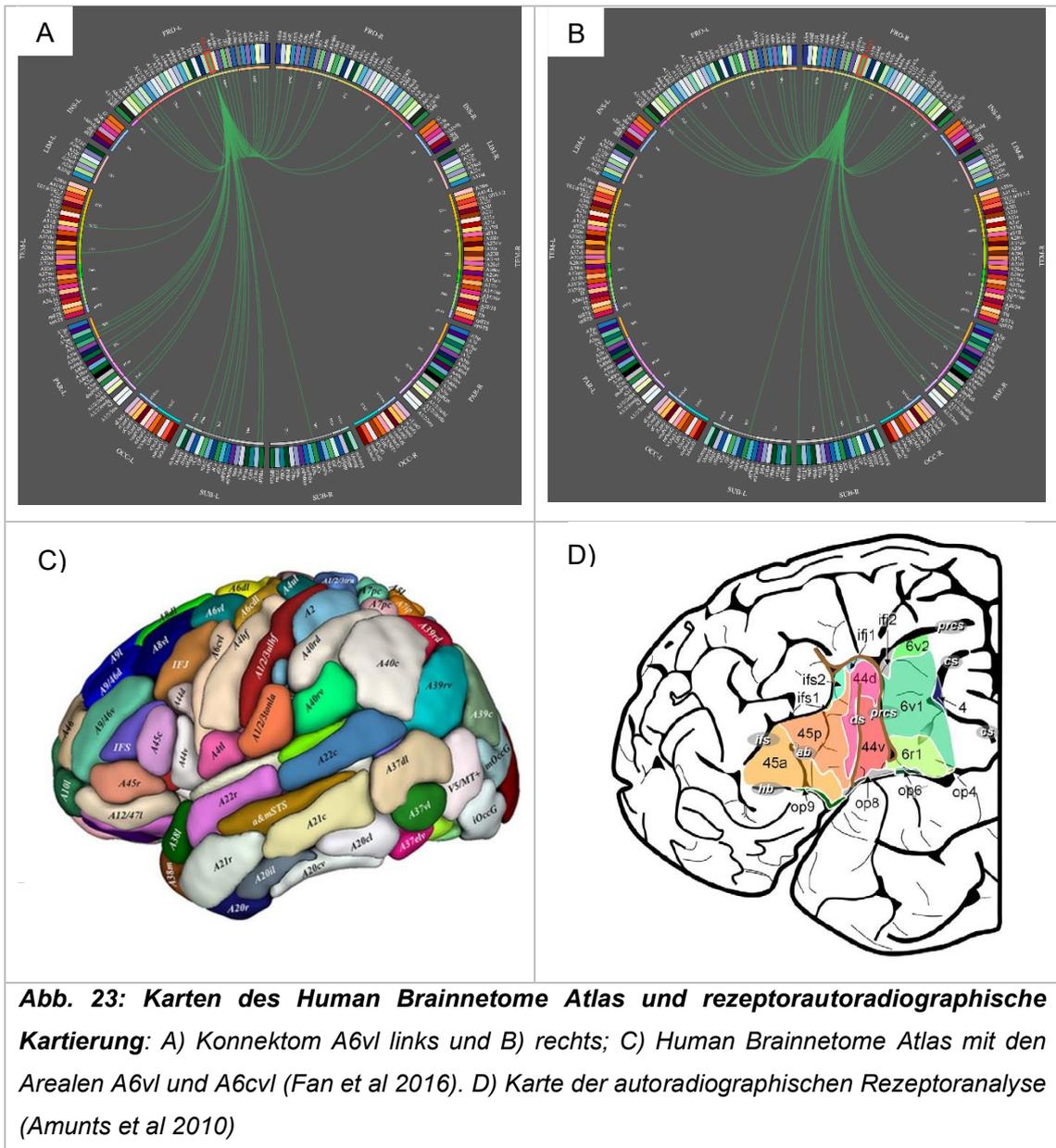
Von Smith wurde eine *Area frontalis superior* beschrieben, die im Bereich des S. frontalis superior in eine *Area frontalis intermedius* überging. Dies könnte sich auf die Einteilung PMd und PMv übertragen lassen. Die Grenze wurde in dieser Arbeit mehrfach in der

Region nachgewiesen. Auch die *Area praecentralis B* scheint in ihrem ventralen Abschnitt ein Kandidat für den PMv zu sein. Jedoch lässt die grobe Beschreibung der makroskopisch sichtbaren Einteilung und zweidimensionale Darstellung der Karte ohne Hinweise auf die Ausbreitung innerhalb der Sulci keine klaren Rückschlüsse zu.

Cécile und Oskar Vogt unterschieden in der von ihnen erstellten Karte eine 6a und 6b, welche die Einteilung der BA 6 in einen dorsalen und einen ventralen Abschnitt, analog zum PMv und PMd, darstellte. Beide Areale wurden wiederum in alpha und beta unterteilt. Der ventrale Abschnitt zeigte dabei eine dorsoventrale Ausrichtung, was den Beobachtungen zur Ausdehnung des PMv dieser Arbeit entspricht. Es wurde eine angedeutete Schicht IV in der 6b beschrieben, die mit der Dysgranularität der 6r1 übereinstimmt. Allerdings konnte diese nicht im gesamten PMv bestätigt werden und es zeigte sich keine Untergliederung in insgesamt drei Areale.

Der Vergleich zu den früheren Hirnkarten zeigt, dass sich hier bereits Tendenzen zur Unterteilung des prämotorischen Kortex abzeichneten. Trotz einiger Gemeinsamkeiten zeigen sich sowohl zu dieser Studie als auch in den bekannten Studien untereinander gravierende Unterschiede.

Ein moderner Kartierungsansatz, der auf post-mortem Gehirnen beruht, ist die autoradiographische Rezeptoranalyse. Hier wird rezeptorautoradiographisch die Annahme der Unterteilung des PMv in drei Areale unterstützt, welche analog zur vorliegenden Studie 6v1, 6v2 und 6r1 genannte wurden (Amunts et al. 2010). Die neue Errungenschaft war hier die Detektion der Area 6r1 als Übergangskortex zwischen BA 44 und BA 6 (Abb. 23 D). Diese Annahme findet hier durch die Ergebnisse der Clusteranalyse deutliche Unterstützung. Allerdings scheint die Ausdehnung der 6v2 in der rezeptorautoradiographischen Analyse im Vergleich zur vorliegenden Studie unterschätzt worden zu sein. Die Ausdehnung war zytoarchitektonisch bis zum S. frontalis superior nachzuweisen.



## 4.2 Vergleich mit Befunden aus der *in vivo* Bildgebung

Der technische Fortschritt ermöglicht es durch moderne MR- Bildgebungen eine *in vivo*-Parzellierung der menschlichen Großhirnrinde vorzunehmen. Die Auflösung reicht nicht für eine Analyse auf zellulärer Ebene aus, sodass andere Kriterien herangezogen wurden. So versuchten Scholtens et al. die von von Economo und Koskinas erstellte Hirnkarte mittels MRT- Bildgebung mehrerer Gehirne zu verifizieren (Scholten et al 2015). Die sehr detaillierte Beschreibung der Areale der Arbeit von von Economo und Koskinas, lieferten Informationen, wie die kortikale Dicke eines jeden Areals, welche nun von Scholtens et al. verwendet wurde. Hier zeigten sich allerdings insbesondere im

motorischen Bereich Schwierigkeiten, da die kortikale Dicke regelmäßig unterschätzt wurde (Scholten et. al 2015)., was unter anderem an der für dieses Gebiet typischen und in dieser Arbeit auch bestätigten diffus ausgeprägten Rinden- Mark- Grenze liegen könnte. Einen alternativen Kartierungsansatz mittels MR- Bildgebung zeigten Barazany und Assaf, deren Studie auf der Darstellung kortikaler Schichten beruht. Die Ergebnisse wurden mit histologischen Daten der Brodmann Areale validiert. Mittels dieses Verfahrens konnte das Frontalhirn in fünf Regionen eingeteilt werden. Region 3 beinhaltet dabei BA 6 und 8, zwischen denen keine signifikante Grenze nachgewiesen werden konnte (Barazany & Assaf 2012). Dies deckt sich nicht mit den Ergebnissen dieser Studie, die durch die Zunahme der Granularität und Veränderung der Schichtung eine klare Grenze zwischen den beiden Arealen zeigen konnte. Auch zeigte sich keine weitere Unterteilung innerhalb der Area 6 bei Barazany und Assaf, die in der vorliegenden Studie nachgewiesen werden konnte.

Beide Studien demonstrieren, dass die Auflösung der MRT- Diagnostik immer noch nicht ausreichend ist, um eine zytoarchitektonische Kartierung der menschlichen Hirnrinde vorzunehmen.

Eine weitere die MR- Bildgebung nutzende Methode ist die Unterteilung der Areale anhand ihrer intrakortikalen Myelinorganisation (Sprooten et al. 2019; Rowley et al. 2015). Auch durch diese Methoden konnten charakteristische Muster in kortikalen Regionen und somit eine Unterteilung nachgewiesen werden. Dabei zeigte sich generell eine Abnahme des Myelingehaltes von primären zu höheren motorischen Arealen. Glasser und van Esser nutzen die Charakterisierung der Areale durch den Myelingehalt und erstellten eine dreidimensionale Karte (Glasser & van Essen 2011). Hier zeigte sich die Area 6 heterogen in ihrer Myelinstruktur, mit einer stärkeren Myelinisierung dorsal und kaudal und einer schwächeren Myelinisierung ventral und rostral. Dies unterstützt die feinere Parzellierung der BA 6. Der Ansatz wurde von Glasser et al. im weiteren Verlauf nochmal aufgegriffen und es erfolgte eine multimodale Studie an insgesamt 210 Gehirnen von jungen Erwachsenen, wobei der Myelinanteil erneut eine Rolle spielte. Zudem wurden Kriterien wie kortikale Dicke, Funktion, funktionelle Konnektivität und topographische Organisation herangezogen, um eine Karte der menschlichen Großhirnrinde zu erstellen. Auf diese Weise wurden 97 neue Areale charakterisiert und 83 bereits in anderen Studien beschriebene Areale bestätigt. So fand auch hier eine Unterteilung in 6v und 6r statt. Zudem wird ein *premotor eye field* beschrieben, welches in Lokalisation zu Nachbararealen ähnlich der hier beschriebenen 6v2 ist und auch schon von Glasser et al. als möglicher Kandidat hierfür gesehen wird (Glasser et al. 2016).

Die Unterteilung des lateralen prämotorische Kortex anhand seiner Konnektivität, CBP, zeigte in der durch Tamassini et al. durchgeführten Traktographie eine Unterteilung in einen dorsalen und ventralen Teil. Die Grenze lag hier, im Gegensatz zur vorliegenden Studie, ventral des S. frontalis superior (Tomassini et al. 2007), im Bereich der Grenze 6v2/6v1 dieser Studie. Eine weitere Unterteilung des PMv wurde nicht vorgenommen. Auf der Annahme basierend, dass jedes kortikale Areal einen „konnektiven Fingerabdruck“ (Fan et al. 2016) durch spezifische Afferenzen und Efferenzen hat, erstellten Fan et al. den *Human Brainnetome*- Atlas (Abb. 23 A, B, C). Dieser besteht aus 210 kortikalen und 36 subkortikalen Arealen. Hier findet sich eine ventrolaterale Area 6 (A6vl) und eine caudal ventrolaterale Area 6 (A6cvl), die eine ähnliche Anordnung zu 6v2 und 6v1 aufweisen. Dabei liegt A6vl im Bereich von 6v2 und A6cvl im Bereich von 6v1. Die angegeben ventrale Area 44 (A44v) scheint Überschneidungen mit der Area 6r1 dieser Studie zu haben.

### **4.3 Gegenüberstellung zu Erkenntnissen bei Primaten**

Aufgrund vieler angenommener Parallelitäten des menschlichen Gehirns und das der Primaten, erfolgten bereits viele Untersuchungen an Gehirnen von Makaken. Dies gestaltet sich aufgrund von ethischen Gründen einfacher, weshalb hier schon früher als zum menschlichen Gehirn detailliertere Erkenntnisse vorlagen. Insbesondere Matelli et al. zeigten früh eine zytoarchitektonische Unterteilung des motorischen Systems in zunächst 5 Gebiete (F1-F5) (Matelli et al. 1985), welche durch Verbesserung der Methodik um F6 und F7 erweitert wurden, sodass sich schon früher als beim Menschen die Unterteilung in einen medialen, dorsalen und ventralen Teil des prämotorischen Kortex etablierte (Matelli et al. 1991). Dabei liegen F4 und F5 im PMv. Prinzipiell sollen F4 und F5 analog zum menschlichen PMv agranulär sein. F4 wurde als relativ zellarm in Schicht III mit einer hohen Anzahl mittelgroßer Pyramidenzellen beschrieben. Die Lamina V zeigte sich gut unterteilbar in Va und Vb, wobei sich hier die größten Pyramidenzellen des gesamten PMv befanden, welche den Betz'schen Riesenzellen von F1 in Größe ähnlich zu sein schienen. Ähnliche Pyramidenzellen, wenngleich auch etwas kleiner und in geringerer Anzahl, sollten sich in Lamina V von F5p befinden (Belmalih et al. 2009). Auch wenn in beiden Arealen die Anzahl und Verteilung stark variierte, können doch ähnliche Zellen im menschlichen PMv nicht nachvollzogen werden. Abgesehen hiervon, zeigte F5p und F5c einen homogenen Aufbau mit einer schwer abgrenzbaren Schicht II und einer Lamina III, die eine homogene Verteilung von mittelgroßen Pyramidenzellen aufwies. Es zeigte sich eine eher radiäre zelluläre Organisation mit vertikalen Kolumnen, statt einer klaren horizontalen Lamination

(Belmalih et al. 2009), Dies ließ sich auch in dieser Studie zum menschlichen PMv beobachten. Die sich weiter ventral befindliche Area F5a zeigte eine ziemlich prominente Lamina V sowie eine Lamina III mit homogen gepackten mittelgroßen Pyramiden, wobei sich in der tiefsten Schicht ein Streifen weniger relativ großer Pyramiden befand (Belmalih et al. 2009). Eine Lamina IV war in diesem Gebiet zu erahnen, sodass es sich zytoarchitektonisch um ein Korrelat zu Area 6r1 handeln könnte, welche abgesehen von der Lamina IV auch eine ähnliche Verteilung der Pyramidenzellen aufwies.

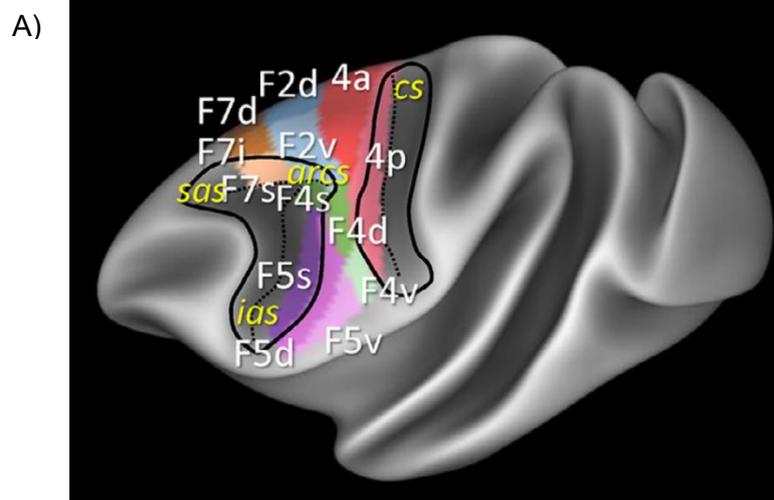
Während die Areale 6v1, 6v2 und 6r1 eine dorsoventrale Ausrichtung zeigten, liegt F4 kaudal von F5 mit einer weiteren Ausdehnung nach dorsal. F5 wiederum wurde unterteilt. F5c befindet sich auf der kaudalen Konvexität des unteren S. arcuatus. Weiter rostral hiervon befinden sich F5a, im anterolateralen Anteil des S. arcuatus, und F5p, im posterolateralen Anteil (Belmalih et al. 2009; Gerbella et al. 2017). Somit zeigt sich nicht nur eine ventrokaudale Ausrichtung der Areale, sondern auch eine rostralkaudale.

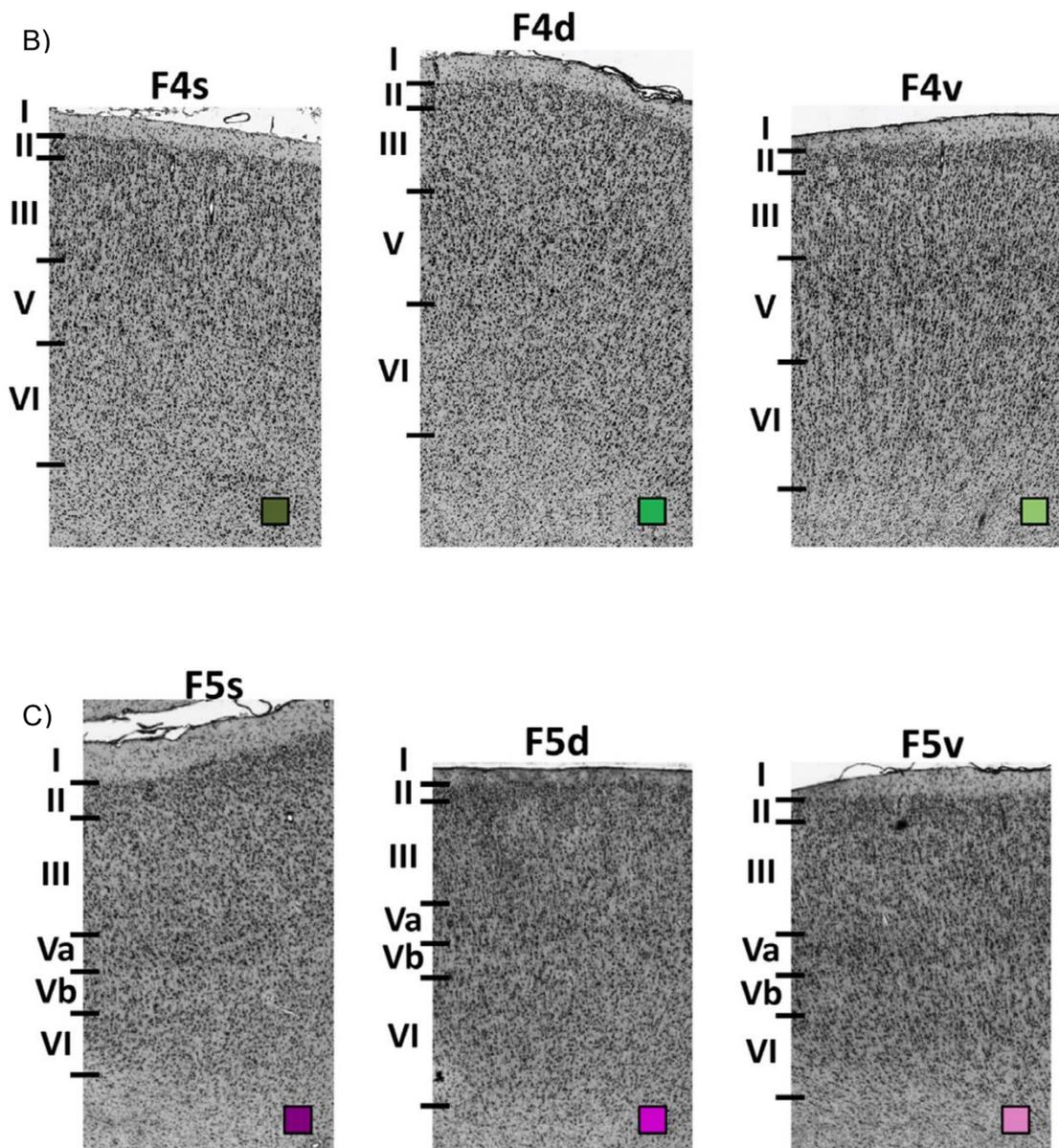
Neuere Veröffentlichungen zeigen einen 3D Atlas des motorischen und prämotorischen Systems des Makaken. Diese beruhen auf rezeptorautoradiographischen Analysen und auf der zytoarchitektonischen probabilistischen Hirnkartierung. Hier konnte nicht nur F5 in drei Unterareale (hier F5s, F5d und F5v) gegliedert werden, sondern auch F4 zeigte eine feinere Parzellierung (F4s, F4d, F4v) (Rapan et al. 2021; Abb. 24). Keines der Gebiete wies, analog zu Belmalih et al. oder der 6r1 der vorliegenden Studie, eine angedeutete Lamina IV auf. Auch wenn weiterhin eine gute Unterteilung der Lamina V in Va und Vb vorgenommen werden konnte, fehlten doch die von Belmalih et al. beschriebenen extrem prominenten Pyramidenzellen, die auch im menschlichen PMv nicht nachvollzogen werden konnten. Scheint beim Makaken doch eher die Lamina V den großen Part des Kortex mit dichten und teils auch prominenteren Pyramidenzellen auszumachen, ist dies beim Menschen doch die Lamina III, die den größten Teil der Hirnrinde des PMv einnimmt und in teilweise in IIIa, IIIb und IIIc unterteilt werden konnte. Die funktionelle Organisation scheint die Gliederung der F4 und F5 des Makaken zu unterstützen. Beide Areale haben eine somatotope Gliederung (Geyer et al. 2000) und ähnliche Repräsentation von Hand und Mund (Gentilucci et al. 1988; Rizzolatti et al. 1988). Der dorsale Teil der F4 kodiert Hand- und Gesichtsbewegungen, wohingegen der ventrale Teil mit Mundbewegungen, insbesondere Bewegungen der Zunge, in Verbindung gebracht wurde. Dieser zeigte auch stärkere Verbindungen zum somatosensorischen Kortex (Maranesi et al. 2012).

Die caudale F4 und rostrale F5 dahingegen haben starke reziproke Verbindungen und erhalten Informationen aus Arealen der somatosensorischen und somatomotorischen Bereichen wie Area 7b (Anderson et al. 1990). Der ventrale Teil der F5 wurde dahingegen eher mit Teilen des gustatorischen, orbitofrontalen und somatomotorischen

Kortex in Verbindung gebracht (Cippoloni & Pandya 1999), was insbesondere eine Rolle beim Fütterungsprozess spielt. Die so genannten *mirror neurons* dahingegen wurden insbesondere auf der Konvexität des postarcuaten Sulcus gefunden (Rizzolatti & Fogassi 2014; Gerbelle et al. 2011; Kurata 2018). Dies alles unterstützt die Gliederung des PMv des Makaken in insgesamt sechs Unterareale, wohingegen die vorliegende Studie und existierende rezeptorautoradiographische Untersuchungen des menschlichen PMv (Amunts et al. 2010) nur drei zeigen konnten. Allerdings gibt es auch Hinweise auf ein menschliches *mirror neuron*- System im menschlichen Kortex (Buccino et al 2004; Bonini et al. 2022).

Insgesamt zeigt sich, dass die Untersuchungen beim Makaken schon sehr vorangeschritten sind und trotz vieler Parallelen auch große Unterschiede zum menschlichen Kortex aufweisen. Diese sind schon an der Anatomie des Gehirns des Menschen und des Primaten ersichtlich, denn der Aufbau von Gyri und Sulci unterscheidet sich bereits makroskopisch.





**Abb. 24: Probabilistische zytoarchitektonische Untersuchung des motorischen und prämotorischen Kortex beim Makaken:** A) 3- dimensionale Übersicht über Ausdehnung des motorischen und prämotorischen Kortex des Makaken basierend auf einer probabilistischen zytoarchitektonischen Methode; B) histographische Übersicht Unterareale F4; C) histographische Übersicht F5 (Rapan et al. 2021)

#### 4.4 Mikrostrukturelle Gliederung in Korrelation mit Funktion

Der prämotorische Kortex spielt in der Planung und Durchführung von Bewegungsabläufen der oberen Extremität eine wichtige Rolle. Dabei kommt dem PMv insbesondere bei der Durchführung des korrekten Griffes und bei der Planung dieser Bewegung eine Bedeutung zu (Davare et al. 2008). In der Hebephase, also der

Endphase des Greifprozesses, spielt der PMv keine Rolle. Dies kommt vor allem dem PMd zu (Davare et al. 2006). Gleichzeitig ist der PMv nicht nur an Planung und Durchführung von zielgerichteten Bewegungen beteiligt, sondern zeigt auch Aktivität im Zusammenhang mit Beobachtung von zielgeführten Bewegungen (Grafton et al. 1996; Buccino et al. 2001; Gazzola et al. 2007).

Aufgrund der Diversität der Beteiligung des PMv wie zum Beispiel Beobachtung, Planung und Durchführung von motorischen Aktionen, liegt die Frage nahe, ob der mikrostrukturellen Unterteilung auch ein funktionelles Korrelat zuzuordnen ist. Durch die Zuordnung von Koordinaten bildgebender funktioneller Studien im Referenzgehirn, können diese mit den Koordinaten der drei Gebiete des PMv verglichen werden. So führten Gardini et al. 2016 eine Studie zu verschiedenen Entscheidungsfindung in der Handbewegung durch. Dabei wurde bei der Durchführung einer definierten Handbewegung der Teil des PMv aktiviert, der die 6v1 repräsentiert. War die Handbewegung frei wählbar, so zeigte dies eine Aktivierung im Gyrus frontalis inferior, die 6r1 zugeordnet werden konnte. Auch bei der bloßen Vorstellung einer Bewegung, ohne diese durchzuführen, scheint im Bereich des PMv Area 6r1 die entscheidende Rolle zu spielen (Gardini et al. 2016). Den Unterschied zwischen Durchführung und Vorstellung einer motorischen Bewegung untersuchten auch Saiote et al.. Hier wurde Aktivität in einem Gebiet beobachtet, das der 6v2 entspricht. Diese war bei der Vorstellung von Bewegungsausführungen höher war als bei deren Durchführung. An der Durchführung waren hier insbesondere Areale des PMd und supplementärmotorischen Kortex beteiligt (Saiote et al 2016).

Eine Unterscheidung in der Art der durchgeführten Bewegungen nahmen Cavani-Pratesi et al. 2018 vor. Hier wurde zwischen Zeigen, Erreichen und Greifen unterschieden. Simple Bewegungen, wie das Zeigen wiesen eine Aktivität in Koordinaten der 6v2 auf, in der Studie noch als PMd bezeichnet. Beim Greifen an sich, insbesondere bei der Nutzung eines mehrfingerigen Greifens, waren die Aktivitäten in Koordinaten des hier identifizierten Areals 6v1 höher. Allerdings war diese dann wiederum nicht an der nachfolgenden Hebebewegung beteiligt. Die eigentliche Präzisionsausführung zu den Handbewegungen liegt allerdings nicht innerhalb der Koordinaten des PMv, sondern insbesondere im anterioren intraparietalen Sulcus (Cavani-Pratesi et al. 2018; Fogassi et al. 2001; Gallese et al. 1994). Für einen reibungslosen Bewegungsablauf liegen Verbindungen zwischen diesen kortikalen Feldern vor (Frey et al. 2005, Filimon 2010). Auch sensomotorischer Erkenntnisse werden innerhalb des PMv verarbeitet. So konnte eine Aktivität in Koordinaten der Area 6v1 während der haptischen Erkundung eines Gegenstandes gezeigt werden. Bei der Benutzung dieses Gegenstandes spielten dann

wiederum der PMd und Area 6v2 des PMv die entscheidendere Rolle (Styrkowiec et al. 2019).

Während diese Untersuchungen besonders auf die Verbindungen zwischen sensorischem und motorischen Kortex zielten, zeigten andere Untersuchungen auch den Zusammenhang zwischen dem visuellen und dem motorischen Kortex. So wurde eine gesteigerte Aktivität der Area 6v2 beim visuell gesteuerten Greifen gezeigt (Gorbet & Sergio 2018). Dies wird von Gatti et al. unterstützt, die gesteigerte Aktivität von Koordinaten der Area 6v2 bei Beobachtung und Ausführung einer Bewegung feststellen konnten, wohingegen 6v1 nur bei der Beobachtung aktiv zu sein schien. Die Aktivität war dabei signifikant höher bei der Durchführung einer objektbezogenen gezielten Handbewegung, im Gegensatz zur reinen simplen oder komplexen Bewegung der Finger (Gatti et al. 2017).

Eine Aktivität während der Beobachtung einer Bewegungsdurchführung konnten auch für die Area 6r1 nachgewiesen werden. Hier zeigte sich eine höhere Aktivität bei der Beobachtung von Präzisionsaktionen. Dabei scheint es eine Rolle für die Dekodierung der Art des Griffes zu spielen, unterscheidet aber kein Handlungsziel (Errante et al. 2021b).

Die vorhandene Aktivität bei Beobachtung von Bewegungen innerhalb der Areale des PMv, insbesondere 6v1 und 6r1, unterstützt die Theorie eines *mirror neuron*-Systems im menschlichen Gehirn, analog zu dem der Primaten.

Betrachtet man die Funktionen innerhalb des PMv, stellt sich die Frage nach einer hierarchischen Gliederung. So scheint 6v2 viel an der Ausführung von Bewegungen beteiligt zu sein und 6v1 und 6r1 zusätzlich an der Planung und Verarbeitung von Bewegungsabläufen.

Innerhalb der aufgeführten funktionellen Studien ist keine Unterteilung des PMv zu erkennen. Teile der Koordinaten werden sogar in das Broca- Areal 44 oder den PMd sortiert. Die durchgeführte Analyse stellt klar heraus, dass die Koordinaten in unterschiedlichen Arealen des PMv liegen. Auch dies bestärkt in der Annahme des Vorhandenseins eines Übergangsbereichs 6r1. Die Überlagerung der vorhandenen funktionellen Studien mit den Arealen dieser Arbeit unterstreichen die mikrostrukturell gefundenen und quantifizierten Unterschiede innerhalb des PMv und zeigt die Sinnhaftigkeit einer Verbindung der Zytoarchitektur mit funktionellen Studien zur Entschlüsselung von Bewegungsabläufen.

## 4.5 Methodische Grenzen

Die vorliegende Studie implementierte zur zytoarchitektonischen Strukturierung des PMv ein untersucherunabhängiges statistisches Verfahren. Es ist somit als objektives Verfahren dem rein subjektiven Untersuchen der Hirnrinde überlegen. Allerdings weist auch diese Methode ihre Grenzen auf. Ergebnisse können durch tangential angeschnittene Kortexbereiche oder größere Artefakte verfälscht werden. Somit ist die Auswahl des auszuwertenden Kortexabschnittes sehr wichtig. Kriterien waren orthogonal getroffene Kortexabschnitte in einer Abfolge von drei Schnitten, um die Grenze nachzuweisen. Aufgrund von Artefakten und Gyriifizierung stellt dies den Untersucher vor eine Herausforderung.

Zudem ist die zytoarchitektonische Analyse des Gehirns basierend auf einer mikroskopischen Untersuchung der einzelnen Schnitte eine sehr zeitaufwendige Methode. Die vorliegende Studie ist mit zehn post-mortem Gehirnen die bislang am größten angelegte Studie zur zytoarchitektonischen Untersuchung des PMv und spiegelt somit die interindividuelle Variabilität am besten wider. Sie ist in ihrer Fallzahl dennoch zu gering, um verlässliche Aussagen zur Lateralisierung oder geschlechterspezifischen Unterschieden zu treffen. Hierzu sind großangelegte populationsbasierte Studienkohorten notwendig, wie man sie in der *1000BRAINS*- Studie (Caspers et al. 2014) oder *Nationalen Kohorte (NAKO)* (Bamberg et al. 2015) findet. Allerdings basieren diese Studien auf bildgebenden Sequenzen, die trotz Weiterentwicklung der MRTs keine Darstellung auf zellulärer Ebene erlauben und durch die große Anzahl an gemittelten Gehirnen Unterschiede in der Anatomie eher verwischen. Daher sind beide Betrachtungen erforderlich, um die strukturelle und funktionelle Organisation des menschlichen Gehirns, hier des PMv, weiter zu entschlüsseln. Der *Multilevel Human Brain Atlas* der EBRAINS Plattform bietet die Möglichkeit viele Methoden miteinander zu kombinieren und ermöglicht somit auch multimodale Analysen (Schirner et al. 2022).

## 4.6 Schlussfolgerung und Ausblick

Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse dieser Arbeit kommen wir zu dem Schluss das es innerhalb des PMv insgesamt drei voneinander abzugrenzende Areale gibt, welche sich nicht nur statistisch signifikant im zytoarchitektonischen Aufbau unterscheiden, sondern auch unterschiedliche Funktionen im Bereich der Bewegungsplanung und Bewegungsausführung zu übernehmen scheinen. Die Karten liegen in einem Referenzraum vor und können somit auf größere Kohorten übertragen werden, um eventuelle Rechts-/Linksunterschiede zu untersuchen. Dies wäre insbesondere in

Hinblick auf die Beteiligung bei Handbewegungen interessant (Unterschied zwischen Rechts- oder Linkshändern).

Durch die Weiterentwicklung im Bereich der künstlichen Intelligenz und *Deep learning networks*, wird es Programmen ermöglicht selbstständig wiederauftretende Muster zu erkennen, die ihm vorgegeben werden. Die durch diese Studie erfolgte zytoarchitektonische Parzellierung des PMv gibt ein solches Muster vor. Dies könnte durch den reduzierten Zeitaufwand die Grundlage für eine großangelegte mikroanatomische Untersuchung des menschlichen PMv sein und somit auch die Frage der Lateralisierung klären. Hierzu existieren bereits Ansätze, die auf einem *Deep Convolutional Neural Network* basieren (Kiwitz et al. 2020, Schiffer et al. 2021). Die zytoarchitektonische Erscheinung eines Areals kann allerdings interindividuell variieren und ist auch von Faktoren wie Gewebequalität, Färbung und Schnittrichtung abhängig. Obwohl das Programm diesen Faktoren gegenüber resistent sein muss, ist gleichzeitig eine hohe Sensitivität in der Detektion zytoarchitektonischer Unterschiede gefordert. Die Einführung von lokalen Segmentierungsmodellen, die in zwei Schnitten auf ein einzelnes Zielgebiet trainiert wurden, erzielte bereits eine klare Verbesserung in der Detektion von Arealen gegenüber global trainierten Modellen. Durch die Zusammenführung mehrerer lokaler Segmentierungsmodelle, können so Kartierungen für komplette Hirnareale erstellt werden (Schiffer et al. 2021).

Die Erstellung eines dreidimensionalen Datensatzes mit Wahrscheinlichkeitskarten des PMv mit seinen Unterarealen können weiterführende Studien zur Konnektivität und Funktionalität unterstützen. Die Unterareale können als Ausgangspunkt für beispielsweise Traktographien dienen, um die Konnektivität differenzierter darstellen zu können. Funktionelle Studien mittels funktionellem MRT oder PET können ihre Erkenntnisse des PMv nun exakter anatomisch zuordnen und die erstellten Karten dienen als mikrostruktureller Ansatzpunkt. Es findet sich ein spezifischeres anatomisches Korrelat (6v1, 6v2, 6r1) und es kann somit die funktionelle Differenzierung innerhalb des PMv besser verstanden werden.

Die Arbeit zeigte eine detailliertere Aufschlüsselung der involvierten Areale in die verschiedenen Prozesse des Greifens, inklusive der Vorbereitung des Greifens durch die Analyse der Dreidimensionalität des zu greifenden Objektes und der Lage im Raum. So können Funktionsverluste im Alterungsprozess oder bei neurodegenerativen Erkrankungen besser zugeordnet und strukturelle Veränderungen besser untersucht werden. Auch in der Weiterentwicklung der durch Hirnimpulse gesteuerten intelligenten Prothesen, kann die Entschlüsselung des Greifprozesses wichtige Informationen liefern, um diesen zu unterstützen.

Die vorliegende Studie zeigt also nicht nur eine mikrostrukturelle Gliederung des menschlichen PMv, sondern unterstreicht auch deren funktionelle Relevanz durch eine klare Zuordnung von Bewegungsabläufen zu den Unterarealen und somit auch für weitergehende Forschung und den klinischen Alltag.

## 5. Literatur- und Quellenverzeichnis

- Amunts, K., Mohlberg, H., Bludau, S., Zilles, K., 2020. Julich-Brain: A 3D probabilistic atlas of the human brain's cytoarchitecture. *Science*, 369, pp. 988–992
- Amunts, K., Schleicher, A. & Zilles, K., 2007. Cytoarchitecture of the cerebral cortex- More than localization. *NeuroImage*, 37(4), pp.1061–1065
- Amunts, K. & Zilles, K., 2012. Architecture and organizational principles of Broca's region. *Trend in Cognitive Science*, 16, pp. 418-426
- Amunts, K. & Zilles, K., 2013a, *Funktionelle Neuroanatomie*, in F. Schneider & G.R. Fink; Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie: pp. 7-60, Springer
- Amunts, K. & Zilles, K., 2015. Architectonic Mapping of the Human Brain beyond Brodmann. *Neuron*, 88(6), pp.1086–1107
- Amunts, K. et al., 2010. Broca's Region: Novel Organizational Principles and Multiple Receptor Mapping. *PLoS Biology*, 8(9), e1000489
- Amunts, K. et al., 2013b. BigBrain: An Ultrahigh-Resolution 3D Human Brain Model. *Science*, 340(6139), pp.1472–1475
- Andersen, R.A. , Asanuma, C. , Essick, G. , Siegel, R.M. , 1990. Corticocortical connections of anatomically and physiologically defined subdivisions within the inferior parietal lobule. *The Journal of Comparative Neurology*, 296, pp. 65–113
- Bamberg, F. et al., 2015. Whole-Body MR Imaging in the German National Cohort: Rationale, Design, and Technical Background. *Radiology*, 277(1), pp.206–220.
- Barazany, D. & Assaf, Y., 2012. Visualization of cortical lamination patterns with magnetic resonance imaging. *Cerebral Cortex*, 22(9), pp. 2016–2023
- Belmalih, A. et al., 2009. Multimodal Architectonic Subdivision of the Rostral Part (Area F5) of the Macaque Ventral Premotor Cortex. *The Journal of Comparative Neurology*, 512, pp. 183–217
- Benninghoff & Drenckhahn, 2004. *Anatomie*, Band 2, 16. ed., München
- Bludau, S. et al., 2014. Cytoarchitecture, probability maps and functions of the human frontal pole. *NeuroImage*, 93, pp. 260–275
- Bonini, L., Rotunno, C., Arcuri, E., Gallese, V., 2022. Mirror neurons 30 years later: implications and applications. *Trends in Cognitive Sciences*, 26(9), pp. 767-781

- Brodmann, K., 1909. *Vergleichende Lokalisationlehre der Großhirnrinde*, Barth, Leipzig
- Buccino, G., Binkofski, F., Fink, G.R., et al., 2001. Action observation activates premotor and parietal areas in a somatotopic manner: an fMRI study. *European Journal of Neuroscience*, 13(2), pp. 400–404
- Buccino, G., Binkofski, F., Riggio, L., 2004. The mirror neuron system and action recognition. *Brain and Language*, 89(2), pp. 370-376
- Campbell, A.W., 1905. *Histological Studies on the Localization of Cerebral Function*. University Press, Cambridge
- Caspers, S. et al., 2014. Studying variability in human brain aging in a population-based German cohort-rationale and design of 1000BRAINS. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6(JUL), pp.1–14
- Catani, M. & Thiebaut de Schotten, M., 2008, A diffusion tensor imaging tractography atlas for virtual in vivo dissections; *Cortex*, 44(8), pp. 1105-1132
- Cavina-Pratesi, C., Connolly, J.D., Monaco, S., Figley, T.D., Milner, A.D., Schenk, T., Culham, J.C., 2018. Human neuroimaging reveals the subcomponents of grasping, reaching and pointing actions. *Cortex*, 98, pp. 128–148
- Chouinard, P. A., Paus, T., 2006. The Primary Motor and Premotor Areas of the Human Cerebral Cortex. *The Neuroscientist*, 12, pp. 143-152
- Cipolloni, P. , Pandya, D.N. , 1999. Cortical connections of the frontoparietal opercular areas in the rhesus monkey. *The Journal of Comparative Neurology*, 403, pp. 431–458
- Constantini, M., Ambrosini, E., Cardekicchio, P., Sinigaglia, C., 2014. How your hand drives my eyes. *Social Cognitive and Affektive Neuroscience*, 9(5), pp. 705-11
- Davare, M., Andres, M., Cosnard, G., Thonnard, J.L., Olivier, E., 2006. Dissociating the role of ventral and dorsal premotor cortex in precision grasping. *The Journal of Neuroscience*, 26(8), pp. 2260–2268
- Davare, M., Lemon, R., Olivier, E., 2008. Selective modulation of interactions between ventral premotor cortex and primary motor cortex during precision grasping in humans. *The Journal of Physiology*, 586 (11), pp. 2735–2742
- von Economo, K. & Koskinas, G., 1925. *Die Cytoarchitektonik der Hirnrinde des erwachsenen Menschen*
- Eickhoff, S., Amunts, K., Mohlberg, H., Zilles, K., 2006. The human parietal operculum.

- II. Stereotaxic maps and correlation with functional imaging results. *Cerebral Cortex*, 16, pp. 268-279
- Eickhoff, S., Rottschy, C., Zilles, K. 2007. Laminar distribution and co-distribution of neurotransmitter receptors in early human visual cortex. *Brain Structure and Function*, 212, pp. 255- 267
- Eickhoff, S., Stephan, K.E., Mohlberg, H., Grefkes, C., Fink, G.R., Amunts, K., Zilles, K. 2005b. A new SPM toolbox for combining probabilistic cytoarchitectonic maps and functional imaging data. *NeuroImage* 25, pp. 1325-1335
- Eickhoff, S., Walters, N.B., Schleicher, A., Kril, J., Egan, G.F., Zilles, K. Watson, J.D., Amunts, K. 2005a. High-resolution MRI reflects myeloarchitecture and cytoarchitecture of human cerebral cortex. *Human Brain Mapping*, 24, pp. 206-215
- Eickhoff, S. et al, 2015, Connectivity-Based Parcellation: Critique and Implications. *Human Brain Mapping*, 36, pp. 4771–4792
- Errante, A. et al., 2021a. Grasping and Manipulation: Neural Bases and Anatomical Circuitry in Humans. *Neuroscience*, 458, pp. 203–212
- Errante, A. et al., 2021b. Decoding grip type and action goal during the observation of reaching-grasping actions: A multivariate fMRU study. *NeuroImage*, 243, 118511
- Fogassi, L., Gallese, V., Buccino, G., Craighero, L., Fadiga, L., & Rizzolatti, G., 2001. Cortical mechanism for the visual guidance of hand grasping movements in the monkey: A reversible inactivation study. *Brain*, 124(Pt 3), pp. 571–586
- Filimon, F, 2010. Human cortical control of hand movements: parietofrontal networks for reaching, grasping, and pointing. *The Neuroscientist*, 16(4), pp. 388–407
- Finger, St., 2009, The Birth of localization theory, Handbook of Clinical Neurology, Vol. 95, pp. 117-128
- Foerster, O., 1926, Zur Pathogenese des epileptischen Krampfanfalls. *Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde* 77, pp. 124-139
- Fornia, L., Ferpozzi, V., Montagna, M., Rossi, M., Riva, M., Pessina, F., Martinelli Boneschi, F., Borroni, P., Lemon, R.N., Bello, L., 2016. Functional characterization of the left ventrolateral premotor cortex in humans: a direct electrophysiological approach. *Cerebral Cortex*, 28(1), pp. 167–183
- Frey, S.H., Vinton, D., Norlund, R., Grafton, S.T., 2005. Cortical topography of human anterior intraparietal cortex active during visually guided grasping. *Cognitive Brain*

*Research*, 23, pp. 397–405

- Fujii, N., Mushiake, H., Tanji, J., 1998. An oculomotor representation area within the ventral premotor cortex. *Proceedings of the National Academy of science of the United States of America*, 95, pp. 12034–12037
- Fujii, N., Mushiake, H., Tanji, J., 2000. Rostrocaudal distinction of the dorsal premotor area based on oculomotor involvement. *Journal of Neurophysiology*, 83, pp. 1764–1769
- Gallese, V., Murata, A., Kaseda, M., Niki, N., & Sakata, H., 1994. Deficit of hand preshaping after muscimol injection in monkey parietal cortex. *NeuroReport*, 5(12), pp. 1525–1529
- Gardini, S. et al., 2016. Brain activation patterns characterizing different phases of motor action: execution, choice and ideation. *Brain Topography*, 29 (5), pp. 679-692
- Gatti, R., Rocca, M.A., Fumagalli, S., Cattysse, E., Kerckhofs, E., Falini, A., Filippi, M., 2017. The effect of action observation/execution on mirror neuron system recruitment: an fMRI study in healthy individuals. *Brain Imaging and Behaviour*, 11 (2), pp. 565–576
- Gazzola, V., Rizzolatti, G., Wicker, B., Keysers, C., 2007. The anthropomorphic brain: the mirror neuron system responds to human and robotic actions. *NeuroImage*, 35(4), pp. 1674–84
- Gentilucci, M. , Fogassi, L. , Luppino, G. , Matelli, M. , Camarda, R. , Rizzolatti, G. , 1988. Functional organization of inferior area 6 in the macaque monkey I. somatotopy and the control of proximal movements. *Experimental Brain Research*, 71, pp. 475–490
- Gerbella, M., Belmalih, A., Borra E., Rozzi, S., Luppino, G., 2011. Cortical connections of the anterior (F5a) subdivision of the macaque ventral premotor area F5, *Brain Structure and Function*, 216 (1), pp. 43-65
- Gerbella, M., Rozzi, S., Rizzolatti, g., 2017. The extended object-grasping network. *Experimental Brain Research*, 235, pp. 2903–2916
- Geyer, S. et al., 1996. Two different areas within the primary motor cortex of man. *Nature*, 382, pp.805–807
- Geyer, S., Matelli, M. et al., 1998a. Receptor Autoradiographic Mapping of the Mesial Motor and Premotor Cortex of the Macaque Monkey. *The Journal of comparative Neurology* 397, pp. 231–250

- Geyer S., Matelli M., Luppino G., Zilles K., 1998b. A new microstructural map of the macaque monkey lateral premotor cortex based on neurofilament protein distribution. *European Journal of Neuroscience*, 10, p. 83
- Geyer, S., Matelli, M., Luppino, G., Zilles, K., 2000. Functional neuroanatomy of the primate isocortical motor system. *Anatomy and Embryology*, 202(6), pp.443–474
- Glasser, M.F. et al., 2016. A multi-modal parcellation of human cerebral cortex. *Nature*, 536(7651), pp. 171-178
- Glasser, M.F. & Van Essen, D.C., 2011. Mapping human cortical areas in vivo based on myelin content as revealed by T1- and T2-weighted MRI. *The Journal of neuroscience*, 31(32), pp.11597–616
- Gorbet, D.J., Sergio, L.E., 2018. Move faster, think later: Women who play action video games have quicker visually-guided responses with later onset visuomotor-related brain activity. *PloS One*, 13 (1), e0189110
- Grafton, S.T., Arbib, M.A., Fadiga, L., Rizzolatti, G., 1996. Localization of grasp representations in humans by positron emission tomography. 2. Observation compared with imagination. *Experimental Brain Research*, 112(1), pp. 103–111
- Grafton, S.T., Tunik, E., 2011. Human basal ganglia and the dynamic control of force during on-line corrections. *The Journal of Neuroscience*, 31 (5), pp. 1600–1605
- Grafton, S. T., Volz, L. J., 2019. From ideas to action: The prefrontal-premotor connections that shape motor behavior. *Handbook of Clinical Neurology*, 163, pp. 237-255
- Hecht, E.E. et al., 2015. Virtual dissection and comparative connectivity of the superior longitudinal fasciculus in chimpanzees and humans. *NeuroImage*, 108, pp.124–137
- Jang, S.H. & Hong, J.H., 2012. The anatomical characteristics of superior longitudinal fasciculus I in human brain: Diffusion tensor tractography study. *Neuroscience Letters*, 506(1), pp.146–148
- Jeannerod M., Arbib M.A., Rizzolatti G., Sakata H., 1995. Grasping objects: the cortical mechanisms of visuomotor transformation. *Trends in Neuroscience*, 18, pp. 314–320
- Jones, S.E., Buchbinder, B.R. & Aharon, I., 2000. Three-Dimensional Mapping of Cortical Thickness Using Laplace 's Equation. *Methods*, 32, pp.12–32
- Kiwitz, K., Schiffer, Ch., Spitzer, H., Dickscheid, T., Amunts, K., 2020. Deep learning network reflect cytoarchitectonic features used in brain mapping. *Scientific Reports*,

10, 22039

- Koyama, M., Hasegawa, I., Osada, T., Adachi, Y., Nakahara, K., Miyashita, Y., 2004. Functional magnetic resonance imaging of macaque monkeys performing visually guided saccade tasks: comparison of cortical eye fields with humans. *Neuron*, 41, pp. 795–807
- Kurata, K. 2018. Hierarchical organization within the ventral premotor cortex of the macaque monkey. *Neuroscience*, 382, pp. 127-143
- Lawes, I. N. C., 2008, Atlas-based segmentation of white matter tracts of the human brain using diffusion tensor tractography and comparison with classical dissection. *NeuroImage*, 39(1), pp. 62-79
- Lemon, R., 2019. Recent advances in our understanding of the primate corticospinal system. *F1000Research*, 8, F1000 Faculty Rev-274
- Lemon, R., Morecraft, R., 2022. The evidence against somatotopic organization of function in the primate corticospinal tract. *Brain*, awac496
- Maranesi, M. , Roda, F.B. , Rozzi, S. , Ferrari, P.F. , 2012. Anatomic-functional organization of the ventral primary motor and premotor cortex in the macaque monkey. *European Journal of Neuroscience*, 36, pp. 3376–3387
- Matelli, M., Luppino, G., Rizzolatti, G., 1985. Patterns of cytochrome oxidase activity in the frontal agranular cortex of the macaque monkey. *Behavioural Brain Research*, 18(2), pp.125–136
- Matelli, M., Luppino, G., Rizzolatti, G., 1991. Architecture of superior and mesial area 6 and the adjacent cingulate cortex in the macaque monkey. *The Journal of comparative neurology*, 311(4), pp.445–462
- Merker, B., 1983. Silver staining of cell bodies by means of physical development. *Journal of Neuroscience Methods*, 9(3), pp. 235–241
- Raffin, E. & Dyrby, T.B., 2013. Diagnostic approach to functional recovery: Diffusion-weighted imaging and tractography. *Frontiers of Neurology and Neuroscience*, 32, pp.26–35
- Rapan, L. et al., 2021. Multimodal 3D atlas of the macaque monkey motor and premotor cortex. *NeuroImage*, 226, 117574
- Ribatti, D., 2018. An historical note on the cell theory. *Experimental Cell Research*, 364(1), pp .1-4

- Rizzolatti G., Fadiga L., Gallese V., Fogassi L., 1996. Premotor cortex and the recognition of motor actions. *Cognitive Brain Research*, 3, pp.131–141
- Rizzolatti, G. , Fogassi, L. , 2014. The mirror mechanism: recent findings and perspectives. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 369, 20130420
- Rizzolatti G., Luppino G., Matelli M., 1998. The organization of the cortical motor system: new concepts. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 106, pp. 283–296
- Rowley, C.D. et al., 2015. Assessing intracortical myelin in the living human brain using myelinated cortical thickness. *Frontiers in Neuroscience*, 9, pp.1–14
- Saiote, C., Tacchino, A., Bricchetto, G., Roccatagliata, L., Bommarito, G., Cordano, C., Battaglia, M., Mancardi, G.L., Inglese, M., 2016. Resting-state functional connectivity and motor imagery brain activation. *Human Brain Mapping*, 37 (11), pp. 3847–3857
- Sakata H., Taira M., Murata A., Mine S., 1995. Neural mechanisms of visual guidance of hand action in the parietal cortex of the monkey. *Cerebral Cortex*, 5, pp. 429–438
- Sarkissov, S.A., Filimonoff, I.N., Kononowa, E.P., Preobraschenskaja, I.S., Kukuiew, L.A., 1955. *Atlas of the Cytoarchitectonics of the Human Cerebral Cortex [in russisch]*, Medgiz, Moskau
- Savaki, H.E., Gregoriou, G.G., Bakola, S., Moschovakis, A.K., 2015. Topography of visuomotor parameters in the frontal and premotor eye fields. *Cerebral Cortex*, 25, pp. 3095–3106
- Schall, J.D., Zinke, W., Cosman, J.D., Schall, M.S., Paré, M., Pouget, P., 2017. On the evolution of the frontal eye field: comparisons of monkeys, apes, and humans. Kaas, J. (Ed.), *Evolution of Nervous Systems 2e*, Vol. 4. Elsevier, Oxford, pp. 249–275
- Schiffer, C. et al., 2021. Convolutional neural networks for cytoarchitectonic brain mapping at large scale. *NeuroImage*, 240, 118327
- Schirner et al., 2022. Brain simulation as a cloud service: The Virtual Brain on EBRAINS. *NeuroImage*, 251, 118973
- 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, pp. 165-177
- Schleicher, A., Amunts, K., Geyer, S., Kowalski, T., Schormann, T., Palomero-Gallagher, N., Zilles, K. 2000. A stereological approach to human cortical architecture: Identification and delination of cortical areas. *The Journal of Chemical Neuroanatomy*, 20, pp. 31-47
- Schleicher, A., Palomero-Gallagher, N., Morosan, P., Eickhoff, S.B., Kowalski, T., de Vos, K., Amunts, K., Zilles, K. 2005. Quantitative architectural analysis: a new approach to cortical mapping. *Anatomy and Embryology*, 210, pp. 373-386
- Schleicher, A. et al., 2009. Quantitative architectural analysis: A new approach to cortical mapping. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 39(11), pp.1568–1581
- Schmitt, O. & Böhme, M., 2002. A Robust Transcortical Profile Scanner for Generating 2-D Traverses in Histological Sections of Richly Curved Cortical Courses. *NeuroImage*, 16, pp.1103–1119
- Scholtens, L. et al., 2015; Linking Contemporary High Resolution Magnetic Resonance Imaging to the Von Economo Legacy: A Study on the Comparison of MRI Cortical Thickness and Histological Measurements of Cortical Structure. *Human Brain Mapping*, 36, pp. 3038–3046
- Sheets, J.R. et al., 2021. A Cortical Parcellation Based Analysis of Ventral Premotor Area Connectivity. *Neurological Research*, 43(7), pp.595-607
- Sigl, B., 2018. Zytoarchitektur, Netzwerke und Funktionen der Areale des menschlichen dorsolateralen prämotorischen Kortex - Komponenten motorischer Planung und Kandidat für das Frontale Augenfeld. <https://docserv.uni-duesseldorf.de/servlets/DocumentServlet?id=46086>
- Smith, G.E., 1907. A New Topographical Survey of the Human Cerebral Cortex, being an Account of the Distribution of the Anatomically Distinct Cortical Areas and their Relationship to the Cerebral Sulci. *Journal of Anatomy and Physiology*, 41(Pt 4), pp.237–254
- Sprooten, E. et al., 2019, Depth-dependent intracortical myelin organization in the living human brain determined by in vivo ultra-high field magnetic resonance imaging. *NeuroImage*, 185, pp. 27-34
- Styrkowiec, P.P., Nowik, A.M., Króliczak, G., 2019. The neural underpinnings of haptically guided functional grasping of tools: an fMRI study. *NeuroImage* 194, pp. 149–162

- Talairach, J. & Tournoux, P., 1988. Co-planar stereotaxic atlas of the human brain, Stuttgart: Thieme
- Tomassini, V. et al., 2007, Diffusion-weighted imaging tractography-based parcellation of the human lateral premotor cortex identifies dorsal and ventral subregions with anatomical and functional specializations. *The Journal of Neuroscience*, 19;27(38), pp. 10259-69
- Tan, H. et al., 2016. Decoding gripping force based on local field potentials recorded from subthalamic nucleus in humans. *eLife*, 5, pp. 1–24
- Uylings, H.B., Zilles, K., Rajkowska, G., 1999. Optimal staining methods for delineation of cortical areas and neuron counts in human brains. *NeuroImage*, 9(4), pp. 439–445
- Vernet, M., Quentin, R., Chanes, L., Mitsumasu, A., Valero-Cabr'e, A., 2014. Frontal eye field, where art thou? Anatomy, function, and non-invasive manipulation of frontal regions involved in eye movements and associated cognitive operations. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 8, 66
- Vogt, C. & Vogt, O., 1919. Allgemeinere Ergebnisse unserer Hirnforschung. *Journal of Psychology and Neurology*, 25, pp.279–461
- Ward, J.H., 1963. Hierarchical grouping to optimize an objective function. *Journal of the American Statistical Association*, 58(301), pp.236–244
- Wree, A., Schleicher, A., Zille, K., 1982. Estimation of volume fractions in nervous tissue with image analyzer. *Journal of Neuroscience Methods*, 6(1-2), pp. 29-43
- Zilles, K. et al., 1988. The human pattern of gyrification in the cerebral cortex. *Anatomy and Embryology*, 179(2), pp.173–179
- Zilles, K. & Amunts, K., 2010. Centenary of Brodmann's map — conception and fate. *Nature Reviews Neuroscience*, 11(2), pp.139–145
- Zilles, K. & Amunts, K., 2012. Architecture of the human cerebral cortex. In J. K. Mai & G. Paxinos (Eds.), *The Human Nervous System*: pp. 826-885. Elsevier
- Zilles, K., Palomero-Gallagher, N., Grefkes, C., Scheperjans, F., Boy, C., Amunts, K., Schleicher, A. 2002a. Architectonics of the human cerebral cortex and transmitter receptor fingerprints: reconciling functional neuroanatomy and neurochemistry. *European Neuropsychopharmacology*, 12, pp. 587-599
- Zilles & Rehkämper, 1998. *Funktionelle Neuroanatomie* 3. ed., Berlin.

Zilles, K., Schleicher, A., Palomero-Gallagher, N., Amunts, K. 2002b. *Quantitative analysis of cyto- and receptorarchitecture of the human brain* in A.W. Toga und J.C. Mazziotta, Brain Mapping: The Methods, 2<sup>nd</sup> edition. Academic Press, San Diego, pp. 573- 602

Zilles, K. & Tillmann, B., 2010. *Anatomie*, Berlin

## Danksagung

In Gedenken an Herrn Prof. Dr. med. Dr. med. hc Karl Zilles, der mich mit seiner Begeisterung für die Wissenschaft und die Neuroanatomie inspirierte und mir ermöglichte diese Arbeit zu beginnen. Durch sein langjähriges Engagement wird er immer ein Vorbild und Wegbereiter in der Forschung bleiben.

Mein großer Dank gilt meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. med. Katrin Amunts, die durch ihre stete Motivation und Unterstützung maßgeblich zur Entstehung dieser Arbeit beigetragen hat. Sie hatte stets ein offenes Ohr und hat sich viel Zeit für offene Fragen, Diskussionen und wertvolle Ratschläge genommen. Ihr enormes Wissen und ihre inspirierende Persönlichkeit haben mich tief beeindruckt.

Frau Prof. Dr. med. Dr. rer. Pol. Svenja Caspers möchte ich für ihre Hilfe bei der Weiterführung in einer der schwierigen Phasen der Arbeit und die vielen Stunden am Mikroskop, auch nach Feierabend, danken. Ihr Blick fürs Wesentliche und klare Strukturierung haben mir geholfen das Ziel nicht aus den Augen zu verlieren.

Herrn Diplom Mathematiker René Hübbers danke ich für die technische Hilfe bei der Verwirklichung dieses Projektes.

Herrn Diplom- Physiker Hartmut Mohlberg möchte ich für seine Hilfestellung bei der räumlichen Anpassung und der Erstellung der Wahrscheinlichkeitskarten danken.

Herrn Dr. rer. Medic. Sebastian Bludau danke ich für seine geduldige Unterstützung in der Endphase der Arbeit. Egal um welche statistische oder technische Frage es sich handelte, fand ich stets ein offenes Ohr und manchmal auch einen humorvollen Kommentar.

Herrn Benjamin Sigl und Frau Nina Unger möchte ich für die gemeinsamen Treffen zum Austausch über unsere Nachbarareale danken. Es war stets motivierend und manchmal der benötigte seelische Beistand.

Die Bereitschaft der Körperspendern sich der wissenschaftlichen Forschung anzuvertrauen, möchte ich dankend erwähnen. Ohne ihren Einsatz wäre wissenschaftlicher Fortschritt nicht möglich.

Mein größter Dank gilt meinen Eltern Christiane und Christoph Stangier, die mich in all meinen Vorhaben und Belangen stets bestärkt haben. Ohne ihren permanenten Einsatz wäre weder die Dissertation noch mein Medizinstudium möglich gewesen. Ihre liebevolle Unterstützung sowie die meines Ehemanns Hendrik Stangier machen mich zu dem Menschen, der ich bin.