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

# Zytoarchitektur, Parzellierung und funktionelle Bedeutung des posterioren dorsolateralen präfrontalen Kortex (Brodmann-Area 8) im menschlichen Gehirn

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Jonas Hansel

2023

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

gez.:
Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker
Erstgutachterin: Univ.-Prof. Dr. med. Katrin Amunts
Zweitgutachterin: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. pol. Svenja Caspers

In Liebe meinen Eltern gewidmet.

# Zusammenfassung

Die vorliegende Studie zeigt die neuroanatomische Organisation innerhalb des posterioren dorsolateralen präfrontalen Kortex (dlPFC), welcher der Brodmann-Area 8 (BA 8) entspricht. Dieses Gebiet wurde häufig als anatomisches Korrelat des frontalen Augenfeldes (FEF) angesehen, d.h. als übergeordnete kortikale Instanz für die Kontrolle der Augenbewegungen. Das FEF wurde teilweise an der Kreuzung des Sulcus frontalis superior (SFS) mit dem Sulcus praecentralis lokalisiert, jedoch teilweise auch an anderen Stellen des menschlichen Kortex identifiziert. Das komplexe Sulkusmuster dieser Region stellt eine besondere Herausforderung bei der Identifizierung der mikrostrukturellen Korrelate des FEF dar. So ist nicht klar, ob die berichteten Aktivierungen mit einem oder mehreren zytoarchitektonischen Bereichen korrelieren. Das Ziel der vorliegenden Studie ist es, eine neue Karte dieser Region zu erstellen, um die Struktur-Funktions-Beziehungen besser verstehen zu können. Die Zytoarchitektur des posterioren dlPFC wurde in zellkörpergefärbten histologischen Schnitten von zehn post-mortem Gehirnen analysiert. Um die Grenzen zwischen den Bereichen zu erkennen, wurden ein Untersucher-unabhängiger Kartierungsansatz in Kombination mit einer multivariaten statistischen Analyse angewandt. In dieser Region wurden vier neue Bereiche identifiziert und systematisch in ihrer gesamten Ausdehnung kartiert: Areal 8d1 befindet sich auf dem Gyrus frontalis superior (SFG), Areal 8d2 im SFS, während die Areale 8v1 und 8v2 hauptsächlich auf dem Gyrus frontalis medius (MFG) lokalisiert sind. Alle vier Areale sind dysgranulär und befinden sich in Übereinstimmung mit den Beschreibungen von Brodmann anterior des prämotorischen Kortex. Sie unterscheiden sich in der kortikalen Dicke, dem Grad der Dysgranularität, den laminären Mustern und der Zellgröße. Alle Areale wurden 3D-rekonstruiert und in zwei Referenzräume des *Montreal Neurological Institute (MNI)* transformiert. In diesen Referenzräumen wurden Wahrscheinlichkeitskarten berechnet, um die Variabilität der Gebiete in Lage und Ausdehnung zwischen den Probanden aufzuzeigen. Anschließend wurde eine maximale Wahrscheinlichkeitskarte *(Maximum Probability Map, MPM)* als nicht überlappende Karte der neu identifizierten und bestehenden Gebiete berechnet. Die Karten sind über den Julich-Brain-Atlas frei zugänglich. Die Karten dienen als offen zugängliche Quelle für weitere neuroanatomische, bildgebende oder andere funktionelle Studien, um einen einfachen und präzisen Vergleich zu ermöglichen. Diese Karten zeigen erstmals eine feinere Parzellierung des posterioren dlPFC. Darüber hinaus konnte beim Vergleich mit Daten aus funktionellen Studien gezeigt werden, dass es keine anatomische Übereinstimmung in der Lokalisation der hier beschriebenen Areale mit den in funktionellen Untersuchungen beschriebenen Aktivierungen bei Augenbewegungen

gibt, da diese sich weiter posterior befinden. Das legt nahe, dass sich die mikrostrukturellen Korrelate des FEF im Bereich des prämotorischen und lateralen, präfrontalen Kortex befinden.

# Summary

The present study shows the neuroanatomical organization within the posterior part of the dorsolateral prefrontal cortex (dlPFC), which corresponds with Brodmann Area 8 (BA 8). This region has often been considered as the anatomical counterpart of the frontal eye field (FEF), i.e., a superordinate cortical instance for the control of eye movements. The FEF has been described to be located at the intersection of the superior frontal (SFS) with the precentral sulcus, but sometimes it was identified also at other positions of the cerebral cortex. The complex sulcal pattern of this region represents a further challenge to identify the microstructural correlates of FEF. For instance, it is also not clear whether the reported activations correlate with one or several cytoarchitectonic areas. The aim of the present study is to provide a new map of this region to study structure-function relationships more precisely. The cytoarchitecture of the posterior dlPFC was analyzed in cell body-stained histological sections of ten human post-mortem brains. To detect borders between areas, observer-independent image analysis in combination with multivariate statistical analysis were applied. Four new areas were identified in the region of the posterior dlPFC and mapped systematically over their full extent: area 8d1 was located on the superior frontal gyrus (SFG), area 8d2 in the SFS, while area 8v1 and 8v2 were mostly found on the middle frontal gyrus (MFG). All four areas were dysgranular, and they were located anterior to the premotor cortex, in accordance with Brodmann's descriptions. The areas characteristically differed regarding cortical thickness, the degree of dysgranularity, laminar patterns, and cell size. All areas were 3D-reconstructed and transformed into two reference spaces of the Montreal Neurological Institute (MNI). Probability maps were computed in both reference spaces to indicate intersubject variability of the areas in space and extent, and a maximum probability map (MPM) was calculated therefrom as a non-overlapping map of the newly identified and already existing areas. The maps are openly available via the JulichBrain atlas. The maps serve as open source for further neuroanatomical, neuroimaging or other functional studies to foster a simple and precise comparison. For the first time, these maps show a finer parcellation of the posterior dlPFC. Furthermore, comparison with data from functional studies showed that there is no anatomical correspondence in the localization of the areas described here with the activations during eye movements as described in functional studies, as these are located more posteriorly. This suggests that the microstructural correlates of FEF are located in the premotor and lateral prefrontal cortex.

# Abkürzungsverzeichnis

| | |
|---|---|
| BA | Brodmann-Area |
| CEF | Cinguläres Augenfeld |
| *CG-EF* | *Cingulate sulcus eye field* |
| dlPFC | Dorsolateraler präfrontaler Kortex |
| *dpi* | *dots per inch* |
| EF | Augenfeld |
| FEF | Frontales Augenfeld |
| fMRT | Funktionelle Magnetresonanztomographie |
| G | Gyrus |
| GLI | *Gray Level Index* |
| *IP-EF* | *Inferior precentral sulcus eye field* |
| *iFEF* | *inferior Frontal Eye Field* |
| *IFJ* | *Inferior frontal junction* |
| IFS | Sulcus frontalis inferior |
| M | Musculus |
| *MeP-EF* | *medial precentral sulcus eye field* |
| *MNI* | *Montreal Neurological Institute* |
| MPM | Maximale Wahrscheinlichkeitskarte (maximum probability map) |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| N | Nervus |
| Ncl | Nucleus |
| PET | Positronenemissionstomographie |
| PFC | Präfrontaler Kortex |
| pmfs (-a/-i/-p) | *posterior middle frontal sulcus (anterior/intermedius/posterior)* |
| ROI | *Region of Interest* |
| S | Sulcus |
| SD | Standardabweichung |
| SEF | Supplementäres Augenfeld |
| SFG/MFG/IFG | Gyrus frontalis superior/medius/inferior |
| SFS | Sulcus frontalis superior |
| *SP-EF* | *superior precentral sulcus eye field* |

# Inhaltsverzeichnis


**1 Einleitung……..1**

1.1 Bisherige Kartierungen des menschlichen Gehirns 1

1.2 Neuroanatomische Grundlagen von Augenbewegungen 4

1.3 Die kortikalen Augenfelder beim Menschen 6

1.3.1 Das frontale Augenfeld beim Menschen 7

1.3.2 Weitere Augenfelder beim Menschen 10

1.4 Zielsetzung und Aufbau der Arbeit 11

**2 Material und Methoden……13**

2.1 Histologische Aufbereitung der post-mortem Gehirne 13

2.2 Zytoarchitektonische Analyse 15

2.2.1 Digitalisierung der histologischen Schnitte und Erstellung von Gray-Level-Index-Bildern 15

2.2.2 Detektion kortikaler Grenzen unter Anwendung des Untersucher-unabhängigen Kartierungsalgorithmus 18

2.2.3 Dreidimensionale Rekonstruktion und kontinuierliche Wahrscheinlichkeitskarten im stereotaktischen Referenzraum 20

2.3 Volumetrische Analyse 21

2.4 Hierarchische Cluster-Analyse 22

**3 Ergebnisse…… 23**

3.1 Ergebnisse der zytoarchitektonischen Analyse 23

3.1.1 Zytoarchitektur und Topographie der Areale 8d1, 8d2, 8v1 und 8v2 23

3.1.2 Dreidimensionale Wahrscheinlichkeitskarten und *Maximum Probability Maps (MPM)* 37

3.2 Ergebnisse der volumetrischen Analyse 40

3.3 Ergebnisse der hierarchischen Cluster-Analyse: Ähnlichkeiten und Unterschiede in der Zytoarchitektur 42

**4 Diskussion…… 44**

4.1 Vergleich mit bereits existierenden „klassischen“ zyto- und myeloarchitektonischen Karten 44

4.2 Areale 8d1, 8d2, 8v1 und 8v2: eine Übergangszone zwischen (prä)motorischen Regionen und präfrontalen Regionen 46

4.3 Areal 8v2: ein in einem tertiären Sulcus gelegenes Areal 48
4.4 Vergleich der Wahrscheinlichkeitskarten der Areale 8d1, 8d2, 8v1 und 8v2 mit den Koordinaten der Augenfelder im Frontallappen des Menschen 50
4.5 Schlussfolgerungen und Ausblick 52
**5 Literaturverzeichnis ..... 53**

# Abbildungsverzeichnis


Abb. 1: Zytoarchitektonische Karte des menschlichen Gehirns (dorsolaterale Oberfläche) nach Brodmann (1909)

Abb. 2: Myeloarchitektonische Karte des menschlichen Gehirns (dorsolaterale Oberfläche) nach C. und O. Vogt (1919)

Abb. 3: Lage des FEF nach Foerster im Bereich des kaudalen MFG beim Menschen

Abb. 4: Beispiel für die histologische Aufarbeitung, die Digitalisierung der Schnitte und der Erstellung von GLI-Bildern

Abb. 5: Übersicht über den Prozess der Detektion von kortikalen Grenzen unter Verwendung des Untersucher-unabhängigen Kartierungsalgorithmus am Beispiel einer ROI im Bereich des MFG

Abb. 6: Topographie der Areale 8d1, 8d2, 8v1 und 8v2 im menschlichen Frontallappen in einer Folge von sechs beispielhaften koronaren Ganzhirnschnitten über die gesamte Ausdehnung des posterioren dlPFC

Abb. 7: Zytoarchitektur der Area 8d1 am Beispiel eines untersuchten post-mortem Gehirns

Abb. 8: Zytoarchitektur der Area 8d2 am Beispiel eines untersuchten post-mortem Gehirns

Abb. 9: Zytoarchitektur der Area 8v1 am Beispiel eines untersuchten post-mortem Gehirns

Abb. 10: Zytoarchitektur der Area 8v2 am Beispiel eines untersuchten post-mortem Gehirns

Abb. 11: Übersicht über die kortikalen Grenzen innerhalb des posterioren dlPFC

Abb. 12: Dreidimensionale Wahrscheinlichkeitskarten für die Areale 8d1, 8d2, 8v1 und 8v2 in der sagittalen, koronaren und horizontalen Ebene

Abb. 13: Maximale Wahrscheinlichkeitskarten der Areale 8d1, 8d2, 8v1 und 8v2

Abb. 14: Darstellung der korrigierten mittleren Volumina der Areale im posterioren dlPFC

Abb. 15: Hierarchische Cluster-Analyse der vier neu identifizierten Areale des posterioren dlPFC sowie weiterer Regionen des Frontallappens

Abb. 16: Übersicht über die Lage des pmfs in einem der untersuchten menschlichen post-mortem Gehirne

# Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die zehn untersuchten menschlichen post-mortem Gehirne, die für die zytoarchitektonische Analyse verwendet wurden

Tabelle 2: Stereotaktische Koordinaten der Schwerpunkte der Wahrscheinlichkeitskarten im „MNI-Colin 27“- und „icbm152casym“-Referenzraum für jedes Areal des posterioren dlPFC

Tabelle 3: Korrigierte mittlere Volumina der Areale des posterioren dlPFC in $mm^3$

# 1 Einleitung

Der menschliche Neokortex ist durch einen sechsschichtigen Aufbau charakterisiert. Anhand von Unterschieden in Zelldichte, -verteilung und -größe sowie Verhältnis der verschiedenen Schichten zueinander in unterschiedlichen Bereichen des Kortex ist auf mikroanatomischer Ebene eine Parzellierung in verschiedene Areale mit jeweils spezifischen zytoarchitektonischen Charakteristiken möglich. Die Gliederung der Großhirnrinde in verschiedene Areale ist gleichzeitig auch das anatomische Korrelat einer Gliederung des Großhirns auf funktioneller Ebene. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit dem posterioren Anteil des dorsolateralen präfrontalen Kortex (dlPFC), welcher in seiner Ausdehnung dem dorsolateralen Teil der Brodmann-Area 8 (BA 8) entspricht. Ein wesentliches zytoarchitektonisches Charakteristikum dieser Region ist die dysgranuläre innere Körnerschicht IV. Dieses Gebiet wurde traditionell als anatomisches Korrelat des frontalen Augenfeldes (FEF) beschrieben.

## 1.1 Bisherige Kartierungen des menschlichen Gehirns

Das Bestreben, einen Atlas des menschlichen Großhirnes mittels systematischer Untersuchungen anhand von zyto- oder myeloarchitektonischen Kriterien zu erstellen, ist bereits über 100 Jahre alt. Im Rahmen dessen wurden bereits zahlreiche Parzellierungen des menschlichen Isokortex in unterschiedliche kortikale Areale vorgenommen.

Eine der bedeutendsten zytoarchitektonischen Karten, welche auch heute noch häufig als Referenz für anatomische und funktionelle Studien benutzt wird, stammt von Korbinian Brodmann aus dem Jahr 1909, die auf verschiedenen zytoarchitektonischen Kriterien beruht (Abb.1) (Brodmann, 1909). Er untersuchte dabei menschliche Gehirne mithilfe eines Lichtmikroskops und konnte etwa 50 zytoarchitektonisch unterschiedliche Areale definieren. Seine Grundannahme dabei war, dass die verschiedenen kortikalen Areale sich anhand ihrer Zellstruktur (Verteilung, Anordnung und Größe der Zellen, Organisation in Clustern, Verhältnis der Schichten zueinander innerhalb des sechsschichtigen Kortex) voneinander unterscheiden und ihnen dementsprechend auch eine bestimmte Funktion innerhalb eines großen Netzwerkes zugesprochen werden kann (Amunts und Zilles, 2015).

Im Laufe des letzten Jahrhunderts wurden weitere zyto- und myeloarchitektonische Karten entwickelt, die einem ähnlichen Ansatz folgen. Eine Gemeinsamkeit zwischen diesen Karten ist

die Parzellierung des Gehirns auf der Grundlage morphologischer Kriterien. Neben der Karte von Brodmann sind die zytoarchitektonischen Karten von Konstantin von Economo und George Koskinas (1925) und Michael Petrides und Deepak N. Pandya (2012) als bedeutende Arbeiten und wichtige Referenzen zu nennen, da sie zu einer Weiterentwicklung und genaueren Einteilung des Isokortex beitrugen.

Einen weiteren Ansatz zum besseren Verständnis der Neuroanatomie des Gehirns lieferten 1919 Cécile und Oskar Vogt mit ihrer auf Unterschieden in der Myeloarchitektur basierenden Karte. Im Rahmen dieses Projektes erstellten sie eine Karte mit der Beschreibung von etwa 200 verschiedenen Regionen (Vogt und Vogt, 1919) innerhalb des menschlichen Gehirnes. Dabei entsprechen in ihrer Lokalisation die Areale 45 und 46 sowie die dorsolateralen Anteile der Areale 36 und 47 dem posterioren dlPFC und somit der dorsolateralen Brodmann-Area 8 (Abb. 2).

Bis heute sind diese Karten eine wichtige Grundlage der anatomischen Neurowissenschaften. Aufgrund technischer Einschränkungen sind sie jedoch für aktuelle wissenschaftliche Projekte nur bedingt geeignet. Die Einschränkung resultiert zum einen daraus, dass die verwendeten Kriterien ausschließlich subjektiv und zum Teil ohne nähere Charakterisierung bestimmt wurden, sodass sie nur schwer rekonstruierbar sind (Zilles und Amunts, 2010). Untersucher-unabhängige Methoden zur Objektivierung kortikaler Grenzen wurden ebenfalls nicht verwendet. Ein zweites Problem ist, dass die Karten interindividuelle und geschlechtsspezifische Unterschiede nicht oder nur unzureichend berücksichtigen, sodass die Ergebnisse nicht übertragbar sind (Zilles und Amunts, 2010). Ein drittes Problem ergibt sich aus der zweidimensionalen schematischen Zeichnung der Karten, in denen die in den Sulci liegenden Teile des Kortex keine Darstellung gefunden haben, sodass folglich relevante Teile des Kortex ausgelassen wurden (Zilles und Amunts, 2010; Amunts und Zilles, 2015).

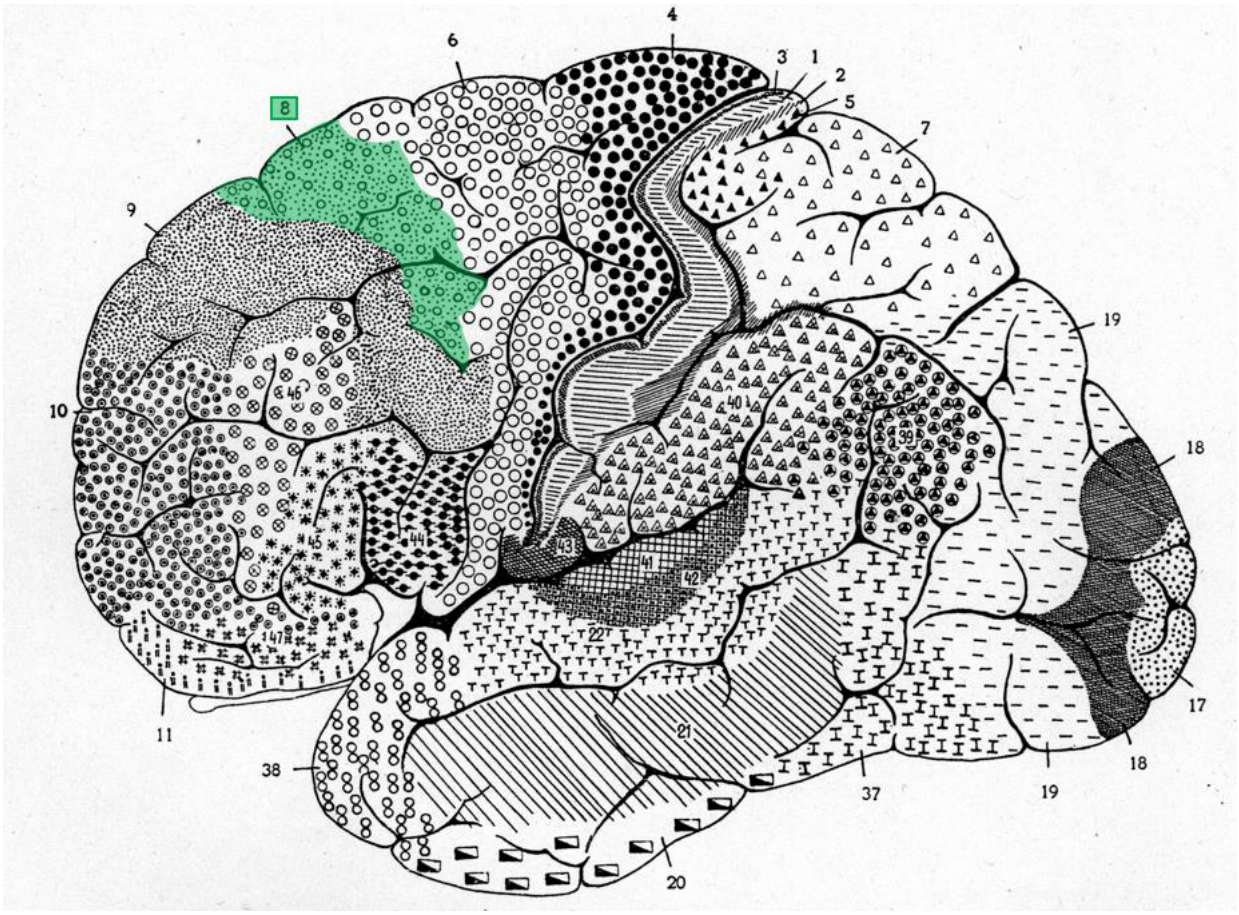



***Abb. 1: Zytoarchitektonische Karte des menschlichen Gehirns (dorsolaterale Oberfläche) nach Brodmann (1909).*** *Die Lage der Brodmann-Area 8 (Area frontalis intermedia) wurde in grün farblich gekennzeichnet.*

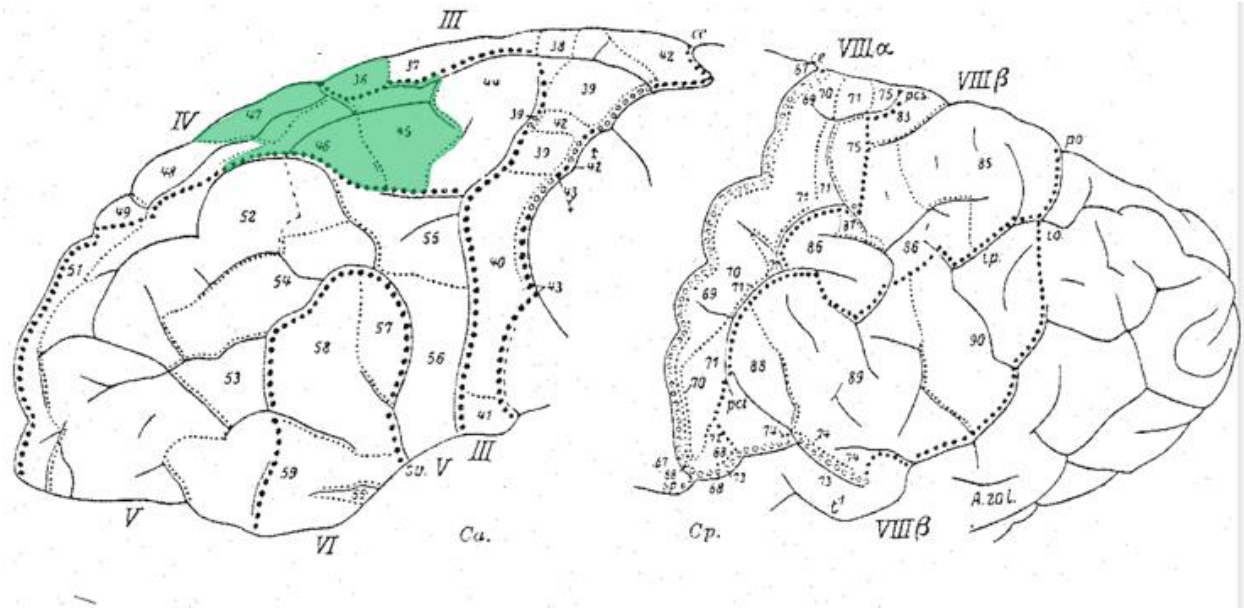



***Abb. 2: Myeloarchitektonische Karte des menschlichen Gehirns (dorsolaterale Oberfläche) nach C. und O. Vogt (1919).*** *Die Lage der Areale, die der dorsolateralen Brodmann-Area 8 entsprechen, wurden in grün farblich gekennzeichnet.*

## 1.2 Neuroanatomische Grundlagen von Augenbewegungen

Zur Ermöglichung des dreidimensionalen Sehens ist ein präzises Zusammenarbeiten beider Augen mittels perfekt aufeinander abgestimmter Okulomotorik notwendig. Hierzu bedarf es eines komplexen Netzwerks an kortikalen und subkortikalen Strukturen, die an Planung, Steuerung und Ausführung von Augenbewegungen im Raum beteiligt sind (Vernet et al., 2014). Als eine zentrale kortikale Instanz in einem Netzwerk verschiedener Regionen wurde dabei das frontale Augenfeld (FEF) beschrieben (Amiez et al., 2009; Vernet et al., 2014; Petit und Pouget 2019). Dieses wurde beim Menschen zuerst anhand von elektrophysiologischen Studien im posterioren dlPFC (Foerster, 1936) lokalisiert. Lange Zeit galt dann die BA 8, welche dem posterioren dlPFC entspricht, als anatomisches Pendant.

Die kortikalen Entitäten, die an der willkürlichen Steuerung von Augenbewegungen beteiligt sind, entsenden über den Tractus corticomesencephalicus Efferenzen zu den okulomotorischen Kerngebieten im Hirnstamm, sodass darüber eine willentliche Beeinflussung der Okulomotorik erfolgen kann (Fanghänel et al., 2009). Aus diesen Kerngebieten entspringen dann pro Seite jeweils die Hirnnerven III (Nervus oculomotorius), IV (Nervus trochlearis) und VI (Nervus abducens). Diese Nerven dienen der Innervation der pro Auge sechs äußeren Augenmuskeln sowie der Innervation des Musculus sphincter pupillae und des Musculus ciliaris. Dabei entspringt der Nervus oculomotorius aus dem paarig angelegten Nucleus nervi oculomotorii sowie dem unpaarig angelegten Nucleus Edinger-Westphal (Nucleus accessorius nervi oculomotorii) und dem ebenfalls unpaarig angelegtem Nucleus Perlia. Der Nervus trochlearis entspringt dem paarig angelegten Nucleus nervi trochlearis und der Nervus abducens dem ebenfalls paarig angelegten Nucleus nervi abducentis (Fanghänel et al., 2009). Der Nervus oculomotorius und der Nervus trochlearis haben ihren Ursprung im Mesencephalon und der Nervus abducens hat seinen Ursprung im Pons (Zilles und Rehkämper, 1998).

Die okulomotorischen Hirnnervenkerne sind über den Fasciculus longitudinalis medialis und die Formatio reticularis einerseits miteinander und andererseits mit den supranukleären präokulomotorischen Blickzentren inklusive den Nuclei vestibulares verbunden. Zu den supranukleären präokulomotorischen Blickzentren gehören die rostrale mesencephale Formatio reticularis, die paramediane pontine Formatio reticularis, der Nucleus interstitialis, die Area pretectalis und die Colliculi superiores. Diese Kerngebiete generieren horizontale und vertikale Augenbewegungen sowie Blickfolgebewegungen und sind an der Blickfixierung beteiligt. Durch

die zahlreichen Vernetzungen können nicht nur Augenbewegungen präzise aufeinander abgestimmt werden, sondern auch reflektorische Bewegungen durch anderweitige Reize ermöglicht werden. Dazu zählen beispielsweise starke akustische oder visuelle Reize (über die Colliculi superiores bei visuellen Reizen, bzw. über reziproke Faserverbindungen zwischen den Colliculi superiores und inferiores bei akustischen Reizen) oder Lageänderung des Kopfes mit einer konsekutiven Reizung des Vestibularorgans. Auch das Fixieren bzw. Verfolgen von Objekten bei Bewegung des Körpers oder des Objektes wird durch reflektorische Augenbewegungen gewährleistet, indem die Blickmotorik mit der Halte- und Stützmotorik über die Nuclei vestibulares aufeinander abgestimmt wird (Fanghänel et al., 2009).

Grundsätzlich lassen sich zwei Arten von Augenbewegungen unterscheiden: konjugierte Augenbewegungen und Vergenzbewegungen. Konjugierte Augenbewegungen sind durch eine gleichsinnige Richtungsänderung beider Augen gekennzeichnet. Hierzu zählen Augenfolgebewegungen, Sakkaden und Nystagmen. Konjugierte Augenbewegungen sind u.a. durch die Verbindung der okulomotorischen Kerngebiete über den Fasciculus longitudinalis medialis miteinander möglich. Bei den Vergenzbewegungen hingegen kommt es zu einer Änderung des Winkels der Sehachsen. Vergenzbewegungen ermöglichen die Bildfixation. Je nach Distanz des zu fixierenden Objektes müssen die Sehachsen konvergieren (bei Betrachtungen in der Nähe) oder divergieren (bei Betrachtungen in der Ferne).

Der Begriff Okulomotorik subsumiert die Gesamtheit der bewussten und unbewussten, der willkürlichen und unwillkürlichen Augenbewegungen, die durch die äußeren Augenmuskeln bewirkt werden und die beim Menschen mit dem kontralateralen Auge konjugiert ablaufen. Es sind entlang der drei Hauptachsen folgende Bewegungen möglich:

1. Abduktion und Adduktion,
2. Elevation und Depression,
3. Außen- und Innenrotation.

Dabei gewährleisten insgesamt sechs äußere Augenmuskeln eine Anpassung und Abstimmung beider Sehachsen, indem sie diese konjugiert auf ein Objekt lenken. Eine Kontraktion des Musculus rectus lateralis führt dabei zu einer Abduktion des ipsilateralen Auges, eine Kontraktion des Musculus rectus medialis zu einer Adduktion, eine Kontraktion des Musculus rectus superior zu einer Elevation und einer geringen Innenrotation, eine Kontraktion des Musculus rectus inferior zu einer Depression und einer geringen Außenrotation, eine Kontraktion des

Musculus obliquus inferior zu einer Rotation nach oben und innen und eine Kontraktion des Musculus obliquus superior zu einer Rotation nach unten und außen (Benninghoff und Drenckhahn, 2004).

Zum Fixieren von Objekten ist zudem eine Optimierung der Brechkraft der Linsen und eine zusätzliche Bildschärfe durch die Anpassung der Pupillenweite notwendig. Dazu erfolgt durch den Nucleus accessorius nervi oculomotorii die Steuerung der Akkommodation der Linse über den Musculus ciliaris sowie die Pupillenkonstriktion über den Musculus sphincter pupillae (Benninghoff und Drenckhahn, 2004; Fanghänel et al., 2009).

## 1.3 Die kortikalen Augenfelder beim Menschen

Kortikale Areale sind maßgeblich einerseits an der Steuerung der visuellen Aufmerksamkeit und visuellen Selektion sowie der Orchestrierung mit dem Arbeitsgedächtnis (O'Reilly, 2010; Serences, 2016; Baldauf und Desimone, 2014) und andererseits an der Steuerung von Augenbewegungen (zur Übersicht s. Amiez et al., 2009; Bedini und Baldauf, 2021) beteiligt. Bereits Ende der 1880er Jahre postulierte Exner, dass einer definierten Funktion ein kortikales Netzwerk zugrunde liegt und sich aus dem Zusammenspiel verschiedener kortikaler Areale ergibt (Exner, 1880; Exner, 1886). So konnte auch in den letzten Jahrzehnten anhand zahlreicher elektrophysiologischer und funktioneller bildgebender Studien mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) und Positronenemissionstomographie (PET) gezeigt werden, dass bei Augenbewegungen verschiedene kortikale Bereiche innerhalb des Frontallappens aktiviert werden (Amiez et al., 2009). Dabei beschrieben Amiez et al. in einer Übersichtsarbeit (2009) allein innerhalb des Frontallappens vier kortikale Regionen, sogenannte Augenfelder (EF), die Aktivierungen bei sakkadischen oder fixierenden Augenbewegungen zeigten. Dabei liegt die Region SP-EF im posterioren dlPFC (FEF) und die Region IP-EF im ventrolateralen PFC (prämotorisches Augenfeld). Eine dritte Region wurde auf der mesialen Oberfläche des Frontallappens gefunden und als supplementäres Augenfeld (MeP-EF) bezeichnet und die vierte Region wurde im Sulcus cinguli lokalisiert und folglich als cinguläres Augenfeld beschrieben (CG-EF). In den nachfolgenden Abschnitten wird die Lokalisation der verschiedenen Augenfelder im menschlichen Gehirn beschrieben. Da das FEF bisher als einziges dieser Areale im posterioren dlPFC beschrieben wurde, sind die Daten aus funktionellen Studien zu dieser Region für uns von besonderem Interesse und werden im nachfolgenden Abschnitt detailliert dargestellt.

### 1.3.1 Das frontale Augenfeld beim Menschen

#### Lokalisation des frontalen Augenfeldes

Eine wichtige okulomotorische Region, die seit ihrer Erstbeschreibung Gegenstand zahlreicher Untersuchungen war, ist das frontale Augenfeld im dlPFC. Dieses wurde erstmalig vom schottischen Wissenschaftler David Ferrier in den frühen 1870er Jahren beschrieben: *"In the superior frontal convolution, in advance of the center for certain forward movements of the arm, as well as in the corresponding part of the middle frontal convolution, are areas, stimulation of which causes lateral (crossed) movements of the head and eyes and dilation of pupils" (*Ferrier, 1874). Er identifizierte mittels elektrischer Reizung an Gehirnen unterschiedlicher Spezies, darunter dem Makaken-Affen, einen umschriebenen Teil des Frontallappens, der bei Stimulation Kopf- und Augenbewegungen auslöste (Ferrier, 1874, 1876). Weitere Untersuchungen führten zu dem Schluss, dass ein FEF bei allen Primaten, einschließlich des Menschen, vorhanden ist. Historisch gesehen basiert die Beschreibung des FEF und seiner Lokalisation auf Studien an nicht-menschlichen Primaten (Petit und Pouget, 2019). Jedoch gibt es gerade in diesem Bereich des Gehirns wichtige Unterschiede im Sulkusmuster, so dass mögliche Homologien durchaus kritisch hinterfragt werden müssen.

In den 20er Jahren des letzten Jahrhunderts identifizierte Foerster dann durch elektrische Stimulation bei Epilepsiepatient*innen den kaudalen Anteil des MFG als Homolog des FEF im menschlichen Gehirn (Foerster, 1926, 1931) (Abb. 3). Dieses Areal entsprach beim Vergleich mit der zytoarchitektonischen Karte von Brodmann (1909) in etwa der Region der BA 8, sodass diese Region lange Zeit als anatomisches Pendant des FEF galt. In den 40er Jahren des letzten Jahrhunderts zeigten Rasmussen und Penfield, dass nicht ein einziges Areal an der Steuerung von Augenbewegungen beteiligt ist, sondern dass dem ein Netzwerk zugrunde liegen muss. Durch elektrische Stimulation aller frontalen Gyri sowie des Gyrus praecentralis konnten Augenbewegungen ausgelöst werden (Rasmussen und Penfield, 1948).

Neuere Untersuchungen zur Identifizierung des frontalen Augenfeldes im menschlichen Gehirn basieren auf elektrophysiologischen und bildgebenden Studien mittels fMRT und PET. So konnten Blanke et al. (2000) unilaterale Augenbewegungen auslösen, wenn sie den MFG und angrenzende Teile des SFG elektrisch stimulierten, nicht aber den IFG oder den Sulcus praecentralis. Lobel et al. konnten hingegen zeigen, dass sakkadische Augenbewegungen bei elektrischer Stimulation an der Kreuzung des Sulcus praecentralis mit dem SFS ausgelöst wur-

den (Lobel et al., 2001). In den 1990er Jahren zeigten PET-Studien Aktivierungen im menschlichen lateralen frontalen Kortex während der Ausführung sakkadischer Augenbewegungen. Dies führte zu der Schlussfolgerung, dass Anteile des Sulcus praecentralis Teil des FEF sein könnten (Petit et al., 1995, 1996). Andere Studien lokalisierten das FEF im vorderen Bereich des Gyrus praecentralis und in verschiedenen Bereichen des Sulcus praecentralis (Fox et al., 1985; Anderson et al., 1994; Sweeney et al., 1996; Law et al., 1997). Darüber hinaus haben fMRT-Studien die Vermutung nahegelegt, dass das FEF im Sulcus praecentralis (Darby et al., 1996; Muri et al., 1996; Luna et al., 1998; Corbetta et al., 1998; Beauchamp et al., 2001; Rosano et al., 2002) oder an der Kreuzung von dem Sulcus praecentralis und dem SFS (Petit et al., 1997, 1999) lokalisiert ist. Eine Meta-Analyse von PET- und fMRT-Daten bestätigte die Lokalisierung des FEF im Sulcus praecentralis an der Verbindung zum SFS und eine mögliche Ausdehnung auf den Gyrus praecentralis (Grosbras et al., 2005). In einer weiteren fMRT-Studie wurde das FEF ebenfalls im ventralen Teil des Sulcus praecentralis superior lokalisiert (Amiez et al., 2006, 2009). Zytoarchitektonische Studien beschrieben das FEF mitunter als agranulär und mitunter als dysgranulär (Petit und Pouget, 2019).

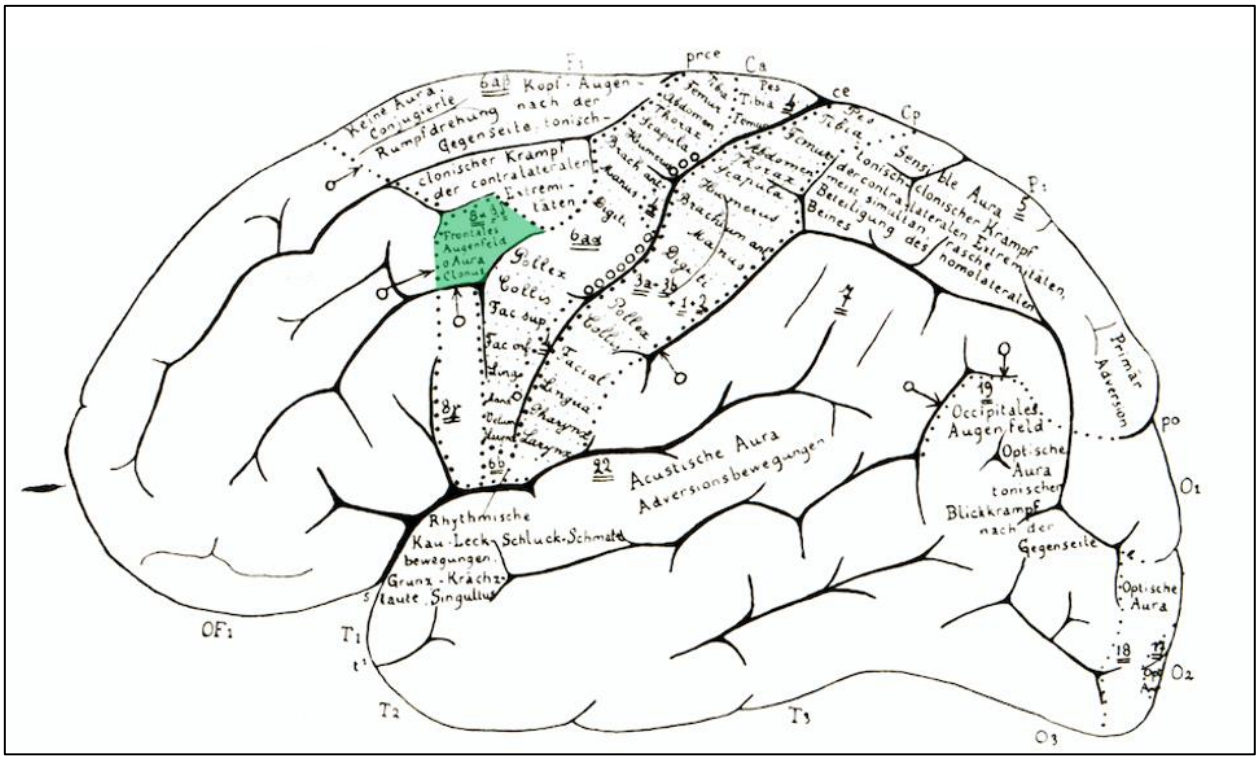



***Abb. 3: Lage des FEF nach Foerster im Bereich des kaudalen MFG beim Menschen.*** *Die Identifikation erfolgte durch elektrische Stimulation der Großhirnrinde bei Epilepsiepatient*innen. Das FEF wurde in grün farblich gekennzeichnet (Foerster 1926). MFG: Gyrus frontalis medius.*

In einer Übersichtarbeit von Vernet et al. (2014) sind die verschiedenen Lokalisierungen des FEF durch unterschiedliche Techniken (elektrische Stimulation, transkranielle Magnetstimulation, fMRT und PET) dargestellt. Dabei zeigten sich als häufig wiederkehrende Lokalisation verschiedene Anteile des Gyrus praecentralis und des Sulcus praecentralis sowie des MFG.
Petit und Pouget schlussfolgerten beim Vergleich der Daten aus den Studien zur Lokalisierung des FEF beim Menschen erstens, dass dieses Gebiet im Sulcus praecentralis des Frontallappens liegt (2019). Zweitens kamen sie im Rahmen ihrer Arbeit beim Vergleich der Daten zum Menschen mit den Daten aus Studien an nicht-menschlichen Primaten zu der Annahme, dass es keine perfekte Homologie in der Lokalisation der FEF zwischen den verschiedenen Spezies gibt. Vielmehr legt die Studienlage nahe, dass das menschliche FEF Teil des prämotorischen Kortex ist, und nicht, wie bei nicht-menschlichen Primaten, Teil des PFC. Als Grund hierfür wird die phylogenetische Evolution des Frontallappens mit einem komplexeren Sulcusrelief beim Menschen im Vergleich zu nicht-menschlichen Primaten erachtet (Petit und Pouget, 2019).

Zusammenfassend gibt es keine konsistente topographische Zuordnung des FEF zu anatomischen Landmarken. Vielmehr ist es eine funktionelle und historische Bezeichnung. Auch die zytoarchitektonische Zuordnung des FEF zum dysgranulären posterioren dlPFC oder zum agranulären prämotorischem Kortex bleibt widersprüchlich, sodass die exakte Lokalisation dieses Gebietes eine Herausforderung darstellt.
Es ist jedoch beim Vergleich der bisherigen Studien davon auszugehen, dass das menschliche FEF sulkal im Frontallappen gelegen ist, dass die Lokalisation stark von der individuellen sulkalen Morphologie abhängig ist und somit durch eine erhebliche interindividuelle Variabilität gekennzeichnet ist, und, dass es im Gegensatz zum FEF der nicht-menschlichen Primaten im prämotorischen Kortex liegt und somit nicht Teil des PFC ist (Petit und Pouget, 2019; Bedini und Baldauf, 2021).

**Funktion des frontalen Augenfeldes**

In funktionellen Bildgebungsstudien wurden Aktivierungen des frontalen Augenfeldes bei unterschiedlichen Aufgaben beschrieben. So führten sakkadische Augenbewegungen und Fixationsaufgaben zu einer Aktivierung des FEF (Amiez et al., 2009). Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass das FEF im dorsalen Aufmerksamkeitsnetzwerk an einer visuellen „top-down“-Selektion konkurrierender Stimuli beteiligt ist, um eine Filterung ablenkender Sinneseindrücke zu gewährleisten (Corbetta und Shulmann, 2002; Buschmann und Miller, 2007, 2009;

Vossel et al. 2012; Wen et al., 2012). Weiterhin konnten im FEF mittels einer fMRT-Studie topographische Karten der Retina mit zwei daraus resultierenden Gesichtsfeldkarten nachgewiesen werden (Mackey et al., 2017). Eine ausführliche Darstellung der Funktionen des FEF zeigten Bedini und Baldauf in ihrer Übersichtsarbeit (2021).

### 1.3.2 Weitere Augenfelder beim Menschen

**Unteres frontales Augenfeld und Aktivierungen in der *Inferior Frontal Junction (IFJ)***

Neben dem FEF wurde ein weiteres Augenfeld innerhalb des PFC beschrieben. Dabei konnte mittels bildgebender Studien gezeigt werden, dass sowohl eine Region im Sulcus praecentralis inferior Aktivierungen bei Augenbewegungen zeigt – das untere frontale Augenfeld (iFEF) – als auch verschiedene Areale am Übergang des Sulcus praecentralis inferior zum Sulcus frontalis inferior (IFS) (Derrfuss et al., 2012). Diese Region wird als „*Inferior Frontal Junction*“ (IFJ) beschrieben (Derrfuss et al., 2005, 2012) und orientiert sich im Gegensatz zum FEF an definierten (sulkalen) Landmarken. In dieser Region findet sich weiterhin auch das von Amiez et al. beschriebenen IP-EF, welches auf der dorsalen Seite des Sulcus praecentralis inferior (2009) liegt und damit dem iFEF entspricht. Im Gegensatz zum FEF lässt sich die IFJ dem ventrolateralen Teil des PFC zuordnen. Auch die IFJ ist keine einheitliche Region und besteht aus verschiedenen Anteilen (Bedini und Baldauf, 2021). Funktionelle Bildgebungsstudien konnten zeigen, dass dieses Areal an der Steuerung der visuellen Aufmerksamkeit (Baldauf und Desimone, 2014), des Arbeitsgedächtnisses (Zanto et al., 2010) und der Umsetzung von neuartigen Aufgaben (Muhle-Karbe et al., 2017) beteiligt ist.

**Supplementäres Augenfeld**

Das supplementäre Augenfeld (SEF) im Menschen wurde erstmals von Foerster beschrieben und befindet sich im Sulcus paracentralis und auf der mesialen Oberfläche des SFG rostral zum supplementär motorischen Kortex (Foerster, 1931; Grosbras et al., 1999; Yamamoto et al., 2004; Amiez et al, 2009).

**Cinguläres Augenfeld**

Das cinguläre Augenfeld hingegen befindet sich im anterioren Teil des Gyrus cinguli (Paus et al., 1993; Gaymard et al., 1998). Darüber hinaus wurden Aktivierungen im Sulcus cinguli beschrieben (Amiez et al., 2009).

## 1.4 Zielsetzung und Aufbau der Arbeit

In Anbetracht der komplexen Anatomie, der Vielzahl unterschiedlicher Funktionen des präfrontalen Kortex und der sehr hohen interindividuellen Variabilität ist davon auszugehen, dass bisherige zytoarchitektonische Karten die Komplexität des Frontallappens nicht vollständig abbilden und eine erneute Parzellierung unter Nutzung eines Untersucher-unabhängigen Verfahrens und unter Berücksichtigung interindividueller Unterschiede notwendig ist.

Zielsetzung dieser Arbeit ist es, dass der posteriore Anteil des dlPFC anhand von zytoarchitektonischen Kriterien und mit einem Untersucher-unabhängigen Algorithmus untersucht wird sowie in einen Kontext mit den Ergebnissen aus funktionellen Studien gestellt wird. Dabei konzentrieren wir uns auf die posterioren Anteile des dlPFC, die durch einen dysgranulären Aspekt charakterisiert sind. Dieser Bereich entspricht nach der historischen zytoarchitektonischen Karte von Korbinian Brodmann der BA 8 und wurde in frühen Studien als Gegenstück des FEF beim Menschen betrachtet. Weiterhin wurde das FEF im Menschen bisher mit einer dysgranulären Schicht IV beschrieben. Im Gegensatz dazu legen aktuelle funktionelle Studien die Vermutung nahe, dass das menschliche FEF vielmehr dem prämotorischen Kortex zugeordnet werden kann und nicht wie bei nicht-menschlichen Primaten den dysgranulären Anteilen des PFC. In Anbetracht dieser teilweise widersprüchlichen Zuordnung interessiert uns insbesondere die Fragestellung, ob die neu identifizierten Areale in ihrer Lokalisation deckungsgleich sind mit den Aktivierungen, die in funktionellen Studien bei Augenbewegungen identifiziert wurden, und somit Teil des dlPFC wären.

Dabei ist ein wesentliches Ziel dieser Arbeit, dass die ersten reproduzierbaren, dreidimensionalen, Untersucher-unabhängigen zytoarchitektonischen Karten des posterioren dlPFC im menschlichen Gehirn generiert werden. Zu diesem Zweck werden zehn menschliche post-mortem Gehirne analysiert (s. Abschnitt 2: „Material und Methoden"). Bei der zytoarchitektonischen Analyse interessiert uns insbesondere folgendes:

- Gibt es in dem dysgranulären Bereich des dlPFC, den Brodmann als BA 8 zusammengefasst hat, zytoarchitektonisch unterschiedlich strukturierte Areale?
- Falls es mindestens zwei unterschiedliche dysgranuläre Areale in diesem Bereich gibt, stellt sich zusätzlich die Frage, durch welche Charakteristika diese jeweils gekennzeichnet sind und wie eine Unterscheidung untereinander und von anderen Nachbarregionen möglich ist.

Weiterhin ist ein Ziel dieser Arbeit, die Areale des posterioren dlPFC und ihre angrenzenden Nachbarareale anhand von zytoarchitektonischen Ähnlichkeiten und Unterschieden zu gruppieren und somit in ihren Ähnlichkeiten bzw. Unterschieden zu visualisieren. Hierzu führen wir eine hierarchische Cluster-Analyse durch. Von besonderem Interesse ist dabei, welche Position die Areale des posterioren dlPFC einnehmen im Vergleich zu den übrigen Gebieten des präfrontalen Kortex und den unmittelbar angrenzenden prämotorischen Arealen. Zusätzlich werden die korrigierten Volumina aller neu identifizierten Areale berechnet.

Zur Abbildung von interindividuellen Unterschieden werden insgesamt zehn menschliche postmortem Gehirne, davon jeweils fünf männliche und fünf weibliche Gehirne, verwendet. Hintergrund dessen ist es einerseits, die komplexe und mitunter sehr variable Anatomie zu berücksichtigen, und andererseits, die Areale auf Unterschiede bezüglich Hemisphäre und Geschlecht zu untersuchen. Zuletzt werden auf Basis einer dreidimensionalen Rekonstruktion der Areale Wahrscheinlichkeitskarten berechnet, mit deren Hilfe die interindividuelle Variabilität, die anatomische Lokalisation sowie die Ausdehnung der Areale in dem Referenzgehirn des *Montreal Neurological Institute* (MNI) „Colin27“ und im „icbm152casym“-Referenzraum dargestellt werden. Dies ermöglicht in Zukunft einen Vergleich mit den Ergebnissen aus funktionellen Studien.

Die neu identifizierten Areale wurden in den zytoarchitektonischen Julich Brain Atlas (https://jubrain.fz-juelich.de) und den menschlichen Hirnatlas der EBRAINS-Plattform, die vom Human Brain Project (https://ebrains.eu/ ) entwickelt wurde, eingefügt und so der Öffentlichkeit zugänglich gemacht.

# 2 Material und Methoden

Die vorliegende Studie untersucht die Zytoarchitektur des posterioren dlPFC, indem dieser Bereich anhand von zytoarchitektonischen Kriterien von seinen Nachbararealen abgegrenzt und auf eine präzisere Parzellierung analysiert wird. In diesem Abschnitt werden nun die histologische Verarbeitung der menschlichen post-mortem Gehirne, die digitale und Untersucher-unabhängige Grenzfindung sowie die darauf basierenden weiteren Analysen des menschlichen posterioren dlPFC behandelt. Zu diesen Untersuchungen zählen eine Volumetrie, eine Cluster-Analyse sowie das Berechnen von Wahrscheinlichkeitskarten im stereotaktischen Raum.

## 2.1 Histologische Aufbereitung der post-mortem Gehirne

Es wurden zehn menschliche post-mortem Gehirne (jeweils fünf weibliche und fünf männliche Gehirne) untersucht (Tabelle 1). Die Altersspanne reichte von 30 Jahren bis 85 Jahren. Die Gehirne stammen aus der Gehirnsammlung des C. und O. Vogt Instituts für Hirnforschung, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. Diese Gehirne wurden im Rahmen des Körperspenderprogramms des Instituts für Anatomie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf der Gehirnsammlung zur Verfügung gestellt. Dies erfolgte in Übereinstimmung mit den Anforderungen der Düsseldorfer Ethikkommission (Aktenzeichen der Ethikgenehmigung: 4863). Die klinischen Aufzeichnungen enthielten keine Informationen über eine neurologische oder psychiatrische Erkrankung.

| **Brain-code** | **Geschlecht** | **Alter [*Jahren*]** | **Gewicht des Gehirn [*g*]** | **Todesursache** |
|---|---|---|---|---|
| **1** | Weiblich | 79 | 1350 | Blasenkarzinom |
| **4** | Männlich | 75 | 1349 | Nekrotisierende Glomerulonephritis |
| **5** | Weiblich | 59 | 1142 | Kardiorespiratorische Insuffizienz |
| **6** | Männlich | 54 | 1622 | Herzinfarkt, Koronare Herzkrankheit |
| **8** | Weiblich | 72 | 1216 | Nierenversagen |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **9** | Weiblich | 79 | 1110 | Herzinsuffizienz, Aortenklappenstenose |
| **10** | Weiblich | 85 | 1046 | Intestinaler Ileus, Mesenterialinfarkt |
| **11** | Männlich | 74 | 1381 | Herzinfarkt |
| **20** | Männlich | 65 | 1392 | Kardiorespiratorische Insuffizienz, Prostatakarzinom |
| **21** | Männlich | 30 | 1409 | Pneumonie, M. Hodgkin |

***Tabelle 1: Übersicht über die zehn menschlichen post-mortem Gehirne, die für die zytoarchitektonische Analyse verwendet wurden.*** *Die Gehirne stammen aus der Gehirnsammlung des C. und O. Vogt Instituts für Hirnforschung, Universität Düsseldorf, Deutschland und wurden zur Verfügung gestellt durch das Körperspendeprogramm des Instituts für Anatomie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.*

Die Entnahme der Gehirne aus dem Schädel erfolgte innerhalb der ersten 24 Stunden post-mortem. Anschließend wurden diese für die Dauer von mindestens sechs Monaten in 4%iger Formaldehyd-Lösung oder Bodian-Lösung (Gemisch aus 80%igem Ethanol, 37%igem Formaldehyd und Essigsäure) fixiert (Abb. 4A). Die Gehirne wurden dafür an der Arteria basilaris aufgehängt und schwebten frei in der Fixierlösung zur Verhinderung einer Verformung. Vor Beginn der histologischen Verarbeitung erfolgte für jedes Gehirn ein MRT-Scan mit einer T1-gewichteten strukturellen 3D-FLASH-Sequenz (Flip-Winkel = 40°, Wiederholungszeit = 40 ms, Echolaufzeit = 5 ms, Voxelgröße = 1 x 1 x 1,17 mm). Dies wurde auf einem 1,5-T-Siemens-MRT (Erlangen, Deutschland) durchgeführt. Dieses MR-Bild wurde später als unverzerrte Referenz für die 3D-Rekonstruktion benötigt, um Artefakte korrigieren zu können, die bei der histologischen Bearbeitung entstanden waren, und war gleichzeitig Grundlage der digitalen Rekonstruktion der Gehirne im dreidimensionalen Raum.

Die histologische Bearbeitung sah zunächst eine Dehydrierung der Gehirne in einer aufsteigenden Alkoholreihe vor. Die Gehirne wurden dann in Paraffin eingebettet und in der Koronarebene geschnitten. Die Schnittdicke betrug 20 µm. Jeder 15. Schnitt wurde auf Glasobjektträger fixiert und mittels Silberfärbung auf Zellkörper gefärbt (Merker 1983). Mindestens jeder vierte silbergefärbte Schnitt - d.h. jeder 60. Schnitt der Serie - wurde für die zytoarchitektonische Analyse verwendet, sodass der Abstand zwischen den Schnitten 1,2 mm oder weniger beträgt.

Zur dreidimensionalen Rekonstruktion wurde jeder 60. histologische Schnitt unter Nutzung eines Flachbettscanners (Auflösung: 1200dpi) digitalisiert. Durch die bisherigen histologischen Bearbeitungsschritte der post-mortem Gehirne waren Form- oder Größenänderungen oder akzidentelle Schädigungen am Hirngewebe nicht vermeidbar, sodass dieser Datensatz eine verzerrte Darstellung darstellte. Durch den Vergleich mit den Daten aus dem MR-Referenzdatensatz konnten diese Veränderungen jedoch korrigiert werden und auf der Basis der zwei Datensätze konnten die Gehirne dreidimensional rekonstruiert werden (Amunts et al. 2020).

## 2.2 Zytoarchitektonische Analyse

### 2.2.1 Digitalisierung der histologischen Schnitte und Erstellung von Gray-Level-Index-Bildern

Die gefärbten Schnitte wurden lichtmikroskopisch (Optovar 1,25-2,5, Zeiss, Deutschland) zunächst untersucht, um rechteckige *Regions Of Interest* (ROI) auf jedem 60. Schnitt im Bereich des posterioren dlPFC und den angrenzenden Gebieten zu definieren (Abb. 4B). Als Orientierungshilfe dienten der SFG, der SFS, der MFG sowie die Brodmann-Area 6. Die ROIs wurden mit einer an einem computergesteuerten Mikroskop (Axio Observer.Z1, Zeiss, Deutschland) angebrachten hochauflösenden CCD-Kamera (AxioCam MRm, Zeiss, Deutschland) mit einer Auflösung von 1,01 µm pro Pixel gescannt und mosaikartig digitalisiert (Abb. 4B). Hierbei entstanden digitalisierte Einzelbilder, die in einem nächsten Schritt dann mit der Software AxioVision (Zeiss, Deutschland) zu der ursprünglichen ROI wieder zusammengefügt wurden.

Zur Abschätzung des Volumenanteils der Zellkörper wurde die digitalisierte ROI dann in ein Grauwert-Index-Bild (*Gray Level Index*, kurz GLI) umgerechnet (Wree et al. 1982; Schleicher und Zilles 1990; Schleicher et al. 1999). Hierzu verwendeten wir *Matlab* ® (The MathWorks, Inc., Natick, Massachusetts, USA). Im Rahmen der Berechnung des GLI-Wertes wurde das Bild in kleinere Messfelder (Größe 17 µm * 17 µm, entsprechend 16 px * 16 px) zerlegt. Für jedes Messfeld wurde ein GLI-Wert berechnet. Der GLI-Wert bildet dabei die Volumendichte von Nissl-positiven Strukturen ab. Dies sind die Perikarya der Neurone sowie die Zellkerne der Glia- und Endothelzellen. Er reicht von 0 % (nur Neuropil, schwarz) bis 100 % (nur Zellkörper, weiß), wie in Abb. 4C zu sehen ist. Im Gegensatz zu den Neuronen sind die Endothel- und Gliazellen homogen über alle Schichten des Kortex verteilt, sodass der GLI-Wert die Volumendichte von Neuronen und somit Variationen der Dichte der Neuronen über die Schichten widerspiegelt (Wree et al. 1982; Schleicher et al. 1999). Je weniger neuronale Perikarya in einem Bild vorhanden waren, desto niedriger fiel also der GLI-Wert aus.

Eine äußere Konturlinie, die die Grenze zwischen den Schichten I und II markiert, sowie eine innere Konturlinie zwischen der Schicht VI und der weißen Substanz wurden in einem nächsten Schritt eingezeichnet. Zwischen diesen Konturlinien wurden gekrümmte Traversen senkrecht zu den Schichten des Kortex, wie in Abb. 4D dargestellt, als äquidistante GLI-Profile extrahiert (Schleicher et al. 2009).

Jedes Profil spiegelt somit Veränderungen in der Dichte der Zellkörper im kortikalen Querschnitt zwischen den Schichten II bis VI wider und quantifiziert folglich das laminäre Muster des Kortex. Aufgrund der Tatsache, dass die Schicht I des Kortex oft durch Artefakte verändert war, wurde diese in die Analyse nicht miteinbezogen. Da die regionale und interindividuelle Variation der kortikalen Dicke zwischen Hirnarealen und einzelnen Gehirnen unterschiedlich ist, wurde jedes Profil auf eine kortikale Tiefe von 100 % korrigiert.

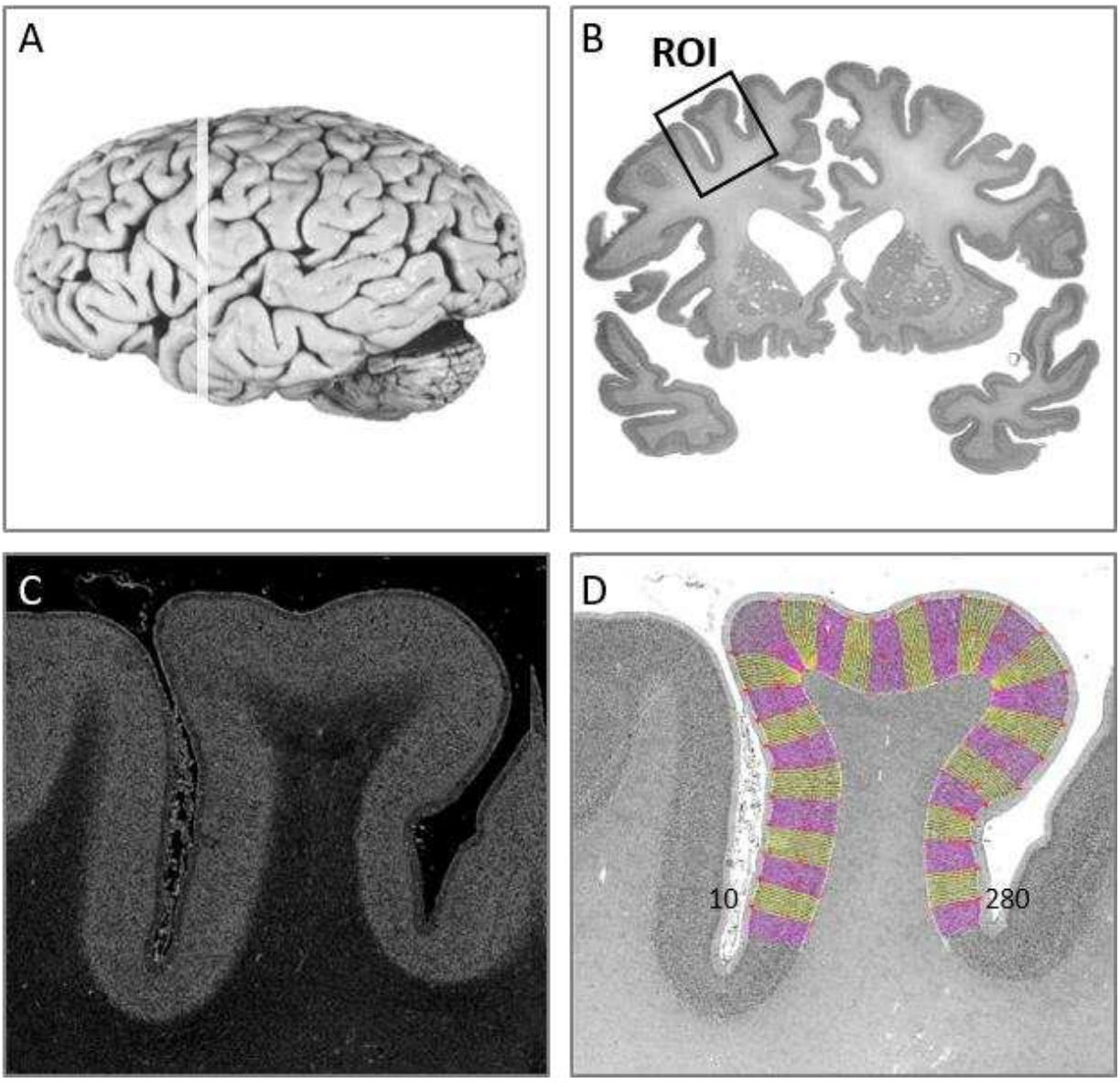



***Abb. 4: Beispiel für die histologische Aufarbeitung, die Digitalisierung der Schnitte und der Erstellung von GLI-Bildern.***

***(A) Übersichtsaufnahme eines post-mortem Gehirns.*** *Die Angabe der Position des histologischen Schnitts* ***(B)*** *erfolgt durch einen weißen Balken.*

***(B) Koronarer histologischer Schnitt mit Identifizierung einer Region Of Interest (ROI).*** *Die ROI wurde durch ein schwarzes Kästchen im histologischen Schnitt (20 µm Dicke) markiert und befindet sich auf dem Gyrus frontalis medius (MFG).*

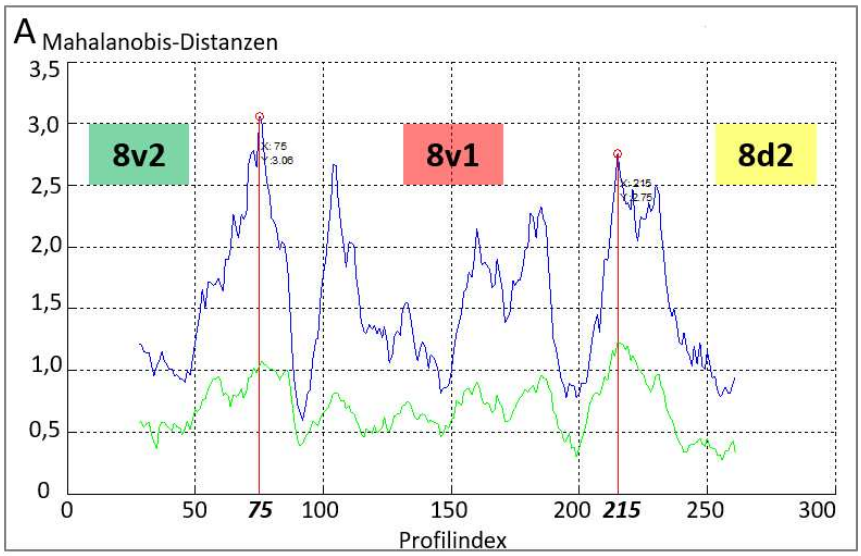
***(C) Gray Level Index (GLI) Bild des histologischen Schnitts.***

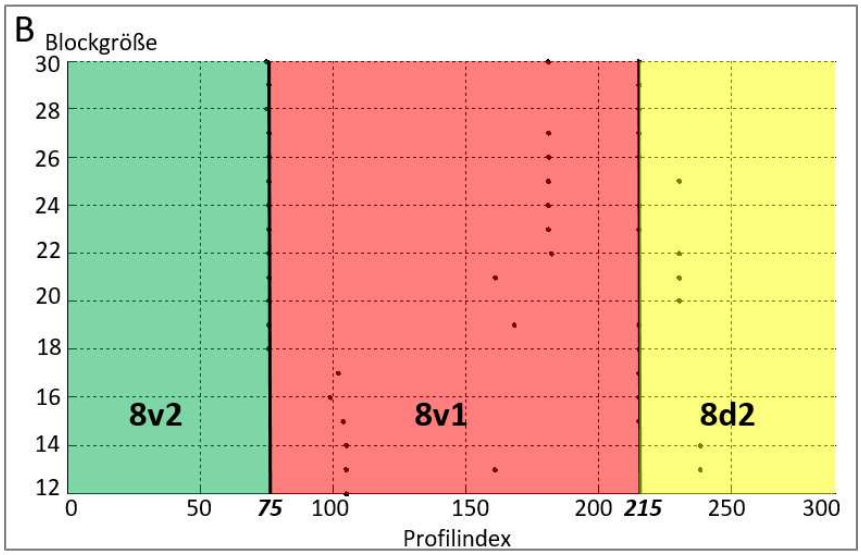
***(D) Auf die GLI-Auflösung skaliertes histologisches Bild der angegebenen ROI mit eingezeichneten inneren und äußeren Konturlinien.*** *Zwischen den Konturlinien sind, senkrecht zu den Schichten des Kortex, 289 äquidistante Traversen (die Traversen 10 und 280 wurden jeweils nummeriert) eingezeichnet. Die Farbe wechselt nach jeweils 10 Traversen zwischen rosa und gelb.*

### 2.2.2 Detektion kortikaler Grenzen unter Anwendung des Untersucher-unabhängigen Kartierungsalgorithmus

Diese GLI-Profile waren nun die wesentliche Grundlage für die weitere Untersucher-unabhängige und computergestützte Analyse zur Detektion von kortikalen Grenzen. Basierend auf der Annahme, dass sich die GLI-Profile innerhalb eines Areals wenig unterscheiden, sich jedoch an der Grenze zu einem Nachbarareal signifikant ändern, wurden diese miteinander verglichen.

Um die genaue Position der Grenzen zwischen benachbarten kortikalen Arealen zu ermitteln, wurde aus jedem GLI-Profil ein Merkmalsvektor extrahiert, der die Form des Profils beschreibt. Jeder Vektor enthält dabei zehn Elemente, davon fünf aus dem ursprünglichen GLI-Wert (mittlerer GLI-Wert, mittlere kortikale Tiefe, Standardabweichung des mittleren GLI-Wertes, Schiefe, Kurtosis) und die gleichen Merkmale aus der ersten Ableitung des Profils (Schleicher et al., 1999). Die Mahalanobis-Distanz (Mahalanobis et al., 1949) zwischen den Merkmalsvektoren wurde dann als multivariates Abstandsmaß berechnet, um die Formunterschiede zwischen den GLI-Profilen, d.h. der Zytoarchitektur, zu schätzen (Abb. 5A). Je größer die Unähnlichkeit der GLI-Profile und damit des laminären Musters war, desto größer ist der Mahalanobis-Abstand. Um das Signal-Rausch-Verhältnis zu verbessern, wurden die Merkmalsvektoren der Profile blockweise verglichen. Benachbarte Blöcke wurden mithilfe eines *Sliding-Window*-Verfahrens entlang des Kortex verschoben. Dieser Schritt wurde dann für verschiedene Blockgrößen (12-30 Profile pro Block) (Schleicher et al. 2005, 2009) wiederholt. Dadurch wird der störende Einfluss von Artefakten, wie beispielsweise Blutgefäßen, Schnittartefakten oder atypischen Zellkolumnen, minimiert. Die Positionen der Grenzen zwischen zwei benachbarten Bereichen wurden als Maxima der Mahalanobis-Distanz angegeben. Anschließend erfolgte zur Prüfung der Signifikanz dieser Maxima ein Hotelling's T2-Test mit Bonferroni-Korrektur. Die Maxima der Mahalanobis-Distanz wurden bei nicht signifikanten Werten ($p > 0,05$) verworfen. Ein signifikantes Maximum deutet darauf hin, dass sich der Merkmalsvektor, also die Form des GLI-Profils, an dieser Stelle abrupt ändert. Eine kortikale Grenze wurde akzeptiert, wenn Maxima der Mahalanobis-Distanz für verschiedene Blockgrößen (12-30 Profile pro Block) an der gleichen Position konsistent gefunden wurden (Abb. 5B). Die Ergebnisse der Kartierung wurden dann mit den histologischen Originalbildern verglichen und auf ihre Qualität überprüft (Abb. 5C). Diese Methode ist damit nicht nur Untersucher-unabhängig, sondern auch reproduzierbar. Schließlich wurde die Ausdehnung der identifizierten Areale in den entsprechenden Bildern der histologischen Schnitte mit einer speziellen hausinternen Software (*OnlineSectionTracer*) markiert und dreidimensional rekonstruiert.



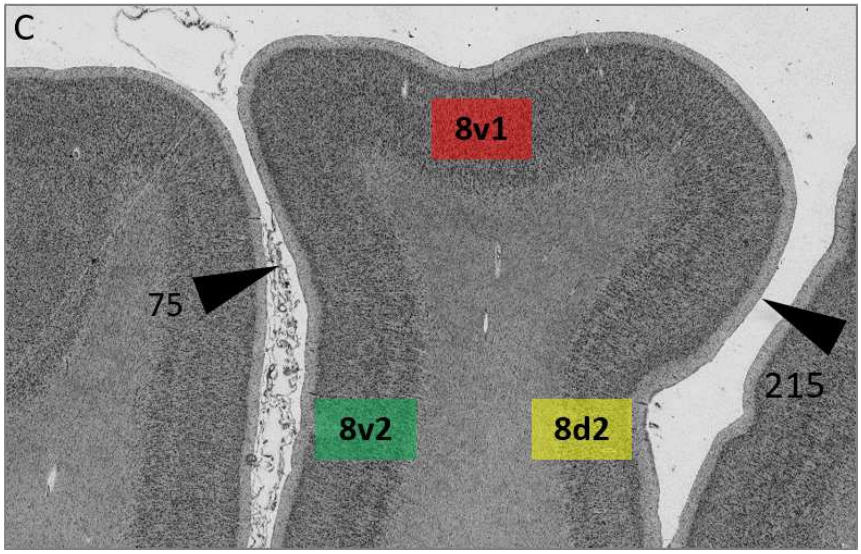




***Abb. 5: Übersicht über den Prozess der Detektion von kortikalen Grenzen unter Verwendung des Untersucher-unabhängigen Kartierungsalgorithmus am Beispiel einer ROI im Bereich des Gyrus frontalis medius (MFG) (vgl. Abb. 4B).***

***(A) Mahalanobis-Abstandsfunktion.*** *Auftragung der Mahalanobis-Distanz auf der Ordinate gegen die Position der einzelnen Profile (vgl. Abb. 4D) auf der Abszisse. Die Darstellung zeigt zwei lokale Maxima an den Profilpositionen (x) 75 und 215.*

***(B) Signifikante Maxima für verschiedene Blockgrößen.*** *Dieses Diagramm zeigt signifikante Maxima der Mahalanobis-Abstandsfunktion* ***(A)*** *an verschiedenen Profilpositionen (Abszisse) für verschiedene Blockgrößen (Ordinate), die von 12 (niedrigste) bis 30 (höchste) reichen. Die Zugehörigkeit der Profile zu den jeweiligen Arealen ist farblich markiert (gelb entspricht Area 8d2, rot entspricht Area 8v1 und grün entspricht Area 8v2).*

***(C) Lichtmikroskopische Kontrolle.*** *Überprüfung der Ergebnisse des Untersucher-unabhängigen Algorithmus zur Erkennung von kortikalen Grenzen durch eine erneute lichtmikroskopische Untersuchung der histologischen Schnitte. Die Profilpositionen der Grenzen zwischen den Arealen 8v1 und 8v2 (Profil 75) und den Arealen 8v1 und 8d2 (Profilposition 215) sind mit schwarzen Pfeilen gekennzeichnet.*

Insgesamt wurden mehr als 500 Schnitte aus zehn post-mortem Gehirnen beider Hemisphären analysiert.

### 2.2.3 Dreidimensionale Rekonstruktion und kontinuierliche Wahrscheinlichkeitskarten im stereotaktischen Referenzraum

Die neuen Areale wurden unter Verwendung derselben Transformationen, die aus der dreidimensionalen Rekonstruktion der gesamten histologischen Serie (Amunts et al. 2020) berechnet wurden, dreidimensional rekonstruiert. Zunächst fand mittels einer hausinternen Software (*OnlineSectionTracer*) die Übertragung der neu identifizierten Areale und ihrer Grenzen auf die hochaufgelösten digitalisierten Ganzhirnschnitte statt. Die Areale wurden dann räumlich auf das T1-gewichtete Referenzgehirn aus dem *Montreal Neurological Institute (MNI)* („Colin27"; Evans et al., 1992; Evans et al., 2012) unter Verwendung der berechneten Ganzhirntransformationen sowie auf die nichtlineare asymmetrische MNI152 2009c-Vorlage (ICBM152casym-Referenzraum; Evans et al., 2012) übertragen. Die Areale aller zehn Gehirne wurden in diesem Raum überlagert und so wurden Wahrscheinlichkeitskarten aller zytoarchitektonisch unterschiedlichen Areale im stereotaktischen Raum berechnet (Amunts et al., 2020). Diese Wahrscheinlichkeitskarten sind dreidimensional.

Zytoarchitektonische Wahrscheinlichkeitskarten bilden die interindividuelle Variabilität eines zytoarchitektonischen Areals im Referenzgehirn ab. Farbcodierte Werte geben in dieser Visualisierung die Wahrscheinlichkeit an, dass sich ein zytoarchitektonisch definiertes Areal an einer bestimmten Position im dreidimensionalen Referenzgehirn befindet. Diese Werte reichen von 0 % (das jeweilige Areal wurde in keinem der untersuchten Gehirne an dieser Position gefunden) bis 100 % (das jeweilige Areal wurde in allen zehn untersuchten Gehirnen an dieser Position gefunden). Dabei kommt es zu einer Überlappung dieser Karten mit denjenigen von benachbarten Arealen. Um eine überschneidungsfreie Karte zu erstellen, bei der jedes Voxel des Referenzgehirns einem einzigen Areal zugeordnet wurde, wurde eine *Maximum Probability Map (MPM)* berechnet. Sie wurde erstellt, indem jedes Voxel des Referenzhirns dem kortikalen Areal zugeordnet wurde, welches mit der höchsten Wahrscheinlichkeit in diesem Voxel liegt (*"the winner takes it all"*-Prinzip). Wenn ein bestimmtes Voxel gleiche Wahrscheinlichkeiten für zwei oder mehrere kortikale Areale zeigte, wurde es dem Areal mit der höheren durchschnittlichen Wahrscheinlichkeit in den benachbarten Voxeln zugewiesen (Eickhoff et al., 2006). Die MPMs der neu identifizierten zytoarchitektonischen Areale innerhalb des posterioren dlPFC

werden dann als anatomische Referenz für weitere strukturelle und funktionelle Untersuchungen dienen können.

## 2.3 Volumetrische Analyse

Die Volumina (in mm³) der kortikalen Areale wurden für jede Hemisphäre und jedes Gehirn auf der Grundlage der Flächenmessungen in den digitalisierten histologischen Ganzhirnschnitten berechnet. Das Volumen wurde dabei nach der folgenden Formel bestimmt:

$$V = s \times t \times \Delta x \times \Delta y \times \sum Ni \times F.$$

Das Volumen $V$ in mm³ ist also das Produkt aus den folgenden Faktoren:

- dem Abstand $s$ zwischen zwei benachbarten Schnitten = jeder 60. Schnitt,
- der Dicke $t$ einer Schicht = 20 µm,
- der Größe eines Pixels $\Delta x \times \Delta y$ = 21,16 µm * 21,16 µm,
- der Anzahl der Pixel $\sum N$ = Summe aller Flächen in Pixeln, die in den fortlaufenden Schnitten $i$ einem Areal zugeordnet werden konnten und dem
- Schrumpfungskoeffizienten $F$.

Der Schrumpfungsfaktor $F$ wurde für jedes Gehirn separat bestimmt und ergab sich aus der Gewebeschrumpfung, die aus den verschiedenen histologischen Verarbeitungsschritten resultierte. Er wurde als Verhältnis zwischen dem Frischhirnvolumen (natives Volumen) und dem Hirnvolumen nach der histologischen Bearbeitung berechnet (Amunts et al. 2007).

Die korrigierten mittleren Volumina jedes der vier neu identifizierten Areale wurden auf Unterschiede zwischen linker und rechter Hemisphäre, männlichen und weiblichen Probanden sowie auf die Interaktion zwischen Hemisphäre und Geschlecht untersucht. Zu diesem Zweck wurde ein nichtparametrischer paarweiser Permutationstest in *Matlab*® angewandt.
In einem ersten Schritt erfolgte hierzu die Einordnung der korrigierten Volumina in jeweils eine der zwei Gruppen: Bei Analysen in Hinblick auf geschlechterspezifische Unterschiede erfolgte die Einteilung in die Gruppen „weiblich“ oder „männlich“, bei Analysen in Hinblick auf Unterschiede bezüglich der Hemisphäre erfolgte die Einteilung in die Gruppen „links“ oder „rechts“. Für die Gruppen wurde jeweils der Mittelwert bestimmt und anschließend die Differenz zwischen den Mittelwerten berechnet. Als zugrundeliegende Nullhypothese, gegen welche die re-

sultierenden Differenzen getestet wurden, nahmen wir eine geschlechts- und seitenunabhängige Volumenverteilung an. In einem zweiten Schritt wurden die korrigierten Volumina erneut in eine der zwei Gruppen eingeordnet. In diesem Schritt erfolgte diese Einordnung jedoch zufällig. Es wurden erneut die Mittelwerte der diesmal zufällig zusammengestellten Gruppen berechnet und die Differenz der Mittelwerte gebildet. Diese Testung wurde insgesamt 1.000.000 Mal wiederholt. Geschlechtsspezifische und interhemisphärische Unterschiede wurden nur dann als signifikant betrachtet, wenn die berechneten Differenzen für wahre geschlechtsspezifische und interhemisphärische Unterschiede größer waren als 95 % der berechneten Differenzen unter der Nullhypothese. Es wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ gewählt (Bludau et al., 2014).

## 2.4 Hierarchische Cluster-Analyse

Zur Visualisierung von zytoarchitektonischen Ähnlichkeiten und Unterschieden wurde eine hierarchische Cluster-Analyse durchgeführt. Dazu wurden auf *Matlab*® basierende Tools verwendet. Die Areale im posterioren dlPFC wurden zusammen mit den benachbarten Arealen 6d1, 6d2 und 6d3 des prämotorischen Kortex (Sigl, 2018) und vier präfrontalen Arealen (Bruno et al., 2022) sowie den Arealen 44 und 45 der Broca-Region analysiert, um zytoarchitektonische Variationen im Frontallappen zu berücksichtigen. Zu diesem Zweck wurden Gruppen von 15 GLI-Profilen aus drei verschiedenen ROIs aus jedem der zytoarchitektonisch unterschiedlichen Bereich selektiert. Insgesamt wurden also 45 GLI-Profile pro Bereich, Hemisphäre und Gehirn verwendet. Es wurde darauf geachtet, dass die Profile aus Regionen ausgesucht wurden, in denen der Kortex senkrecht zur Oberfläche geschnitten wurde, und dass diese Ausschnitte möglichst frei von Artefakten waren (z. B. frei von großen Blutgefäßen und Inhomogenitäten in der Färbung), damit die Zytoarchitektur der Areale optimal repräsentiert wird. Zur Quantifizierung der Zytoarchitektur der einzelnen Bereiche wurden aus den Profilen mittlere Merkmalsvektoren berechnet. Sie wurden mithilfe des Euklidischen Abstands und des Ward-Linkage-Verfahrens (Ward, 1963) analysiert, um Ähnlichkeiten und Unterschiede zwischen den Bereichen zu ermitteln. Ähnlichkeiten in der Zytoarchitektur wurden durch kleine euklidische Abstände angezeigt, während Unterschiede zu größeren euklidischen Abständen führten.

# 3 Ergebnisse

In dem nun folgenden Abschnitt werden zunächst die Ergebnisse der zytoarchitektonischen Untersuchung der neu identifizierten Areale im posterioren dlPFC vorgestellt. Dabei wird nicht nur die Topographie, die Lagebeziehungen und die Zytoarchitektur dieser Areale präsentiert, sondern auch die kortikalen Grenzen zwischen den neu identifizierten Gebieten im posterioren dlPFC und die kortikalen Grenzen zu den umliegenden Gebieten. Anschließend werden die Wahrscheinlichkeitskarten vorgestellt. Daraufhin werden die Ergebnisse der volumetrischen Analyse und der Cluster-Analyse erläutert.

## 3.1 Ergebnisse der zytoarchitektonischen Analyse

### 3.1.1 Zytoarchitektur und Topographie der Areale 8d1, 8d2, 8v1 und 8v2

Vier neue, zytoarchitektonisch unterschiedliche Areale - 8d1, 8d2, 8v1 und 8v2 - wurden innerhalb des menschlichen Frontallappens zwischen dem präfrontalen Kortex und dem prämotorischen Kortex unter Nutzung des in Abschnitt 2 beschriebenen Untersucher-unabhängigen Kartierungsverfahrens identifiziert (Abb. 6). Insgesamt wurden dabei mehr als 500 kortikale Grenzen in 20 Hemisphären statistisch analysiert.

Unter Verwendung einer Terminologie, die die anatomischen Orientierungspunkte widerspiegeln soll und auf der Karte von Brodmann aufbaut, wurden die vier neu identifizierten Areale als 8d1, 8d2, 8v1 und 8v2 bezeichnet. Dabei stehen die Bezeichnungen „d“ und „v“ für eine eher dorsale („d“) bzw. ventrale („v“) Position des Areals. Die neuen Areale lagen anterior der prämotorischen Areale 6d2 und 6d3 auf dem SFG, im SFS und auf dem MFG und waren entlang einer medial-lateralen Achse angeordnet. Die Areale konnten konsistent in den nachfolgenden Abschnitten beschriebenen Lagebeziehungen in allen zwanzig untersuchten Hemisphären gefunden werden.

Alle vier neu identifizierten Areale gehören zum sechsschichtigen Isokortex. Ein gemeinsames wesentliches zytoarchitektonisches Merkmal aller vier Areale ist ein dysgranulärer Aspekt der Schicht IV (Lamina granularis interna, innere Körnerschicht). Die Schicht IV ist in den vier identifizierten Gebieten nicht als kontinuierlich vorhandene granuläre Schicht sichtbar, sondern vielmehr durchmischt von Pyramidenzellen aus der tiefen Schicht III (Lamina pyramidalis externa) und dem oberflächlichen Anteil der Schicht V (Lamina pyramidalis interna), sodass sie sich mitunter nur schwer von den Schichten III und V abgrenzen ließ. Dieses Merkmal unterscheidet

diese vier Areale von den weiter anterior gelegenen Arealen des präfrontalen Kortex, die granulär sind – mit einer deutlich entwickelten und gut abgrenzbaren inneren granulären Schicht IV – und dem posterior angrenzenden prämotorischen Kortex, der agranulär ist – also folglich keine innere granuläre Schicht IV besitzt. Jeder der vier Bereiche weist seine eigenen zytoarchitektonischen Charakteristika auf. In dem folgenden Abschnitt werden nun die anatomischen und zytoarchitektonischen Merkmale und Unterscheidungskriterien der einzelnen Areale (Abb. 7-10) sowie deren Grenzen zu benachbarten Arealen (Abb. 11) näher erläutert.

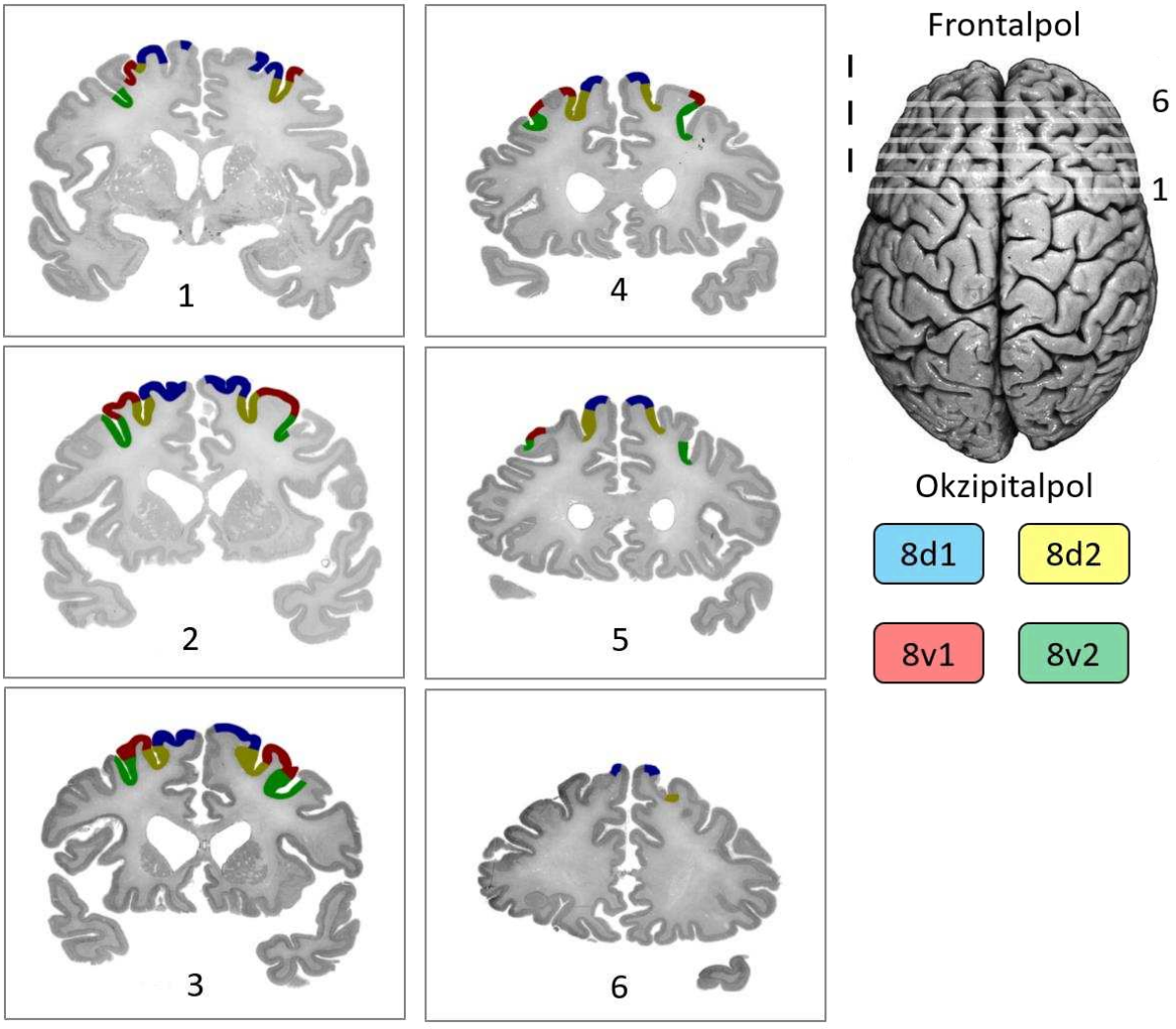



***Abb. 6: Topographie der Areale 8d1, 8d2, 8v1 und 8v2 im menschlichen Frontallappen in einer Folge von sechs beispielhaften koronaren Ganzhirnschnitten über die gesamte Ausdehnung des posterioren dlPFC.*** *Die Schnitte sind von okzipital (1) nach frontal (6) angeordnet. Zur besseren anatomischen Orientierung dient eine Übersichtsaufnahme des entsprechenden Gehirns, welche vor der histologischen Prozessierung erstellt wurde. In dieser Übersichtsaufnahme wurde die Position der histologischen Ganzhirnschnitte (weiße Balken, 1-6) im Gehirn sichtbar gemacht.*

**Zytoarchitektur und Lokalisation der Area 8d1**

Die Area 8d1 befindet sich in allen analysierten Gehirnen auf dem SFG und reicht in einzelnen Gehirnen bis in die oberflächlichen Anteile des SFS. Area 8d1 grenzt anterior an die prämotorische Area 6d2 an und zum Mantelrand an ein noch nicht identifiziertes mesiales Areal (8m). Das mesial angrenzende Areal ist ebenfalls dysgranulär, unterscheidet sich aber in der Zelldichte und dem Verhältnis der Ausprägung der verschiedenen Schichten von Area 8d1. So zeigt die Area 8d1 außerdem eine höhere Zelldichte als sein mesialer Nachbar 8m (Abb. 11A). Da die Area 6d2 agranulär ist, konnte es bei der Analyse anhand dessen eindeutig von der Area 8d1 unterschieden werden (Abb. 11B). Nach lateral grenzt es an die Area 8d2. Die zytoarchitektonischen Unterschiede zur Area 8d2 sind im nachfolgenden Abschnitt im Detail erläutert.

Area 8d1 zeichnet sich durch ein homogenes Erscheinungsbild mit einer schwach entwickelten inneren granulären Schicht IV und unscharfen Grenzen jeweils zwischen den Schichten III und IV sowie IV und V aus. Der Bereich weist eine mittlere bis hohe Zelldichte im Vergleich zu den Arealen 8d2 und 8m auf. Die Schicht II der Area 8d1 ist zellreich im Vergleich zu den zellärmeren oberflächlichen Anteilen der Schicht III. Dies führt zu einem sichtbaren Kontrast zwischen diesen beiden Schichten. Die Schicht III ist die auffälligste und breiteste Schicht. Sie kann in drei weitere Teilschichten unterteilt werden. Diese Dreiteilung ist durch einen Übergang von einem zunächst dicht gepackten oberflächlichen Anteil mit kleinen Pyramidenzellen, der Schicht IIIa, die etwa die Hälfte der Breite der gesamten Schicht III ausmacht, einem zellarmen und schmalen mittleren Anteil, der Schicht IIIb, zu einem ebenfalls schmalen, jedoch wieder zellreicheren tiefen Anteil mit mittelgroßen bis großen Pyramidenzellen, Schicht IIIc, gekennzeichnet. Im Gegensatz zum posterior gelegenen Areal 6d2 erscheint die Schicht IV als schwaches Band, das die Schicht III von der Schicht V trennt. Sie ist mit Pyramidenzellen aus den benachbarten Schichten III und V stark durchsetzt. Die Schicht V kann ähnlich wie die Schicht III in einen zellreicheren oberflächlichen Teil (Va) und einen zellarmen unteren Teil mit streifenförmiger Anordnung der Pyramidenzellen (Vb) unterteilt werden. Die Schicht VI ist mäßig dicht gepackt und kann deutlich von der weißen Substanz abgegrenzt werden. Abb. 7 zeigt exemplarisch die Zytoarchitektur dieses Gebietes.

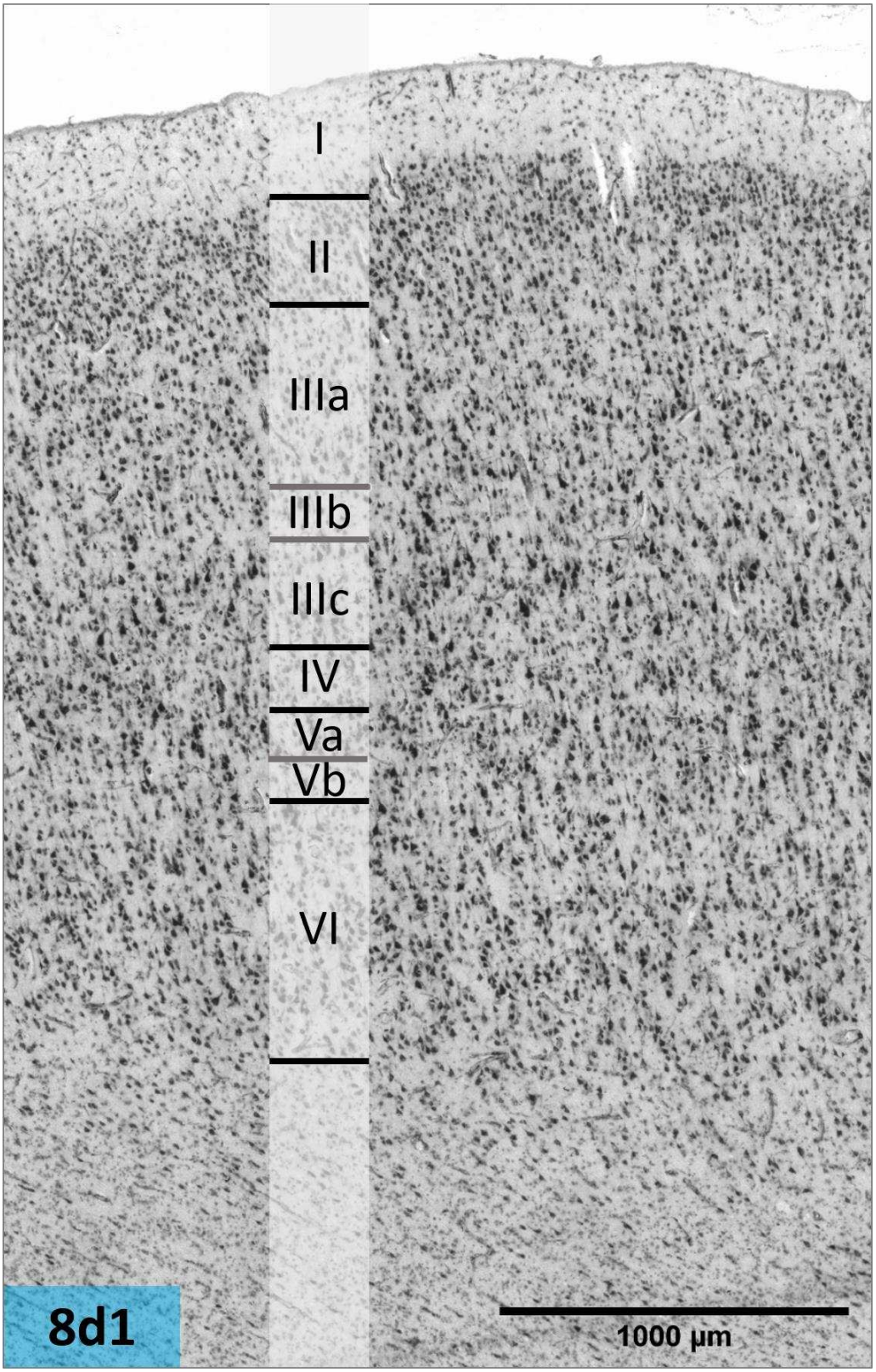



***Abb. 7: Zytoarchitektur der Area 8d1 am Beispiel eines untersuchten post-mortem Gehirns.*** *Die sechs kortikalen Schichten wurden durch schwarze Linien und die Teilschichten durch graue Linien begrenzt und mit römischen Zahlen beschriftet.*

**Zytoarchitektur und Lokalisation der Area 8d2**

Die Area 8d2 ist konstant über alle untersuchten Gehirne hinweg im SFS lokalisiert und reicht bei einigen Gehirnen zusätzlich bis auf den oberen Teil des MFG.

Dieses Gebiet grenzt nach medial an die Area 8d1 und nach lateral an die Area 8v1. Zu den anderen angrenzenden Regionen gehören nach posterior die prämotorischen Areale 6d2 und 6d3 und nach anterior eine noch nicht identifizierte granuläre Region im dlPFC. Von den Gebieten 6d2 und 6d3 lässt es sich, genau wie bereits der mediale Nachbar 8d1, durch das Vorhandensein einer Schicht IV eindeutig unterscheiden. Auch die Abgrenzung nach anterior gelingt insbesondere über die innere Körnerschicht, die in dem anterior angrenzenden Gebiet eindeutig granulär war. Darüber hinaus präsentiert der Kortex der anterior angrenzenden, granulären Regionen eine höhere Zelldichte, insbesondere in der Schicht III, als Area 8d2. Im Vergleich zu seinem medialen Nachbarn weist die Area 8d2 eine insgesamt geringere Zelldichte, kleinere Zellen und eine bessere Abgrenzbarkeit der sechs kortikalen Schichten auf (Abb. 11C).

Area 8d2 ist durch eine im Gegensatz zu Area 8d1 weniger dicht gepackte granuläre Schicht II gekennzeichnet, gefolgt von einer relativ breiten Schicht III. Innerhalb der Schicht III führt eine kontinuierliche Zunahme der Zellgröße der Pyramidenzellen von den oberflächlichen Anteilen (IIIa) zu den tiefer gelegenen Anteilen (IIIc) zu relativ auffälligen mittelgroßen Pyramidenzellen in ihrem tiefen Teil. Darüber hinaus fällt auf, dass die Teilschicht IIIa dichter gepackt ist als die anderen beiden Teilschichten. Im Vergleich zum Gebiet 8d1 sind diese Zellen jedoch kleiner. Auf die Pyramidenzellen der Schicht III folgt dann eine dünne Schicht IV, die im Gebiet 8d2 stärker ausgeprägt ist als in den benachbarten Gebieten 8d1 und 8v1, jedoch schwächer als in den granulären Gebieten des dlPFC. Der Übergang zur Schicht V ist recht deutlich. Ähnlich wie bei 8d1 weist diese zellarme Schicht eine deutliche Zweiteilung auf. Der oberflächliche Teil (Va) enthielt große Pyramidenzellen, während der tiefere zellarme Teil (Vb) sich als helles Band präsentiert. Im Gegensatz dazu hat die Schicht VI wieder eine höhere Zelldichte und zeigt einen scharfen Übergang zur weißen Substanz. Die Kriterien zur Abgrenzung von der Area 8v1 werden im nachfolgenden Abschnitt detailliert erläutert. Die Abb. 8 gibt einen Überblick über die spezifische Zytoarchitektur von Area 8d2.

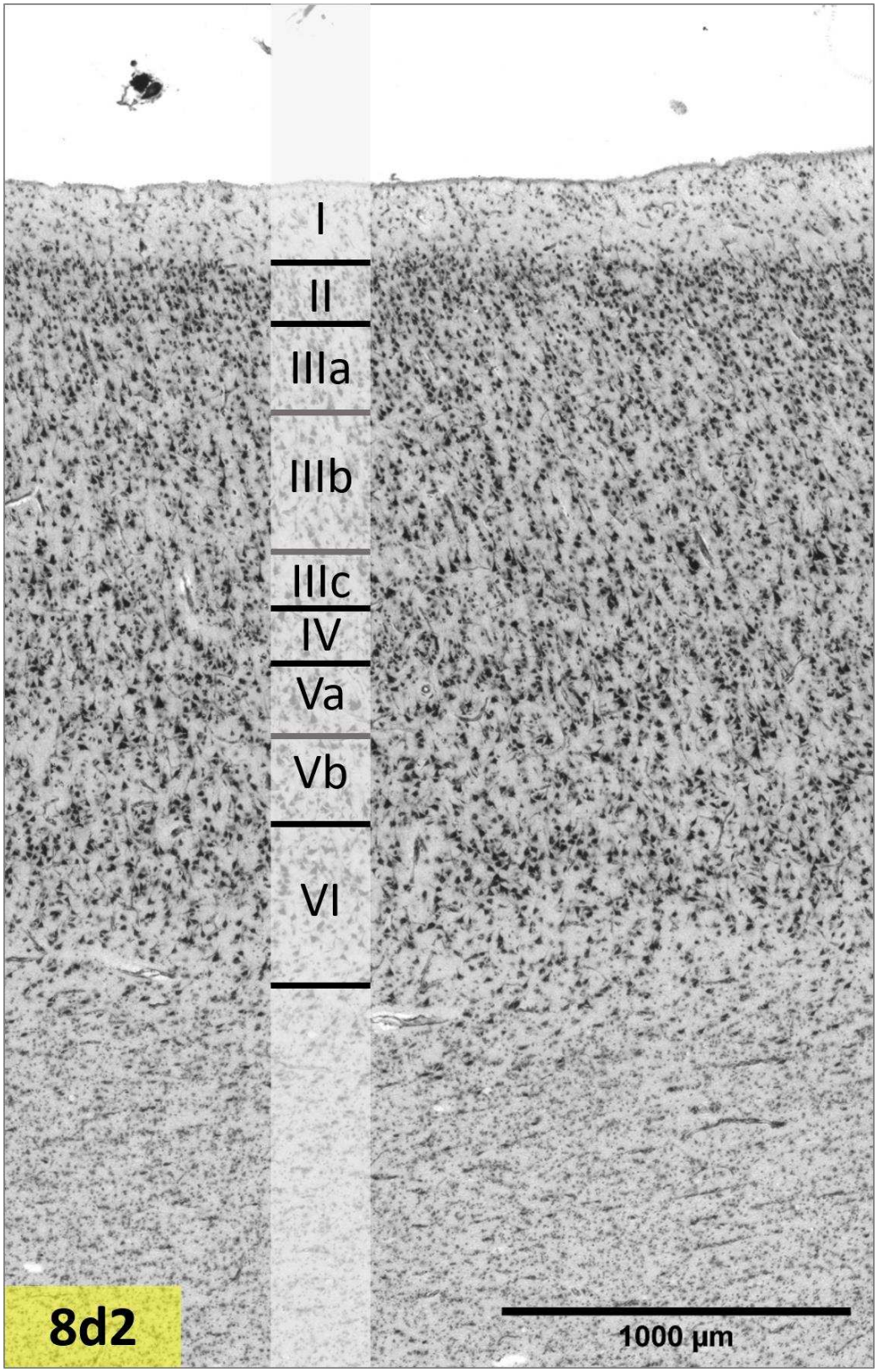



***Abb. 8: Zytoarchitektur der Area 8d2 am Beispiel eines untersuchten post-mortem Gehirns.*** *Die sechs kortikalen Schichten wurden durch schwarze Linien und die Teilschichten durch graue Linien begrenzt und mit römischen Zahlen beschriftet.*

**Zytoarchitektur und Lokalisation der Area 8v1**

Die Area 8v1 nimmt in allen untersuchten Gehirnen die Pars superior des MFG ein und reicht in einzelnen Hemisphären bis in den SFS.
Das Areal 8v1 grenzt anterior an das prämotorische Areal 6d3 an. Auch hier erfolgt die Abgrenzung primär über das Vorhandensein einer Schicht IV in der Area 8d1. Medial grenzt es an die Area 8d2 und lateral an die Area 8v2. Von den Arealen 8d2 und 8v2 unterscheidet sich dieses Gebiet insbesondere durch die besonders prominente Schicht VI sowie durch eine säulenförmige Anordnung der Pyramidenzellen in den Schichten III-V (Abb. 11D und E).

Area 8v1 zeichnet sich durch eine hohe Zelldichte mit einer säulenförmigen Anordnung der Zellen über die Schichten III bis V des Kortex aus. Die Schicht II erscheint eher schmal, weist aber eine hohe Zelldichte auf. Ähnlich wie Area 8d2 ist die Schicht III durch eine Zunahme der Zellgröße der Pyramidenzellen von der Oberfläche (IIIa) zur Tiefe (IIIc) gekennzeichnet. Die Schicht IV ist weniger ausgeprägt als in den benachbarten Bereichen 8d2 und 8v2, aber deutlich sichtbar (Abb. 11D und E). Aufgrund von säulenförmigen Strängen von Pyramidenzellen, die von Schicht III absteigen und von Schicht V aufsteigen, ist in Schicht IV eine Anordnung von granulären Zellen in Clustern zu erkennen. Diese Konfiguration ist im Vergleich zu den Nachbararealen und der Area 8d1 einzigartig und ein wichtiges Merkmal der Zytoarchitektur der Area 8v1. Die Schicht V zeigt eine ähnliche Zweiteilung wie in den anderen Arealen mit mittelgroßen Pyramidenzellen.

Das auffälligste Merkmal der Area 8v1 ist jedoch die in Volumen und Zelldichte sehr ausgeprägte Schicht VI. Dies führt dazu, dass sie einen großen Anteil an der Breite des Kortex in diesem Areal hat. Der Übergang zur weißen Substanz ist aufgrund einer auslaufenden Schicht VI mit noch versprengt in der weißen Substanz liegenden Zellen schwieriger zu erkennen als in den benachbarten Arealen. Abb. 9 zeigt am Beispiel eines post-mortem Gehirns die zytoarchitektonischen Charakteristiken dieses Gebietes.

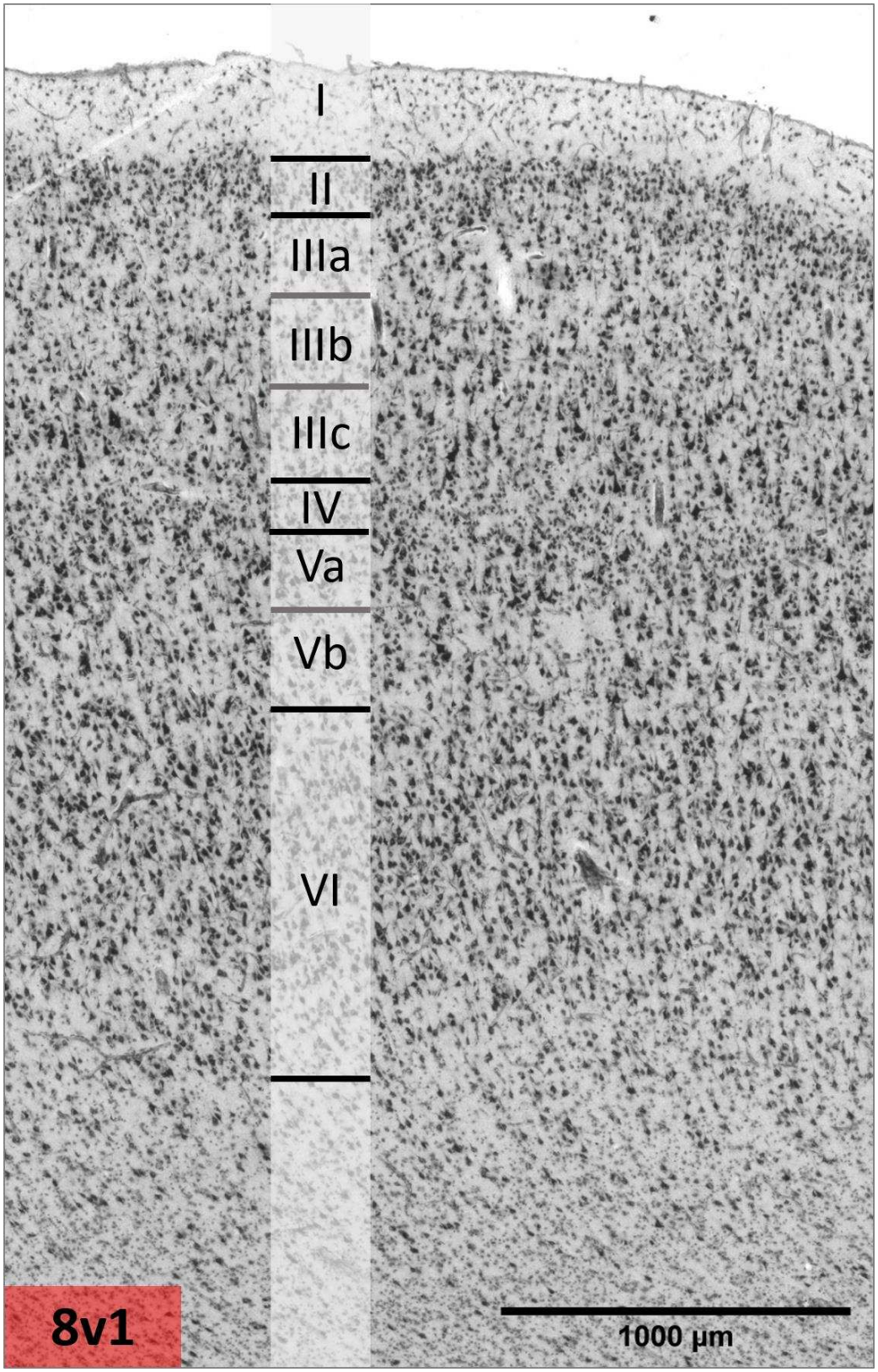



***Abb. 9: Zytoarchitektur der Area 8v1 am Beispiel eines untersuchten post-mortem Gehirns.*** *Die sechs kortikalen Schichten wurden durch schwarze Linien und die Teilschichten durch graue Linien begrenzt und mit römischen Zahlen beschriftet.*

**Zytoarchitektur und Lokalisation der Area 8v2**

Das Gebiet 8v2 befindet sich auf dem MFG im Sulcus frontalis medius posterior (pmfs), der die Pars superior des MFG von der Pars inferior trennt. Gelegentlich wurde Area 8v2 auch auf der Pars superior des MFG gefunden. Der pmfs ist ein tertiärer Sulkus (Miller et al., 2021). Dieser Sulcus weist in den untersuchten Gehirnen eine höhere interindividuelle Variabilität hinsichtlich seiner genauen Lokalisation, Tiefe und Ausdehnung auf. Die Ausprägung dieses Sulcus ist variabler als die topographischen Landmarken der anderen drei Bereiche, sodass dementsprechend auch die Area 8v2 in Größe und Ausdehnung stärker variiert. Dennoch konnte der pmfs konstant in jeder untersuchten Hemisphäre identifiziert werden. Medial grenzt das Areal 8v2 an das Areal 8v1 und lateral an noch nicht identifizierte granuläre Areale des dlPFC (BA 9 entsprechend) an. Diese Gebiete zeichnen sich durch eine höhere Zelldichte sowie eine stärker ausgeprägte Schicht IV und dichter gepackte Schicht V aus (Abb. 11F). Darüber hinaus ist die Zellverteilung auf die Schichten in den granulären Nachbargebieten homogener als in Area 8v2.

Die Area 8v2 ist durch eine im Vergleich zu den anderen dysgranulären Arealen deutlichere Trennung aller Schichten voneinander gekennzeichnet. Auf eine schmale und dicht gepackte Schicht II folgte eine mäßig zellreiche, breite Schicht III. Innerhalb der Schicht III wurde, wie in Area 8d2 und Area 8v1, eine Größenprogression der Pyramidenzellen von den oberflächlichen (IIIa) zu den tiefen Anteilen (IIIc) dieser Schicht beobachtet. Im Vergleich zum benachbarten Bereich 8v1 ist die Schicht IV dieses Bereichs zwar deutlicher zu erkennen, jedoch weiterhin mit Pyramidenzellen aus den angrenzenden Schichten durchmischt. Es besteht ein Kontrast der Zelldichte zwischen der dicht gepackten Schicht IV und der im Vergleich dazu zellärmeren Schicht V. Die Schicht V der Area 8v2 enthält Cluster mittelgroßer Pyramidenzellen in der oberflächlichen Teilschicht Va. Die tiefer gelegene Teilschicht Vb ist zellärmer als die Teilschicht Va. Ähnlich wie Area 8v1 weist dieses Areal eine recht ausgeprägte Schicht VI auf, die jedoch nicht so breit wie im benachbarten Areal 8v1 ist. Die Schicht VI ist sehr dicht gepackt, sodass sie gut von der zellärmeren Schicht V und der weißen Substanz abgegrenzt werden konnte. Abb. 10 zeigt exemplarisch die charakteristische Zytoarchitektur der Area 8v2.

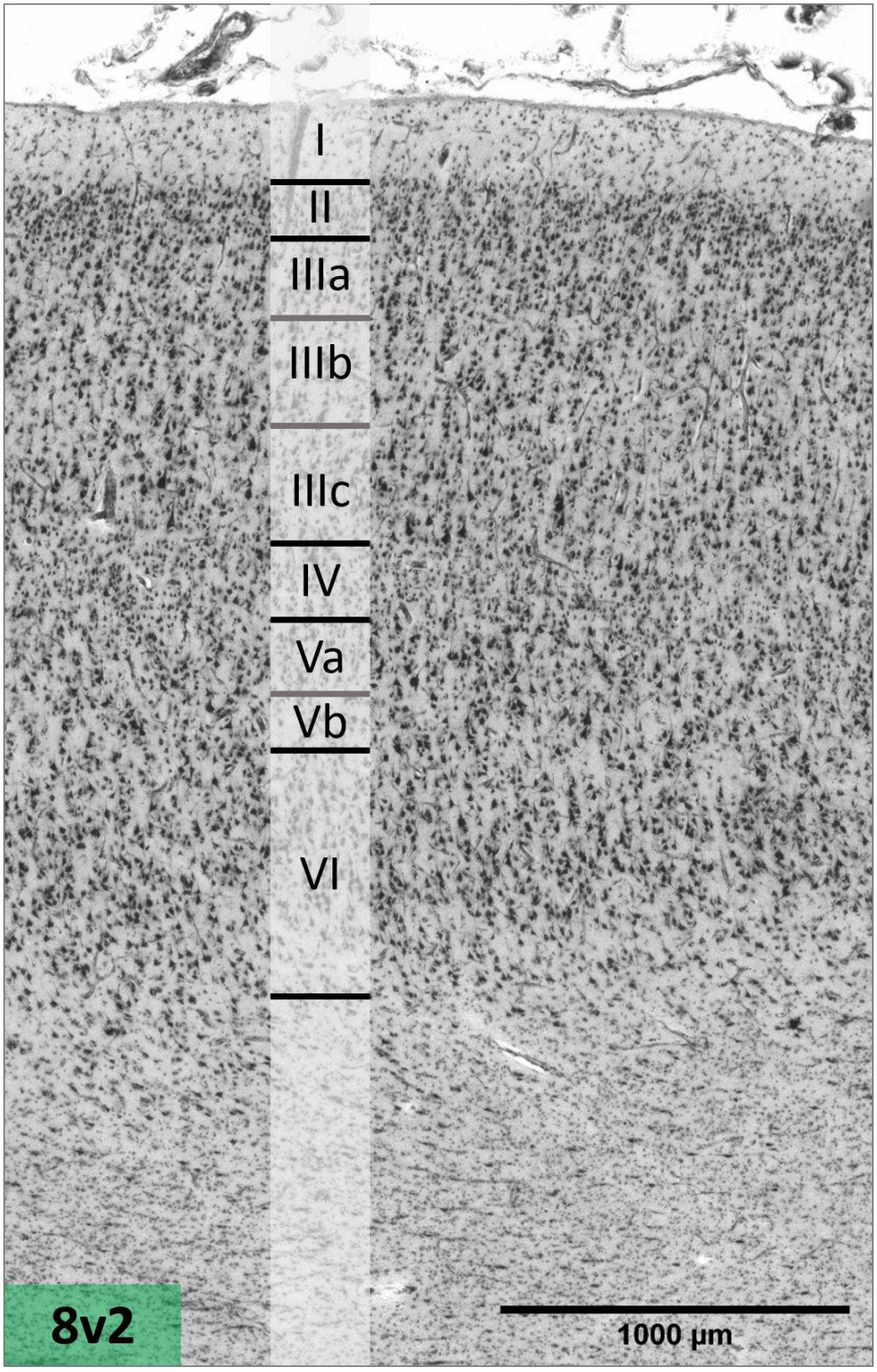


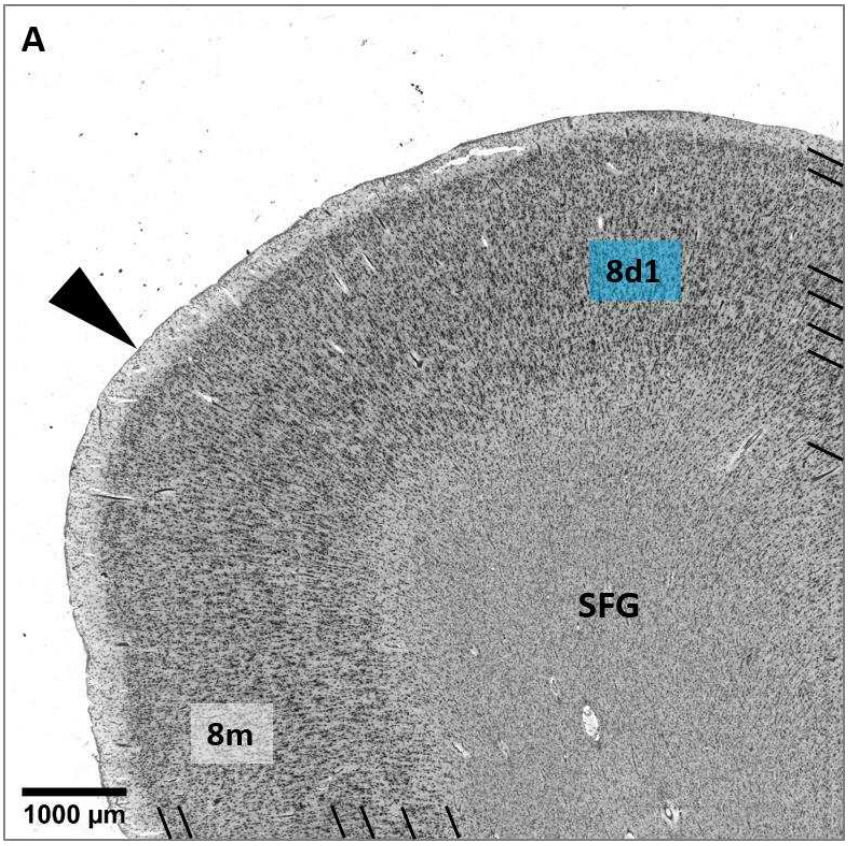

***Abb. 10: Zytoarchitektur der Area 8v2 am Beispiel eines untersuchten post-mortem Gehirns.*** *Die sechs kortikalen Schichten wurden durch schwarze Linien und die Teilschichten durch graue Linien begrenzt und mit römischen Zahlen beschriftet.*

**Kortikale Grenzen**

Zur Abgrenzung von den umgebenden Nachbararealen der prämotorischen Region und den übrigen präfrontalen Arealen war insbesondere der Grad der Ausprägung und die Morphologie der Lamina granularis interna ein wichtiges Kriterium.

Die einzelnen zytoarchitektonischen Charakteristika wurden bereits in den detaillierten Beschreibungen der Areale erläutert. Die Detektion von kortikalen Grenzen gelang mithilfe von einigen wichtigen Hauptmerkmalen der jeweiligen Gebiete. Die Area 8d1 kennzeichnet sich vor allem durch größere Zellen, einer höheren Zelldichte, einer schwierigeren Abgrenzbarkeit der Schicht IV von den Schichten III und IV sowie einer zellarmen Schicht IIIb. Wesentliche Charakteristika der Area 8d2 sind eine niedrigere Zelldichte als ihre Nachbarn, eine bessere Abgrenzbarkeit der sechs Schichten sowie kleinere Zellen. Die Abgrenzung der Area 8v1 gelang vor allem über die säulenförmige Konfiguration der Pyramidenzellen über die Schichten III bis V hinweg mit dazwischenliegenden Clustern von Körnerzellen in der Schicht IV sowie über die sehr dichte und breite Schicht VI, welche z.T. weniger eindeutig von der weißen Substanz abzugrenzen war als bei den Nachbararealen. Die Area 8v2 charakterisiert sich durch die am stärksten ausgeprägte Schicht IV der Areale im posterioren Teil des dlPFC sowie durch eine sehr breite Schicht III.

Die Abb. 11 zeigt übersichtsartig und beispielhaft die wichtigsten kortikalen Grenzen innerhalb des posterioren dlPFC sowie zu dem prämotorischem Gebiet 6d2, zu einem bisher nicht identifiziertem granulärem Gebiet im dlPFC und einem mesialen Gebiet mit dysgranulärem Aspekt (8m).



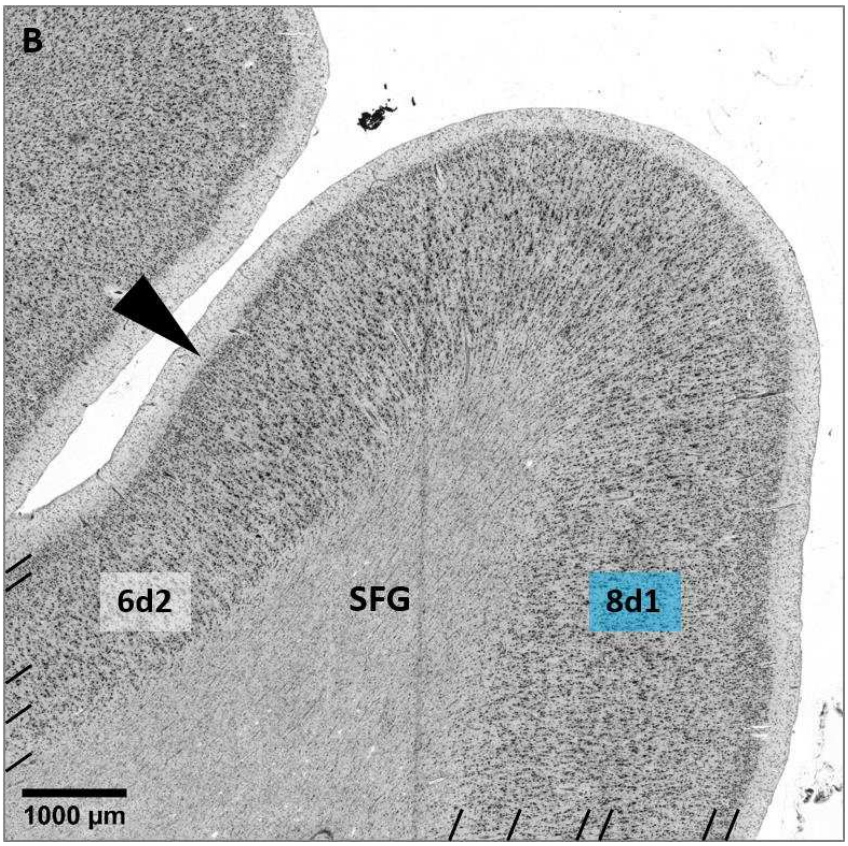
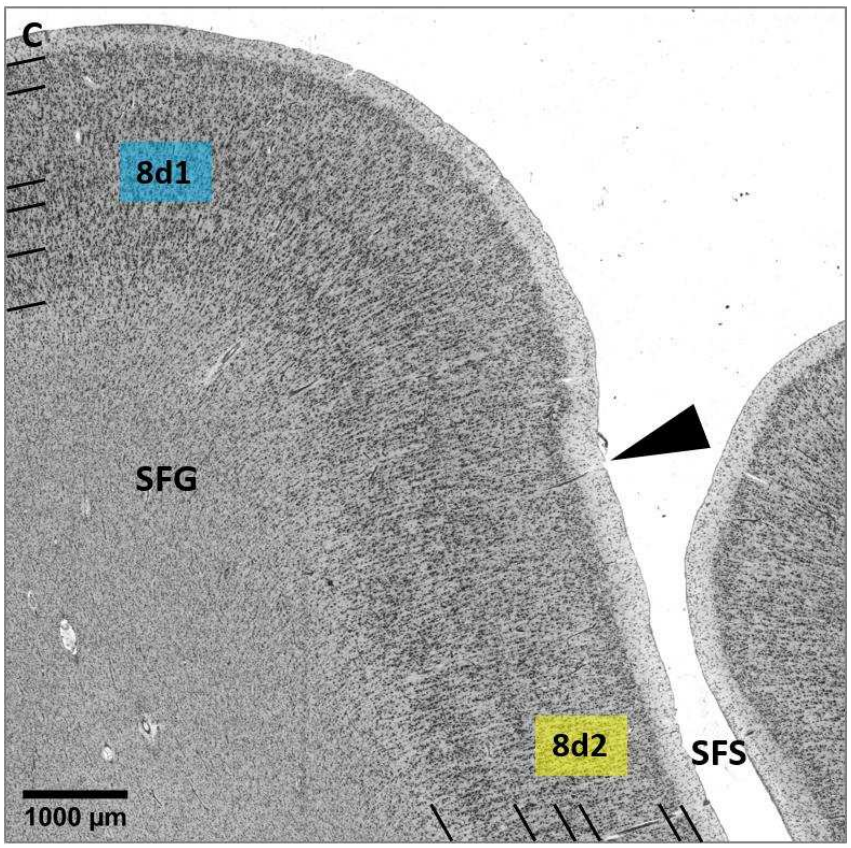




***Abb. 11:*** *siehe unten.*



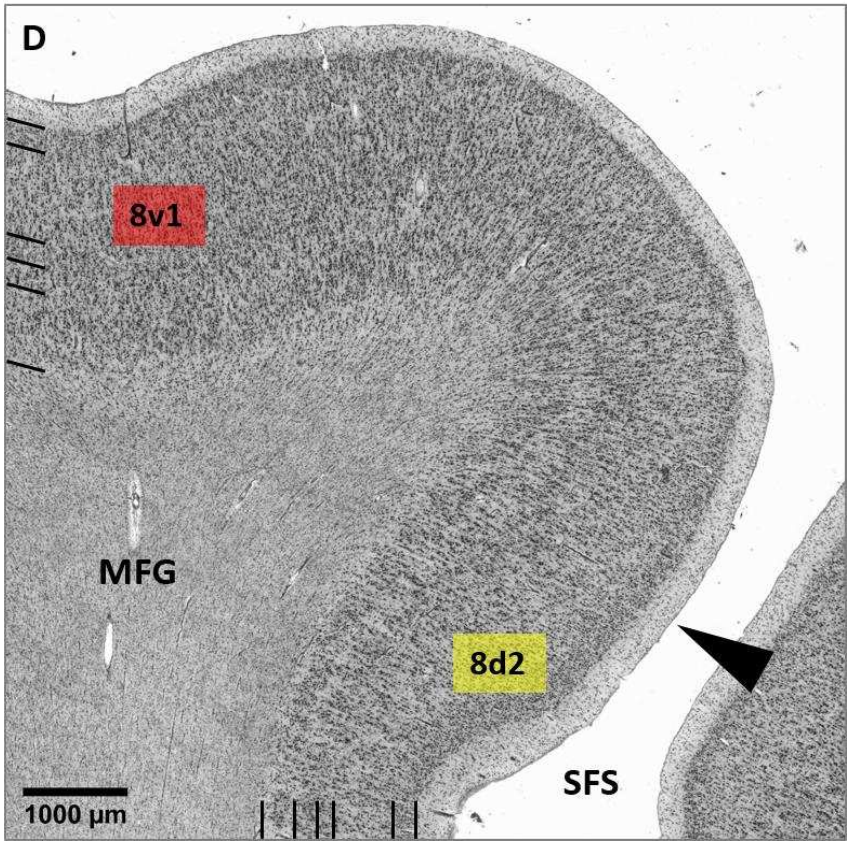
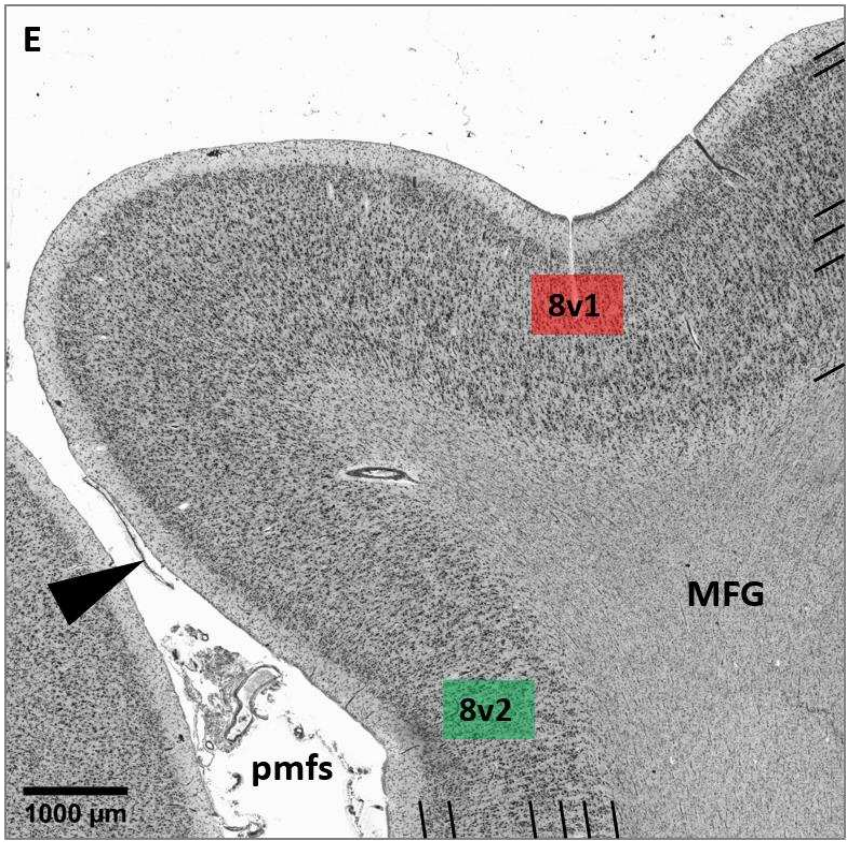




***Abb. 11:*** *siehe unten.*



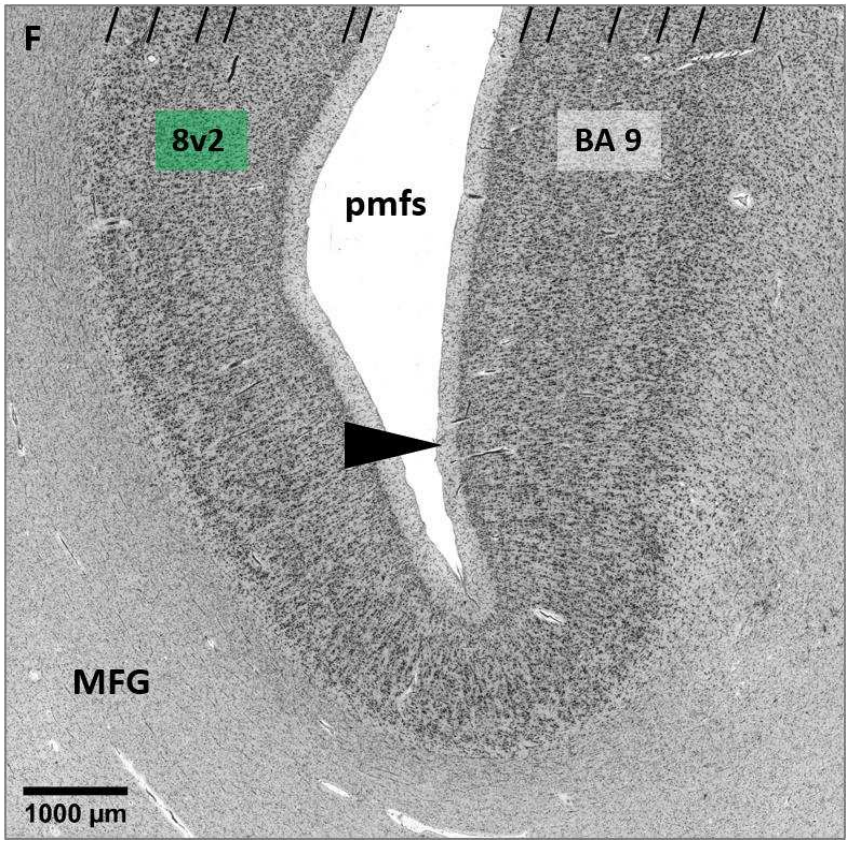




***Abb. 11: Übersicht über die kortikalen Grenzen innerhalb des posterioren dlPFC.***

***(A) Kortikale Grenze zwischen dem dysgranulären Areal 8d1 und einem mesialen Nachbarn 8m auf dem SFG.***

***(B) Kortikale Grenze zwischen dem dysgranulären Areal 8d1 und dem agranulären Areal 6d2 auf dem SFG.***

***(C) Kortikale Grenze zwischen den dysgranulären Arealen 8d1 und 8d2 im SFS.***

***(D) Kortikale Grenze zwischen den dysgranulären Arealen 8d2 und 8v1 im SFS.***

***(E) Kortikale Grenze zwischen den dysgranulären Arealen 8v1 und 8v2 auf dem MFG.***

***(F) Kortikale Grenze zwischen dem dysgranulärem Areal 8v2 und einem unidentifizierten granulärem Areal im dlPFC (BA 9 entsprechend) im pmfs.***

*Die sechs kortikalen Schichten wurden jeweils mit schwarzen Linien begrenzt. Die Position der Grenzen wurde mit einem schwarzen Pfeil markiert. MFG: Gyrus frontalis medius; pmfs: sulcus frontalis medius posterior; SFG: Gyrus frontalis superior; SFS: Sulcus frontalis superior.*

### 3.1.2 Dreidimensionale Wahrscheinlichkeitskarten und *Maximum Probability Maps (MPM)*

Für jedes der vier beschriebenen Areale wurde durch Überlagerung der räumlich normalisierten Darstellungen aller zehn untersuchten Gehirne jeweils eine kontinuierliche dreidimensionale Wahrscheinlichkeitskarte im „MNI-Colin27“- und „icbm152casym“-Referenzraum erstellt. Diese Wahrscheinlichkeitskarten ließen Rückschlüsse auf die interindividuelle Variabilität zu. Wie in Abb. 12 dargestellt, zeigen die Wahrscheinlichkeitskarten für alle vier Areale einen im Zentrum gelegenen roten Kern umgeben von einem blau gefärbten Randbereich. In der zentral gelegenen Kernregion haben sich eine hohe Anzahl der Einzelgehirne (90-100 %) überlappt (rot). In der Peripherie nahm die Überlappung der Einzelgehirne kontinuierlich ab, sodass diese am Rand nur noch 10-20 % betrug (blau). Insbesondere die Areale 8d1 und 8v1 zeichneten sich durch eine relativ große Kernregion mit einer hohen Anzahl sich überlappender Einzelgehirne aus. Daraus lässt sich schließen, dass die interindividuelle Variabilität dieser zwei Areale relativ gering ist. Im Gegensatz dazu sahen wir für das Areal 8v2 mit einer kleineren Kernregion die höchste interindividuelle Variabilität.

Die Wahrscheinlichkeitskarten der Areale überlappen sich mit benachbarten Arealen, insbesondere mit den Arealen der prämotorischen Region (6d2 und 6d3). In der Tabelle 2 sind die Schwerpunktkoordinaten der Wahrscheinlichkeitskarten der Areale 8d1, 8d2, 8v1 und 8v2 separat für die linke und rechte Hemisphäre aufgeführt. Die Koordinaten stehen sowohl für den „MNI-Colin27“- als auch den „icbm152casym”-Referenzraum zur Verfügung. So konnten die neu identifizierten Areale stereotaktisch in den Referenzräumen lokalisiert werden.

Es wurde eine maximale Wahrscheinlichkeitskarte, *Maximum Probability Map (MPM)*, berechnet (Abb. 13). Diese Karte zeigte für jedes Voxel des Referenzraums das Areal, das am wahrscheinlichsten an dieser Position zu finden war. Auf diese Weise wurde eine überlappungsfreie Darstellung aller kartierten Bereiche in dieser Region erreicht. Darüber hinaus ist sie ideal dafür geeignet, um Daten aus funktionellen Studien mit den Ergebnissen anatomischer Studien zu vergleichen.

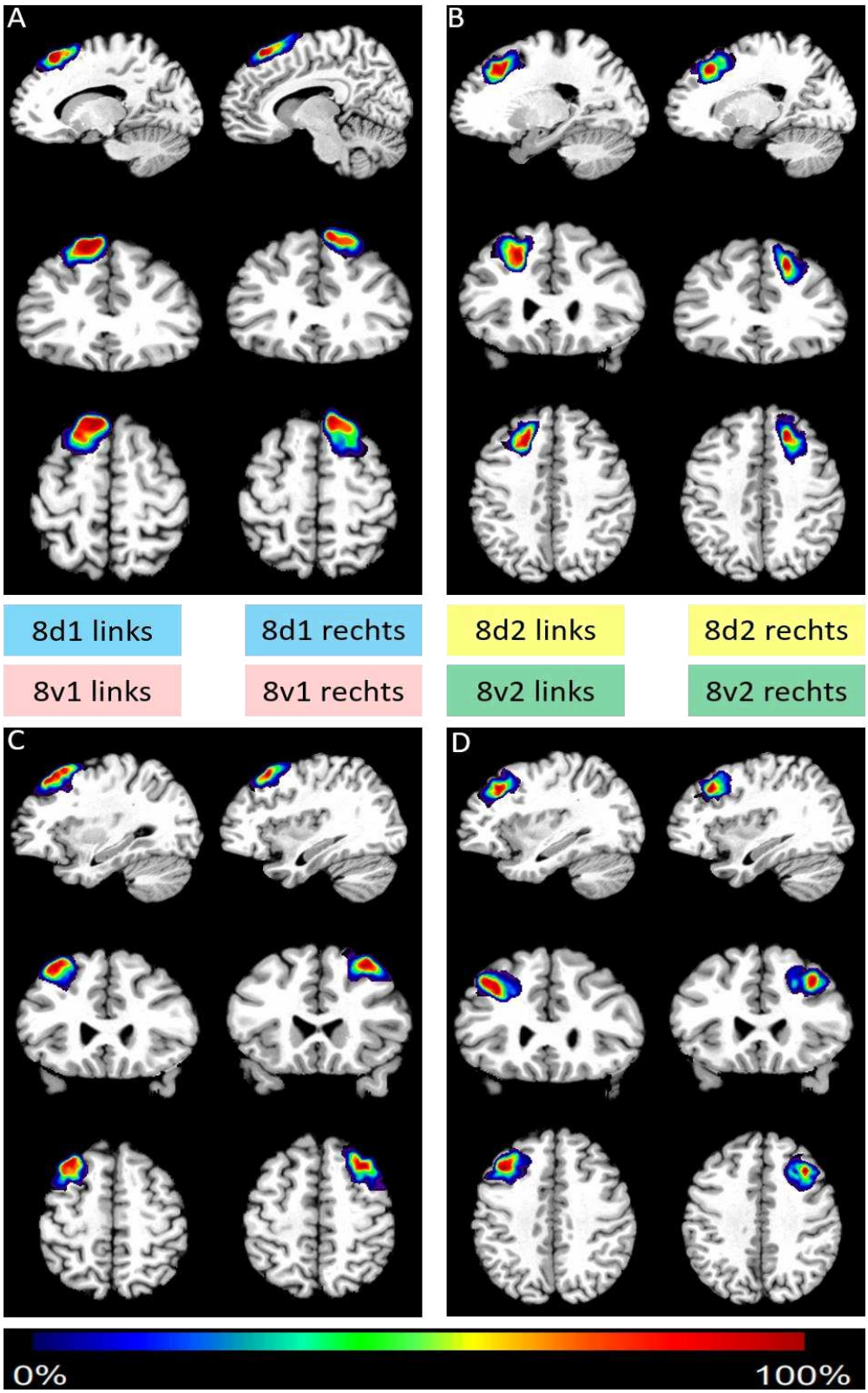



***Abb. 12: Dreidimensionale Wahrscheinlichkeitskarten für die Areale 8d1 (A), 8d2 (B), 8v1(C) und 8v2 (D) in der sagittalen, koronaren und horizontalen Ebene (von oben nach unten).*** *Diese Karten zeigen niedrige Wahrscheinlichkeiten (blau) bis hin zu hohen Wahrscheinlichkeiten (rot) dafür an, dass sich das jeweilige Areal an einer bestimmten Stelle im MNI-Referenzraum befindet.*

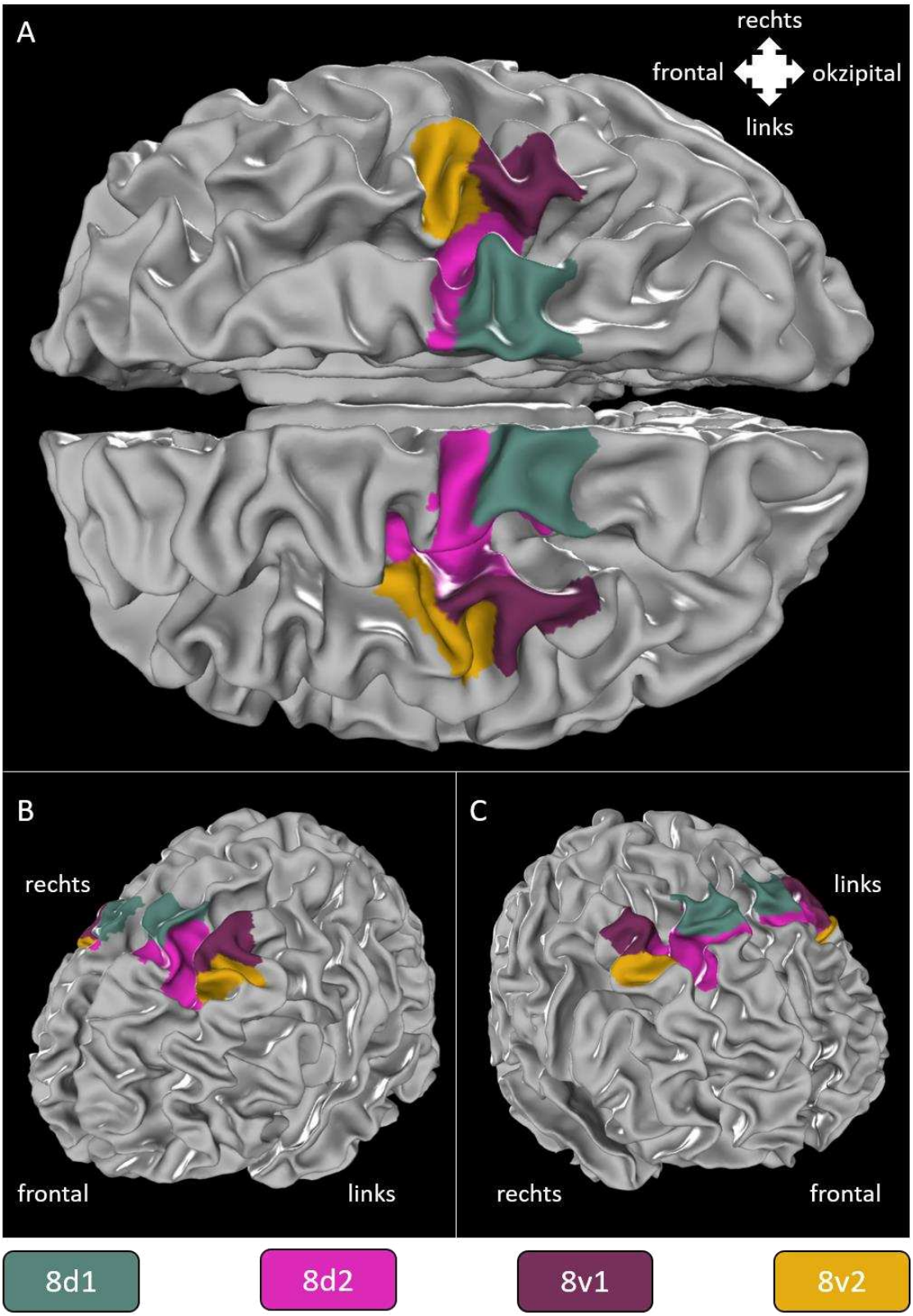



***Abb. 13: Maximale Wahrscheinlichkeitskarte (MPM) erstellt aus den dreidimensionalen Wahrscheinlichkeitskarten. (A)*** *Ansicht von oben.* ***(B)*** *Ansicht von links.* ***(C)*** *Ansicht von rechts. Überlappungsfreie Darstellung der Areale 8d1 (grün), 8d2 (pink), 8v1 (violett) und 8v2 (orange) im „MNI-Colin27"-Referenzgehirn.*

| Area | Referenz-raum | Linke Hemisphäre | | | Rechte Hemisphäre | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | *x* | *y* | *z* | *x* | *y* | *z* |
| **8d1** | *colin27* | -13 | 28 | 58 | 16 | 26 | 59 |
| | *icbm152* | -15 | 27 | 57 | 14 | 26 | 58 |
| **8d2** | *colin27* | -21 | 28 | 45 | 22 | 28 | 44 |
| | *icbm152* | -23 | 28 | 44 | 21 | 30 | 45 |
| **8v1** | *colin27* | -31 | 23 | 51 | 33 | 20 | 52 |
| | *icbm152* | -34 | 23 | 49 | 32 | 23 | 52 |
| **8v2** | *colin27* | -34 | 28 | 40 | 36 | 23 | 41 |
| | *icbm152* | -36 | 27 | 38 | 33 | 25 | 42 |

***Tabelle 2: Stereotaktische Koordinaten der Schwerpunkte der Wahrscheinlichkeitskarten im „MNI-Colin 27"- und „icbm152casym"-Referenzraum für jedes Areal des posterioren dlPFC.*** *Die Koordinaten sind seitengetrennt für die linke und rechte Hemisphäre aufgeführt.*

Die zytoarchitektonischen Karten der Areale (8d1, 8d2, 8v1, 8v2) sind über den Julich Brain Atlas (https://jubrain.fz-juelich.de) und den menschlichen Hirnatlas der EBRAINS-Plattform, die vom Human Brain Project (https://ebrains.eu/) entwickelt wurde, öffentlich zugänglich.

## 3.2 Ergebnisse der volumetrischen Analyse

Die mittleren Volumina der vier neu identifizierten Areale variierten zwischen 2232,9 mm³ und 1140,8 mm³ nach Korrektur mit dem jeweiligen individuellen Schrumpfungsfaktor.

Die mittleren Volumina der Areale sind nach Hemisphäre getrennt in Tabelle 3 aufgeführt und in Abb. 14 visualisiert.

Area 8d1 stellte jeweils das größte Areal in beiden Hemisphären dar, während 8v2 jeweils das kleinste Areal in beiden Hemisphären war. Die Areale 8d2 und 8v1 wiesen in beiden Hemisphären jeweils mittlere Volumina auf. Die Area 8d1 in der rechten Hemisphäre und die Area 8d2 in der linken Hemisphäre wiesen mit 955,3 mm³ (8d1 rechts) bzw. 884,8 mm³ (8d2 links) die höchste Standardabweichung auf. Das Gebiet 8v1 in der linken Hemisphäre wies mit 340,7 mm³ die geringste Standardabweichung auf.

Keines der untersuchten Areale zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen den Hemisphären oder dem Geschlecht ($p > 0,05$).

| Areal | Korrigiertes mittleres Volumen in mm³ (SD in mm³) – linke Hemisphäre | Korrigiertes mittleres Volumen in mm³ (SD in mm³) – rechte Hemisphäre |
|---|---|---|
| **8d1** | 2231,9 (662,0) | 1949,8 (955,3) |
| **8d2** | 1619,2 (884,8) | 1532,1 (545,3) |
| **8v1** | 1805,3 (340,7) | 1742,7 (572,5) |
| **8v2** | 1238,2 (458,8) | 1140,8 (729,7) |

***Tabelle 3: Korrigierte mittlere Volumina der Areale des posterioren dlPFC in mm³.*** *Die dazugehörigen Standardabweichungen (SD) in mm³ sind in Klammern für jedes Areal und jede Hemisphäre angegeben.*

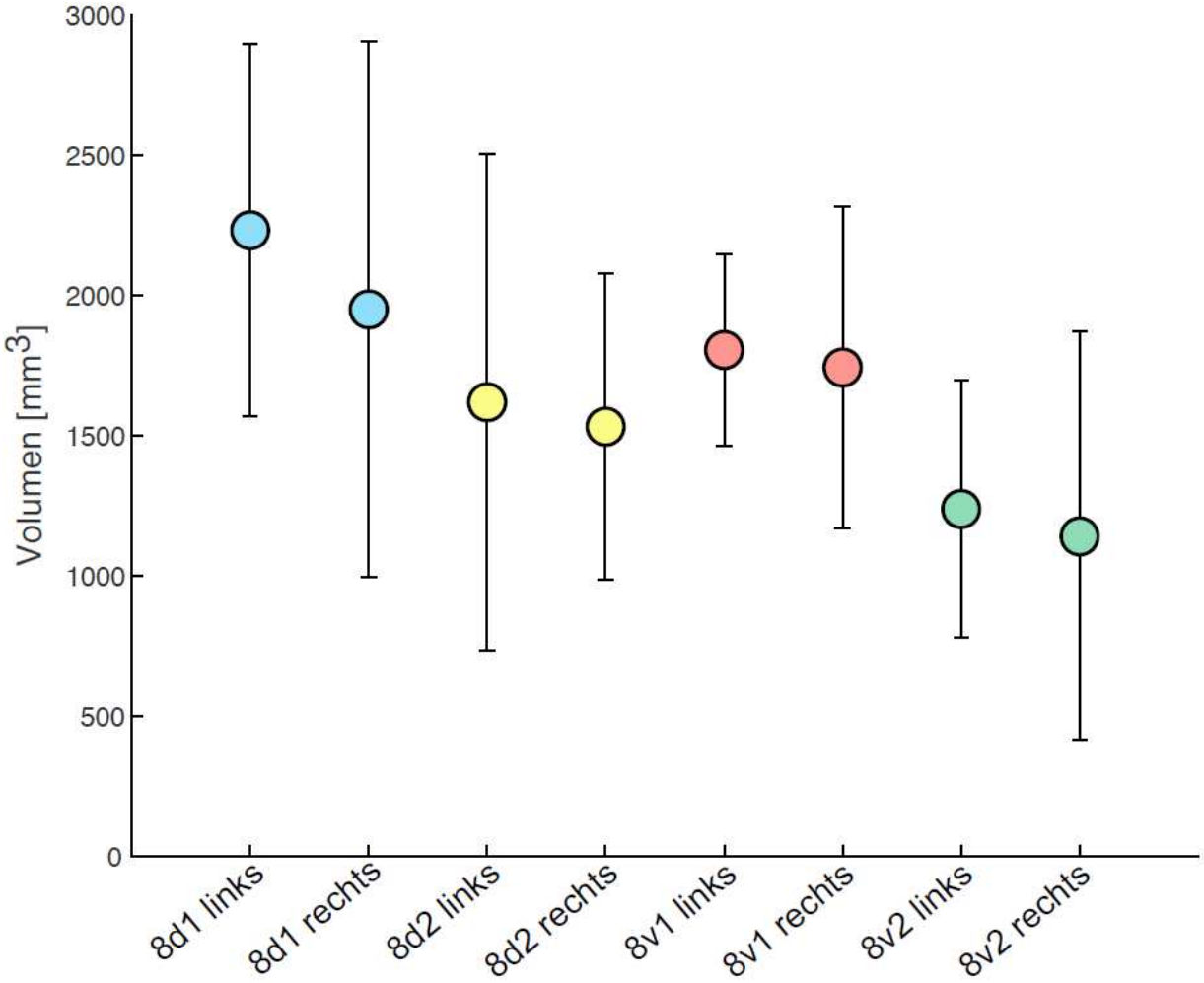



***Abb. 14: Darstellung der korrigierten mittleren Volumina der Areale (Ordinate) im posterioren dlPFC.*** *Es sind die einzelnen Areale auf der Abszisse aufgetragen. Die Standardabweichungen wurden mittels schwarzer Fehlerindikatoren kenntlich gemacht.*

### 3.3 Ergebnisse der hierarchischen Cluster-Analyse: Ähnlichkeiten und Unterschiede in der Zytoarchitektur

Um zytoarchitektonische Ähnlichkeiten und Unterschiede zwischen den neu identifizierten Arealen und ihren Nachbarregionen sichtbar zu machen, wurde eine hierarchische Cluster-Analyse durchgeführt. Dies erfolgte unter Verwendung des Ward-Linkage-Verfahrens. Dabei diente die euklidische Distanz als metrisches Maß (Abb. 15). In dem hierarchischen Cluster-Dendrogramm wurden neben den neu identifizierten Arealen 8d1, 8d2, 8v1 und 8v2 die nach posterior angrenzenden prämotorischen Areale 6d1-6d3 und primär motorischen Areale 4a und 4p sowie die rostral im präfrontalen Kortex gelegenen Broca-Areale und die Areale mfg1-mfg2 und sfs1-sfs2 (Bruno et al., 2022) abgebildet. Somit sind funktionell und anatomisch verschiedene Bereiche des Frontallappens repräsentiert.

Das Dendrogramm zeigt strukturelle Unterschiede zwischen den Arealen 8d1, 8d2, 8v1 und 8v2, ordnete sie aber alle in ein gemeinsames Cluster ein, das von den anderen Arealen getrennt war. Dabei unterscheidet sich Areal 8v1 am stärksten von den anderen drei Arealen des posterioren dlPFC. Zytoarchitektonisch ist dieses Areal als einziges der vier Areale durch eine sehr breite und dichte Schicht VI sowie durch die kolumnenförmige Anordnung der Pyramidenzellen über die Schichten III bis V charakterisiert.
Die Areale 8d2 und 8v2 weisen die größte strukturelle Nähe auf. Beide Areale sind in einem Sulcus lokalisiert und ähneln sich am stärksten in ihrer Zytoarchitektur (bessere Abgrenzbarkeit der Schichten im Vergleich zu den Arealen 8d1 und 8v1, kleinere Zellen).

Darüber hinaus ergaben sich aus der hierarchischen Cluster-Analyse drei verschiedene Hauptcluster: (i) ein Cluster aus prämotorischen und motorischen Arealen (in türkis), (ii) ein Cluster aus präfrontalen Arealen inklusive der Broca-Region (in violett) und (iii) dazwischen ein Cluster mit den vier neu identifizierten Arealen, die im posterioren dlPFC liegen (in grün). Außerdem zeigte sich, dass das Cluster der dysgranulären Areale 8d1, 8d2, 8v1 und 8v2 dem Cluster der präfrontalen Areale etwas ähnlicher ist als dem der (prä)motorischen Region.

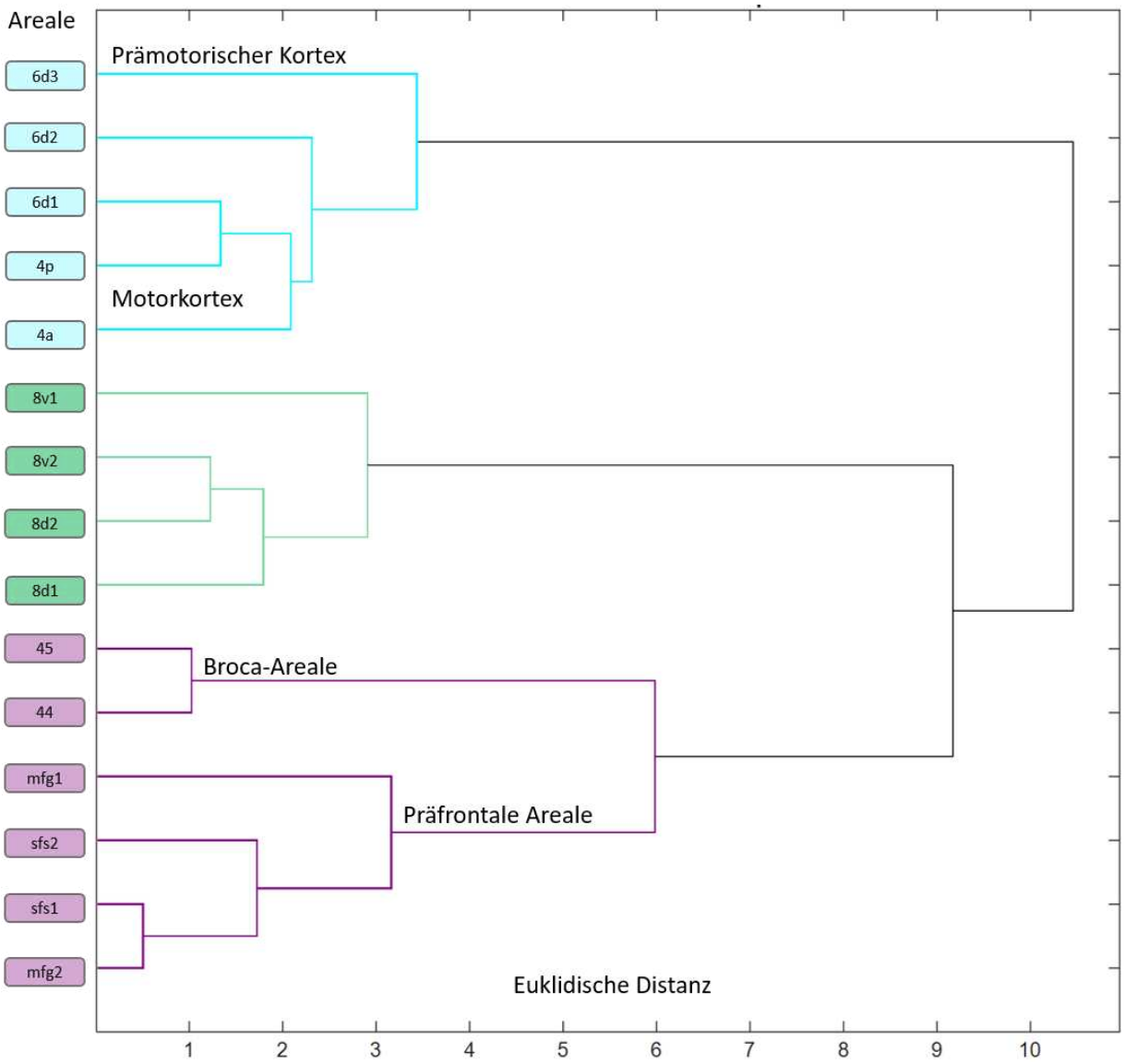



***Abb. 15: Hierarchische Cluster-Analyse der vier neu identifizierten Areale des posterioren dlPFC sowie weiterer Regionen des Frontallappens.*** *In die Analyse wurden der nach okzipital angrenzende (prä)motorische sowie weitere nach rostral angrenzende präfrontale Areale einbezogen. Es wurden drei größere Haupt-Cluster identifiziert: ein Cluster bestehend aus den Arealen des prämotorischen und primär-motorischen Kortex (türkis), ein Cluster mit den präfrontalen und Broca-Arealen (violett) und ein Cluster mit den Arealen des posterioren dlPFC (in grün). Je ähnlicher sich die Areale in ihrer Zytoarchitektur waren, desto kleiner war die euklidische Distanz.*

# 4 Diskussion

In der vorliegenden Studie wurde der posteriore dlPFC im menschlichen Gehirn in Bezug auf seine Zytoarchitektur untersucht. Im Rahmen dessen konnten vier Areale innerhalb dieser Region, die der Brodmann-Area 8 entspricht, identifiziert werden: 8d1, 8d2, 8v1 und 8v2 (von medial nach lateral). Zur Identifizierung dieser Areale und zur Erkennung der kortikalen Grenzen wurde ein Untersucher-unabhängiger Kartierungsansatz bei der Analyse von zehn menschlichen post-mortem Gehirnen angewandt. Diese vier neu identifizierten Areale konnten konsistent in allen zwanzig untersuchten Hemisphären gefunden werden. Sie wurden jeweils in ihrer gesamten Ausdehnung kartiert. Jedes der Gebiete zeigt eine charakteristische Zytoarchitektur mit einer dysgranulären Schicht IV als gemeinsamem Element, was zu einer feineren Parzellierung des posterioren dlPFC führte und bewies, dass dies keine homogene Region ist. Die Variabilität dieser Bereiche in Bezug auf Volumen und Ausdehnung wurde durch die Erstellung von zytoarchitektonischen dreidimensionalen Wahrscheinlichkeitskarten in den beiden Referenzräumen „MNI Colin27“ und „ICBM152casym“ berücksichtigt. Somit konnte erstmals eine zytoarchitektonische Karte des posterioren dlPFC generiert werden, die zum einen reproduzierbar ist und zum anderen die interindividuelle Variabilität in Topographie und Zytoarchitektur berücksichtigt. Darüber hinaus ermöglichen die dreidimensionalen Wahrscheinlichkeitskarten einen direkten Vergleich mit Daten aus funktionellen (Bildgebungs-)Studien. In Anbetracht der zytoarchitektonischen Unterschiede ist es sehr wahrscheinlich, dass der posteriore dlPFC auch hinsichtlich seiner Funktionen keine einheitliche Region ist.

## 4.1 Vergleich mit bereits existierenden „klassischen“ zyto- und myeloarchitektonischen Karten

In den bisherigen zytoarchitektonischen Hirnkarten wurden - wie in der Einleitung bereits beschrieben - komplexe interindividuelle Unterschiede der Anatomie des dlPFC nicht berücksichtigt und der Kortex im Bereich der Hirnfurchen nicht detailliert untersucht bzw. beschrieben.

In der von Korbinian Brodmann veröffentlichten zytoarchitektonischen Karte stellte die Brodmann-Area 8 eines der acht Gebiete der vorderen Frontalregion (Brodmann, 1908, 1909) dar. Dabei stellt die BA 8 die am weitesten posterior gelegene Region des dlPFC dar. Brodmann lokalisierte die BA 8 auf dem SFG und der Pars superior des MFG nach posterior angrenzend

an die prämotorische Region (BA 6) und nach anterior und lateral angrenzend an die präfrontale Region BA 9. Zytoarchitektonisch beschrieb er diese Region als dysgranuläre Area frontalis intermedia (intermediäre Zone).
Während jedoch die von Brodmann gezeichnete zytoarchitektonische Hirnkarte alle dysgranulären Areale des Frontallappens über Gyrus- und Sulcusgrenzen hinweg zu einem einzigen homogenen Areal zusammengefasst hatte, ermöglichte die Untersucher-unabhängige Methode nun eine weitere Unterteilung dieser Region unter Berücksichtigung der spezifischen zytoarchitektonischen Charakteristika jedes einzelnen Areales. Wie in Abschnitt 3 beschrieben, identifizierten wir vier zytoarchitektonisch verschiedene Areale. Genau wie Brodmann sahen wir eine Ausdehnung dieser Areale über den SFG und der Pars superior des MFG. Alle vier neu identifizierten Areale befinden sich im dorsolateralen Teil der BA 8 und weisen, genau wie die BA 8, eine zwar ständig sicht- und abgrenzbare, aber in ihrer Ausprägung schwache innere Körnerschicht auf. Dabei konnte jedoch gezeigt werden, dass einerseits die Zytoarchitektur in der Region, die als BA 8 zusammengefasst wurde, nicht homogen ist, und, dass sich andererseits zwei der neu identifizierten Areale in Sulci befinden. Zusammenfassend beweist diese Arbeit, dass der dorsolaterale Anteil der Brodmann-Area 8 keine homogene Region ist, sondern vier zytoarchitektonisch unterschiedliche Areale umfasst.

Vergleicht man die zytoarchitektonische Karte von Brodmann mit den Ergebnissen der myeloarchitektonischen Karte von Cécile und Oskar Vogt (1919), so bestätigt die durchgeführte Studie das Vorhandensein verschiedener Areale in der Region, die Brodmann als BA 8 gekennzeichnet hatte. Die vier Areale 36, 45, 46 und 47 der Kartierung von Cécile und Oskar Vogt unterscheiden sich hingegen in ihrer Anordnung von der Topographie der Areale 8d1, 8d2, 8v1 und 8v2. Während hier gezeigt wurde, dass diese Areale entlang einer medial-lateralen Achse lagen, waren die Vogt-Areale 36, 45, 46 und 47 sowohl entlang einer medial-lateralen als auch einer anterior-posterioren Achse angeordnet.
Eine weitere Arbeit stammt von Economo und Koskinas (1925). Die vier dysgranulären Areale des dlPFC entsprechen in ihrer Karte etwa dem Areal FDm, das sich über weite Teile des kaudalen SFG und des kaudalen MFG erstreckt.

Petrides und Pandya steuerten eine zytoarchitektonische Karte mit einer Parzellierung des posterioren dlPFC in drei kleinere Areale bei: Areal 8B, Areal 8Ad und Areal 8Av (Petrides und Pandya, 2012). Im Vergleich zu den Ergebnissen dieser Studie umfasste Area 8B die Bereiche 8d1 und 8d2, Area 8Ad entspricht Area 8v1 und Area 8Av entspricht Area 8v2.

Im Gegensatz zu den bisherigen, als Referenz genutzten, zytoarchitektonischen Karten wurde die hier erzeugte zytoarchitektonische Hirnkarte des menschlichen posterioren dlPFC anhand von zehn menschlichen post-mortem Gehirnen und unter Einbeziehung des Kortex der Sulci in unsere Untersuchung generiert. Es liegt somit die erste reproduzierbare zytoarchitektonische Karte dieser Region vor, die interindividuelle Variationen berücksichtigt. Dies hat insbesondere für den dlPFC aufgrund seiner hohen anatomischen und funktionellen Komplexität eine besondere Bedeutung. Im Vergleich zu bereits existierenden zytoarchitektonischen Karten, wie z.B. der Karte von Brodmann (1909) und der Karte von Economo und Kosikinas (1925), zeigen die Ergebnisse dieser Studie eine feinere Parzellierung des menschlichen posterioren dlPFC: Diese Region lässt sich in die vier zytoarchitektonisch unterschiedlichen Areale 8d1, 8d2, 8v1 und 8v2 gliedern.

Es bleibt jedoch noch zu klären, ob es weitere Bereiche mit einer dysgranulären Schicht IV, insbesondere auf der mesialen Oberfläche des Gehirns, gibt. Die mikroskopische Analyse ergab signifikante Unterschiede in der Zytoarchitektur zwischen dem Areal 8d1 und einem noch nicht näher beschriebenen mesialen Areal mit einer dysgranulären Schicht IV. Mit Hilfe des Untersucher-unabhängigen Algorithmus konnte eine kortikale Grenze der Region 8d1 zu angrenzenden Arealen am Mantelrand reproduzierbar bestätigt werden. Ein ähnliches Phänomen konnte auch in einer detaillierten Untersuchung der prämotorischen Region beobachtet werden, wobei dorsolaterale agranuläre Areale und mesiale agranuläre Areale gemeinsam innerhalb der von Brodmann beschriebenen Region BA 6 identifiziert wurden (Ruan et al., 2018).

## 4.2 Areale 8d1, 8d2, 8v1 und 8v2: eine Übergangszone zwischen (prä)motorischen Regionen und präfrontalen Regionen

Der PFC ist eine hochkomplexe funktionelle und anatomische Struktur des menschlichen Gehirns. Dabei erstreckt sich der PFC von der prämotorischen Region bis zum Frontalpol. Als funktionelle Struktur des Gehirns ist er an zahlreichen verschiedenen Exekutivfunktionen, wie z. B. der Entscheidungsfindung, der Planung, dem Arbeitsgedächtnis und vielen weiteren Funktionen (Elliott, 2003; Chan et al., 2008), beteiligt. In Anbetracht der verschiedenen Aufgaben, in denen er eingebettet ist, und der zahlreichen Vernetzungen mit anderen kortikalen Arealen ist davon auszugehen, dass seine anatomische Parzellierung komplex sein muss und auf feinsten Unterschieden in der Zytoarchitektur beruht. Im Gegensatz dazu lässt sich der zweite

wesentliche Teil des Frontallappens, die motorischen und prämotorischen Areale, sowohl auf funktioneller als auch auf anatomischer Ebene klar vom PFC abgrenzen. Zwischen beiden Teilen des Frontallappens befindet sich der dysgranuläre posteriore dlPFC. Dieser Bereich wurde als Brodmann-Area 8 zusammengefasst und von Brodmann als "Area frontalis intermedia" bezeichnet. Brodmann hat also diese Region als eine Art Übergangszone zwischen diesen verschiedenen Teilen des menschlichen Frontallappens (Brodmann, 1909) beschrieben.

Den Charakter einer Übergangszone sahen wir anhand der Topographie, der zytoarchitektonischen Untersuchung dieser Studie und der nachfolgenden Cluster-Analyse bestätigt. Erstens lagen die vier neu identifizierten Areale anatomisch zwischen dem prämotorischen Kortex und dem präfrontalen Kortex, sodass sie diese beiden Regionen räumlich voneinander trennten. Zweitens wiesen die vier hier beschriebenen Areale typische zytoarchitektonische Charakteristika auf, die zu einer eindeutigen Unterscheidung von beiden benachbarten Regionen wesentlich beitrugen. Weder eine Zuordnung der Areale 8d1, 8d2, 8v1 und 8v2 zum agranulären Kortex, wie ihn die prä-, primär und supplementär motorischen Kortexareale präsentieren, noch eine Zuordnung zum granulären Kortex, der den restlichen PFC kennzeichnet, war möglich. Vielmehr sahen wir eine undeutliche, aber stets sichtbare Schicht IV, also einen dysgranulären Kortex.
Die hierarchische Cluster-Analyse, deren Ergebnis ein Ausdruck von Ähnlichkeiten und Unterschieden zwischen verschiedenen kortikalen Arealen war, unterstützt diese Schlussfolgerung. In der Cluster-Analyse wurden verschiedene Areale aus unterschiedlichen Regionen des Frontallappens berücksichtigt. Neben den vier neu identifizierten Arealen wurden der primär motorische Kortex, der prämotorische Kortex, die Broca-Region und vier weitere präfrontale Areale, die an den Frontalpol angrenzen (Bruno et al., 2022), in die Analyse eingeschlossen. Somit wurden in der Cluster-Analyse die Komplexität des Frontallappens sowie seine Untergliederung in zwei funktionell und anatomisch wichtige Strukturen (PFC und Motorregion) berücksichtigt. Diese Areale gruppierten sich, wie in Abschnitt 3.3 beschrieben, in drei Hauptcluster: ein primär- bzw. prämotorisches Cluster, ein präfrontales Cluster und ein Cluster, dem alle vier neu identifizierten Areale im posterioren dlPFC zugeordnet werden können. Es fiel dabei auf, dass dieses Cluster, wie auch schon beim Vergleich der Zytoarchitektur der unterschiedlichen Regionen, weder dem Cluster der primär- bzw. prämotorischen Areale noch dem Cluster des Broca-Areals und der anderen präfrontalen Areale zugerechnet werden konnte. Dabei ähnelt

es dem letztgenannten Cluster jedoch mehr als dem Cluster der Motorregion. Dies deutet darauf hin, dass der posteriore dlPFC eine zytoarchitektonisch eigenständige Region innerhalb des PFC ist.

Zusammenfassend hat diese Studie also gezeigt, dass die dysgranulären Areale 8d1, 8d2, 8v1 und 8v2 auf zytoarchitektonischer Ebene eine Übergangszone zwischen dem agranulären (prä)motorischen Kortex und dem granulären präfrontalen Kortex bilden. Darüber hinaus scheint es angesichts der Ergebnisse der hierarchischen Cluster-Analyse sehr wahrscheinlich, dass dieses Gebiet auch auf funktioneller Ebene eine besondere, möglicherweise eine orchestrierende Rolle, zwischen motorischen und höheren Hirnfunktionen spielt. Es sind jedoch funktionelle (bildgebende) Studien erforderlich, um die genaue funktionelle Bedeutung dieser Region zu spezifizieren.

### 4.3 Areal 8v2: ein in einem tertiären Sulcus gelegenes Areal

Bei der Untersuchung der neuroanatomischen Landmarken dieser Region fiel uns auf, dass ein Areal in jedem untersuchten menschlichen Gehirn konstant in einem kleinen, sehr variablen Sulcus im hinteren Teil des MFG liegt: Areal 8v2. Beim Vergleich mit anatomischen Karten identifizierten wir diesen kleinen, in seiner Ausdehnung variierenden Sulcus als den Sulcus frontalis medius posterior (pmfs). Bei näherer Betrachtung des Volumens und der interindividuellen Variabilität stach auch dieses Areal besonders hervor. Zunächst fiel auf, dass das Areal 8v2 im Vergleich zu den anderen neu identifizierten Arealen im Durchschnitt deutlich geringere Volumina mit einer höheren interindividuellen Variabilität aufweist (siehe Abb. 12 und Tabelle 3). Der pmfs ist ein tertiärer Sulcus auf dem Gyrus frontalis medius. Dieser Sulcus trennt den MFG in einen oberen und einen unteren Teil. Dabei besteht der Sulcus aus drei Anteilen: einen hinteren (posterior, pmfs-p), einen mittleren (intermedius, pmfs-i) und einen vorderen Abschnitt (anterior, pmfs-a). Charakteristisch für tertiäre Sulci ist, dass sie vor allem in phylogenetisch jüngeren Teilen des menschlichen Gehirns auftreten und erst später im Laufe der Ontogenese des Gehirns gebildet werden (Miller et al., 2021). Dementsprechend sind sie in Bezug auf Tiefe und Fläche weniger ausgeprägt als primäre Sulci (wie z.B. der SFS). Tertiäre Sulci weisen im Vergleich zu primären Sulci eine höhere interindividuelle Variabilität hinsichtlich ihrer genauen Lokalisation, ihrer Tiefe und ihrer Ausdehnung auf. Miller et al. (2021) konnten jedoch nachweisen, dass tertiäre Sulci in jedem untersuchten menschlichen Gehirn vorhanden sind. Auch bei unserer Analyse aller 20 Hemisphären konnte dieser Sulcus konstant in allen Hemisphären

identifiziert werden, jedoch mit z.T. erheblichen interindividuellen Unterschieden. Abb. 16 zeigt beispielhaft die Lokalisation und Ausdehnung des pmfs im Vergleich zum SFS in einem der untersuchten menschlichen post-mortem Gehirne.

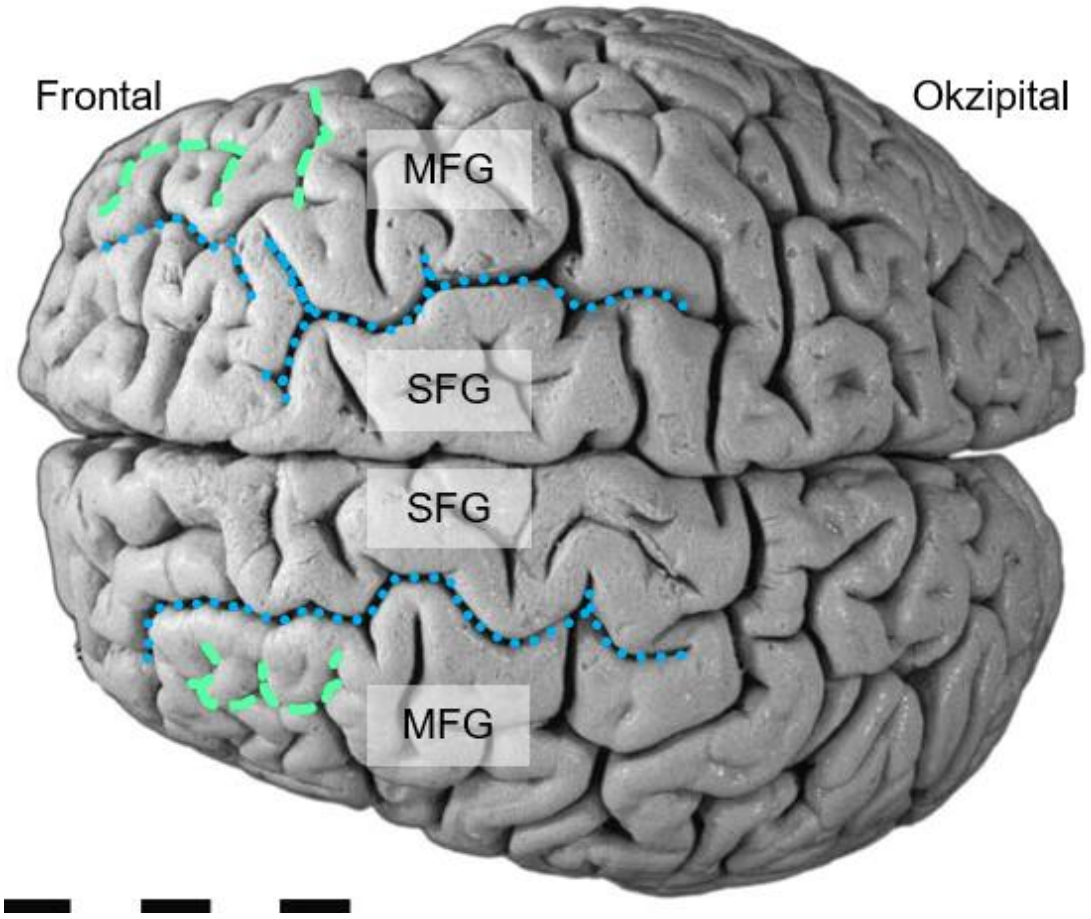



***Abb. 16: Übersicht über die Lage des pmfs in einem der untersuchten menschlichen post-mortem Gehirne.*** *Der pmfs wurde in grün farblich gekennzeichnet und der SFS wurde zum Vergleich in blau farblich gekennzeichnet. MFG: Gyrus frontalis medius; pmfs: sulcus frontalis medius posterior; SFG: Gyrus frontalis superior; SFS: Sulcus frontalis superior.*

In früheren Kartierungen wurden tertiäre Sulci häufig entweder übersehen oder regelmäßig als Artefakte fehlinterpretiert. Da das Gebiet 8v2 in dem tertiären Sulcus pmfs liegt, konnten wir daraus schließen, dass dies der Grund für die hohe interindividuelle Variabilität dieses Gebiets ist. Außerdem erklärt dies, warum dieser Bereich in früheren zytoarchitektonischen Studien nicht beschrieben wurde.

## 4.4 Vergleich der Wahrscheinlichkeitskarten der Areale 8d1, 8d2, 8v1 und 8v2 mit den Koordinaten der Augenfelder im Frontallappen des Menschen

Lange Zeit wurde die BA 8 und damit der posteriore dlPFC als anatomisches Gegenstück zum menschlichen frontalen Augenfeld angesehen. Wie jedoch in Abschnitt 1.3 bereits detailliert dargestellt wurde, konnte in verschiedenen elektrophysiologischen und funktionellen Bildgebungsstudien die (Ko-)Aktivierung unterschiedlicher kortikaler Areale innerhalb des menschlichen Frontallappens während Augenbewegungen nachgewiesen werden (Amiez et al., 2009; Vernet et al., 2014; Petit und Pouget, 2019). Somit handelt es sich um ein Netzwerk aus verschiedenen kortikalen Arealen, die einerseits miteinander verbunden sind und andererseits mit weiteren kortikalen Bereichen kommunizieren (Bedini und Baldauf, 2021).

Dabei wurden im Frontallappen im Wesentlichen vier kortikale Augenfelder beschrieben. Von diesen vier Regionen konnten für drei Regionen feste topographische Landmarken beschrieben werden. Die *Inferior Frontal Junction* (IFJ) befindet sich konstant an der Schnittstelle vom Sulcus praecentralis inferior mit dem IFS (Derrfuss et al., 2005) und das benachbarte iFEF im Sulcus praecentralis inferior (Derrfuss et al., 2012). Das supplementäre Augenfeld (SEF) wurde auf der mesialen Oberfläche im Sulcus paracentralis und auf der mesialen Oberfläche des SFG rostral zum supplementär motorischen Kortex (Förster, 1931; Grosbras et al., 1999; Yamamoto et al., 2004; Amiez et al, 2009) identifiziert. Das cinguläre Augenfeld (CEF) hingegen wurde im anterioren Bereich des Gyrus cinguli (Paus et al., 1993; Gaymard et al., 1998) und Sulcus cinguli (Amiez et al., 2009) lokalisiert.

Wie verschiedene Übersichtsarbeiten gezeigt haben, ist jedoch die topographische Zuordnung des FEF aufgrund des komplexen Sulcusreliefs dieser Region schwieriger (Vernet et al., 2014; Petit und Pouget, 2019). Es wurden Aktivierungen sowohl im Sulcus praecentralis superior, an der Kreuzung des SFS mit dem Sulcus praecentralis und unmittelbar anterior zum Sulcus praecentralis nachgewiesen als auch im kaudalen Anteil des MFG (Fox et al., 1985; Anderson et al., 1994; Petit et al., 1995, 1996; Sweeney et al., 1996; Law et al., 1997; Luna et al., 1998; Corbetta et al., 1998; Beauchamp et al., 2001; Blanke et al., 2000; Beauchamp et al., 2001; Lobel et al., 2001; Rosano et al., 2002; Grosbras et al., 2005; Amiez et al., 2006, 2009).

In einer vergleichenden Studie von Bedini und Baldauf (2021) wurden die Struktur, Funktion und Konnektivität des FEF und des IFJ im Detail untersucht. Im Rahmen dieser Studie kamen

die Autoren zu dem Schluss, dass die Lokalisation des FEF einer erheblichen Variabilität unterworfen ist. Insgesamt lässt sich aus dieser Studie ableiten, dass das FEF sulkal lokalisiert ist. Außerdem besteht die Annahme, dass es dem prämotorischen Kortex und nicht, wie bisher angenommen, dem PFC zugerechnet werden muss.

Im Rahmen der Arbeit von Bedini und Baldauf (2021) sind die Schwerpunktkoordinaten der Aktivierungen aus Studien zum FEF und IFJ systematisch aufgeführt worden. Die Koordinaten dienten uns als Grundlage für einen Vergleich mit den von uns generierten dreidimensionalen Wahrscheinlichkeitskarten der Areale. Dabei verglichen wir sowohl die Koordinaten der einzelnen Studien als auch die aus den verschiedenen Studien gemittelten Koordinaten. Überlagert man die verschiedenen Schwerpunktkoordinaten im MNI-Referenzraum mit den Wahrscheinlichkeitskarten der Areale 8d1, 8d2, 8v1 und 8v2, so zeigte sich jeweils für alle Schwerpunktkoordinaten eine 0%ige Wahrscheinlichkeit, in einem der vier Areale zu liegen. Es gab also keine Übereinstimmung der Wahrscheinlichkeitskarten mit den Koordinaten aus funktionellen Studien. Auch topographisch betrachtet sind diese vier Gebiete weiter rostral gelegen als jede Lokalisation des frontalen Augenfeldes und weiter dorsal gelegen als das IFJ und das iFEF. Die hier vorgestellten Areale wurden außerdem weder im Sulcus praecentralis noch an der Kreuzung dieses Sulcus mit dem SFS noch im IFS oder an der Kreuzung des Sulcus praecentralis inferior mit dem IFS gefunden. Wir leiteten daraus die Schlussfolgerung ab, dass keines der vier neu identifizierten Areale Teil des FEF, des iFEF oder der IFJ ist. Es scheint jedoch wahrscheinlich, dass das prämotorische Areal 6d3, das sich auf dem hinteren MFG befindet und an die Areale 8v1 und 8v2 angrenzt, dem frontalen Augenfeld entspricht oder einen Teil davon bildet (Sigl, 2018). Da das Gebiet 8d1 auf der dorsolateralen Oberfläche des SFG liegt und nicht über die Mantelkante hinausreicht, kann es nicht dem SEF entsprechen. Alle weiteren Gebiete (8d2, 8v1 und 8v2) reichen nicht an die Mantelkante. Es scheint sehr plausibel, dass mindestens eine nicht identifizierte Region auf der mesialen Oberfläche des SFG einen Teil des SEF bildet. Keines der vier neu identifizierten Areale liegt auf dem Gyrus cinguli oder im Sulcus cinguli, sodass es sich nicht um das cinguläre Augenfeld handeln kann. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass keines der vier neu identifizierten Areale einer Region entspricht, die in elektrophysiologischen oder bildgebenden Studien als verantwortlich für Augenbewegungen identifiziert wurde, und somit die Augenfelder nicht Teil des posterioren dlPFC sind. Darüber hinaus untermauern die Ergebnisse dieser Studie die Annahme, dass das FEF Teil des prämotorischen Kortex ist.

## 4.5 Schlussfolgerungen und Ausblick

In dieser Arbeit wurden vier bisher nicht bekannte, zytoarchitektonisch unterschiedliche Areale innerhalb des posterioren dlPFC präsentiert. Im Rahmen der Beschreibung dieser Areale wurde die erste dreidimensionale Karte dieser Region unter Anwendung eines Untersucher-unabhängigen Kartierungsalgorithmus generiert und vier Areale neu identifiziert. Um auf die zytoarchitektonische Karte von Brodmann (1909) aufzubauen, wurden diese Areale 8d1, 8d2, 8v1 und 8v2 genannt.
Mithilfe einer Cluster-Analyse konnten wir zusätzlich zeigen, dass diese Region eine eigene anatomische Entität innerhalb des PFC darstellt und eine Übergangszone zwischen dem granulären präfrontalen Kortex und dem agranulären Motorkortex darstellt.

Insbesondere die Lokalisation des FEF stellt eine große Herausforderung dar und wird mitunter kontrovers diskutiert. Während sie historisch und anhand von zytoarchitektonischen Beschreibungen dem dysgranulären posterioren dlPFC zugeschrieben wurde, gibt es in neueren Studien Evidenz, dass das FEF im prämotorischen Kortex liegt. Wir konnten nun im Vergleich mit Daten aus funktionellen Studien zeigen, dass die vier neu identifizierten Areale im posterioren dlPFC weder das frontale Augenfeld noch die IFJ, das supplementäre oder cinguläre Augenfeld beim Menschen bilden. Vielmehr untermauert diese Erkenntnis die Annahme, dass zumindest das FEF Teil des prämotorischen Kortex ist.
Es wird von nun zentralem Interesse sein, welche Funktionen die Areale 8d1, 8d2, 8v1 und 8v2 erfüllen. Bislang wurden nur wenige Studien zu diesem Thema durchgeführt. Es wird nicht nur interessant sein, zu untersuchen, welche Funktionen die vier Areale erfüllen, sondern auch, in welche funktionellen und kortikalen Netzwerke sie eingebettet sind.

Insgesamt kann die hier erzeugte zytoarchitektonische Hirnkarte des menschlichen posterioren dlPFC nun als Ausgangspunkt für weitere strukturelle und funktionelle Untersuchungen dienen, um den dlPFC in seiner strukturellen und funktionellen Komplexität besser zu verstehen.

# 5 Literaturverzeichnis

Amiez C., Kostopoulos P., Champod A. S., Petrides M. (2006). Local morphology predicts functional organization of the dorsal premotor region in the human brain. J Neurosci. 26(10):2724-31. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4739-05.2006. PMID: 16525051; PMCID: PMC6675158.

Amiez C., Petrides M. (2009). Anatomical organization of the eye fields in the human and non-human primate frontal cortex. Prog Neurobiol. 89(2):220-30. doi: 10.1016/j.pneurobio.2009.07.010. Epub 2009 Aug 7. PMID: 19665515.

Amunts K., Schleicher A., Zilles K. (2007). Cytoarchitecture of the cerebral cortex--more than localization. Neuroimage. 37(4):1061-5; discussion 1066-8. doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.02.037. Epub 2007 Mar 3. PMID: 17870622.

Amunts K., Zilles K. (2015). Architectonic Mapping of the Human Brain beyond Brodmann. Neuron. 88(6):1086-1107. doi: 10.1016/j.neuron.2015.12.001. PMID: 26687219.

Amunts K., Mohlberg H., Bludau S., Zilles K. (2020). Julich-Brain: A 3D probabilistic atlas of the human brain's cytoarchitecture. Science. 369(6506):988-992. doi: 10.1126/science.abb4588. Epub 2020 Jul 30. PMID: 32732281.

Anderson, T. J., Jenkins, I. H., Brooks, D. J., Hawken, M. B., Frackowiak, R. S., and Kennard, C. (1994). Cortical control of saccades and fixation in man. A PET study. Brain 117(Pt 5), 1073–1084. doi: 10.1093/brain/117.5.1073.

Baldauf D., Desimone R. (2014). Neural mechanisms of object-based attention. Science. 344(6182):424-7. doi: 10.1126/science.1247003. Epub 2014 Apr 10. PMID: 24763592.

Beauchamp, M. S., Petit, L., Ellmore, T. M., Ingeholm, J., and Haxby, J. V. (2001). A parametric fMRI study of overt and covert shifts of visuospatial attention. Neuroimage 14, 310–321. doi: 10.1006/nimg.2001.0788.

Bedini M., Baldauf D. (2021). Structure, function and connectivity fingerprints of the frontal eye field versus the inferior frontal junction: A comprehensive comparison. Eur J Neurosci.

54(4):5462-5506. doi: 10.1111/ejn.15393. Epub 2021 Aug 4. PMID: 34273134; PMCID: PMC9291791.

Benninghoff A., Drenckhahn D. (2004). Anatomie, Makroskopische Anatomie, Histologie, Embryologie, Zellbiologie, Band 2. 16. Auflage Urban & Fischer.

Blanke O., Spinelli L., Thut G., Michel C. M., Perrig S., Landis T., Seeck M. (2000). Location of the human frontal eye field as defined by electrical cortical stimulation: anatomical, functional and electrophysiological characteristics. Neuroreport. 11(9):1907-13. doi: 10.1097/00001756-200006260-00021. PMID: 10884042.

Bludau S., Eickhoff S. B., Mohlberg H., Caspers S., Laird A. R., Fox P. T., Schleicher A., Zilles K., Amunts K. (2014). Cytoarchitecture, probability maps and functions of the human frontal pole. Neuroimage. 93 Pt 2(Pt 2):260-75. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.05.052. Epub 2013 May 21. PMID: 23702412; PMCID: PMC5325035.

Brodmann K. (1908). Beiträge zur histologischen Lokalisation der Grosshirnrinde. VI. Mitteilung: die Cortexgliederung des Menschen. J Psychol Neurol 10:231–246.

Brodmann K. (1909). Vergleichende Lokalisationslehre der Großhirnrinde. Leipzig: Verlag von Johann Ambrosius Barth.

Bruno A., Bludau S., Mohlberg H., Amunts K. (2022). Cytoarchitecture, intersubject variability, and 3D mapping of four new areas of the human anterior prefrontal cortex. Front Neuroanat. 16:915877. doi: 10.3389/fnana.2022.915877. PMID: 36032993; PMCID: PMC9403835.

Buschman T. J., Miller E. K. (2007). Top-down versus bottom-up control of attention in the prefrontal and posterior parietal cortices. Science. 315(5820):1860-2. doi: 10.1126/science.1138071. PMID: 17395832.

Buschman T. J., Miller E.K. (2009). Serial, covert shifts of attention during visual search are reflected by the frontal eye fields and correlated with population oscillations. Neuron. 63(3):386-96. doi: 10.1016/j.neuron.2009.06.020. PMID: 19679077; PMCID: PMC2758537.

Chan R. C., Shum D., Toulopoulou T., Chen E. Y. (2008). Assessment of executive functions: review of instruments and identification of critical issues. Arch Clin Neuropsychol. 23(2):201-16. doi: 10.1016/j.acn.2007.08.010. Epub 2007 Dec 21. PMID: 18096360.

Chan A. W. (2013). Functional organization and visual representations of human ventral lateral prefrontal cortex. Front Psychol. 4:371. doi: 10.3389/fpsyg.2013.00371. PMID: 23847558; PMCID: PMC3705197.

Corbetta, M., Akbudak, E., Conturo, T. E., Snyder, A. Z., Ollinger, J. M., Drury, H. A., et al. (1998). A common network of functional areas for attention and eye movements. Neuron 21, 761–773. doi: 10.1016/S0896-6273(00)80593-0.

Corbetta M., Shulman G. L. (2002). Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. Nat Rev Neurosci. 3(3):201-15. doi: 10.1038/nrn755. PMID: 11994752.

Darby, D. G., Nobre, A. C., Thangaraj, V., Edelman, R., Mesulam, M. M., and Warach, S. (1996). Cortical activation in the human brain during lateral saccades using EPISTAR functional magnetic resonance imaging. Neuroimage 3, 53–62. doi: 10.1006/nimg.1996.0006.

Derrfuss J., Brass M., Neumann J., von Cramon D. Y. (2005). Involvement of the inferior frontal junction in cognitive control: meta-analyses of switching and Stroop studies. Hum Brain Mapp. 25(1):22-34. doi: 10.1002/hbm.20127. PMID: 15846824; PMCID: PMC6871679.

Derrfuss J., Vogt V. L., Fiebach C. J., Von Cramon D. Y., Tittgemeyer M. (2012). Functionale organization of the left inferior precentral sulcus: Dissociating the inferior frontal eye field and the inferior frontal junction. NeuriImage. 59(4), 3829-3837. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.11.051.

von Economo C., Koskinas, G. N. (1925). Die Zytoarchitektonik der Hirnrinde des erwachsenen Menschen. Wien und Berlin: Verlag von Julius Springer.

Eickhoff S. B., Heim S., Zilles K., Amunts K. (2006). Testing anatomically specified hypotheses in functional imaging using cytoarchitectonic maps. Neuroimage. 32(2):570-82. doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.04.204. Epub 2006 Jun 14. PMID: 16781166.

Elliott R. (2003). Executive functions and their disorders. Br Med Bull. 65:49-59. doi: 10.1093/bmb/65.1.49. PMID: 12697616.

Evans A. C., Marrett S., Neelin P., Collins L., Worsley K., Dai W., Milot S., Meyer E., Bub D. (1992). Anatomical mapping of functional activation in stereotactic coordinate space. Neuroimage. 1(1):43-53. doi: 10.1016/1053-8119(92)90006-9. PMID: 9343556.

Evans A. C., Janke A. L., Collins D. L., Baillet S. (2012). Brain templates and atlases. Neuroimage. 62(2):911-22. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.01.024. Epub 2012 Jan 10. PMID: 22248580.

Exner, S. (1880). Untersuchung über die Localisation der Functionen in der Grosshirnrinde des Menschen. Anzeiger: Akademie der Wissenschaften in Wien, Mathematisch-Naturwissenschaftlicheclasse 17:128-130.

Exner, S. (1886). Ueber neuere Forschungsresultate, die Lokalisation in der Hirnrinde betreffend. Wiener medizinische Wochenschrift36: 1629-1633, 1665-1669, 1699-1704.

Fanghänel J., Pera F., Anderhuber F., Nitsch R. (2009). Waldeyer. Anatomie des Menschen. 17. Aufl. Walter de Gruyter, Berlin.

Ferrier D. (1874). On the Localisation of the Functions of the Brain. Br Med J. 2(729):766-7. doi: 10.1136/bmj.2.729.766. PMID: 20747697; PMCID: PMC2295315.

Ferrier D. (1876). The Functions of The Brain. London: Smith, Elder & Co.

Foerster O. (1926). Zur operativen behandlung der epilepsie. Dtsch Z Fur Nervenheilkd 89:137–147. 10.1007/BF01653863.

Foerster O. (1931). The cerebral cortex in man. Lancet. 2: 309±12.

Foerster, O. (1936). Motorische Felder und Bahnen. In Handbuch der Neurologie, eds O. Bumke and O. Foerster (Berlin: Springer), 46–141.

Fox, P. T., Fox, J. M., Raichle, M. E., and Burde, R. M. (1985). The role of cerebral cortex in the generation of voluntary saccades: a positron emission tomographic study. J. Neurophysiol. 54, 348–369.

Gaymard B., Ploner C. J., Rivaud S., Vermersch A. I., Pierrot-Deseilligny C. (1998). Cortical control of saccades. Exp Brain Res. 123(1-2):159-63. doi: 10.1007/s002210050557. PMID: 9835405.

Grosbras M. H., Lobel E., Van de Moortele P. F., LeBihan D., Berthoz A. (1999). An anatomical landmark for the supplementary eye fields in human revealed with functional magnetic resonance imaging. Cereb Cortex. 9(7):705-11. doi: 10.1093/cercor/9.7.705. PMID: 10554993.

Grosbras, M. H., Laird, A. R., and Paus, T. (2005). Cortical regions involved in eye movements, shifts of attention, and gaze perception. Hum. Brain Mapp. 25, 140–154. doi: 10.1002/hbm.20145.

Hansel J., Bludau S., Caspers S., Mohlberg H. & Amunts K. (2022). Probabilistic cytoarchitectonic map of Area 8d1 (MFG) (v4.2) [Data set]. EBRAINS. DOI: 10.25493/DPYN-DG6.

Hansel J., Bludau S., Caspers S., Mohlberg H. & Amunts K. (2022). Probabilistic cytoarchitectonic map of Area 8d2 (MFG) (v4.2) [Data set]. EBRAINS. DOI: 10.25493/BPRA-AZV.

Hansel J., Bludau S., Caspers S., Mohlberg H. & Amunts K. (2022). Probabilistic cytoarchitectonic map of Area 8v1 (MFG) (v4.2) [Data set]. EBRAINS. DOI: 10.25493/S1GS-D6R.

Hansel J., Bludau S., Caspers S., Mohlberg H. & Amunts K. (2022). Probabilistic cytoarchitectonic map of Area 8v2 (MFG) (v4.2) [Data set]. EBRAINS. DOI: 10.25493/1S98-8RF.

Law I., Svarer C., Holm S., Paulson, O. B. (1997). The activation pattern in normal humans during suppression, imagination and performance of saccadic eye movements. Acta Physiol. Scand. 161, 419–434. doi: 10.1046/j.1365-201X.1997.00207.x.

Lobel E., Kahane P., Leonards U., Grosbras M., Lehéricy S., Le Bihan D., Berthoz A. (2001). Localization of human frontal eye fields: anatomical and functional findings of functional magnetic resonance imaging and intracerebral electrical stimulation. J Neurosurg. 95(5):804-15. doi: 10.3171/jns.2001.95.5.0804. PMID: 11702871.

Luna B., Thulborn K. R., Strojwas M. H., McCurtain B. J., Berman R. A., Genovese C. R. et al. (1998). Dorsal cortical regions subserving visually guided saccades in humans: an fMRI study. Cereb. Cortex 8, 40–47. doi: 10.1093/cercor/8.1.40.

Mackey W. E., Winawer J., Curtis C. E. (2017). Visual field map clusters in human frontoparietal cortex. eLife, **6**, 1– 23. https://doi.org/10.7554/eLife.22974.

Mahalanobis P. C., Majumdar D. N., Rao C. R. (1949). Anthropometric survey of the United Provinces, 1941: a statistical study. Sankya. 9:89–324.

Merker B. (1983). Silver staining of cell bodies by means of physical development. J Neurosci Methods. 9(3):235-41. doi: 10.1016/0165-0270(83)90086-9. PMID: 6198563.

Mustari MJ, Ono S, Das VE. Signal processing and distribution in cortical-brainstem pathways for smooth pursuit eye movements. Ann N Y Acad Sci. 2009 May;1164:147-54. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.03859.x. PMID: 19645893; PMCID: PMC3057571.

Muhle-Karbe P. S., Duncan J., De Baene W., Mitchell D. J., Brass M. (2017). Neural Coding for Instruction-Based Task Sets in Human Frontoparietal and Visual Cortex. Cereb Cortex. 27(3):1891-1905. doi: 10.1093/cercor/bhw032. PMID: 26908634; PMCID: PMC6606446.

Miller J. A., Voorhies W. I., Lurie D. J., D'Esposito M., Weiner K. S. (2021). Overlooked Tertiary Sulci Serve as a Meso-Scale Link between Microstructural and Functional Properties of Human Lateral Prefrontal Cortex. J Neurosci. 41(10):2229-2244. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2362-20.2021. Epub 2021 Jan 21. PMID: 33478989; PMCID: PMC8018765.

Muri, R. M., Iba-Zizen, M. T., Derosier, C., Cabanis, E. A., and Pierrot-Deseilligny, C. (1996). Location of the human posterior eye field with functional magnetic resonance imaging. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr. 60, 445–448. doi: 10.1136/jnnp.60.4.445.

O'Reilly R. C. (2010). The What and How of prefrontal cortical organization. Trends Neurosci. 33(8):355-61. doi: 10.1016/j.tins.2010.05.002. Epub 2010 Jun 22. PMID: 20573407; PMCID: PMC2916029.

Paus T., Petrides M., Evans A. C., Meyer E. (1993). Role of the human anterior cingulate cortex in the control of oculomotor, manual, and speech responses: a positron emission tomography study. J Neurophysiol. 70(2):453-69. doi: 10.1152/jn.1993.70.2.453. PMID: 8410148.

Petit L., Tzourio N., Orssaud C., Pietrzyk U., Berthoz A., and Mazoyer B. (1995). Functional neuroanatomy of the human visual fixation system. Eur. J. Neurosci. 7, 169–174. doi: 10.1111/j.1460-9568.1995.tb01031.x.

Petit L., Orssaud C., Tzourio N., Crivello F., Berthoz A., and Mazoyer B. (1996). Functional anatomy of a prelearned sequence of horizontal saccades in humans. J. Neurosci. 16, 3714–3726.

Petit L., Clark V. P., Ingeholm J., and Haxby J. V. (1997). Dissociation of saccade-related and pursuit-related activation in human frontal eye fields as revealed by fMRI. J. Neurophysiol. 77, 3386–3390.

Petit L., and Haxby J. V. (1999). Functional anatomy of pursuit eye movements in humans as revealed by fMRI. J. Neurophysiol. 82, 463–471.

Petit L., Pouget P. (2019). The comparative anatomy of frontal eye fields in primates. Cortex. 118:51-64. doi: 10.1016/j.cortex.2019.02.023. Epub 2019 Mar 21. PMID: 30979504.

Petrides M., Tomaiuolo F., Yeterian E. H., Pandya D. N. (2012). The prefrontal cortex: comparative architectonic organization in the human and the macaque monkey brains. Cortex. 48(1):46-57. doi: 10.1016/j.cortex.2011.07.002. Epub 2011 Jul 29. PMID: 21872854.

Rasmussen T., Penfield W. (1948). Movement of head and eyes from stimulation of human frontal cortex. Res. Publ. Assoc. Res. Nerv. Ment. Dis. 27(1 vol.), 346–361.

Rosano C., Krisky C. M., Welling J. S., Eddy W. F., Luna B., Thulborn K. R., Sweeney J. A. (2002). Pursuit and saccadic eye movement subregions in human frontal eye field: a high-resolution fMRI investigation. Cereb Cortex. 12(2):107-15. doi: 10.1093/cercor/12.2.107. PMID: 11739259.

Ruan J., Bludau S., Palomero-Gallagher N., Caspers S., Mohlberg H., Eickhoff S. B., Seitz R. J., Amunts K. (2018). Cytoarchitecture, probability maps, and functions of the human supplementary and pre-supplementary motor areas. Brain Struct Funct. 223(9):4169-4186. doi: 10.1007/s00429-018-1738-6. Epub 2018 Sep 5. PMID: 30187192; PMCID: PMC6267244.

Schall J. D. (2004). On the role of frontal eye field in guiding attention and saccades. Vision Res. 2004 Jun;44(12):1453-67. doi: 10.1016/j.visres.2003.10.025. PMID: 15066404.

Schleicher A., Zilles K. (1990). A quantitative approach to cytoarchitectonics: analysis of structural inhomogeneities in nervous tissue using an image analyser. J Microsc. 157:367–381.

Schleicher A., Amunts K., Geyer S., Morosan P., Zilles K. (1999). Observer-independent method for microstructural parcellation of cerebral cortex: A quantitative approach to cytoarchitectonics. Neuroimage. 9(1):165-77. doi: 10.1006/nimg.1998.0385. PMID: 9918738.

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. Anat Embryol (Berl). 210(5-6):373-86. doi: 10.1007/s00429-005-0028-2. PMID: 16249867.

Schleicher A., Morosan P., Amunts K., Zilles K. (2009). Quantitative architectural analysis: a new approach to cortical mapping. J Autism Dev Disord. 39(11):1568-81. doi: 10.1007/s10803-009-0790-8. Epub 2009 Jul 7. PMID: 19582566.

Serences J. T. (2016). Neural mechanisms of information storage in visual short-term memory. Vision Res. 128:53-67. doi: 10.1016/j.visres.2016.09.010. Epub 2016 Oct 4. PMID: 27668990; PMCID: PMC5079778.

Sigl B. (2018). Zytoarchitektur, Netzwerke und Funktionen der Areale des menschlichen dorsolateralen prämotorischen Kortex - Komponenten motorischer Planung und Kandidat für das Frontale Augenfeld.

Sweeney J. A., Mintun M. A., Kwee S., Wiseman M. B., Brown D. L., Rosenberg D. R. (1996). Positron emission tomography study of voluntary saccadic eye movements and spatial working memory. J. Neurophysiol. 75, 454–468.

Vernet M., Quentin R., Chanes L., Mitsumasu A., Valero-Cabré 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. Front Integr Neurosci. doi: 10.3389/fnint.2014.00066. PMID: 25202241; PMCID: PMC4141567.

Vogt C., Vogt O. (1919). Allgemeine Ergebnisse unserer Hirnforschung. J Psychol Neurol 25:279–468.

Vossel S., Weidner R., Driver J., Friston K. J., Fink G. R. (2012). Deconstructing the architecture of dorsal and ventral attention systems with dynamic causal modeling. J Neurosci. 32(31):10637-48. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0414-12.2012. PMID: 22855813; PMCID: PMC3432566.

Ward J. H. (1963). Hierarchical grouping to optimize an objective function. In: Journal of the American Statistical Association (58), S. 236–244.

Wen X., Yao L., Liu Y., Ding M. (2012). Causal interactions in attention networks predict behavioral performance. J Neurosci. 32(4):1284-92. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2817-11.2012. PMID: 22279213; PMCID: PMC6796284.

Wree A., Schleicher A., Zilles K. (1982). Estimation of volume fractions in nervous tissue with an image analyzer. J Neurosci Methods. 6(1-2):29-43. doi: 10.1016/0165-0270(82)90014-0. PMID: 7121060.

Yamamoto J., Ikeda A., Satow T., Matsuhashi M., Baba K., Yamane F., Miyamoto S., Mihara T., Hori T., Taki W., Hashimoto N., Shibasaki H. (2004). Human eye fields in the frontal lobe as

studied by epicortical recording of movement-related cortical potentials. Brain. doi: 10.1093/brain/awh110. Epub 2004 Feb 11. PMID: 14960503.

Zanto T. P., Rubens M. T., Bollinger J., & Gazzaley, A. (2010). Top-down modulation of visual feature processing: The role of the inferior frontal junction. NeuroImage, 53(2), 736– 745. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.06.012.

Zilles K., Rehkämper K. (1998). Funktionelle Neuroanatomie 3rd ed., Berlin.

Zilles K., Amunts K. (2010). Centenary of Brodmann's map--conception and fate. Nat Rev Neurosci. 11(2):139-45. doi: 10.1038/nrn2776. Epub 2010 Jan 4. PMID: 20046193.

# Danksagung

Zuallererst möchte ich mich ganz besonders bei meiner Doktormutter, Frau Universitätsprofessorin Dr. med. Katrin Amunts, für ihre außerordentlich engagierte Unterstützung, ihre große Geduld und ihre konstruktiven Anregungen bedanken. Sie hat mich stets mit ihrer beeindruckenden fachlichen Expertise bei diesem spannenden Projekt begleitet, die Entstehung dieser Arbeit maßgeblich gefördert und immer Zeit sowie ein offenes Ohr bei Fragen oder Schwierigkeiten gehabt. Darüber hinaus möchte ich ihr dafür danken, dass sich dank ihr mein Interesse an den Neurowissenschaften und der Neurologie noch weiter vertieft hat.

Herrn Dr. rer. medic. Sebastian Bludau möchte ich ebenfalls sehr herzlich danken für seine nützlichen Anregungen, Erklärungen und Hilfe bei der Auswertung der quantitativen Daten sowie der Cluster-Analyse.

Ein weiterer besonderer Dank gilt Frau Universitätsprofessorin Dr. med. Dr. rer. pol. Svenja Caspers für ihre motivierende Hilfestellung am Lichtmikroskop und Anregungen bei den zytoarchitektonischen Analysen sowie ihrer ansteckenden Begeisterung für die Neurowissenschaften.

Herrn Diplom-Physiker Hartmut Mohlberg möchte ich für seine Hilfe bei der Auswertung der quantitativen Daten und der Erstellung der Wahrscheinlichkeitskarten danken.

Darüber hinaus möchte ich Herrn Diplom-Mathematiker René Hübbers für seine Hilfe bei technischen Problemen und Herrn Ulrich Opfermann-Emmerich für seine organisatorische Unterstützung ganz herzlich danken.

Weiterhin möchte ich allen Mitarbeiter*innen des Cécile und Oskar Vogt Instituts dafür danken, dass sie eine wertschätzende und freundliche Arbeitsatmosphäre geschaffen haben und für einen interessanten Austausch zur Verfügung standen, sodass ich mich jedes Mal darauf gefreut habe, ins gemeinsame Labor zu kommen.

Ganz herzlich möchte ich mich ebenfalls bei meinen Freunden bedanken, die mich auf meinem Weg begleitet haben, mir stets helfend zur Seite stehen und auf die ich jederzeit vertrauen kann.

Zu guter Letzt möchte ich noch meiner Familie und besonders meinen Eltern, Frau Claudia Nürnberger-Hansel und Herrn Herbert Hansel, danken. Nur dank ihrer bedingungslosen Unterstützung und Liebe auf meinem Lebensweg konnte ich das erreichen, was ich bisher erreicht habe, und konnte zu demjenigen Menschen reifen, der ich heute bin.