

C. und O. Vogt-Institut für Hirnforschung
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. K. Zilles

Zytoarchitektonische Analyse des dorsalen extrastriären Kortex im menschlichen Gehirn

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Milenko Kujovic

2008

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

gez. Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. B. Nürnberg
Dekan

Referent: Univ.-Prof. Dr. med. K. Zilles
Korreferent: Univ.-Prof. Dr. med. R. Seitz

Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich ganz besonders bei meinem Doktorvater, Herrn Universitätsprofessor Dr. med. Karl Zilles, für das Thema meiner Doktorarbeit und für das Ermöglichen dieser wissenschaftlichen Arbeit bedanken.

Seine Unterstützung und sein persönliches Engagement haben wesentlich zum Gelingen der Arbeit beigetragen.

Frau Universitätsprofessorin Dr. med. Katrin Amunts danke ich sehr für die hervorragende Betreuung, sowie für ihre jederzeit zur Verfügung stehende Hilfsbereitschaft.

Ohne die Einarbeitung in die Methodik und ständige Hilfestellung bei den mathematisch-statistischen Fragestellungen durch Herrn Dr. Ing. Axel Schleicher wäre die Durchführung dieser Arbeit nicht möglich gewesen. Deshalb danke ich ihm recht herzlich.

Ein besonderes Dankeswort gilt Frau Dr. Evelyn Oermann für die vielen hilfreichen Diskussionen und das Korrekturlesen meines Manuskripts.

Ganz herzlich bedanke ich mich auch bei Herrn Dr. Aleksandar Malikovic, der bei vielen Fragen und Entscheidungen immer für mich da war.

Weiterhin danke ich auch Herrn H. Mohlberg, Herrn L. Hömke, Frau U. Blohm, Frau S. Lösch, Frau E. Sommerkorn und allen anderen Mitarbeitern des C.&O. Vogt-Instituts für Hirnforschung für ihr Entgegenkommen, insbesondere für das freundliche und angenehme Arbeitsklima.

Ein spezieller Dank geht an meine Mitdoktoranden Claudia, Filip, Florian, Simon, Svenja und Hendrik für die tolle Zusammenarbeit und sehr gute Atmosphäre im Institut.

Mein größter Dank geht an meine Familie für ihre langjährige Unterstützung, die mein Studium und damit auch diese Arbeit überhaupt erst ermöglichten.

Inhaltsverzeichnis

1. *Einleitung*

1.1	Klassische Hirnkarten und Talairach-Atlas	2
1.2	Der extrastriäre Kortex	4
1.3	Die funktionell definierten Areale V3/V3d und V3a	6
1.4	Funktion der Areale V3 und V3a	9
1.5	Zytoarchitektonik des dorsalen extrastriären Kortex	11
1.6	Fragestellung	14

2. *Material und Methoden*

2.1	<i>Post-mortem</i> Gehirne	16
2.2	Anfertigung der histologischen Schnittserien	18
2.3	„Region of Interest“-Analyse und Grey-Level-Index (GLI)	19
2.4	Untersucher-unabhängige Bestimmung der kortikalen Arealgrenzen	20
2.5	Bestimmung der Arealvolumina	23
2.6	Erstellung der zytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarten	24

3. *Ergebnisse*

3.1	Die Zytoarchitektonik der Areale hOC3d und hOC3a	26
3.2	Die quantitative, zytoarchitektonische Abgrenzung der Areale hOC3d und hOC3a	29
3.3	Die zytoarchitektonischen Grenzen zwischen hOC3d und hOC3a und ihre Grenzen zu den benachbarten Arealen	37
3.3.1	Die Grenze zwischen den Arealen BA 18/V2 und hOC3d	37
3.3.2	Die Grenze zwischen den Arealen hOC3d und hOC3v	38
3.3.3	Die Grenze zwischen den Arealen hOC3d und hOC3a	38
3.3.4	Die Grenze zwischen den Arealen hOC3a und hOC4l	39
3.4	Räumliche Normalisierung und Wahrscheinlichkeitskarten der Areale hOC3d und hOC3a	42
3.5	Lokalisation der Areale hOC3d und hOC3a in Bezug auf	

	benachbarte Sulci	47
3.6	Volumina von hOC3d und hOC3a: Interhemisphärische, interindividuelle und geschlechtspezifische Unterschiede	51
4.	<i>Diskussion</i>	
4.1	Vergleich der Daten mit den klassischen Hirnkarten	57
4.2	Vergleich mit nicht-menschlichen Primaten	59
4.3	Vergleich mit Erkenntnissen funktioneller Bildgebungsstudien	61
4.4	Räumliche Lokalisation und interindividuelle Variabilität	63
5.	<i>Ausblick</i>	67
6.	<i>Literaturverzeichnis</i>	69
7.	<i>Abkürzungsverzeichnis</i>	78
8.	<i>Lebenslauf</i>	79

1. Einleitung

1.1	Klassische Hirnkarten und Talairach-Atlas	2
1.2	Der extrastriäre Kortex	4
1.3	Die funktionell definierten Areale V3/V3d und V3a	6
1.4	Funktion der Areale V3 und V3a	9
1.5	Zytoarchitektonik des dorsalen extrastriären Kortex	11
1.6	Fragestellung	14

1.1 Klassische Hirnkarten und Talairach-Atlas

Korbinian Brodmann veröffentlichte 1909 aufgrund seiner zytoarchitektonischen Untersuchungen ein Buch über die menschliche Hirnrinde und unterteilte sie hierin in über 50 verschiedene Areale (Abb. 3A und B). Dabei gliederte er den visuellen Kortex in *Area striata*, *occipitalis* und *praeoccipitalis* und benannte sie als Area 17, 18 bzw. 19. Die *Area praeoccipitalis* (BA 19) umschließt die *Area occipitalis* (BA 18) ringförmig und diese die *Area striata* (BA 17; Brodmann, 1909).

Ein ähnliches Konzept hatten Vertreter der russischen Schule vorgeschlagen (Filimonoff, 1932; Sarkisov *et al.*, 1949). Auch von Economo und Koskinas (1925) gehörten zu den Wissenschaftlern, die von einer Dreiteilung der Sehrinde ausgingen. Die Areale der Sehrinde wurden von v. Economo und Koskinas als OC (*Area striata*), OB (*parastriata*) und OA (*peristriata*) bezeichnet, was den Brodmann'schen Arealen 17, 18 und 19 entspricht (Abb. 24A und B; v. Economo und Koskinas, 1925). Im Gegensatz zu Brodmann fanden sie jedoch Unterregionen und bezeichneten sie als lokale Schwankungen des laminären Musters innerhalb eines zytoarchitektonischen Bereichs.

Brodmanns Hirnkarten haben nicht allein eine hohe wissenschaftliche Bedeutung, sondern finden auch eine praktische Anwendung. Im stereotaktischen Atlas von Talairach und Tournoux (1988) wurde seine Unterteilung berücksichtigt und liegt somit häufig der topographischen Auswertung von aktuellen funktionellen Studien zugrunde (Talairach und Tournoux, 1988). Durch diesen Atlas soll es möglich sein, jedem Brodmann-Areal eine Position im stereotaktischen Raum zuzuordnen.

Obwohl sowohl die „klassischen Hirnkarten“ als auch der neuroanatomische Atlas von Talairach und Tournoux (1988) wichtige Meilensteine darstellen, haben die Ergebnisse vieler anatomischer und physiologischer Studien, die in den letzten Jahren durchgeführt wurden, die bisherige Sicht auf den visuellen Kortex in Frage gestellt.

Sowohl die Brodmann-Karte als auch der Talairach-Atlas enthalten keine Angaben über Größe, Ausdehnung, individuelle und geschlechtsspezifische Variabilität der (visuellen) Areale. Der Talairach Atlas enthält nur grobe Positionen der kortikalen Areale und nicht ihre exakte Abgrenzungen. Dies ist darauf zurückzuführen, dass der Atlas nicht auf eigenen zytoarchitektonischen Arbeiten der Autoren basiert, sondern auf Brodmanns zytoarchitektonischer Gliederung, die schematisch auf das makroanatomische Relief eines anderen *post-mortem* Gehirns übertragen wurde. Dabei wurden die Areale nur auf die freie Oberfläche projiziert. Wenn man jedoch

bedenkt, dass sich ungefähr 60 % der Hirnrinde in der Tiefe der Sulci befindet (Zilles et al., 1988), ist die Aussagekraft des Atlases sehr begrenzt. Schließlich ist der Zusammenhang von Struktur im visuellen Kortex und Funktionsuntersuchungen im lebenden 3D Gehirn aufgrund der Zweidimensionalität des Talairach Atlas schwer zu verstehen.

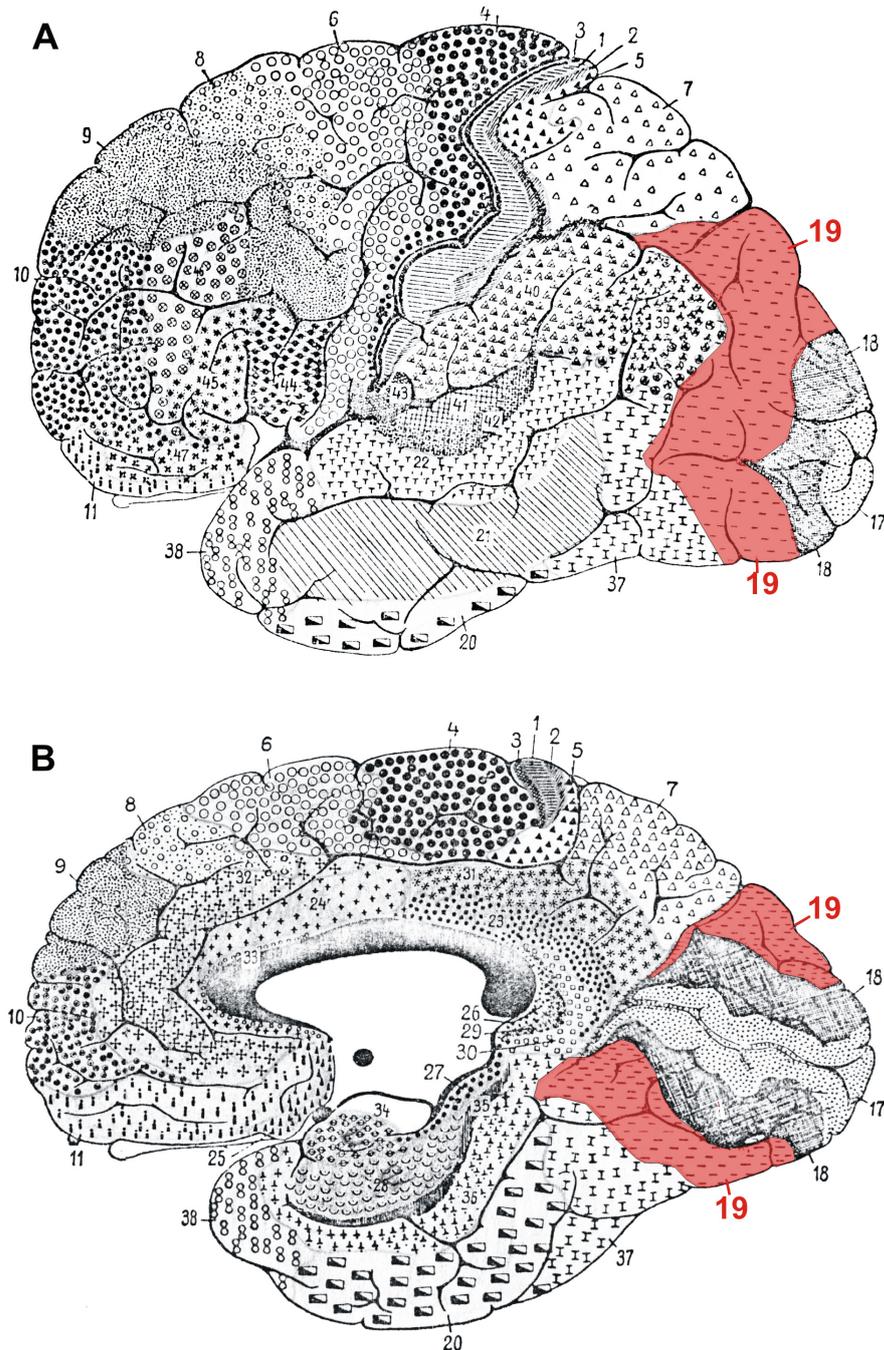


Abbildung 3:

Zytoarchitektonische Hirnkarte des Menschen modifiziert nach Brodmann von 1909 (A: laterale und B: mediale Ansicht). Area preoccipitalis (BA 19) ist in rot dargestellt.

1.2 Der extrastriäre Kortex

Der visuelle Kortex ist ein Gebiet, das aus dem striären Kortex (primäre Sehrinde, Brodmann's Area 17 oder Areal V1) und zahlreichen extrastriären Arealen besteht. Die wichtigsten Afferenzen erhalten die verschiedenen Areale des extrastriären Kortex (sekundäre Sehrinde, Brodmann's Areae 18 und 19) entweder direkt oder nach synaptischen Umschaltungen aus dem primären visuellen Kortex. Afferenzen gelangen in den extrastriären Kortex auch aus dem Pulvinar thalami, das seinerseits von Faserbahnen aus dem Colliculus superior und der Area 17 erreicht wird und über das Corpus callosum vom visuellen Kortex der anderen Hemisphäre. Efferenzen aus den extrastriären Kortexarealen ziehen wiederum in andere, weit entfernte Kortexareale wie z.B. in das frontale Augenfeld, aber auch zum Colliculus superior und in die *Formatio reticularis*.

Vom primären visuellen Kortex werden Signale nicht nur anterograd (d.h. vom primären visuellen Kortex zu nachgeschalteten extrastriären Arealen) übertragen, sondern es existieren auch retrograde Verbindungen in Richtung des primären visuellen Kortex. Das bedeutet, dass reziproke Verbindungen zwischen den verschiedenen Arealen des gesamten visuellen Kortex zu finden sind.

Wichtig ist festzustellen, dass trotz aller reziproken Verbindungen zwischen fast allen visuellen Arealen eine hierarchische Organisation mit zunehmender funktioneller Komplexität in anterograder Richtung besteht. Nach der ersten Verarbeitung im Areal V1 trennt sich die Bearbeitung der visuellen Daten in zwei parallele Pfade auf, dem ventralen Strom („Was-System“) und dem dorsalen Strom („Wo-System“; Ungerleider und Mishkin, 1982). Durch diese beiden Ströme erfolgt die Verschaltung vom primären visuellen Kortex zu den hierarchisch höher stehenden Arealen V4 oder V5 und von dort weiter zu den nachgeschalteten Arealen im inferotemporalen bzw. parietalen Kortex.

Um v.a. die Einteilung nach Was- und Wo-System verstehen zu können, muss auf die Organisation der parallelen, von der Retina über das *Corpus geniculatum laterale* zum primären visuellen Kortex führenden magno- und parvozellulären System in das extrastriäre Areal V2 eingegangen werden (Zilles und Rehkämper, 1998).

Die Abbildungen 4 und 5 verdeutlichen schematisch die zwei Wege der visuellen Informationsverarbeitung.

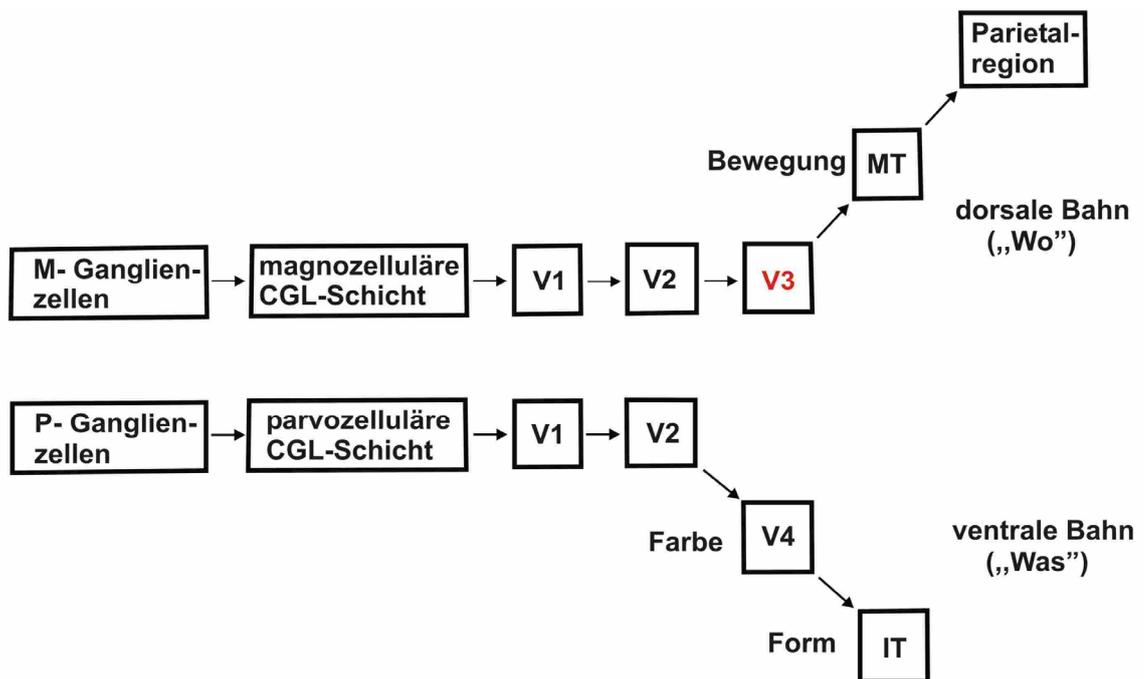


Abbildung 4: Schematisierte Darstellung der retinogenikulostriären Bahn, sowie ein Ausschnitt ihrer kortikalen Projektionsgebiete im menschlichen Gehirn. (Nach Karnath und Thier, S. 75, 2003). Legende: V1 = primärer visueller Kortex; V2, V3 (rot), V4 = extrastriäre visuelle Assoziationskortex; CGL = Corpus geniculatum laterale; MT = V5 mediales temporales Areal; IT = inferiorer temporaler Kortex. Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis

Der ventrale Strom („Was-System“; Mishkin et al., 1983) ist bei der Erkennung von Farben, Objekten und Form beteiligt (Vanduffel *et al.*, 1997, Grill-Spector und Malach, 2004).

Der dorsale Strom („Wo-System“; Mishkin et al., 1983), bekannt auch als „Bewegungs“-Strom (Goodale et al., 1991), ist an der Verarbeitung von räumlichen Informationen wie z. B. bei der Augen-Hand Koordination beteiligt (Fink et al., 2003; Grefkes et al., 2002). Der dorsale Strom verläuft über die Areale V3, V3A, V5 (MT) und MST (nicht erhältlich in den Abbildungen) bis in den PPC („posterior parietal cortex“). Das Areal MT ist auf spezifische Bewegungsmerkmale und Bewegungsrichtungen spezialisiert (Zeki, 1980; Maunsell und Newsome, 1987). Das Areal MST ist ebenfalls mit Bewegungswahrnehmung befasst, jedoch mit komplexeren Bewegungen wie z.B. Rotation, Expansion, Kontraktion (Sakata et al., 1986; Ungerleider und Desimone 1986).

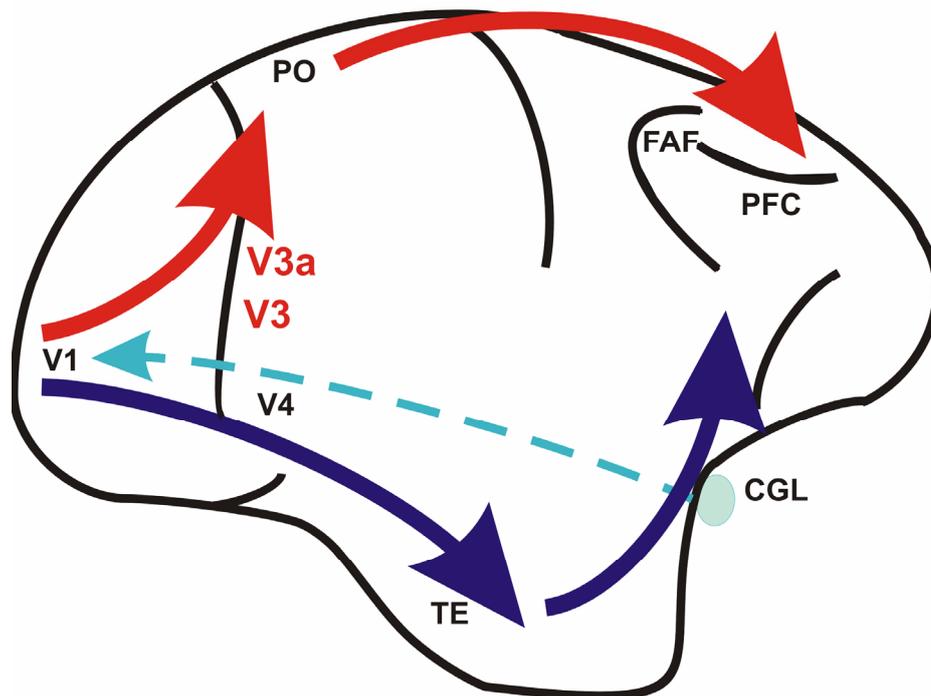


Abbildung 5: Vereinfachte Darstellung des dorsalen (rot markiert) und ventralen Pfades (blau). Die dorsal positionierten Areale V3 und V3a sind mit rot markiert (laterale Ansicht des Gehirns; Mishkin et al. 1983; Quelle: modifizierte Abbildung aus Pinel, 2001, S. 206). Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis

Im Vergleich zu den beiden lateral gelegenen Arealen MT und MST sind die dorsalen Areale V3, V3a und die im PPC gelegenen Areale in die Wahrnehmung der Form visueller Stimuli und darüber hinaus in die Tiefenwahrnehmung einbezogen (s.u).

1.3 Die funktionell definierten Areale V3/V3d und V3a

Die Einführung der nicht-invasiven, funktionell-bildgebenden Verfahren, z. B. der funktionellen Magnet-Resonanz-Tomographie (fMRT), hat in der Erforschung der menschlichen Sehrinde für einen Durchbruch gesorgt. Funktionelle und klinische Studien des visuellen Systems, die in den letzten Jahren durchgeführt wurden, haben zur Erforschung einer Reihe von neuen Gebieten in der menschlichen Hirnrinde geführt, die hoch spezialisiert sind (Shipp et al., 1995; DeYoe et al., 1996; Tootel et al., 1997; Hadjickani et al., 1998; Tootel and Hadjickani, 2001; Zeki, 2003). Im Ergebnis wurde die vereinfachte Vorstellung durch eine Zwei- (Meynert, 1872; Betz, 1874; Bolton, 1900; Campbell, 1905) oder Drei-Gliederung (Brodmann, 1903, 1908, 1909; Eliot Smith, 1907; von Economo and Koskinas 1925; Filimonoff 1932, 1933) des visuellen Kortex abgelöst.

Da sich die vorliegende Arbeit mit der zytoarchitektonischen Kartierung im Bereich des dorsalen Teils des extrastriären Kortex befasst, werden im folgenden die Areale beschrieben, die in dieser Region bereits funktionell definiert wurden. Die Areale V3/V3d und V3a sind Teil der Brodmann Area 19 und gehören zusammen mit anderen visuellen Arealen (V2, VP, V4d, V4v, V5/MT und V6), zum okzipitalen Teil des extrastriären Kortex (Felleman und van Essen, 1991; Kaas und Krubitzer, 1991; Kaas, 1993; Zeki, 1993).

Das Areal V3 wurde beim Affen ursprünglich als Streifen der Hirnrinde identifiziert, welcher an das Gebiet V2 grenzt und eine spiegelsymmetrische retinotopie Organisation hat (Zeki, 1969). Nachfolgende Studien bestätigten diese retinotopie Organisation, zeigten aber, dass die dorsalen und ventralen Anteile durch das dazwischen liegende Areal V4 voneinander getrennt sind.

Befunde über eine deutliche dorso-ventrale Asymmetrie in der Konnektivität (besonders mit V1), sowie zytoarchitektonische, myeloarchitektonische und physiologische Eigenschaften haben dazu beigetragen, dass die dorsalen und ventralen Anteile als verschiedene Areale bezeichnet werden (Burkhalter et al., 1986; Felleman und Van Essen, 1987; Rottschy et al., 2006a). Dabei stellt jedes der beiden Areale, sowohl VP (V3v; v-ventral) als auch V3 (V3d; d-dorsal) einen Teil der Repräsentation des visuellen Feldes dar (Burkhalter et al., 1986).

Im Unterschied dazu zeigten Lyon und Kaas (2002) beim Makaken relativ symmetrische Projektionen aus V1, weshalb davon ausgegangen wurde, dass V3d und V3v ein einheitliches Gebiet, V3, bilden. Dies unterstützte Zeki's ursprüngliche Einteilung (Zeki, 1969). Abbildung 6 zeigt vier verschiedene, aktuelle Hirnkarten.

Beim Makaken nimmt das Areal V3 zusammen mit dem Areal V2 fast die ganze Hinterbank des *Sulcus parietooccipitalis* ein, wobei beide Areale den unteren, kontralateralen Teil des visuellen Feldes repräsentieren (Gattass et al., 1988).

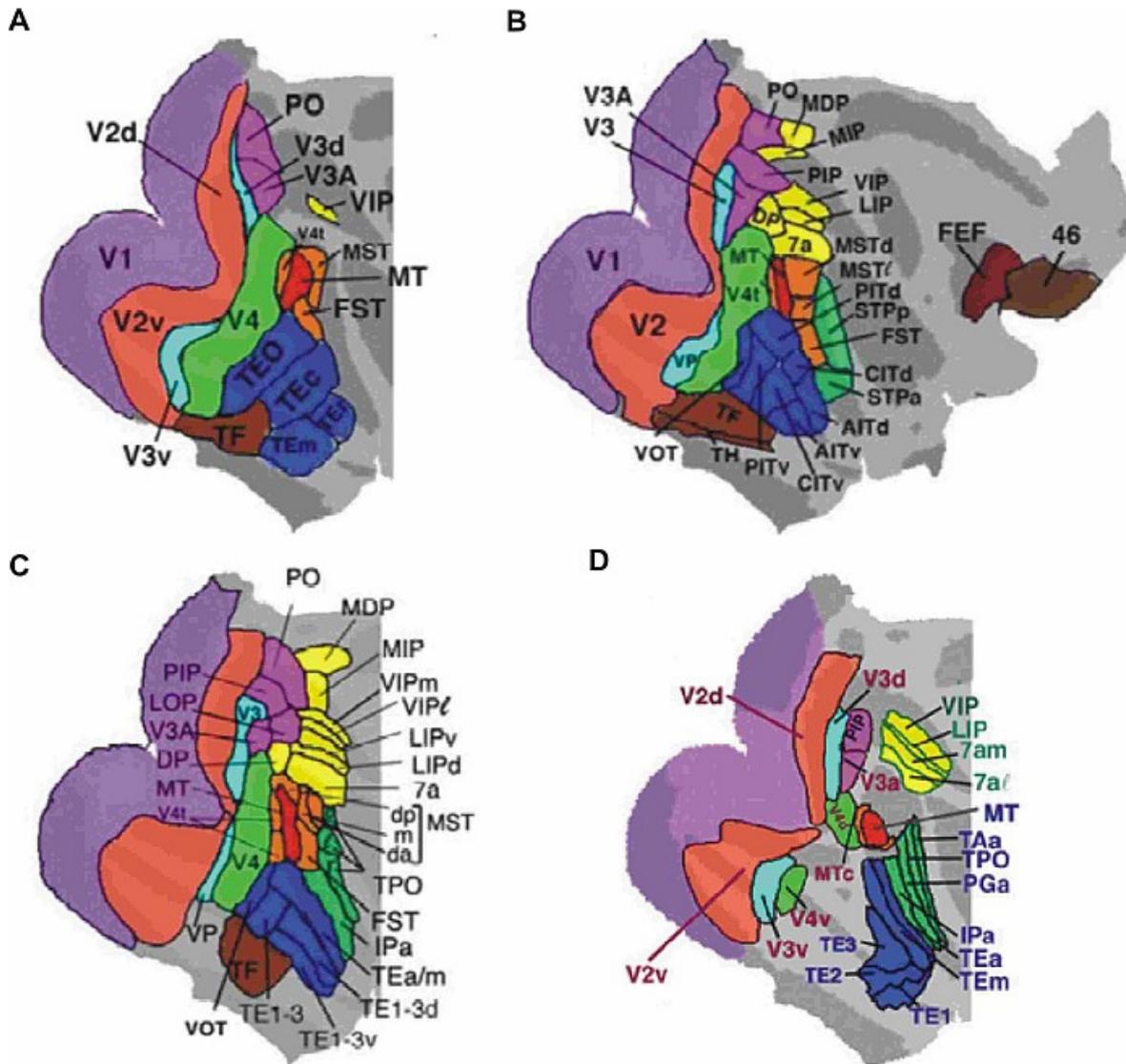


Abbildung 6: Schematisierte Darstellung des visuellen Kortex beim Makaken in vier unterschiedlichen Hirnkarten. Beachte die Unterschiede bezüglich der Größe der Areale V3 (hellblau) und V3a (helllila), sowie die unterschiedliche Nomenklatur für dasselbe Areal (V3/V3d und VP/V3v). Die Differenz macht sich auch in der Anzahl der einzelnen visuellen Areale, die im Vergleich zu früher deutlich zugenommen hat, bemerkbar. **A:** Ungerleider und Desimone, 1986; **B:** Felleman und van Essen, 1991; **C:** Lewis und Van Essen, 2000; **D:** Hirnkarte mit Eintragungen von 3 Arbeitsgruppen: von Lyon und Kaas, 2002 (mit bordeauxrot beschriftet); Bayliss et al., 1987 (mit blau beschriftet); Preuss und Goldman-Rakic, 1991 (mit grün beschriftet). Alle Hirnkarten modifiziert nach van Essen, 2004.

Funktionelle bildgebende Untersuchungen beim Menschen zeigen mehrere Areale im Bereich des extrastriären Kortex, deren Retinotopie derjenigen des Makaken ähnlich ist. Dazu gehören auch die dorsalen Areale V3 (V3d) und V3a (Sereno et al., 1995; DeYoe et al., 1996).

Das dorsale Areal V3 wurde beim Menschen im Bereich des oberen Teils des Okzipitallappens identifiziert, wobei dieses im Vergleich zum Areal V2 mehr lateral und höher positioniert ist (Clarke und Myklossy, 1990).

Nach der Beschreibung der Areale V3 und V4, entdeckte man zwischen diesen beiden Arealen ein neues Areal, das V3a benannt wurde („a“ für „accessory“/zusätzlich). V3a ist ein unabhängiges Areal, dessen Unterschied zum Areal V3 histologisch (Burkhalter et al., 1986; Felleman et al., 1997), aufgrund seiner Retinotopie (Zeki, 1978; Gattass et al., 1988) und durch funktionelle Untersuchungen bestätigt wurde (Felleman und van Essen, 1987; Gattass 1988).

In der Hierarchie der kortikalen visuellen Areale nimmt das Areal V3a eine Position zwischen den niedrigstehenden Arealen (V1, V2, V3) und den höherstehenden Arealen (z.B. inferotemporaler Kortex) ein. Das Areal V3a weist Verbindungen sowohl mit Arealen des parietalen als auch des temporalen Kortex auf (Felleman und Van Essen, 1991) und ist stets im Bereich des *Sulcus occipitalis transversus* zu finden (Tootell, 1997). In diesem Areal befindet sich die Repräsentation der gesamten kontralateralen Gesichtsfeldhälfte, wohingegen im Areal V3 nur der untere kontralaterale Quadrant repräsentiert wird (Tootell et al., 1997; Smith et al., 1998; Zeki, 2003).

Außerdem konnte sowohl im Areal V3 als auch im Areal V3a beim Menschen eine erhöhte Aktivität während der Registrierung von Kontrast und Bewegung des betrachteten Objektes beobachtet werden (Tootell et al., 1997). Dabei wurde eine höhere Kontrastempfindlichkeit bei V3d als bei V3a verzeichnet. In Bezug auf Bewegungen wurde die größere Aktivität hingegen bei V3a festgestellt (Vanduffel et al., 2001). Die funktionellen Eigenschaften der Areale V3 und V3a werden in dem folgenden Kapitel detaillierter geschildert.

1.4 Funktion der Areale V3 und V3a

Untersuchungen der kortikalen visuellen Felder wurden z. B. in Gehirnen von Affen durchgeführt. Dies ist verständlich vor dem Hintergrund, dass Affenhirne biologische Modelle für die Untersuchungen von menschlichen Gehirnen sind und man invasive Untersuchungen beim Menschen aus ethischen Gründen nicht vornehmen kann. Makaken gehören zu den am intensivsten studierten Tieren für höhere Gehirnfunktionen, wobei viele Studien im visuellen Kortex durchgeführt wurden. Mittlerweile wurden beim Affen über 25 bzw. 30 visuelle kortikale Areale kartiert (Felleman und Van Essen, 1991, DeYoe et al., 1996, van Essen, 2004). Die retinotopie Organisation des Areals V3 bei den nichtmenschlichen Primaten und

Menschen ist recht ähnlich (Serenio et al., 1995; DeYoe et al., 1996; Foster et al., 1985; Conway und Tsao, 2005). Trotzdem gibt es gewisse Unterschiede. Diese beziehen sich nicht nur auf die relative Größe und die Lokalisation der einzelnen Areale, sondern auch auf ihre topologischen Beziehungen (Van Essen, 2004). Beim Affen wurde im Bereich V3 bei Wahrnehmung von Bewegungen eine höhere Aktivität festgestellt als in V3a (Vanduffel, W. et al., 2001), wohingegen beim Menschen die Aktivierung in V3a höher war (Tootell, et al., 1997). Das Areal V3d war beim Affen bei Betrachtung der Form der Objekte stärker aktiviert als V3 beim Menschen (Denys, et al., 2004). Abgesehen von der höheren Aktivität der menschlichen V3a bei Betrachtung von Bewegung (Tootell, et al. 1997), verarbeitet es außerdem Informationen über die 2D-Form (Grill-Spector, und Malach, 2001) und ist bei der Extraktion der 3D-Struktur aus Bewegung miteinbezogen (Orban et al., 1999). Die Hinregionen, die durch die letzteren Stimuli aktiviert werden, wurden von Vanduffel et al. als für den Menschen typisch interpretiert. Dies könnte mit dem extensiven Gebrauch von Werkzeugen zusammenhängen (Vanduffel et al., 2002). Es mag auch den hohen Grad der Überlappung zwischen Form und Bewegungsempfindlichkeit beim Menschen erklären, da die Benutzung von Werkzeugen eine detaillierte 3D und 2D Forminformation benötigt (Denys, et al., 2004). Beim Affen wird das Areal V3a nicht bei der Verarbeitung von 2D Form-Information beteiligt. Für diese Information ist hauptsächlich das Areal V3d verantwortlich, aber auch das Areal V3v (Denys, et al., 2004).

Trotz der angegebenen Funktionsunterschiede kann man die anatomische und funktionelle Übereinstimmung zwischen den visuellen Rindengebieten beim Menschen und Makaken nicht übersehen, besonders auf der frühen Ebene der Sehhierarchie (außer V4d; Vanduffel, 2002; Fize, 2003).

Bei den in der Hierarchie höher positionierten Arealen werden die Unterschiede zwischen den Spezies zunehmend größer. Die funktionelle Gliederung für den inferotemporalen und intraparietalen Kortex scheint beim Menschen und Affen im Wesentlichen übereinzustimmen, jedoch gibt es Unterschiede im Bereich des Parietalkortex, die zeigen, dass die Übereinstimmung nicht für alle konstituierenden Areale dieser Region zutrifft (Orban et al., 2004).

1.5 Zytoarchitektonik des dorsalen extrastriären Kortex

Der dorsale extrastriäre Kortex ist ein Teil der Area praeoccipitalis (BA19), welches von Brodmann (1909) nur grob in ihrer Lage, jedoch nicht zytoarchitektonisch beschrieben wurde. Von Economo und Koskinas (1925) schilderten den Zellaufbau des visuellen Kortex des Hinterhauptlappens genauer und untergliederten ihn in drei Areale. Die Area (OA) legt sich von allen Seiten unmittelbar kaudal der Parietalformationen an der Konvexität, der Basis und der Medianfläche an diese an. Sie bezeichneten das Areal als zellreich, zellklein mit sporadisch größeren Zellen, wobei man eine deutliche Säulenbildung und eine ebenso deutliche horizontale Schichtung erkennen kann. Sie identifizierten eine schmale Lamina I und sehr zeldichte Lamina II mit kleinen Pyramidenzellen. Da die obersten Schichten der Lamina III kaum von den unteren Schichten der Lamina II zu unterscheiden sind, ist die Grenze zwischen den beiden Lamina schwer erkennbar. Die großen Pyramidenzellen treten nur vereinzelt auf. Betont wird, dass die Lamina IV durch ihre Zelldichte die auffälligste Schicht der Area OA ist. Sie zeigt eine senkrechte Streifung und enthält runde und ovale Körnerzellen. Die Lamina V bezeichneten sie als schmales Band mit vereinzelt großen Pyramidenzellen und kleinen Körnerzellen, die sogar kleiner sind als die in Lamina VI. Die Schicht VI ist recht zeldicht und wird in die zwei Unterschichten, VIa und VI b, unterteilt. Diese Schicht weist eine paketförmige Gruppierung der Zellen auf, besonders im Bereich der Windungswände. Außerdem findet man eine schachbrettartige Alternierung und S-förmige Sockel-Bildung mit den Zellen aus der Lamina V.

Von Economo und Koskinas (1925) stellten fest, dass die Area OA nicht überall gleich gebaut ist. In der Nähe des Parietallappens sowie am SPO (*Sulcus parietooccipitalis*) sind die größeren Pyramidenzellen zahlreicher als in den angrenzenden Teilen des Gebiets OA. Durch die Größe und Anzahl der Zellen, die dort zu finden sind, kann man „beinahe von einer IIIc sprechen“ (v. Economo und Koskinas, 1925). Diese Modifikation bezeichneten sie als OA_m oder OA₂.

In einer pigmentarchitektonischen Studie aus den 70er Jahren stellte Braak (Braak, 1977) den Zellaufbau des Okzipitallappens dar. Er beschrieb unter anderem den Zellaufbau der peristriären Zone. Diese besteht aus mehreren Arealen, wobei für unsere Untersuchung die Area peristriata cunealis medialis und Area peristriata cunealis lateralis aufgrund ihrer dorsalen Position im Okzipitallappen wichtig sind.

Die Area peristriata cunealis medialis befindet sich in der Fortsetzung des oberen Teils der Area peristriata simplex und bedeckt den Cuneus. In Richtung

Parietalkortex, der einen Teil des SPO bedeckt, wird die Rinde beträchtlich breiter und bildet den medialen Cuneus-Bereich. Nur ein kleiner Teil erreicht die sichtbare Oberfläche und bildet die dorsale Spitze des Cuneus. Kleine Zellen, die sich sowohl in der Schicht II als auch in der IIIa/b befinden, bilden ein auffallendes Zell-Band. Die Lamina IIIc ist im Vergleich zu der Area peristriata simplex eindeutig breiter. Lamina IV vermischt sich stufenweise mit der Lamina Va, die sich durch schwach pigmentierte Pyramidenzellen auszeichnet. Die Unterschicht Vb ist verhältnismäßig zellarm. Die Schicht VI ist intensiver pigmentiert als die ganglionäre Schicht (Braak, 1977).

Die Area peristriata cunealis lateralis ist zum großen Teil in den verschiedenen Sulci der Facies superolateralis des Okzipitallappens verborgen. Die Rinde der peristriären Zone wird in diesem Bereich beträchtlich breiter, bevor sie die parietalen Regionen erreicht.

Die Lamina II weist mittelkleine Zellen auf, deren Zahl mit der Annäherung zur Lamina IIIa abnimmt. Lamina IIIa/b erscheinen als ein helles Band aufgrund der geringen Zellanzahl. Lamina IIIc zeigt schwach pigmentierte Zellen auf, dennoch ist eine senkrechte Streifenbildung erkennbar. Lamina IV ist schwach angefärbt aufgrund der zahlreichen schwach pigmentierten Pyramidenzellen und schwer zu unterscheiden von der ebenso zelldichten Lamina Va. Die Lamina Vb hat eine niedrige Zelldichte, wobei mittelgroße Pyramidenzellen dieser Schicht in die obere Hälfte der Lamina VI reichen (Braak, 1977).

Hof und Morrison publizierten eine Arbeit über die zytoarchitektonischen Kriterien für die Grenzenbestimmung zwischen den Arealen V2/V3, V3/V4, V3/V3a und V3a/PO (Hof und Morrison, 1995). In ihrer Untersuchung wurden die Zellen der Hirnrinde des Makaken - durch eine SMI-32 Antikörperreaktion markiert. Dabei wurde festgestellt dass die Lamina II und IIIa der Area V3 stark gefärbte SMI-32 positive, mittelgroße Neurone enthält, eine Eigenschaft, die das Areal V2 nicht kennzeichnet. Das Areal V3 zeigt im Vergleich mit Areal V2 eine höhere Zelldichte in Lamina IIIb/c und eine niedrigere Zelldichte in der Lamina VI.

Die Schichten II/IIIa und V/VI zeigen in Area V4 eine höhere Zelldichte der SMI-32 Neuronen als in der Area V3. Im Gegensatz zu V4 enthält V3 große, stark immunoreaktive Pyramidenzellen in der Lamina Va. Im Areal V3a nimmt die Zahl der SMI-32 Neurone in den Laminae II/III ab und in den Laminae V/VI im Vergleich mit V3 zu. Das Areal V3a unterscheidet sich vom angrenzenden Bereich PO durch eine

Zunahme der SMI-32 Neurone in der Lamina IIIc, ihr Verschwinden in den Laminae II/IIIb und eine schwächere Färbung in Lamina VI bei PO (Hof und Morrison, 1995). In den letzten Jahren wurden in unserem Institut im Bereich des visuellen Kortex bereits mehrere zytoarchitektonische Areale identifiziert, die den funktionellen Arealen V1, V2, V3v/VP, V4v, V5 (MT) entsprechen könnten (Amunts et al., 2000; Rottschy et al., 2006a; Malikovic et al., 2006). Im Gegensatz zu den vielen Arealen, die mit Hilfe von funktionellen Studien im Bereich des visuellen Kortex identifiziert wurden, gibt es bisher jedoch nur eine wesentlich geringere Anzahl von Arealen die mittels zytoarchitektonischer Untersuchungen definiert wurden. Für die klassischen Hirnkarten wurde eine geringe und folglich nicht-repräsentative Anzahl an post-mortem Gehirnen untersucht. Außerdem wurden Grenzen der Areale mit Hilfe von Methoden erstellt, die durch die Subjektivität des Untersuchers beeinflusst waren. Aus diesem Grund wurde bei der Erhebung unserer Ergebnisse ein Untersucher-unabhängiges Verfahren (Schleicher et al., 1999) verwendet und eine Stichprobe von 10 post-mortem Gehirnen untersucht. Aktuell wurden mit dieser Methode bereits über 40 zytoarchitektonisch definierte kortikale Areale, 9 Faserbahnen, und 16 Kerne/Unterkerne kartiert (Amunts et al., 1999, 2000, 2005; Bürgel et al., 1999; Caspers et al., 2006; Choi et al., 2005; Eickhoff et al., 2006a; Geyer, 2004; Geyer et al., 1996, 1999, 2000; Grefkes et al., 2001; Malikovic et al. 2006; Morosan et al., 2001; Rademacher et al., 2001a, b, 2002; Rottschy et al. 2006; Zilles et al., 2002, 2003).

1.6 Fragestellung

Ziel der vorliegenden Arbeit war die zytoarchitektonische Kartierung des dorsalen extrastriären Kortex in histologischen, zellkörper-gefärbten Serienschnitten von 10 *post-mortem* Gehirnen und die Erstellung von dreidimensionalen Wahrscheinlichkeitskarten der Areale im Standard-Referenzraum. Durch die Untersuchung wurden die Lokalisation und die Ausdehnung der identifizierten Areale ermittelt. Anschließend wurde die geschlechtsspezifische, interindividuelle und interhemisphärische Variabilität analysiert.

Die zytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarten ermöglichen in Zukunft einen Vergleich von funktionell definierten Arealen des extrastriären Kortex mit den entsprechenden neuroanatomischen Strukturen. Auf dieser Grundlage kann der Zusammenhang zwischen Struktur und Funktion im Bereich des dorsalen extrastriären Kortex besser verstanden werden.

Um zu vermeiden, dass ungesicherte Namensverknüpfungen mit funktionell definierten Arealen entstehen, wurde eine neutrale Nomenklatur benutzt. Die zwei zytoarchitektonisch definierten Areale werden daher hOC3d bzw. hOC3a (h = human, OC = occipital Kortex, d= dorsal bzw. anterior) genannt.

2. Material und Methoden

2.1	<i>Post-mortem</i> Gehirne	16
2.2	Anfertigung der histologischen Schnittserien	18
2.3	„Region of Interest“-Analyse und Grey-Level-Index (GLI)	19
2.4	Untersucher-unabhängige Bestimmung der kortikalen Arealgrenzen	20
2.5	Bestimmung der Arealvolumina	23
2.6	Erstellung der zytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarten	24

2.1 *Post-mortem* Gehirne

Für die vorliegende Untersuchung standen zehn menschliche Gehirne aus dem Körperspenderprogramm des Zentrums für Anatomie und Hirnforschung der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf zur Verfügung (Abb. 7).

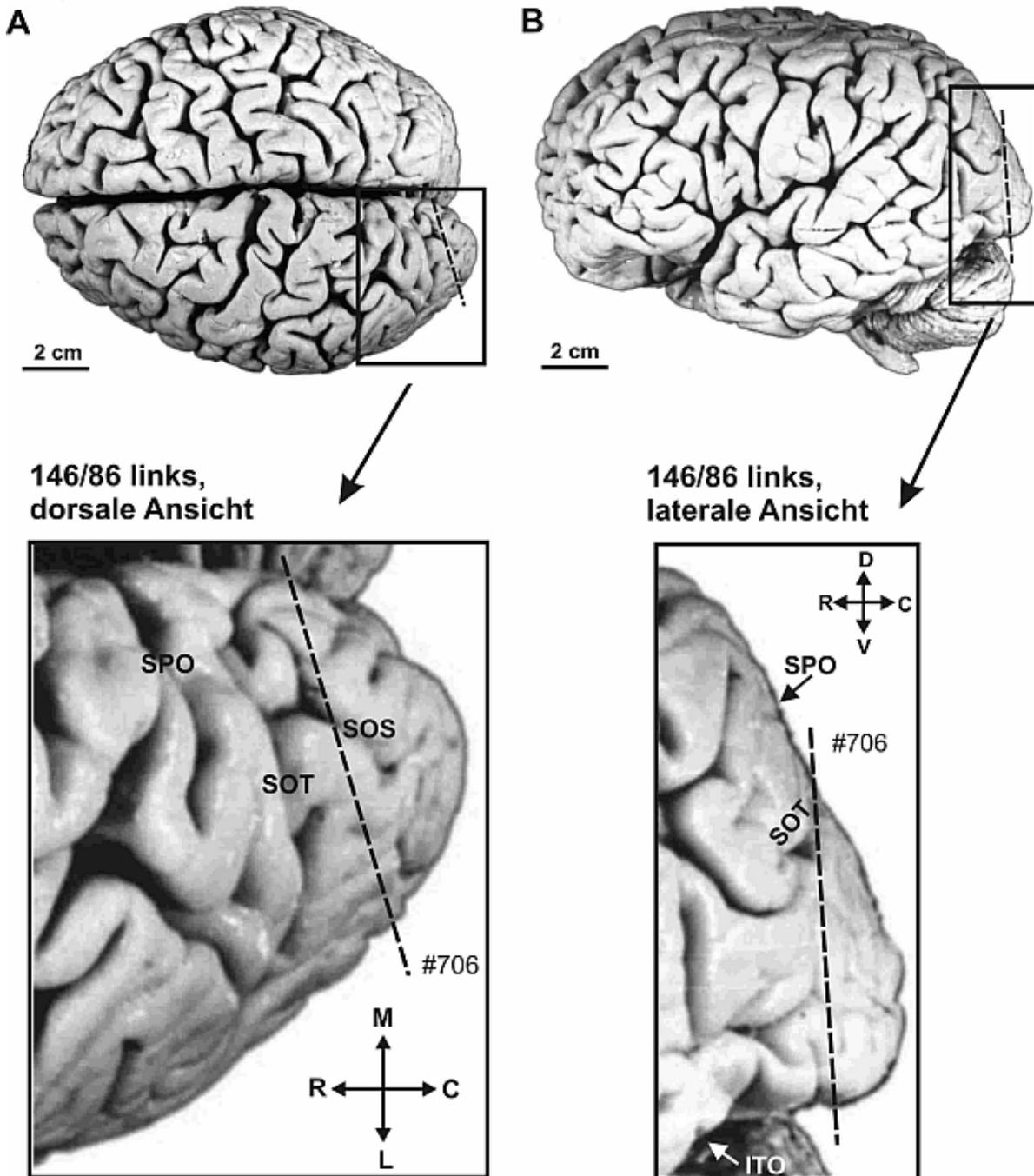


Abbildung 7: Post-mortem Gehirn Nr. 146/86. Die Lage von Schnitt 706 ist markiert (gestrichelte Linien in **A** und **B**). Histologischer Koronarschnitt folgt in Abbildung 8. **A:** dorsale Ansicht des Gehirns; **B:** Seitenansicht des Gehirns. Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

Bei keinem dieser Gehirne gab es Anzeichen neurologischer oder psychiatrischer Erkrankungen. Es wurde ebenso darauf geachtet, dass bei dem verwendeten Gehirnen der Okzipitallappen sowohl makro- als auch mikroanatomisch intakt war. Tabelle 1 zeigt einen Überblick über Alter, Geschlecht und Todesursache der Körperspender.

Protokollnr.	Geschlecht	Alter	Todesursache	PM-Zeit	Fixierung
382/81	w	59	Herzversagen	24	Formalin
207/84	m	75	toxische Glomerulonephritis	24	Formalin
146/86	m	37	Rechtsherzversagen	24	Formalin
544/91	w	79	Blasen-CA	24	Bodian
189/92	m	55	Rectum-CA	24	Formalin
281/93	m	68	KHK	16	Formalin
56/94	w	72	Nierenversagen	12	Formalin
68/95	w	79	Kardiorespiratorische Insuffizienz	16	Bodian
2/95	w	85	Mesenterial-Infarkt	14	Bodian
16/96	m	54	Myokard-Infarkt	8	Formalin

Tabelle 1: Übersicht über die verwendeten *post-mortem* Gehirne.
PM-Zeit = Postmortalzeit in Stunden.

Über einen Zeitraum von mehreren Monaten wurden die Gehirne in 4% Formaldehydlösung oder Bodian-Lösung (Mischung aus 90% Ethanol [80%], 5% Formaldehyd [37%], 5% Essigsäure) fixiert. Die Spendergehirne wurden während der Fixierung in einem Kunststoffbehälter an der Arteria basilaris aufgehängt, um Distorsionen zu minimieren.

Nach der Präparation wurden die Gehirne fotografiert. Anschließend wurde von den fixierten Gehirnen ein anatomisches, T1-gewichtetes Magnet-Resonanz-Tomogramm (MRT) erstellt. Es sollte dazu beitragen, die bei der histologischen Verarbeitung entstehenden Artefakte digital zu korrigieren. Die kernspintomografische Bildgebung erfolgte mit einem 1.5 Tesla Scanner (Siemens, Erlangen). Die verwendete T1-gewichtete 3-D FLASH Sequenz (FLASH = fast low angle shot) hatte folgende Parameter: Flip-Winkel: 40°, Repetitionszeit: 40 ms, Echozeit: 5 ms pro Bild, Anzahl der Schnitte in der Sagittalebene: 128, Schichtdicke: 1,17 mm Auflösung in Schicht: 1,0 x 1,0 mm (Amunts et al., 2000).

2.2 Anfertigung der histologischen Schnittserien

Die Gehirne wurden in einer aufsteigenden Alkoholreihe dehydriert und dann in Paraffin gebettet. Der Paraffinblock wurde von kaudal nach rostral mit einem Großschnitt-Mikrotom in 20 µm dicke Scheiben geschnitten. So wurden von jedem Gehirn, abhängig von der jeweiligen Größe, etwa 6000-8000 Schnitte erstellt. Während des Schneidens wurde mit Hilfe einer fest installierten Kamera (s.u.) die im rechten Winkel über dem Mikrotom ausgerichtet war, der Anschnitt des Paraffinblocks nach jedem 60. Schnitt (in koronarer Schnittrichtung) digitalisiert. Diesen Datensatz hat man neben dem durchgeführten MRT als weitere anatomische Referenz für die spätere 3D-Rekonstruktion der Gehirne benutzt. Jeder fünfzehnte Schnitt der Schnittserie wurde anschließend auf Gelatine-beschichtete Objektträger aufgezogen und nach Merker (1983) auf Zellkörper gefärbt. Diese Technik hat im Vergleich zur klassischen Nissl-Färbung den Vorteil, dass der Kontrast zwischen den Zellkörpern (schwarz) und dem Neuropil (weiß-braun) groß ist, was für die digitale Bildverarbeitung wichtig war.

2.3 „Region of Interest“-Analyse und Grey-Level-Index (GLI)

Zunächst wurde ein rechteckiges Analysefeld (Region of Interest ROI) der auszuwertenden Region bestimmt (Abb. 8A und B). Dieses umfasste den Sulcus occipitalis transversus und die den Sulcus umfassenden Gyri (Abb. 7A und B und Abb. 8A und B).

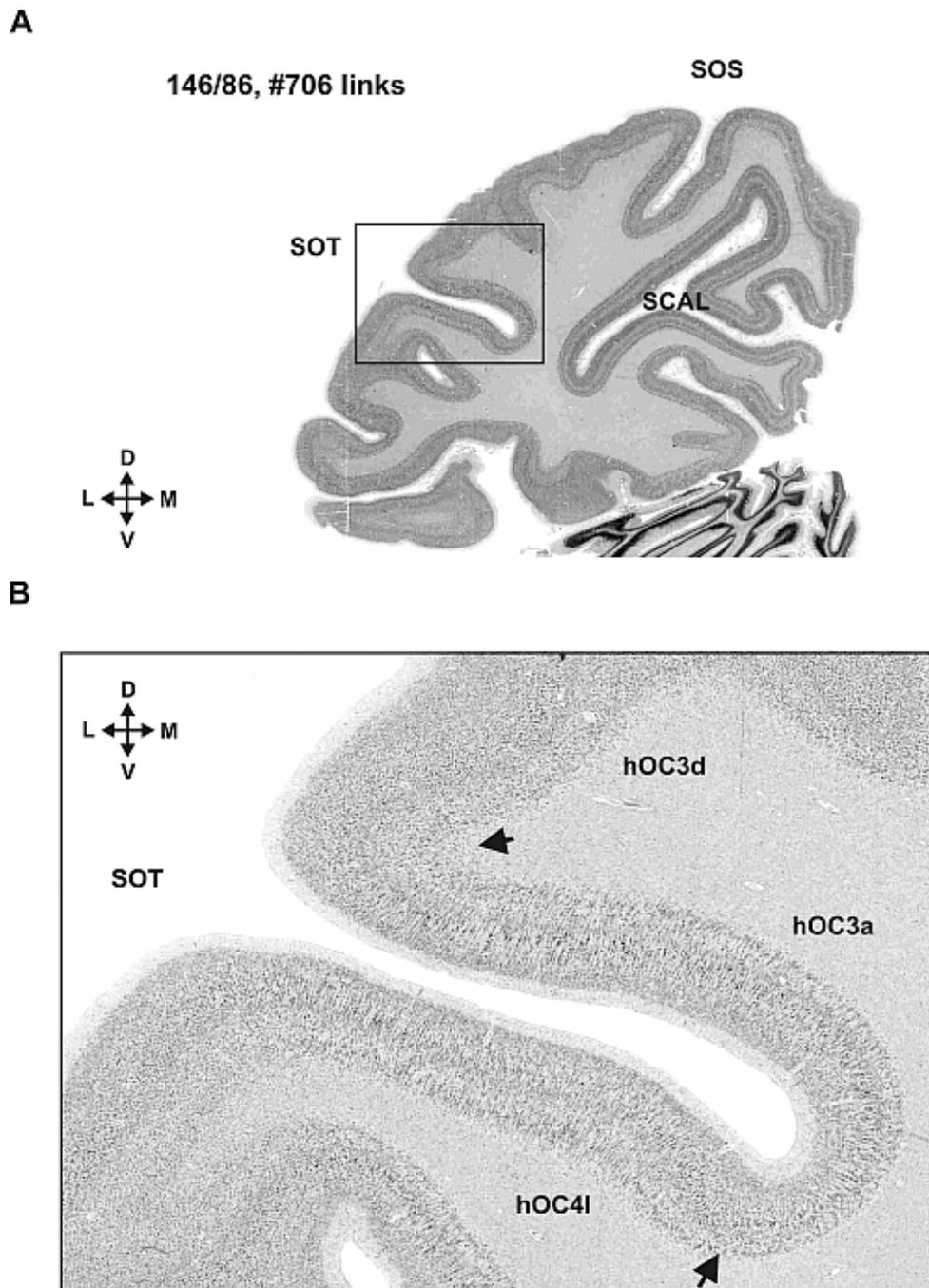


Abbildung 8: A: Histologischer Schnitt aus dem Gehirn 146/86 (Schnittnummer 706, links) mit ROI (schwarzer Rahmen).
B: ROI mit den mikroskopisch identifizierten Arealen hOC3d, hOC3a und hOC4I. Pfeile zeigen die Grenzen zwischen den Arealen. Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

Danach wurde mit Hilfe eines computergesteuerten Mikroskops (Universal Mikroskop, Objektiv Plan 6.3, Optovar 1.0 Fa. Zeiss/Oberkochen), das mit einer digitalen Kamera (XC-75, Sony/Japan), einem motorisierten Objektisch und einer Autofocus-Vorrichtung ausgestattet war, die ROI in Form von Einzelbildern in einer mäanderförmigen Sequenz eingescannt. Die Einzelbilder hatten eine Abmessung von 540 x 540 μm .

Als Digitalisierungssoftware stand das Programm KS 400[®], Version 3.0, der Firma Zeiss zur Verfügung. Zur objektiven Bestimmung der zytoarchitektonischen Arealgrenzen wurde eine automatische Quantifizierung des Grauwertindex (grey level index, GLI) durchgeführt (Schleicher und Zilles, 1990; Schleicher et al., 1999). Dabei korreliert der GLI-Wert innerhalb eines quadratischen Meßfelds von 20x20 μm mit der Zellpackungsdichte der Neuronen (Wree et al., 1982).

Mittels adaptiver Schwellenwertbestimmung konnte in jedem Meßfeld der Anteil der angefärbten Zellkörper am Gesamtvolumen berechnet und in einen GLI-Wert umgewandelt werden: Ein Meßfeld, in dem nur Neuropil lag, erhielt z.B. den Wert 0% (schwarz); ein Meßfeld, das komplett mit Zellkörper ausgefüllt war, den Wert 100% (weiß). Nachdem für jedes Meßfeld einer ROI der entsprechende GLI-Wert errechnet worden war, konnte aus den GLI-Werten die gesamte ROI als GLI-Bild rekonstruiert werden. Der Vorteil des GLI-Verfahrens liegt darin, dass Färbeinhomogenitäten innerhalb und zwischen verschiedenen Schnitten und Gehirnen ausgeglichen werden können.

2.4 Untersucher-unabhängige Bestimmung der kortikalen Arealgrenzen

Mit Software auf der Basis von Matlab (Version 7.0; MathWorks, USA) wurden in jedem GLI-Bild die Grenzen zwischen der Lamina I und II und der Rinden-Mark-Grenze interaktiv mit zwei durchgehenden Konturlinien markiert (Abb. 9A). Zwischen den beiden Konturlinien wurden anschließend automatisch Traversen in regelmäßigen Abständen (96 μm) möglichst senkrecht zu den Konturlinien gelegt (Schleicher et al. 1999). Entlang dieser Traversen wurde der Verlauf der Zellpackungsdichte von der Lamina II bis zur Rinden-Mark-Grenze bestimmt (GLI- oder Dichteprofil, Abb. 9B).

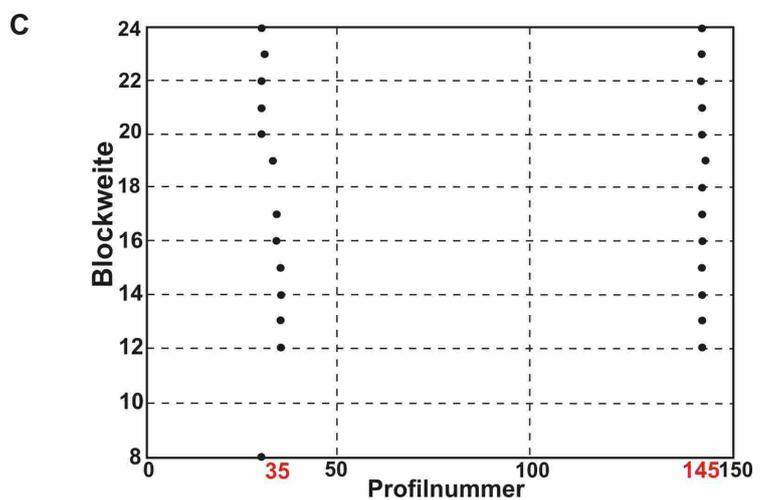
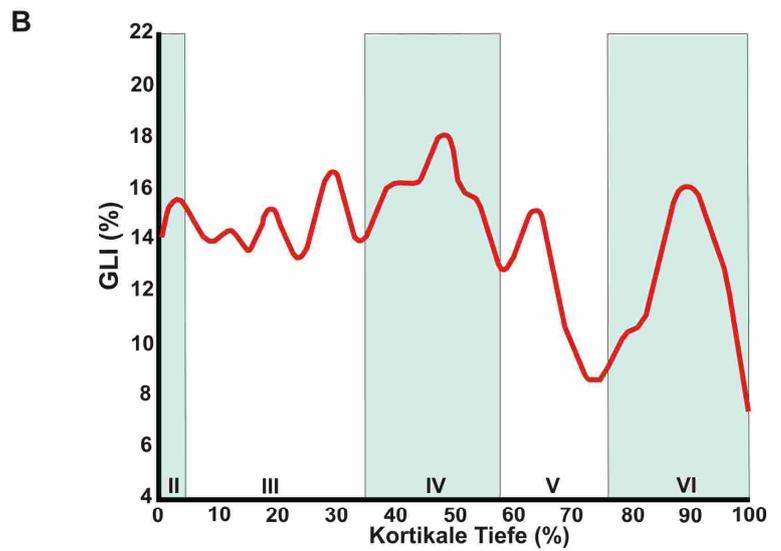
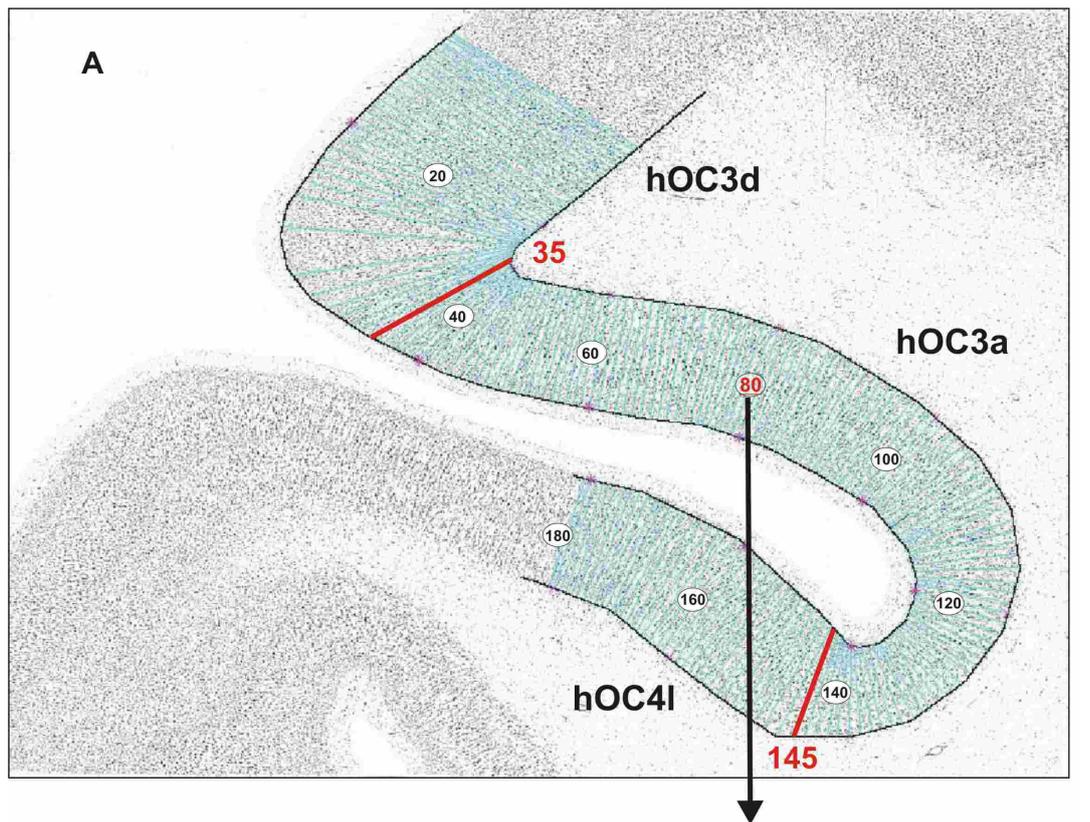


Abbildung 9:

- A:** Transkortikale Traversen wurden im Bereich des *Sulcus occipitalis transversus* senkrecht zur pialen Oberfläche extrahiert. Anschließend erfolgte die Ermittlung der zytoarchitektonischen Grenzen (hier in rot bei Profilnummer 35 und 145).
- B:** Mittleres Profil (aus den Profilen 79-81, Abb. 9A). Die römischen Zahlen kennzeichnen die einzelnen kortikalen Schichten.
- C:** Das Diagramm zeigt die Positionen der signifikanten Maxima (Abszisse: Profilnummer, hier in rot bei Profilnummer 35 und 145) geplottet gegen verschiedene Blockweiten (Ordinate).

Die Software zur Lokalisation der arealen Grenzen (Schleicher et al., 2005) standardisierte im ersten Schritt die aufgrund der variablen Kortexdicke unterschiedliche Profillängen durch lineare Interpolation auf 101 Punkte. Punkt 0: Grenze zwischen Lamina I und Lamina II, Punkt 100: Rinden-Mark Grenze. Danach wurden zehn Merkmale zur mathematischen Beschreibung der Form der GLI-Profile als Merkmalsvektor berechnet. Die ersten fünf Merkmale jedes Vektors umfassen die mittlere GLI-Amplitude, sowie die ersten vier statistischen Momente der als Verteilungskurve interpretierten GLI-Profile. Weitere fünf Merkmale wurden in analoger Weise aus der ersten Ableitung der Profile berechnet. Zur Lokalisation der Arealgrenzen wurden zwei benachbarte Blöcke aus jeweils b benachbarten Einzelprofilen ($8 \leq b \leq 24$) gebildet und die Mittelwertsvektoren X_1 und X_2 ermittelt. So fasste der Analysealgorithmus z.B. bei einer Blockweite von $b = 10$ die Profile Nr. 1 bis 10 zum Mittelwertsvektor X_1 , und die Profile Nr. 11 bis 20 zum Vektor X_2 . Zusätzlich wurde die Inverse der gemeinsamen Varianz-Kovarianzmatrix $C^{-1}_{1,2}$ berechnet. Die Mahalanobis-Distanz D^2 :

$$D_j^2 = (X_1 - X_2)' \cdot C^{-1}_{1,2} \cdot (X_1 - X_2)$$

beschreibt dann die Unähnlichkeit (Distanz) zwischen den Profilen in den beiden Profilblöcken. In einem Abtastverfahren wurden die beiden Profilblöcke in Inkrementen von einem Profil über das kortikale Band bewegt. Wenn von den zwei Profilblöcken der eine gänzlich im Areal A und der andere gänzlich im benachbarten Areal B lag, die Grenze also genau zwischen diesen beiden Blöcken auftrat, erreicht D^2 ein lokales Maximum. Maxima der Mahalanobis-Distanzfunktion (Abb. 9A und C) wurden an Stellen erwartet, an denen sich das laminäre Muster abrupt ändert. Solche Stellen treten an Arealgrenzen auf, aber auch in der Nähe von großen Blutgefäßen, oder von Schnittartefakten. Deshalb ist visuelle Identifizierung der Artefakte wichtig, um falsch positive Arealgrenzen auszuschließen zu können. Zur Berechnung der statistischen Signifikanz wurde der Hotelling T^2 -Test mit einer Bonferronikorrektur für multiple Vergleiche angewandt.

Aus den Profilen einer ROI berechnete der Algorithmus die Mahalanobis-Distanzen für verschiedene Blockweiten im Bereich von $b = 8$ bis $b = 24$ und stellte graphisch die Positionen signifikanter Maxima ($p < 0,05$) als Funktion von b graphisch dar (Abb. 9C). Es wurden nur Grenzen von Arealen gefunden, deren Anschnittsfläche im Schnitt größer als die verwendete Blockweite b ist. Schließlich wurden die Positionen

der identifizierten signifikanten Maxima mit dem zytoarchitektonischen Muster der histologischen Schnitte verglichen.

2.5 Bestimmung der Arealvolumina

Die Voluminaberechnung erfolgte nach Messungen der abgegrenzten Areale in digitalisierten Bildern der einzelnen histologischen Schnitte. Dafür wurde folgende Formel verwendet:

$$V = s \cdot T \cdot \Delta x \cdot F \cdot \sum N_i$$

Die Bilder hatten eine Auflösung von 1200dpi. Es wurde jeder 60-te (s) Schnitt ausgewertet, die Schnittdicke T betrug 0.020 mm. So waren die Breite und die Höhe der von einem Pixel erfaßten Fläche (Δx) 0.0212 mm, F ist der individuelle Schrumpfungsfaktor des Gehirns, und N_i ist die Zahl der Pixel des Areals im Schnitt i ($1 \leq i \leq n$, n = Anzahl der Schnitte mit dem untersuchten Areal in der Schnittserie). Zur Schätzung des Frischvolumens jedes Gehirns musste die individuelle Schrumpfung berücksichtigt werden (Amunts et al., 2005). Der Grad der Schrumpfung unterscheidet sich in Bezug auf Alter, Geschlecht, Krankengeschichte, Gehirngröße, Ursache des Todes, Autopsiebedingungen, histologische Techniken und anderer Faktoren (Blinkov und Glezer, 1968; Haug, 1980; Skullerud, 1985; Vierordt, 1893). Der individuelle Schrumpfungsfaktor des post-mortem-Gehirns wurde als Quotient aus dem Frischvolumen und dem Volumen nach der Anfertigung der histologischen Schnitte definiert. Die Bestimmung der Volumina der Gehirne aus den histologischen Schnittserien basierte auf Arealmessungen des Gehirngewebes in den digitalisierten histologischen Schnitten. Die Frischvolumina wurden aus dem Gewicht des Gehirns nach Autopsie und der mittleren spezifischen Dichte von 1,033 berechnet (Kretschmann und Wingert, 1971). Nachgewiesene Unterschiede wurden mit Hilfe der Varianzanalyse ANOVA mit Meßwertwiederholung [Haupteffekt Geschlecht (männlich/weiblich), Wiederholungsfaktoren Seite (links, rechts) und Areal (hOC3d, hOC3a)] und des gepaarten t-Tests (Seitenunterschiede innerhalb eines Areals) auf Signifikanz überprüft.

2.6 Erstellung der zytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarten

Die histologischen Volumina der Gehirne wurden 3D-rekonstruiert (Mohlberg et al., 2003; Amunts et al., 2004) mittels folgender drei Datensätze für jedes der zehn post-mortem Gehirne:

- MRT-Scan, ein 3D-Volumen mit nur geringen Deformationen und geringer räumlicher Auflösung.
- Bilder der Anschnitte der Paraffinblöcke.
- Digitalisierte Bilder der angefärbten histologischen Schnitte. Diese zeigten sehr detaillierte anatomische Informationen, waren jedoch stark deformiert und enthielten keinen räumlichen Bezug zwischen den Schnitten (alignment).

Die definierten Areale wurden interaktiv in die entsprechenden Schnitte der rekonstruierten Volumina der histologischen Schnittserien eingezeichnet und markiert. Die rekonstruierten Gehirne wurden mittels eines nicht-linearen, elastischen Registrierungsalgorithmus in das T1-gewichtete individuelle Referenzgehirn des „Montreal Neurological Institute“ (MNI) (Evans et al., 1992) räumlich normalisiert (Mohlberg et al., 2003; Amunts et al., 2004; Hömke 2006).

Der Ursprung des MNI-Referenzraum stimmt nicht mit der Lokalisation der vorderen Kommissur (Commissura anterior) überein, sondern ist 4 mm weiter kaudal (y-Achse) und 5 mm weiter dorsal (z-Achse) lokalisiert. Um die vordere Kommissur als anatomische Referenz des Koordinatensystems zu behalten, wurde der Ursprung der zytoarchitektonischen Karte um diesen Abstand korrigiert. Die Karten wurden folglich in dem „anatomischen MNI-Raum“ (Amunts et al., 2005), welcher sich nur durch die lineare Verschiebung des Ursprungs von dem original MNI-Raum unterscheidet, registriert.

Durch die folgende räumliche Normalisierung wurden die korrespondierenden Areale aus verschiedenen Gehirnen überlagert und eine Wahrscheinlichkeitskarte für jedes Areal generiert. Diese zeigt für jeden Voxel des Referenzgehirns, wie viel individuelle Gehirne mit dem entsprechenden Areal in dem entsprechenden Voxel (Volumenelement) des Referenzraums überlappen. Der Grad der Überlappung der einzelnen Repräsentationen der definierten Areale wurde in einer spektralen Farbsequenz kodiert (blau: Vorkommen eines Areals in diesem Voxel durch Beitrag nur eines Gehirns; rot: Vorkommen dieses Areals durch Beitrag aller zehn Gehirne).

3. Ergebnisse	
3.1 Die Zytoarchitektonik der Areale hOC3d und hOC3a	26
3.2 Die quantitative, zytoarchitektonische Abgrenzung der Areale hOC3d und hOC3a	29
3.3 Die zytoarchitektonischen Grenzen zwischen hOC3d und hOC3a und ihre Grenzen zu den benachbarten Arealen	37
3.3.1 Die Grenze zwischen den Arealen BA 18/V2 und hOC3d	37
3.3.2 Die Grenze zwischen den Arealen hOC3d und hOC3v	38
3.3.3 Die Grenze zwischen den Arealen hOC3d und hOC3a	38
3.3.4 Die Grenze zwischen den Arealen hOC3a und hOC4I	39
3.4 Räumliche Normalisierung und Wahrscheinlichkeitskarten der Areale hOC3d und hOC3a	42
3.5 Lokalisation der Areale hOC3d und hOC3a in Bezug auf benachbarte Sulci	47
3.6 Volumina von hOC3d und hOC3a: Interhemisphärische, interindividuelle und geschlechtsspezifische Unterschiede	51

Durch unsere Untersuchung konnten zwei zytoarchitektonische Areale (hOC3d und hOC3a) im Bereich des dorsalen extrastriären visuellen Kortex identifiziert werden (Abb. 16). Beide Gebiete befanden sich lateral des dorsalen Teils der BA18/V2. Die Grenze zwischen den Arealen hOC3d und hOC3a und ihre Grenzen zu den benachbarten Gebieten wurden in allen 10 Gehirnen qualitativ und quantitativ bestimmt. Es wurden mit Hilfe einer multivariaten Analyse statistisch signifikante Unterschiede zwischen GLI-Profilen der Arealen hOC3d und hOC3a und den angrenzenden Arealen ermittelt. Das laminäre Verteilungsmuster der Zellkörper, das durch die Merkmalsvektoren quantifiziert wird, zeigte eine signifikante Differenz ($p < 0.05$) zwischen den Arealen hOC3d und hOC3a und zu den angrenzenden Gebieten in allen untersuchten Gehirnen. Zusätzlich zu der Beschreibung des Zellaufbaus der Areale hOC3d und hOC3a werden im Folgenden die zytoarchitektonischen Unterschiede zwischen den Arealen vorgestellt.

3.1 Die Zytoarchitektur der Areale hOC3d und hOC3a

Die visuelle Inspektion der histologischen Präparate zeigte eine deutliche Differenz bezüglich der Zytoarchitektur zwischen den beiden untersuchten Arealen. Sowohl hOC3d als auch hOC3a präsentierten ein jeweils typisches laminäres Verteilungsmuster, das bei allen untersuchten Gehirnen identifiziert werden konnte.

Die Zytoarchitektur des Areals hOC3d ist gekennzeichnet durch folgende Kriterien:

- Eine deutliche Kolumnierung (säulenartige Anordnung der Zellen) im Vergleich zu den Arealen V2 und hOC3a.
- Eine Fusion zwischen Lamina II und IIIa, die von rostral nach kaudal kontinuierlich verfolgt werden kann.
- Kleine Pyramidenzellen in Lamina IIIa und IIIb, sowie größere Zellen in Lamina IIIc.
- Tendenziell werden die Pyramidenzellen von kaudal nach rostral kleiner.
- Lamina II und IV sind wenig zell dicht.
- Die breite und zellarme Lamina V weist einzelne mittelgroße Pyramidenzellen auf.
- Die Zelldichte in der breiteren Lamina VI ist niedriger als beim Areal V2, wodurch der Übergang zur weißen Substanz weniger kontrastreich ist. Dies gilt auch im Vergleich zum Areal hOC3a.
- Keine ausgeprägten zellulären Aggregationen in Laminae V und VI.

Demgegenüber wird der Zellaufbau des Areals hOC3a charakterisiert durch folgende Merkmale:

- Im Areal hOC3a ist eine Kolumnierung im Vergleich mit Areal hOC3d weniger ausgeprägt.
- Verschmelzung von Lamina II und IIIa (bzw. IIIa und IIIb) ist im gesamten Areal gut sichtbar; ist im Vergleich zu hOC3d stärker ausgeprägt.
- Höhere Zelldichte in den Laminae II und IV als im Areal hOC3d. Die IV. Schicht ist im Vergleich zu hOC3d niedriger positioniert.
- Schmale und zellarme Lamina V mit einzelnen mittelgroßen Pyramidenzellen in Va, die etwas auffälliger sind als in hOC3d.
- Schmalere Lamina VI als im Areal hOC3d, wobei der Übergang zur weißen Substanz deutlich schärfer ist.
- Keine zellulären Aggregationen in Lamina V und VI.

Die Abbildungen 10 (A und B) bzw. 11 zeigen die charakteristische Zytoarchitektur der identifizierten Areale hOC3d bzw. hOC3a.

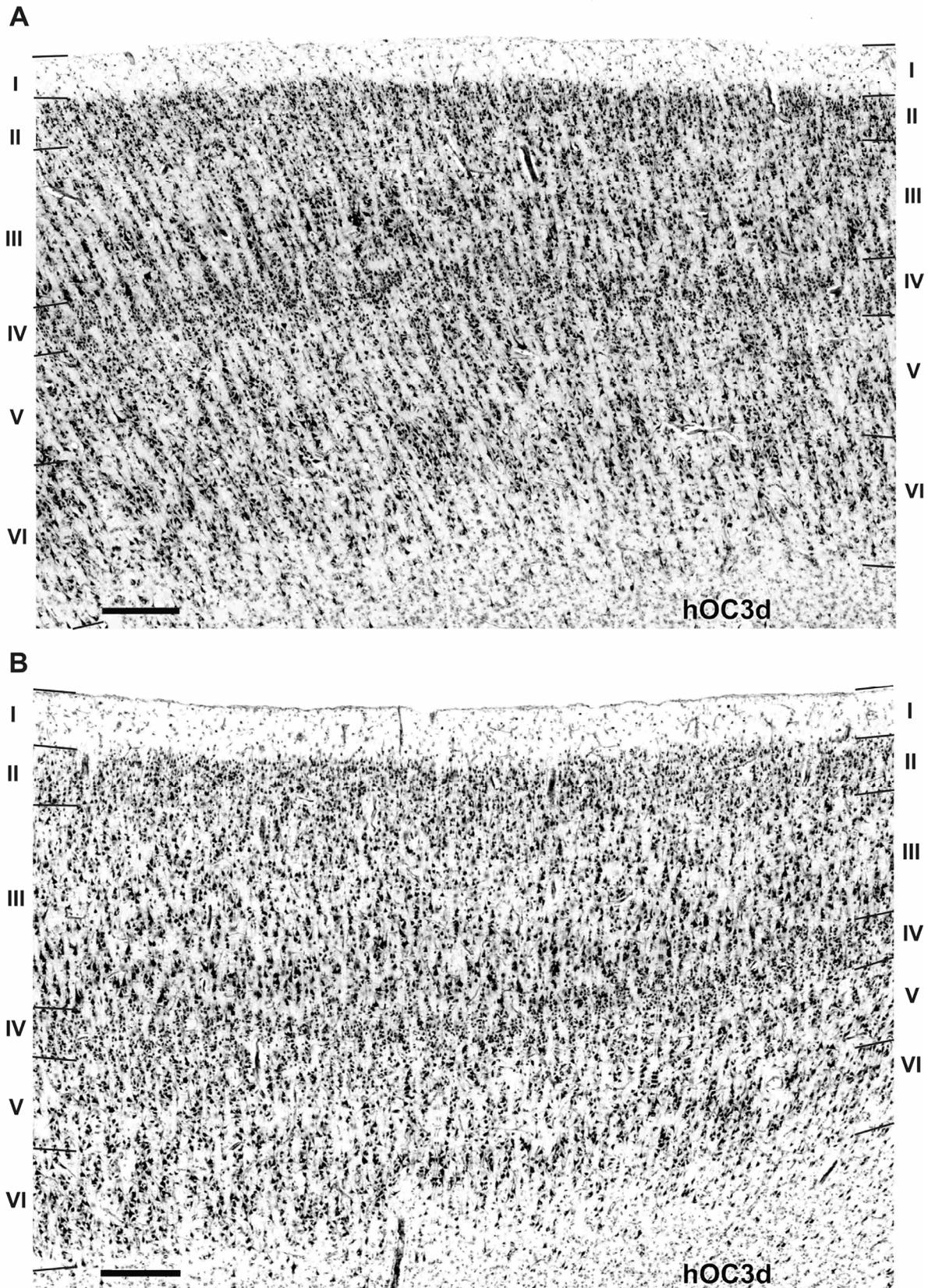


Abbildung 10: Dargestellt ist der Zellaufbau des Areals hOC3d in zwei histologischen Schnitten aus zwei post-mortem Gehirnen. Das Areal hOC3d ist gekennzeichnet durch eine Fusion zwischen Lamina II und IIIa sowie eine deutliche Lamina IIIc. Weiterhin findet sich eine eindeutige Kolumnierung sowie eine breite und zellarme Lamina VI wodurch die Rinden-Mark Grenze unscharf ist. Balken=250µm.

A: Gehirn 16/96, Schnitt 766, links; **B:** Gehirn 56/94, Schnitt 706, links.

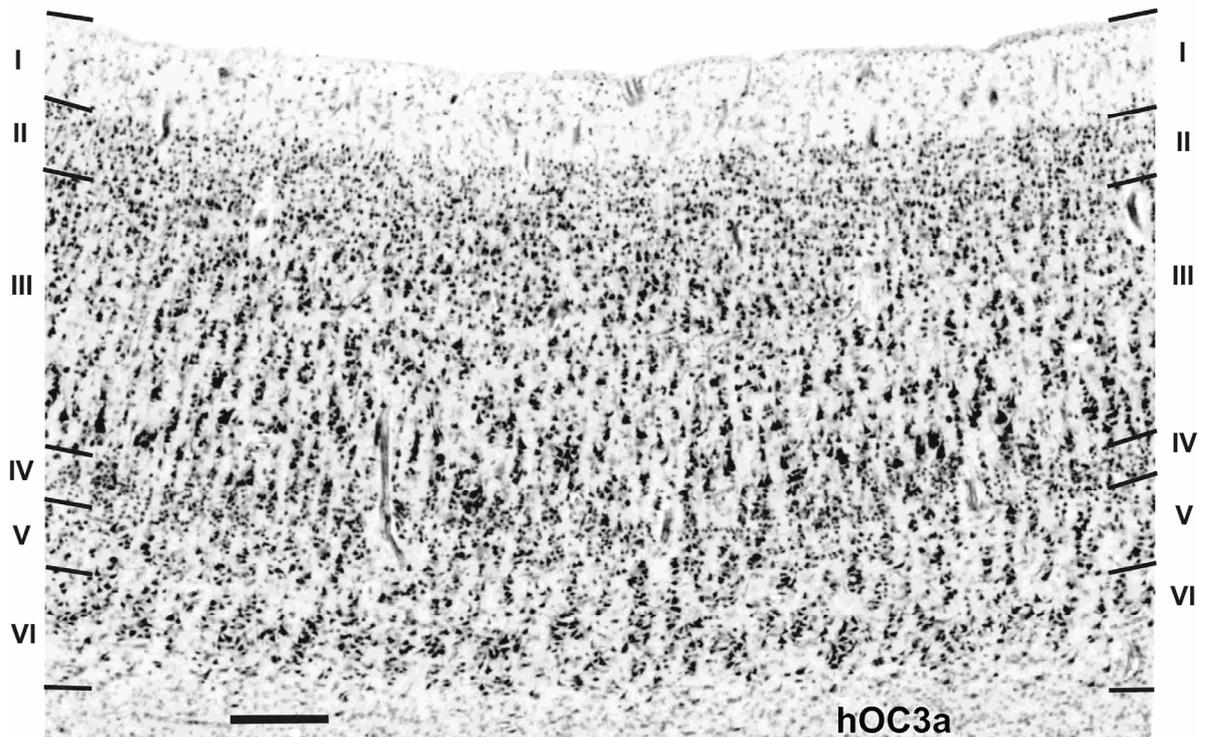


Abbildung 11: Zytoarchitektur des Areals hOC3a. Das Areal hOC3a hat große Pyramidenzellen, eine deutliche Lamina IIIc und Lamina Va. Weiterhin ist dieses Areal durch eine schmale Lamina V, sowie eine zeldichtere und schmale Lamina VI gekennzeichnet, wodurch sich die Rinden-Mark Grenze schärfer darstellt als im Areal hOC3d; Balken=250 μ m.

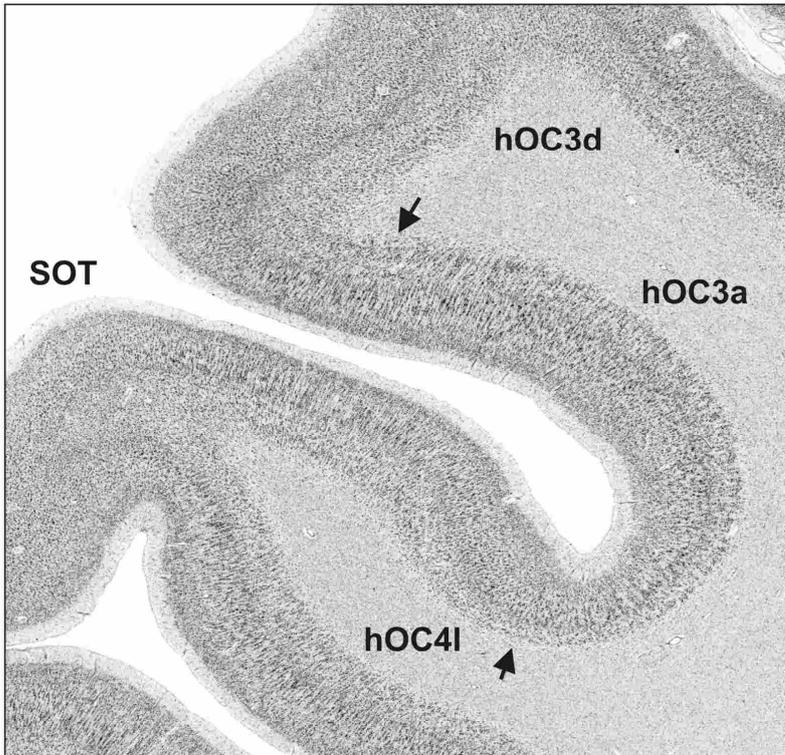
3.2 Die quantitative, zytoarchitektonische Kartierung der Areale hOC3d und hOC3a

Dieser Teil der zytoarchitektonischen Untersuchung wurde an allen 20 untersuchten Hemisphären durchgeführt. Um die Maxima der Mahalanobis-Distanzfunktion als zytoarchitektonischen Grenzen zu akzeptieren, mussten diese in drei angrenzenden histologischen Schnitten an vergleichbaren Stellen aufgefunden und Artefakte ausgeschlossen werden (s.u.).

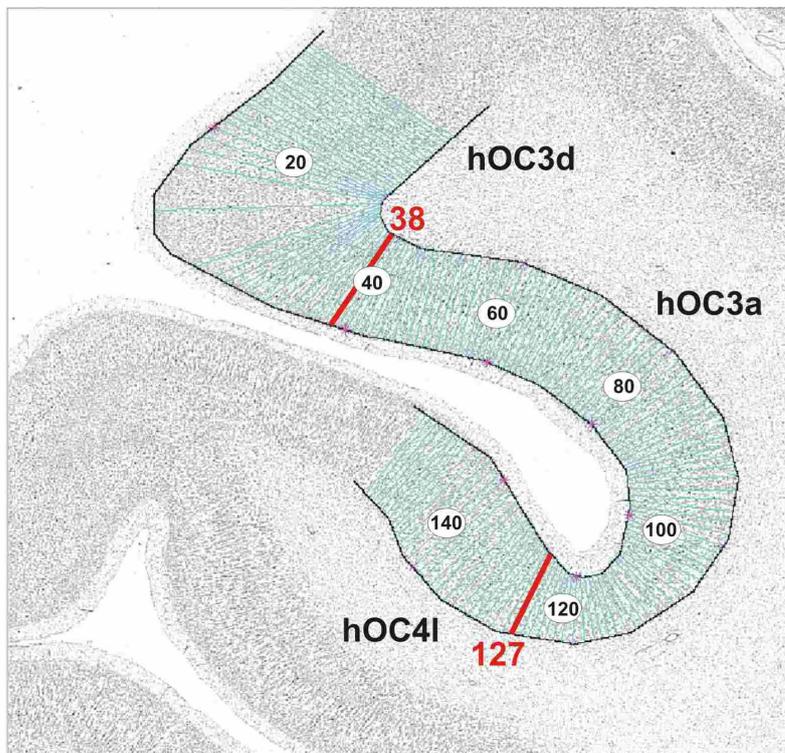
In den Abbildungen 12, 13 und 14 werden drei benachbarte, koronare histologische Schnitte des Gehirns 146/86 dargestellt, in dem die Arealgrenze zwischen den Arealen hOC3d und hOC3a, sowie hOC3a und zu dem benachbarten Areal hOC4I (Malikovic, persönliche Mitteilung) mit Hilfe des untersucherunabhängigen Verfahrens (Schleicher et al., 1999) ermittelt wurde. Die ROI (Abb. 12A, 13A und 14A) umfasst den *Sulcus occipitalis transversus* und die umgebenden Gyri.

146/86,
#646 links

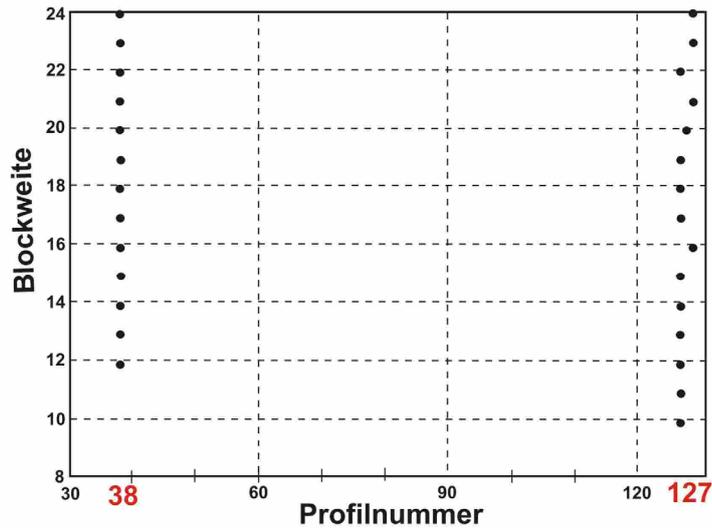
A



B



C



D

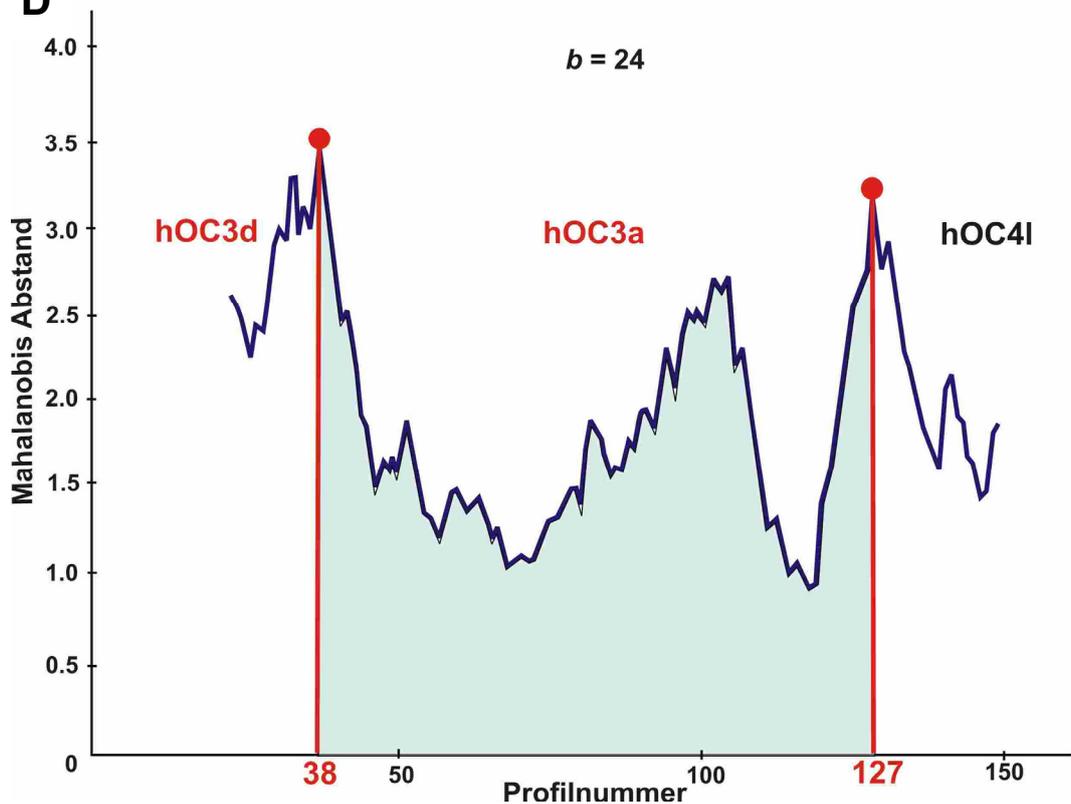
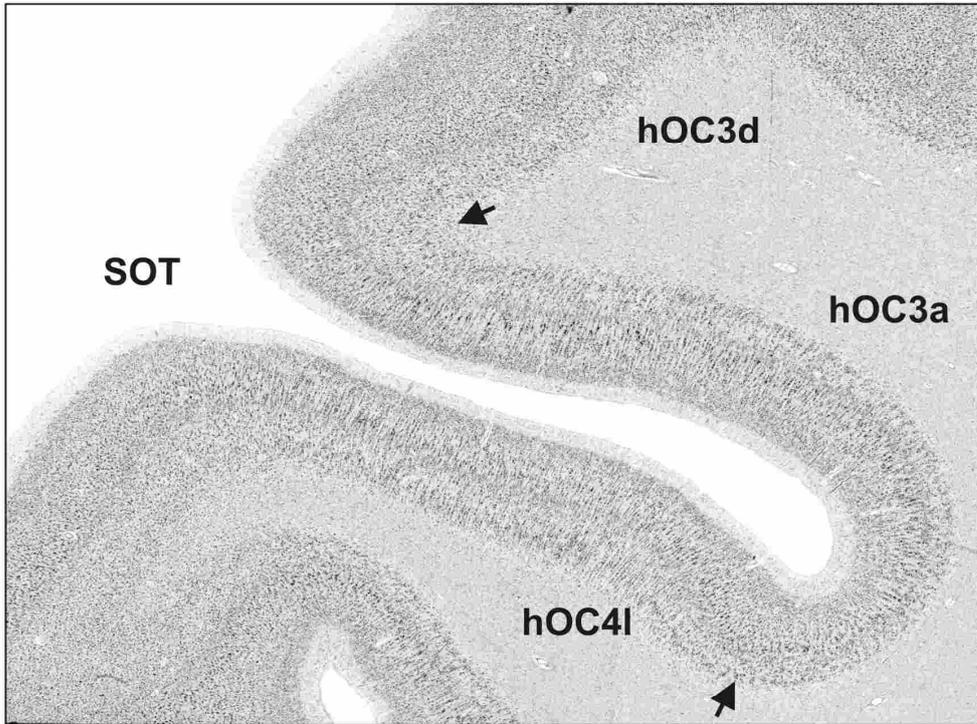


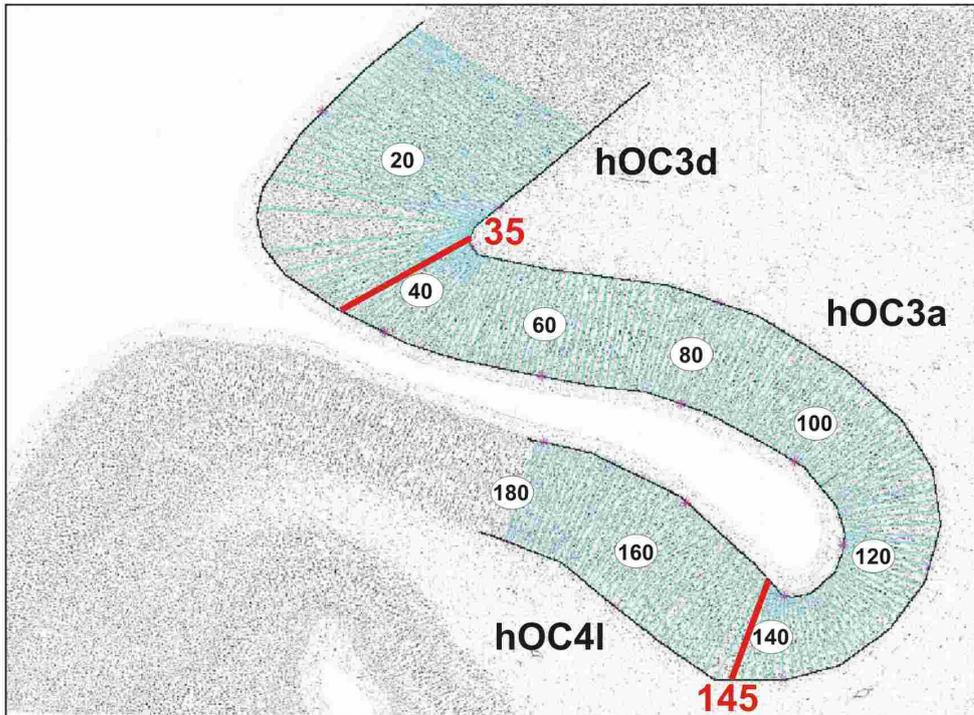
Abbildung 12: Die untersucher-unabhängige Lokalisation von Arealgrenzen am Beispiel von hOC3d/hOC3a und hOC3a/hOC4l im *Gehirn 146/86* (*Schnitt 646, links*).
A: Zytoarchitektur mit den mikroskopisch identifizierten Grenzen (Pfeile) zwischen den Arealen hOC3d/hOC3a und hOC3a/hOC4l.
B: Entsprechendes, invertiertes GLI-Bild mit Überlagerung der äquidistanten Traversen. Jede zwanzigste Traverse ist nummeriert; die Positionen 38 und 127 sind rot markiert.
C: Positionen der signifikanten Maxima (Abszisse), konzentriert um die Positionen 38 und 127, aufgetragen gegen verschiedene Blockweiten (Ordinate).
D: Mahalanobisabstandsfunktion. Die Positionen der signifikanten Maxima (Abszisse) aufgetragen für die Blockweite 24. Ordinate: Mahalanobisabstand. Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

146/86,
#706 links

A



B



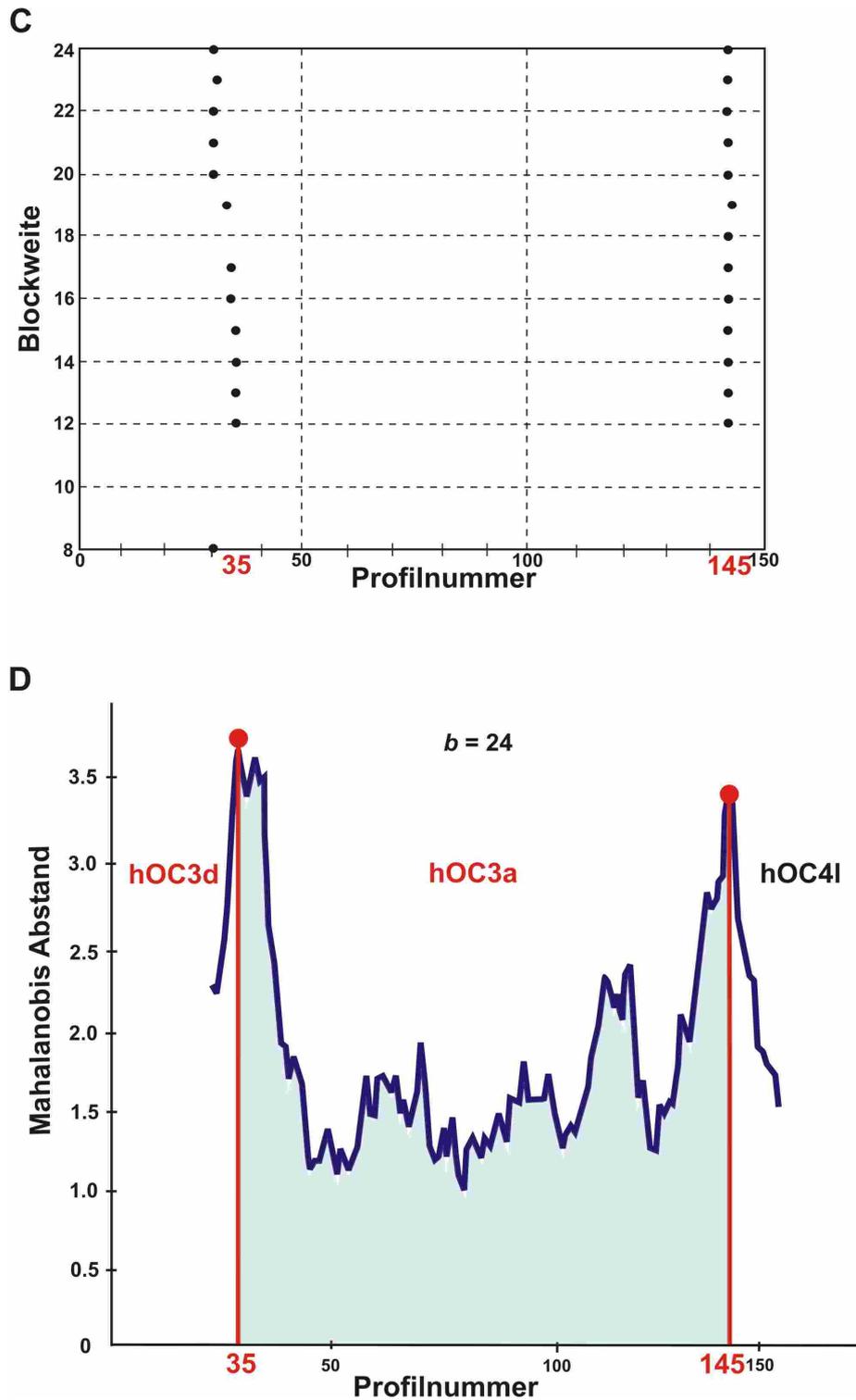
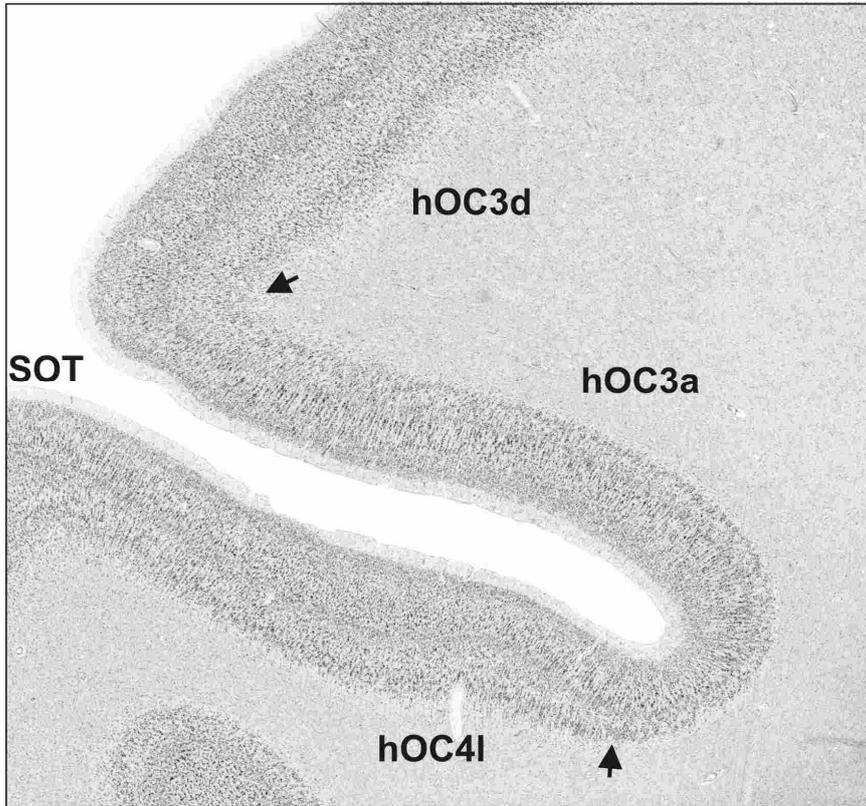


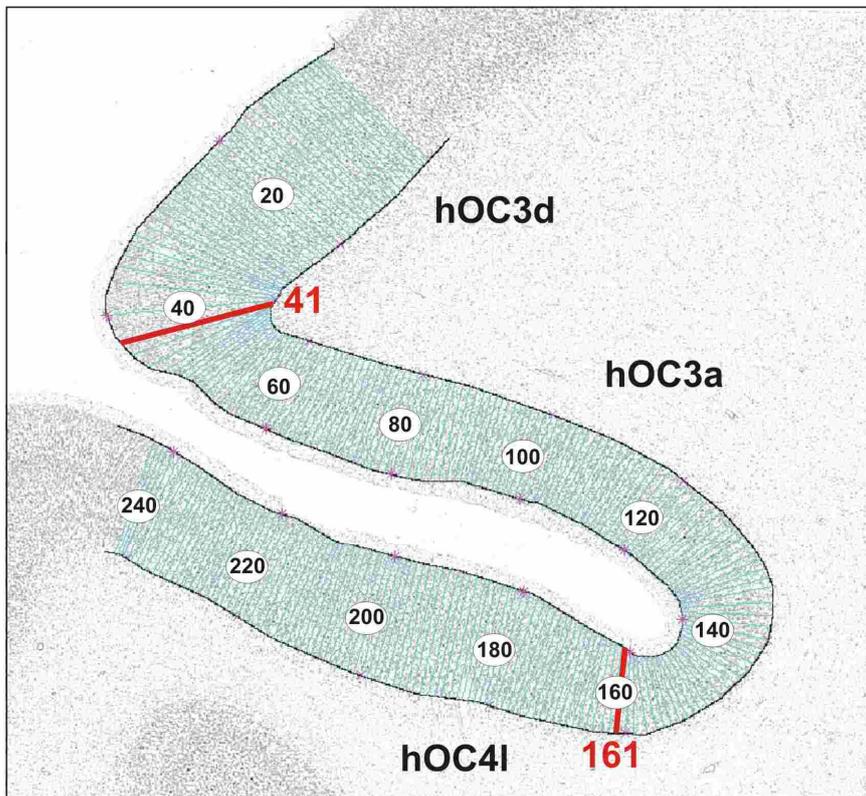
Abbildung 13: Die untersucher-unabhängige Lokalisation von Arealgrenzen am Beispiel von hOC3d/hOC3a und hOC3a/hOC4I im Gehirn 146/86 (Schnitt 706, links).
A: Zytoarchitektur mit den mikroskopisch identifizierten Grenzen (Pfeile) zwischen den Arealen hOC3d/hOC3a und hOC3a/hOC4I.
B: Entsprechendes, invertiertes GLI-Bild mit Überlagerung der äquidistanten Traversen. Jede zwanzigste Traverse ist nummeriert; die Positionen 35 und 145 sind rot markiert.
C: Positionen der signifikanten Maxima (Abszisse) konzentriert um die Positionen 35 und 145, aufgetragen gegen verschiedene Blockweiten (Ordinate).
D: Mahalanobisabstandsfunktion. Die Positionen der signifikanten Maxima (Abszisse) aufgetragen für die Blockweite 24. Ordinate: Mahalanobisabstand. Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

146/86,
#766 links

A



B



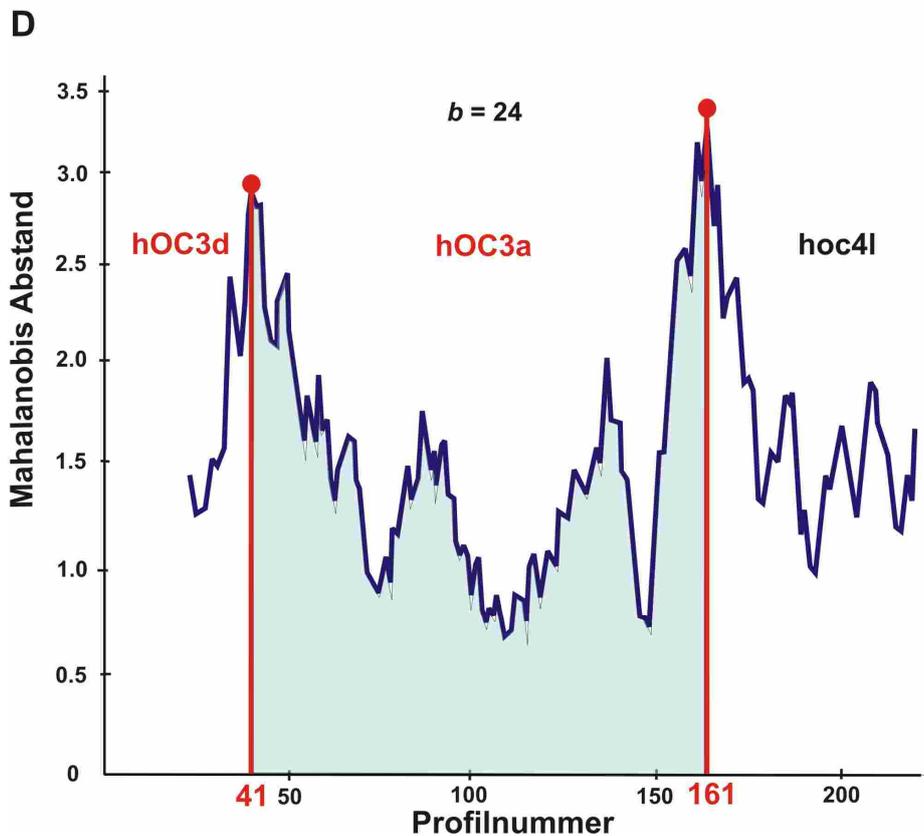
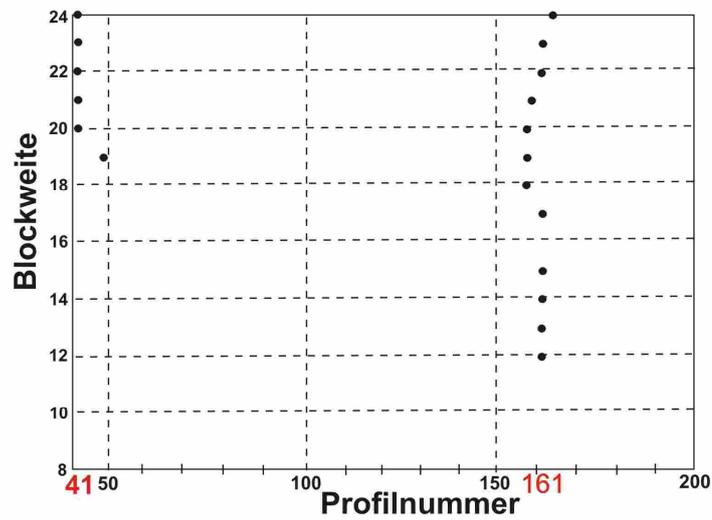


Abbildung 14: Die untersucher-unabhängige Lokalisation von Arealgrenzen am Beispiel von hOC3d/hOC3a und hOC3a/hOC4l im Gehirn 146/86 (Schnitt 766, links).

A: Zytoarchitektonik mit den mikroskopisch identifizierten Grenzen (Pfeile) zwischen den Arealen hOC3d/hOC3a und hOC3a/hOC4l.

B: Entsprechendes, invertiertes GLI-Bild mit Überlagerung der äquidistanten Traversen. Jede zwanzigste Traverse ist nummeriert; die Positionen 41 und 161 sind rot markiert.

C: Positionen der signifikanten Maxima (Abszisse) konzentriert um die Positionen 41 und 161, aufgetragen gegen verschiedene Blockweiten (Ordinate).

D: Mahalanobisabstandsfunktion. Die Positionen der signifikanten Maxima (Abszisse) aufgetragen für die Blockweite 24. Ordinate: Mahalanobisabstand. Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

Äquidistante Dichteprofile wurden von der Grenze zwischen Lamina I und II bis auf die Höhe des Fundus des Sulcus occipitalis transversus extrahiert (Abb. 12B, 13B und 14B). Für die Blockweiten $b = 8$ bis $b = 24$ Profile wurden Mahalanobis-Distanzen bestimmt. Ein signifikantes Maximum wurde bei Profil Nr. 35 in Schnitt Nr. 706 (Abb. 13C) erreicht ($p < 0,001$). Diese Position entspricht der Grenze zwischen den Arealen hOC3d und hOC3a, die aufgrund des deutlich unterschiedlichen, zellulären Musters auch durch visuelle Inspektion dieses Schnittes identifiziert wurde (s.u.). Die signifikante Grenze befand sich, wie bei den 2 angrenzenden Schnitten (Abstand zwischen den Schnitten: ca. 1,2 mm), im Bereich des lateralen Drittels der Oberwand des Sulcus occipitalis transversus.

Weitere Maxima (an der Grenze der Areale hOC3d und hOC3a) wurde bei Profil Nr. 38 in Schnitt 646 (Abb. 12C) und bei Profil Nr. 41 in Schnitt Nr. 766 (Abb. 14C) festgestellt.

Die Grenze zwischen den Arealen hOC3a und hOC4I wurde auf die gleiche Weise bestimmt. Dabei wurde ein signifikantes Maximum bei Profil 145 in Schnitt 706 (Abb. 13C) erreicht, was den Maxima bei Profil Nr. 127 in Schnitt 646 (Abb. 12C) und bei Profil Nr. 161 in Schnitt 766 (Abb. 14C) entsprach. Diese Stelle befindet sich im medialen Drittel der Unterwand des *Sulcus occipitalis transversus*.

Die über alle drei Schnitte vergleichbaren Maxima sowie die visuelle Beurteilung der architektonische Differenz weisen eine Übereinstimmung in der Lokalisation der Grenze zwischen den Arealen hOC3d und hOC3a, sowie hOC3a und hOC4I in jeden der untersuchten Schnitte auf.

Mit dem oben beschriebenen Verfahren wurden für beide Areale ca. 200 ROI-s ausgewertet, so dass jede Grenze (sowohl von hOC3d als auch von hOC3a) in jeder der 20 Hemisphären über mindestens 3 benachbarten Schnitten nachgewiesen werden konnte.

3.3 Die zytoarchitektonischen Grenzen zwischen hOC3d und hOC3a und ihre Grenzen zu den benachbarten Arealen

Während der zytoarchitektonischen Untersuchung wurden, aufgrund der eindeutig unterschiedlichen zellulären Muster, Grenzen sowohl zwischen hOC3d und hOC3a, als auch zwischen diesen beiden Arealen und den benachbarten Gebieten identifiziert. Die deutlichsten zytoarchitektonischen Differenzen werden sowohl in Abbildungen als auch im folgenden Text dargestellt.

3.3.1 Die Grenze zwischen den Arealen BA 18/V2 und hOC3d

Das Areal hOC3d grenzte ohne Unterbrechung in allen untersuchten Schnitten am Areal BA 18/V2 an. Während in den am weitesten okzipital gelegenen Schnitten die Grenze zwischen hOC3d und 18/V2 auf der lateralen Oberfläche zu finden ist, liegt diese bei den weiter frontal gelegenen Schnitten auf dem medialen Cuneus und in den dort liegenden Sulci (meistens SPO). Einige zytoarchitektonische Unterschiede zwischen dem Areal 18/V2 und den angrenzenden Arealen wurden bereits beschrieben (Amunts et al, 2000). In der vorliegenden Untersuchung konnte gezeigt werden, dass die Schichten II und IIIa des Areals hOC3d eine niedrigere Zelldichte im Vergleich zu Areal 18/V2 aufweisen. In den Schichten IIIb und IIIc des Areals hOC3d nimmt die Größe der Pyramidenzellen im Vergleich zum Areal 18/V2 ab. Die Schicht IV ist beim Areal hOC3d höher positioniert. Die Schicht Va des Areals hOC3d enthält größere Pyramidenzellen als die gleiche Schicht des Areals 18/V2. Außerdem wurden im Bereich der Schicht V und VI keine zellulären Aggregationen festgestellt, die für das Areal 18/V2 charakteristisch sind. Im Areal hOC3d ist eine deutliche Kolumnierung zu finden, die in dieser Form nicht in 18/V2 vorliegt.

3.3.2 Die Grenze zwischen den Arealen hOC3d und hOC3v

In den am weitesten okzipital gelegenen Schnitten grenzt hOC3d an ein Areal, welches wiederum mit seinem ventralen Teil an das Areal BA18 grenzt. Dieser Bereich gehört zu einem Areal, das von Zeki als V3 (oder V3v) bzw. von Rottschy als hOC3v bezeichnet wurde (Zeki, 1969; Rottschy et al., 2006a). Manche Wissenschaftler bezeichneten dieses Gebiet als Areal VP (Burkhalter et al., 1986; Newsome et al., 1986). Die Grenze zwischen den Arealen hOC3d und hOC3v (Abbildung 15A) wurde nur in den am weitesten kaudal gelegenen Koronarschnitten der post-mortem Gehirne identifiziert und befindet sich ausschließlich auf der lateralen Hirnoberfläche.

In der Schicht II des Areals hOC3d ist die Zelldichte im Vergleich zu hOC3v niedriger. Die Größe der Pyramidenzellen nimmt von IIIa bis IIIc zu, dies gilt sowohl für hOC3d als auch für hOC3v. Vergleicht man die Pyramidenzellen der Schicht IIIc im Areal hOC3d mit denen des Areals hOC3v, wird eine geringere Anzahl von größeren Pyramidenzellen im zuerst genannten Areal gefunden. Die Schicht IV ist im Areal hOC3d dünner, wodurch ihr Übergang zur Lamina V in hOC3d viel auffälliger ist. Aufgrund der niedrigeren Zelldichte und den kleineren Zellen in der Lamina V des Areals hOC3v im Vergleich zur Schicht VI kann man diese deutlich voneinander abgrenzen. Im Areal hOC3d lässt sich eine derartige Abgrenzung aufgrund geringerer Unterschiede in den Schichten V und VI viel schwieriger vornehmen.

Eine säulenartige Anordnung wurde in beiden Arealen festgestellt, wobei diese jedoch im Areal hOC3d deutlicher war. Diese Anordnung kann man nicht immer klar im Grenzgebiet dieser zwei Areale erkennen, jedoch ist sie in den rostralen Partien gut identifizierbar.

3.3.3 Die Grenze zwischen den Arealen hOC3d und hOC3a

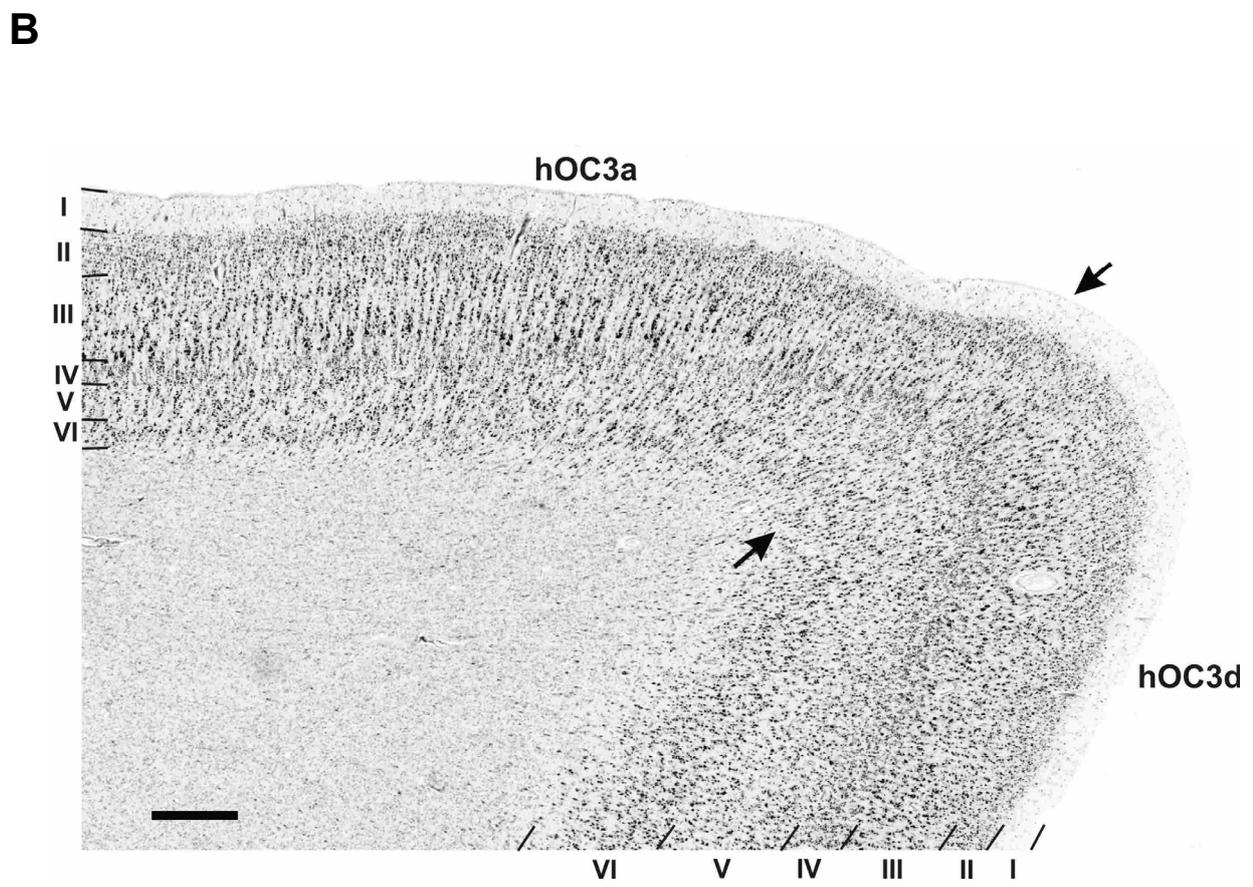
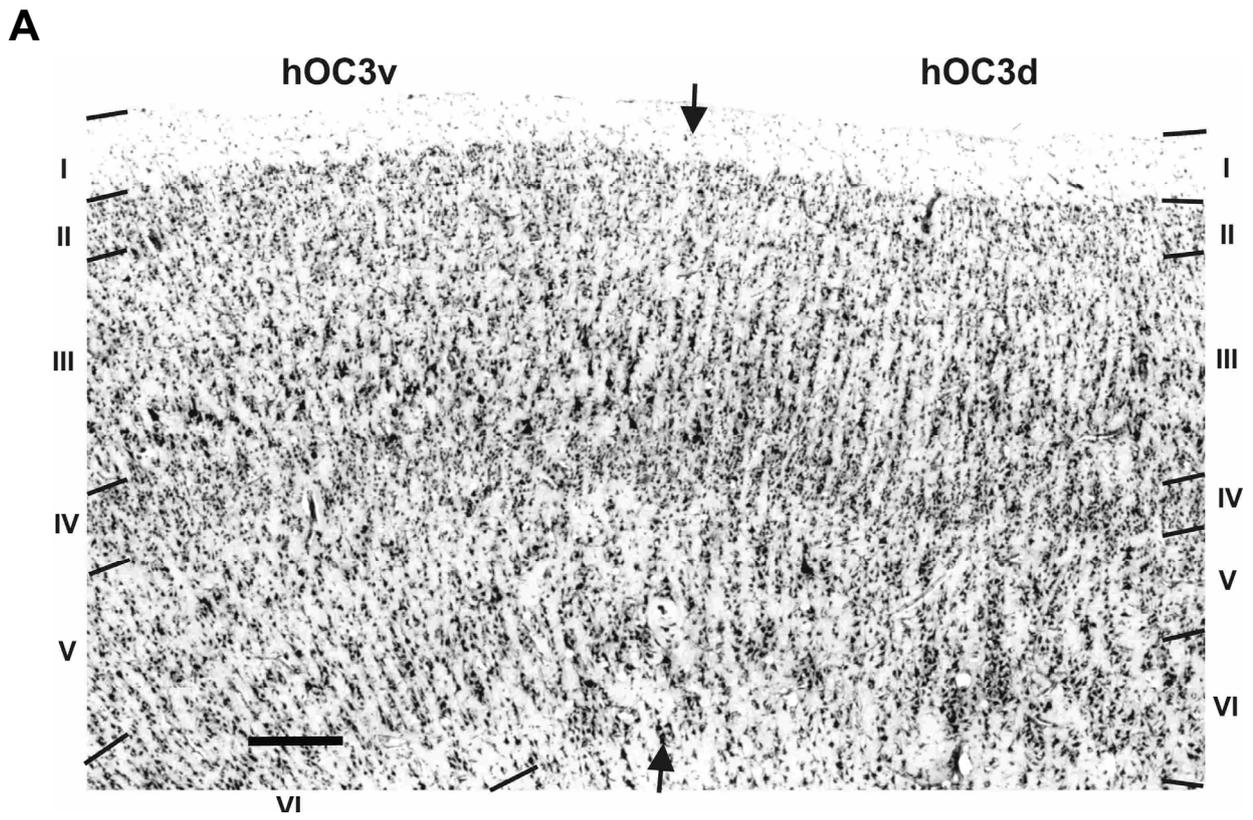
Das Areal hOC3d grenzt in allen untersuchten Schnitten medial an das Areal hOC3a. Dabei konnte die Grenze sowohl an der lateralen (im meist okzipitalen Bereich) als auch an der medialen Oberfläche beider Hemisphären (in den mehr rostral gelegenen Schnitten) und in den identifizierten Sulci (s.u.) nachgewiesen werden.

In der Schicht II des Areals hOC3a ist die Zelldichte höher als in hOC3d. Die Größe der Pyramidenzellen nimmt von IIIa zu IIIc in beiden Arealen zu, wobei die Schicht

IIIc im Areal hOC3a auffälliger ist. Die Schicht V des Areals hOC3a ist schmaler, wodurch die Schicht IV dieses Areals im Vergleich zu hOC3d im Rindenquerschnitt niedriger positioniert ist. Außerdem ist die IV Schicht zellreicher als im Areal hOC3d. Die Pyramidenzellen in Lamina Va sind beim Areal hOC3a durch die geringfügig größeren Zellen etwas auffälliger. Die Schicht VI ist beim Areal hOC3a zellreicher und die Grenze zur weißen Substanz ist wesentlich schärfer als beim Areal hOC3d. Eine Kolumnierung liegt in beiden Arealen vor, ist aber im Areal hOC3d deutlicher. Diese Tendenz der Kolumnierung konnte für jedes der zehn untersuchten *post-mortem* Gehirne festgestellt werden, jedoch war dieser Unterschied nicht in allen untersuchten Schnitten immer gleich deutlich ausgeprägt. Abbildung 15B zeigt die Grenze zwischen diesen beiden zytoarchitektonisch unterschiedlichen Arealen.

3.3.4 Die Grenze zwischen den Arealen hOC3a und hOC4I

Das Areal hOC3a grenzt in den am weitesten okzipital gelegenen Schnitten an ein Areal, welches als Areal hOC4I bezeichnet wurde (Malikovic, persönliche Mitteilung). Das Areal hOC4I könnte dem funktionell definierten Areal entsprechen, das von Tootel und Hadjikhani als V4d bezeichnet wurde (Tootel und Hadjikhani, 2001). Die Grenze zwischen den Arealen Areal hOC3a und hOC4I (Abb. 15C) wurde nur in den vorwiegend kaudalen Schnitten der *post-mortem* Gehirne identifiziert und war ausschließlich an ihrer lateralen Oberfläche zu beobachten. Im Areal hOC4I wurden in der Schicht II und IIIa eine niedrigere Zelldichte und in der Schicht IIIb-c kleinere Pyramidenzellen gefunden als im Areal hOC3a. Die Schicht III war im Areal hOC4I schmaler. Die Lamina IV war hier etwas höher positioniert als im Areal hOC3a. Die Lamina V des Areals hOC4I war breiter und zellreicher, wobei die Pyramidenzellen der Lamina Va beim Areal hOC3a etwas größer waren. Durch die höhere Zelldichte in der Schicht VI im Areal hOC3a war die Grenze zur weißen Substanz schärfer im Vergleich zu dem Areal hOC4I. Außerdem war diese Schicht dünner im Areal hOC3a.



C

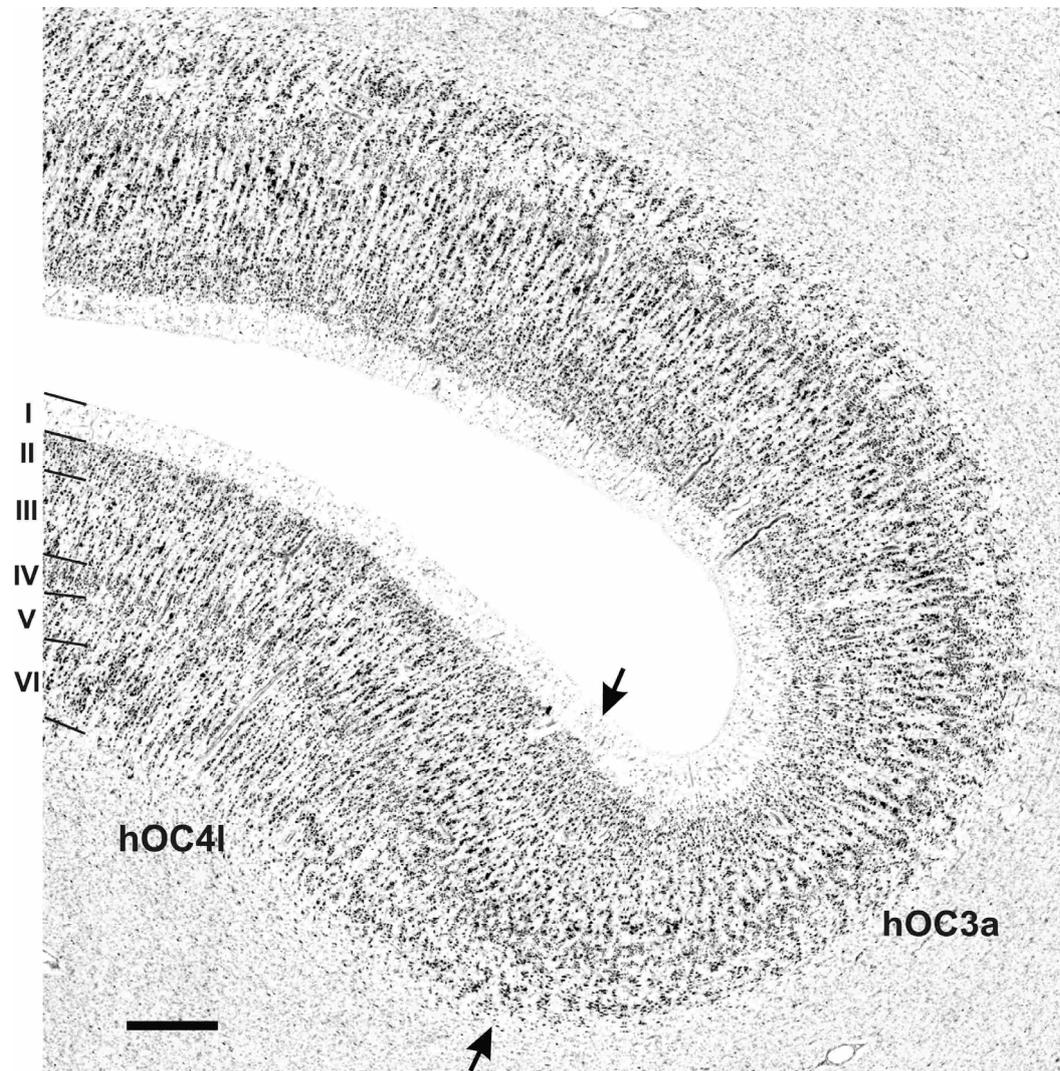


Abbildung 15: Zytoarchitektonische Grenzen (Pfeile) zwischen den Arealen hOC3d und hOC3a und ihre Grenzen zu den benachbarten Gebieten:

A: Am Übergang von hOC3d zu hOC3v erhöht sich die Zelldichte in Lamina II und die Anzahl von großen Pyramidenzellen in Lamina III. Außerdem lassen sich die Laminae V und VI aufgrund des deutlicheren Zelldichtenunterschiedes im Areal hOC3v leichter unterscheiden; Balken 250 μm .

B: Am Übergang von hOC3d zu hOC3a findet sich eine höhere Dichte von großen Pyramidenzellen, eine deutlichere Lamina IIIc und Lamina Va. Außerdem verringert sich im Areal hOC3a die Höhe der Lamina V wodurch die Lamina IV niedriger positioniert wird. Durch eine schmalere und zellreiche Lamina VI ist die Rinden-Mark Grenze in hOC3a deutlich schärfer; Balken=500 μm .

C: Am Übergang von hOC3a zu hOC4l verringert sich die Zelldichte vor allem in der oberen Lamina III und in Lamina VI. Hierdurch ist die Rinden Mark Grenze im Areal hOC4l im Vergleich mit hOC3a unschärfer. Hingegen ist im Areal hOC4l die Zelldichte in Lamina V höher und diese Schicht höher positioniert im Vergleich mit hOC3a; Balken=500 μm .

3.4 Räumliche Normalisierung und Wahrscheinlichkeitskarten der Areale hOC3d und hOC3a

Nach der Kartierung wurden die Grenzen auf die korrespondierenden digitalisierten Koronarschnitte des 3D-rekonstruierten Gehirns interaktiv übertragen. Dies erfolgte unter Anwendung der Software „section tracer“. Abb. 16 zeigt die Position der Areale hOC3d und hOC3a (beide Hemisphären) in sechs aufeinander folgenden Schnitten in einem von zehn 3D-rekonstruierten *post-mortem* Gehirnen.

Die Wahrscheinlichkeitskarten der Areale hOC3d und hOC3a (Abb. 17 und 18) resultierten aus der räumlichen Überlagerung der zehn normalisierten Einzelgehirne im Raum des Referenzgehirns. Diese Karten ermöglichen festzustellen, wie häufig die Areale hOC3d und hOC3a in einem entsprechenden Voxel zu finden sind. Sie sind also ein Maß für die interindividuelle Variabilität der Areale.

Die verschiedenen Überlappungsstufen sind farblich kodiert (Abb. 17A, 17B und 17C). Es war festzustellen, dass die Überlagerung beim Areal hOC3d größer im Vergleich zum Areal hOC3a ist. Dabei waren Regionen identifizierbar, in denen das Areal hOC3d eine maximale Überlagerung (alle zehn Gehirne) hatte, gegenüber dem Areal hOC3a, bei dem die höchste Überlagerung bei acht Gehirnen lag (Abb. 17 und 18).

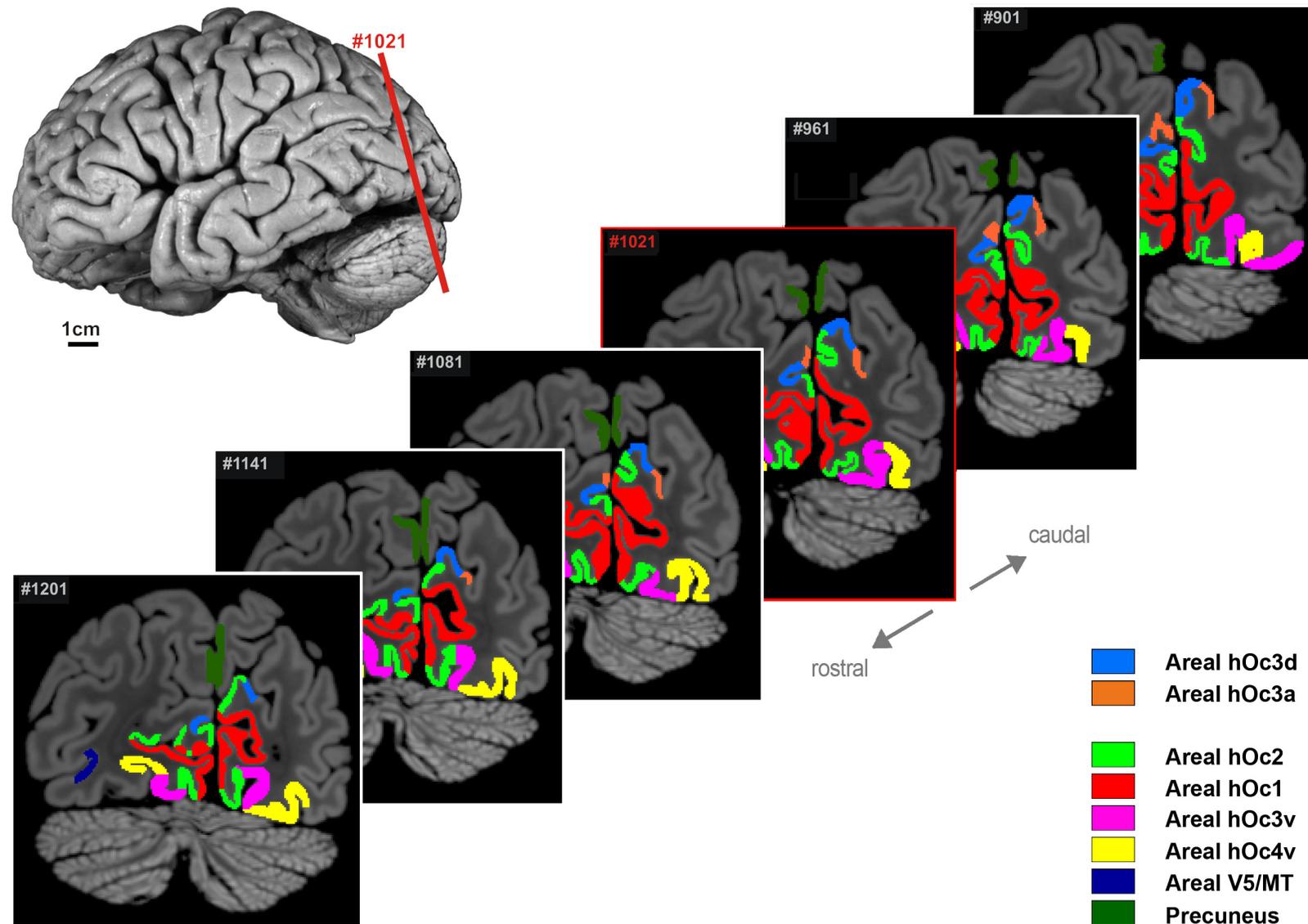


Abbildung 16: Die Areale hOc3d und hOc3a, sowie ihre Nachbarareale (Amunts et al., 2000; Rottschy et al., 2006; Malikovic et al., 2006; Lang, persönliche Mitteilung) wurden in allen Schnitten des histologischen Datensatzes farblich kodiert und 3D rekonstruiert. Die sechs ausgewählten, angrenzenden Frontalschnitte zeigen die Topographie der Areale hOc3d (blau) und hOc3a (orange) und der Nachbarareale im Bereich des Cuneus und Sulcus parietooccipitalis.

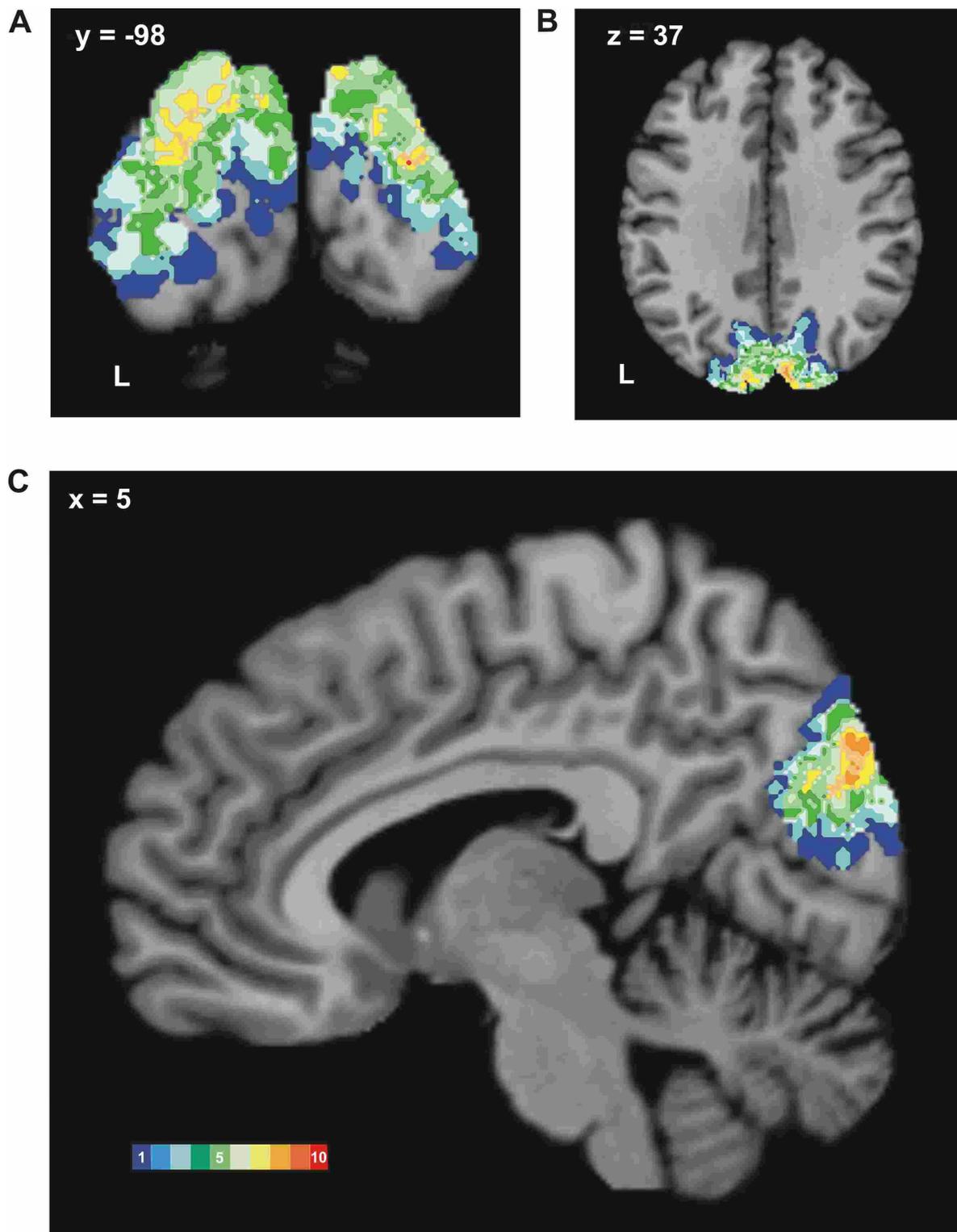


Abbildung 17: Wahrscheinlichkeitskarte des Areals hOC3d. Dargestellt sind jeweils 1 koronarer ($y=-98$), 1 horizontaler ($z= 37$), und 1 sagittaler ($x=5$) Anschnitt durch das Referenzgehirn. Die Überlagerungsstufen des Areals hOC3d sind farblich kodiert (dunkelblau = Präsenz nur eines Gehirns; dunkelrot = Überlagerung in allen zehn Gehirnen).

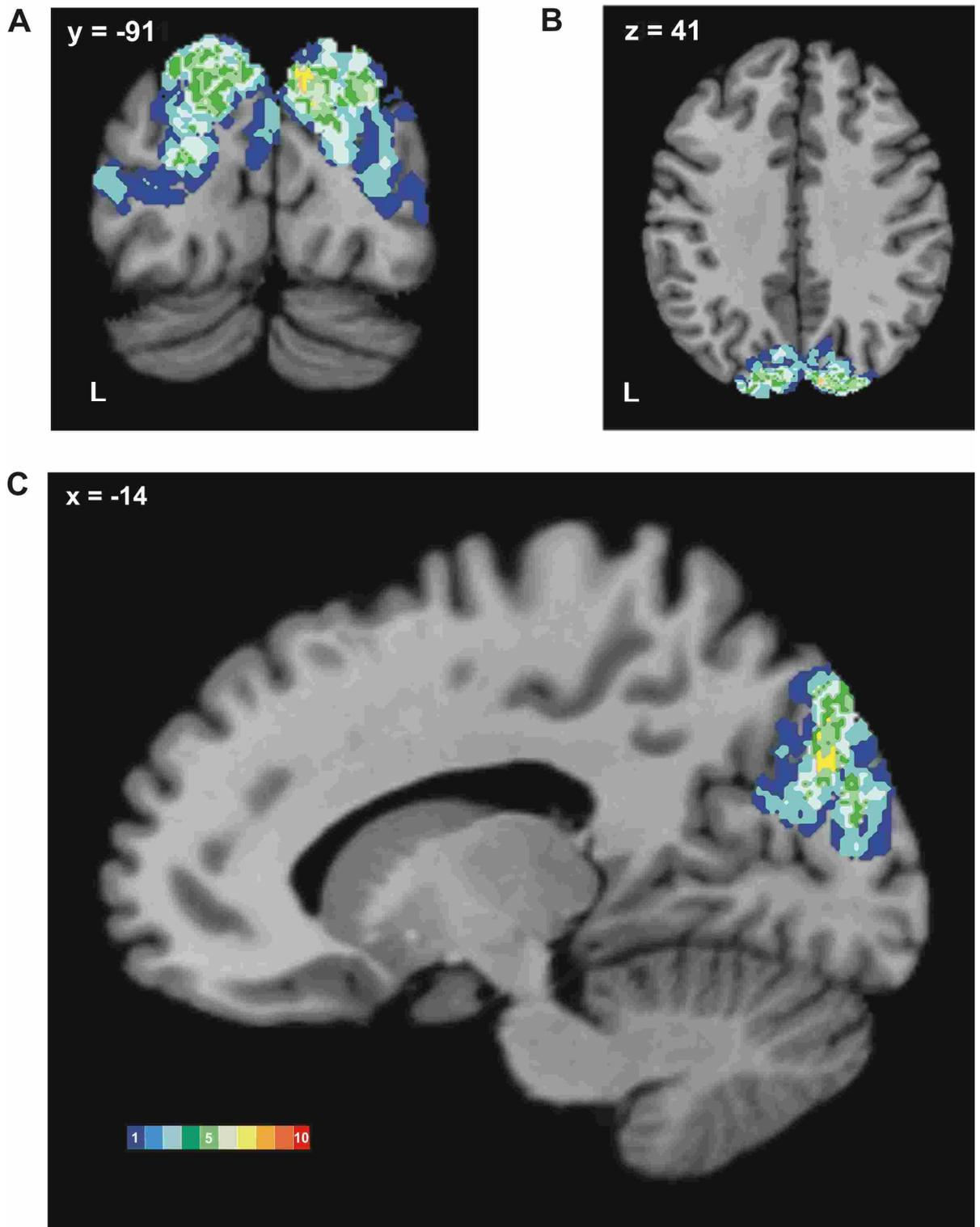


Abbildung 18: Wahrscheinlichkeitskarte des Areals hOC3a. Dargestellt sind jeweils 1 koronarer ($y=-91$), 1 horizontaler ($z= 41$) und 1 sagittaler ($x=-14$) Anschnitt durch das Referenzgehirn. Die Überlagerungsstufen des Areals hOC3a sind farblich kodiert (dunkelblau = Präsenz nur eines Gehirns; hellorange = Überlagerung in acht Gehirnen).

Die von beiden Gebieten erstellten Wahrscheinlichkeitskarten zeigen, dass sich das Areal hOC3d im Vergleich zu hOC3a über ein größeres Volumen ausdehnt. Durch die Untersuchung der Volumina (s.u) konnte die Größendifferenz quantifiziert und statistisch getestet werden (s.u.). Es wurden sowohl die Gesamtausdehnung, als auch die Positionen der Arealschwerpunkte analysiert (Tab. 2 und 3).

Areal	a-MNI		
	x	y	z
hOC3d_L	-16	-86	23
hOC3d_R	14	-85	24
hOC3a_L	-18	-82	21
hOC3a_R	17	-84	19

Tabelle 2: Arealschwerpunkte von hOC3d und hOC3a (beide Hemisphären) in der sagittalen (x), frontalen (y) und horizontalen (z) Ebene ausgerichtet in den Koordinaten des anatomischen MNI-Referenzraum.

Areal	frontal von	frontal bis	frontal Distanz	horiz. von	horiz. bis	horiz. Distanz	sag. von	sag. bis	sag. Distanz.
hOC3d_L	-103	-64	40	-20	49	70	-40	0	40
hOC3d_R	-106	-63	44	-22	52	75	1	46	46
hOC3a_L	-103	-67	37	-11	52	64	-43	0	43
hOC3a_R	-99	-69	31	-5	52	58	1	44	44

Tabelle 3: Ausdehnung der Areale hOC3d und hOC3a (beide Hemisphären) in der sagittalen (x), frontalen (y) und horizontalen (z) Ebene ausgerichtet in den Koordinaten des anatomischen MNI-Referenzraum.

Die Analyse der Ausdehnung der Areale und die Lage der Arealschwerpunkte zeigen eine hohe topographische Variabilität. Beide Areale unterscheiden sich bezüglich ihrer rostro-kaudalen und medio-lateralen Ausdehnung. Dahingegen ist die am weitesten rostrale und kaudale Position in beiden Hemisphären für hOC3d und hOC3a sehr ähnlich. Das Areal hOC3d reichte in allen 20 untersuchten Hemisphären am weitest nach rostral und kaudal als hOC3a.

3.5 Lokalisation der Areale hOC3d und hOC3a in Bezug auf benachbarte Sulci

Die Beschreibung der Lage der Areale hOC3d und hOC3a wurde unter Berücksichtigung von anatomischen Landmarken, Sulci und Gyri, durchgeführt. Insgesamt muß festgestellt werden, dass in dieser Region des Okzipitallappens die Sulcus-Variabilität sehr groß ist. In allen zehn untersuchten post-mortem Gehirnen wurden jedoch ein Sulcus occipitalis superior (SOS), Sulcus parietooccipitalis (SPO) und Sulcus occipitalis transversus (SOT) identifiziert.

Je nach Lokalisation der Areale hOC3d und hOC3a in Bezug auf diese Sulci konnten 3 mögliche Positionen (Abb. 19) der Areale hOC3d und hOC3a unterschieden werden:

a) Die Areale hOC3d bzw. hOC3a befinden sich in den kaudal gelegenen Schnitten auf der lateralen Seite entlang des SOS und ziehen nach rostral bis in die SOS-SOT-Kreuzung; dort kommt es zu einer Ausdehnung von hOC3d bzw. hOC3a. Beide ziehen weiter in SOT hinein, im weiteren Verlauf auf die freie Oberfläche des medialen Cuneus und schließlich auf die Hinterwand des SPO (Abb. 19A).

b) Die Areale hOC3d bzw. hOC3a befinden sich kaudal auf der lateralen Seite entlang des SOS und ziehen bis in die SOS-SOT-Kreuzung, jedoch nicht in den SOT hinein. Die Areale erstrecken sich auf die freie Oberfläche des medialen Cuneus und anschließend auf die kaudale Wand des SPO (Abb. 19B).

c) Die Areale hOC3d bzw. hOC3a befinden sich im kaudalen Bereich auf der lateralen Seite entlang des SOS und ziehen dort weiter nach rostral, reichen dabei aber nicht bis SOS-SOT-Kreuzung bzw. SOT. Beide erstrecken sich weiter auf die freie Oberfläche des medialen Cuneus und auf die Hinterwand des SPO (Abb. 19C). In diesen 3 Landmarken nimmt hOC3d in allen untersuchten Gehirnen eine größere Fläche ein und befindet sich stets medial von hOC3a.

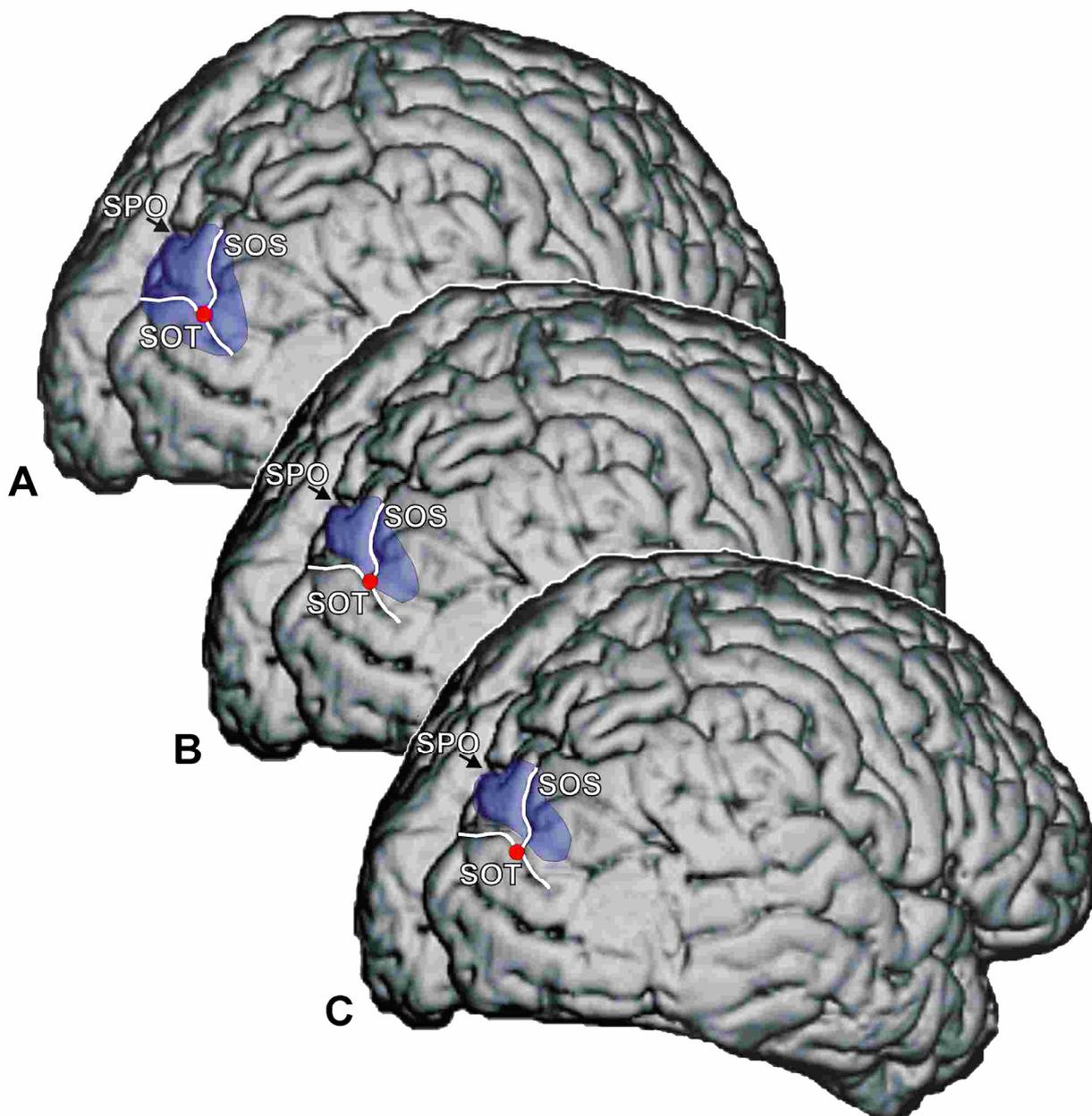


Abbildung 19: Darstellung der Lokalisation der Areale hOC3d und hOC3a auf der lateralen Oberfläche in 3 *post-mortem* Gehirnen, rechte Hemisphären. **A:** Das Areal hOC3d bzw. hOC3a befindet sich im Bereich aller drei ausgewählten Landmarken (SOS-SOT-SPO). **B:** Das Areal hOC3d bzw. hOC3a befindet sich im Bereich des SOS, der SOS-SOT Kreuzung (roter Punkt) und im SPO. **C:** Das Areal hOC3d bzw. hOC3a befindet sich im Bereich des SOS und SPO, reicht jedoch nicht bis SOS-SOT Kreuzung. Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

Das Areal hOC3d zeigte eine hohe Variabilität bezüglich der topografischen Lokalisation, wobei folgendes festzustellen war:

- In 65% der Fälle erreichte hOC3d alle 3 ausgewählten Landmarken, d.h. SOS-SOT-SPO.
- Das Areal hOC3d ist bei 70% der Gehirne im SOS, in der SOS-SOT Kreuzung und im SPO identifiziert worden, jedoch nicht im SOT.
- Bei 30% der untersuchten post-mortem Gehirne befand sich das Areal hOC3d im Bereich des SOS und SPO, jedoch nicht im Bereich der SOS-SOT-Kreuzung und des SOT.

Hingegen wurde das Areal hOC3a in folgenden Bereichen gefunden:

- In 90% der Fälle zog das Areal über alle 3 ausgewählten Landmarken, d.h. SOS-SOT-SPO.
- Das Areal hOC3a wurde bei 100% der Gehirne im SOS, in der SOS-SOT-Kreuzung und im SPO identifiziert, jedoch nicht im SOT.

Die Areale hOC3d und hOC3a erreichten stets Teile der freien Oberfläche der medialen Wand des Cuneus.

Die rostrale Grenze der Areale hOC3d und hOC3a konnte beim größten Teil der Hemisphären (65 %) im SPO identifiziert werden, dabei ausschließlich auf der kaudalen Wand des Sulcus und im Sulcusgrund (Abb. 20.2-5). Der Sulcus war eine makroanatomische Landmarke, die die rostrale Grenze von beiden Arealen bei dreizehn von zwanzig untersuchten Hemisphären anzeigte, wobei die exakte Lokalisation in diesem Sulcus bei den individuellen Gehirnen variierte. Dabei konnte die rostrale Grenze des Areals hOC3d in 15 % der Fälle im medialen Drittel (Abb. 20.2), in 55 % im intermediären Drittel der Hinterwand (Abb. 20.3) und in 5 % der untersuchten post-mortem Gehirne im Sulcusgrund (Abb. 20.5) identifiziert werden. Diese Grenze war ebenso in 25 % auf der freien Oberfläche des Cuneus oder, in den dort liegenden paracalcarinen Sulci nachweisbar (Abb. 20.1).

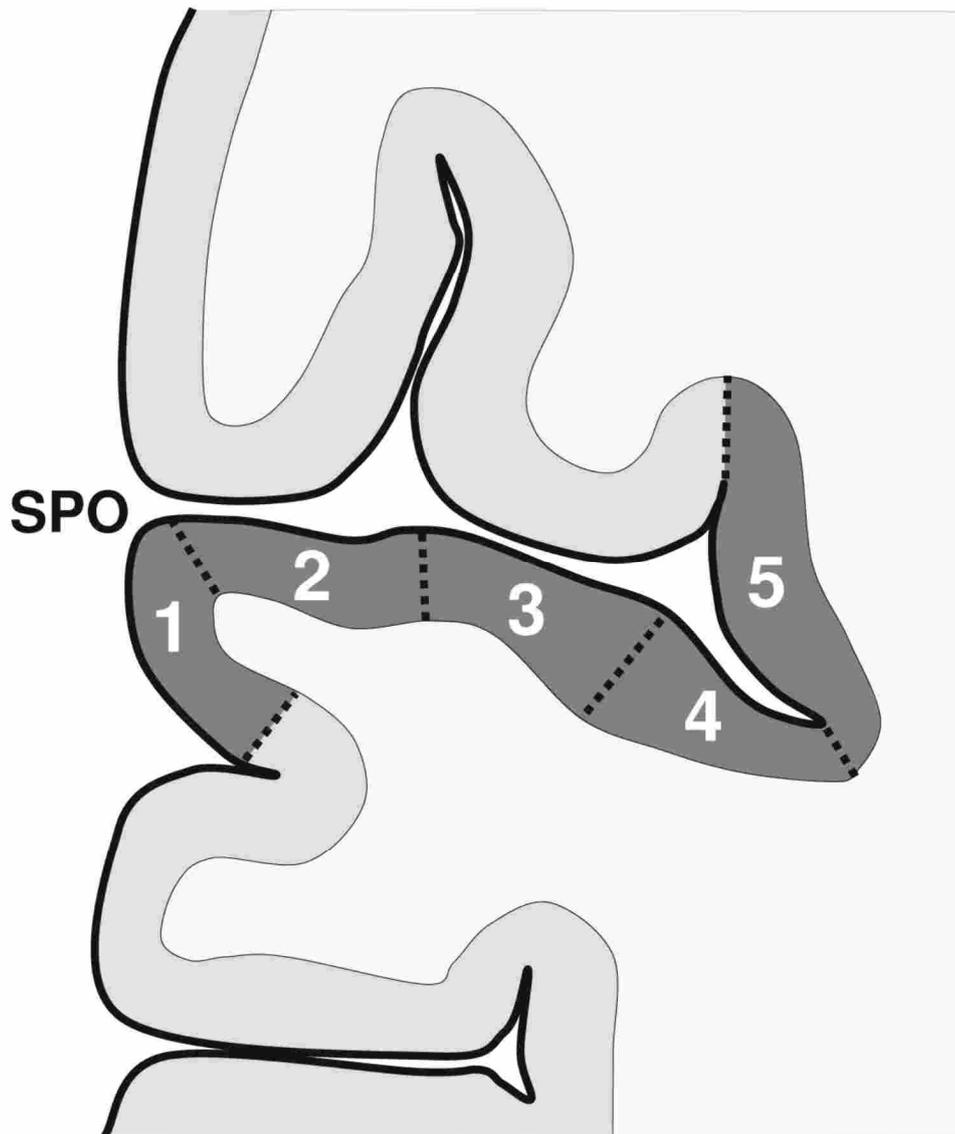


Abbildung 20: Schematische Darstellung der rostralen Grenze der Areale hOC3d und hOC3a. Es gibt fünf Bereiche, in denen die Grenze liegen kann: **1:** an der Oberfläche des Cuneus oder einer der paracalcarinen Sulci; **2:** im medialen Drittel der Hinterwand des *Sulcus Parietooccipitalis* (SPO); **3:** im intermediären Drittel der Hinterwand des SPO; **4:** im lateralen Drittel des SPO; **5:** im Sulcusgrund des SPO.

Im Vergleich zum Areal hOC3d befand sich die rostrale Grenze des Areals hOC3a in 20 % der Fälle im medialen Drittel (Abb. 20.2) und in 30 % im intermediären Drittel der Hinterwand des SPO (Abb. 20.3). Bei 25 % der untersuchten post-mortem Gehirne konnte sie im lateralen Drittel der Hinterwand (Abb. 20.4) und in 15 % im Sulcusgrund identifiziert werden (Abb. 20.5). Diese Grenze war in 10 % auf der freien Oberfläche des Cuneus oder in den dort liegenden paracalcarinen Sulci nachweisbar (Abb. 20.1). Abb. 20 stellt die fünf möglichen Positionen der rostralen Grenze für beide Areale dar.

Aufgrund der Sulcus-Variabilität, konnte eine stabile Landmarke zur Lagebeschreibung der kaudalen Grenze der Areale nicht gefunden werden.

3.6 Volumina von hOC3d und hOC3a: Interhemisphärische, inter-individuelle und geschlechtsspezifische Unterschiede

Die Volumina der Areale hOC3d und hOC3a wurden nach Hemisphären getrennt in jedem der zehn *post-mortem* Gehirne ermittelt. Danach erfolgte die statistische Analyse der Volumina, wobei interareale, interhemisphärische und geschlechtsspezifische Unterschiede auf statistische Signifikanz getestet wurden.

Die Volumina der Areale hOC3d und hOC3a unterscheiden sich signifikant ($p < 0,0001$). In beiden Hemisphären zeigt das Areal hOC3d im Vergleich zu dem Areal hOC3a einen deutlich höheren Mittelwert (Abb. 21).

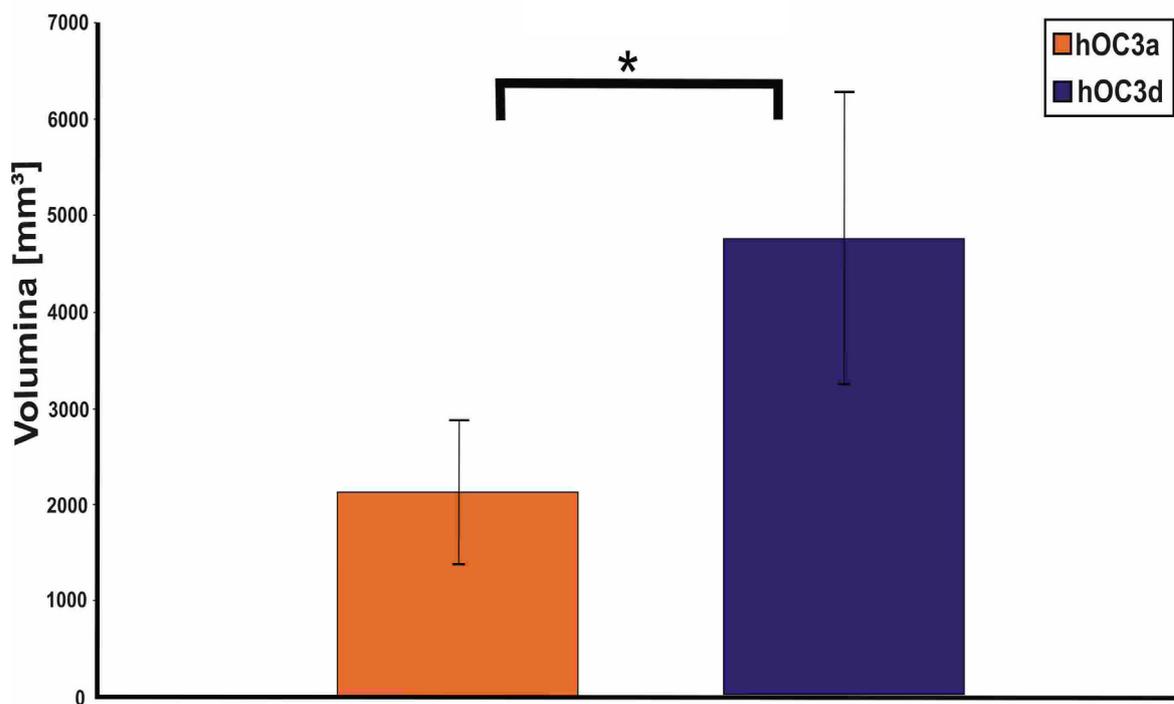


Abbildung 21: Mittelwerte und Standardabweichungen der Gesamtvolumina beider Seiten der Areale hOC3d und hOC3a. Der Unterschied ist signifikant (\star) ($p < 0.0001$).

Das Areal hOC3d hat links ein Volumen von $2567 \pm 736 \text{ mm}^3$ (Mittelwert \pm Standardabweichung) und rechts ein Volumen von $2209 \pm 897 \text{ mm}^3$. Demgegenüber beträgt des Volumen des Areals hOC3a links $1208 \pm 372 \text{ mm}^3$ und rechts $975 \pm 443 \text{ mm}^3$.

Die Arealvolumina zeigen unter Berücksichtigung beider Areale und Geschlechter einen signifikanten Seitenunterschied ($p < 0,05$). In Einzelanalysen zeigte das Areal hOC3d in acht von zehn Gehirnen ein größeres Volumen in der linken Hemisphäre und in zwei Gehirnen ein größeres Volumen in der rechten Hemisphäre (Abb. 22A), jedoch ohne statistische Signifikanz ($p > 0,05$). Hingegen waren im Areal hOC3a die Seitenunterschiede signifikant ($p < 0,05$). In sieben von zehn Gehirnen war eine Lateralisierung zugunsten der linken Hemisphäre und in den übrigen drei Gehirnen eine Lateralisierung zugunsten der rechten Hemisphäre gefunden worden (Abb. 22B). Die Seitenunterschiede sind bei beiden Arealen geschlechtsunabhängig ($p > 0,05$).

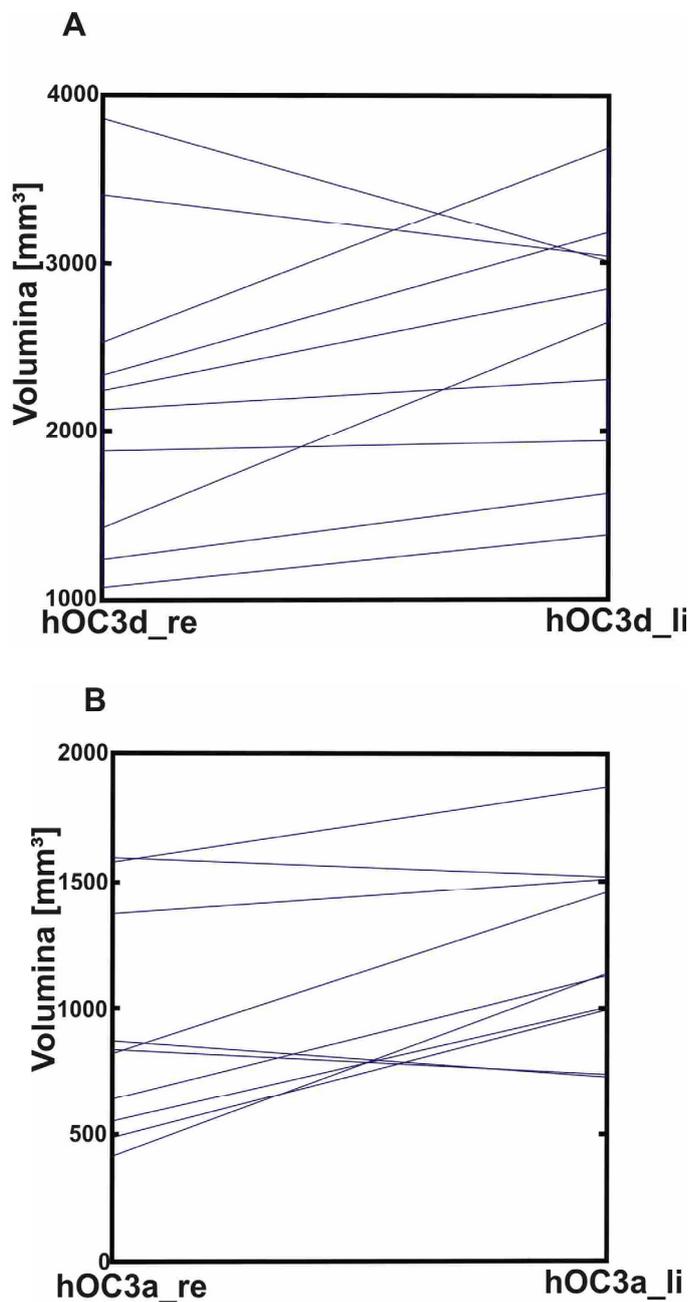
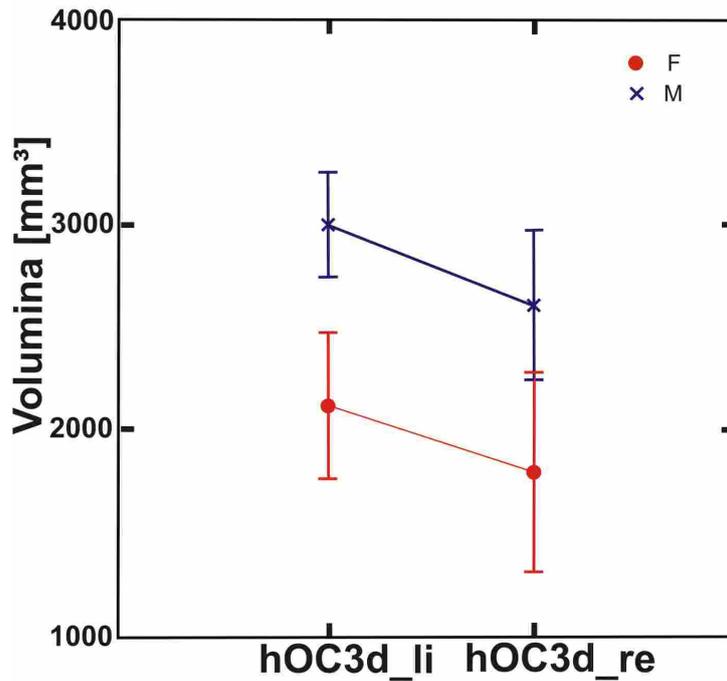


Abbildung 22: Vergleich der Volumina der linken und rechten Hemisphären. **A:** Areal hOC3d und **B:** hOC3a für jedes der zehn untersuchten *post-mortem* Gehirne. Die blauen Linien verbinden die rechte und die linke Hemisphäre jedes Gehirns.

Die statistische Analyse der Volumina der Areale hOC3d und hOC3a zeigte, unter getrennter Betrachtung beider Hemisphären, in beiden Arealen bei Männern ein größeres Volumen im Vergleich mit Frauen. Aufgrund der großen Streuung der Daten war dieser Unterschied jedoch nicht statistisch signifikant ($p > 0,05$, Abb. 23A und B).

A



B

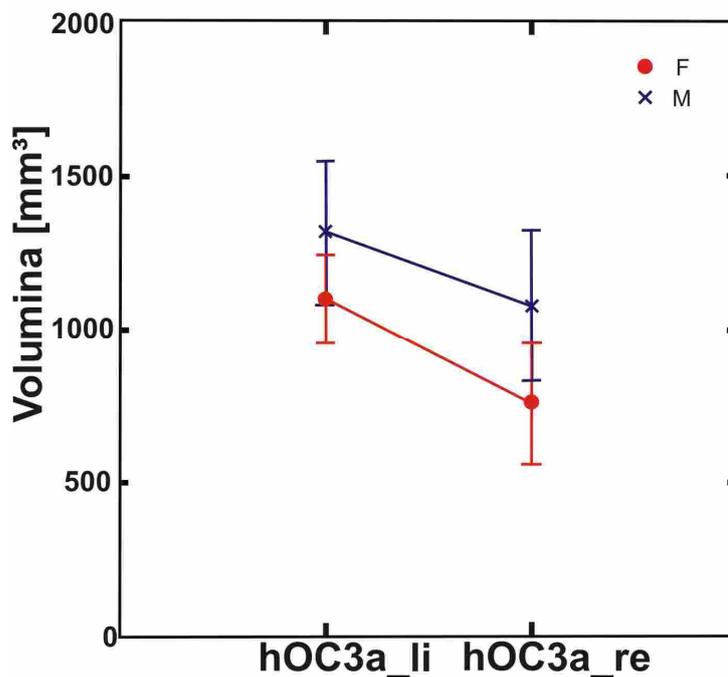


Abbildung 23: Unterschiede der Volumina (getrennt nach Hemisphären) zwischen Männern (blau) und den Frauen (rot) für die Areale **A**: hOC3d und **B**: hOC3a.

4. *Diskussion*

4.1	Vergleich der Daten mit den klassischen Hirnkarten	57
4.2	Vergleich mit nicht-menschlichen Primaten	59
4.3	Vergleich mit Erkenntnissen funktioneller Bildgebungsstudien	61
4.4	Räumliche Lokalisation und interindividuelle Variabilität	63

Funktionell-bildgebende Studien (z.B. fMRT, PET) haben neue Erkenntnisse über die Organisation des visuellen Kortex sowie Größe und anatomische Lokalisation der einzelnen Areale erbracht. Ein besonderes wichtiges Verfahren ist hier das retinotop Mapping (z. B. Sereno et al., 1995; DeYoe et al., 1996; Grill-Spector et al., 1998). Diese Methode ermöglicht bei Versuchspersonen nicht-invasiv eine Abgrenzung der Areale. Darüber hinaus können die Areale einzelnen kontralateralen Quadranten oder der kompletten Hälfte des Sehfeldes zugeordnet werden. Ergänzend zu diesen Befunden werden aber auch Informationen sowohl über die Grenzen zu den benachbarten Arealen, als auch zur Position der einzelnen Areale in Bezug auf anatomische Landmarken benötigt.

Die in der vorliegenden Untersuchung beschriebene Anwendung des Untersucher-unabhängigen Verfahrens in *post-mortem* Gehirnen ermöglichte es, detaillierte Karten der visuellen Areale zu erstellen. Es wurden reproduzierbare Grenzen der Areale hOC3d und hOC3a gefunden. Diese quantitative Bestätigung der zytoarchitektonischen Unterschiede lässt eine zuverlässige Unterscheidung der Areale hOC3d und hOC3a, sowohl untereinander, als auch zu den benachbarten Arealen zu. Die vorliegende Arbeit beschreibt ebenso die zytoarchitektonischen Unterschiede zwischen den Arealen hOC3d und hOC3v, die sich dem Areal BA 18/ V2 lateral anschließen. Damit werden Ergebnisse anderer Arbeiten bestätigt, die diesen Teil des visuellen Systems ebenfalls als zwei verschiedene Gebiete betrachtet haben (z.B. Clarke und Miklossy, 1990; Rottschy et al., 2006a). Dass es sich tatsächlich um zwei unterschiedliche Areale handelt, konnten Rottschy et al. (2006b) durch eine rezeptorautoradiographische Untersuchung zeigen. Statistisch signifikante Unterschiede wurden zwischen den Arealen hOC3v und hOC3d mit höheren Rezeptordichten für fünf Rezeptortypen (5-HT_{1A}, alpha-2, GABAA, M1 und NMDA) im ventralen Areal (hOC3v) im Vergleich zum dorsalen (hOC3d) gefunden. Sowohl die zytoarchitektonischen als auch die rezeptoautoradiographischen Befunde weisen auf einen Unterschied in der Funktion zwischen dem dorsalen und ventralen visuellen Kortex beim Menschen hin und zwar in dem Teil dieses Systems, der sich dem Areal BA 18/ V2 anschließt.

In einer „Tracingstudie“ der kallosalen Verbindungen wurde ein Areal beschrieben dass als „dorsales V3“ bezeichnet wurde (Clarke und Miklossy, 1990). Dieses Areal befindet sich im Bereich des oberen Teils des Okzipitallappens, wobei dieses im Vergleich zum Areal „V2“ lateraler und höher positioniert ist. Die beschriebene

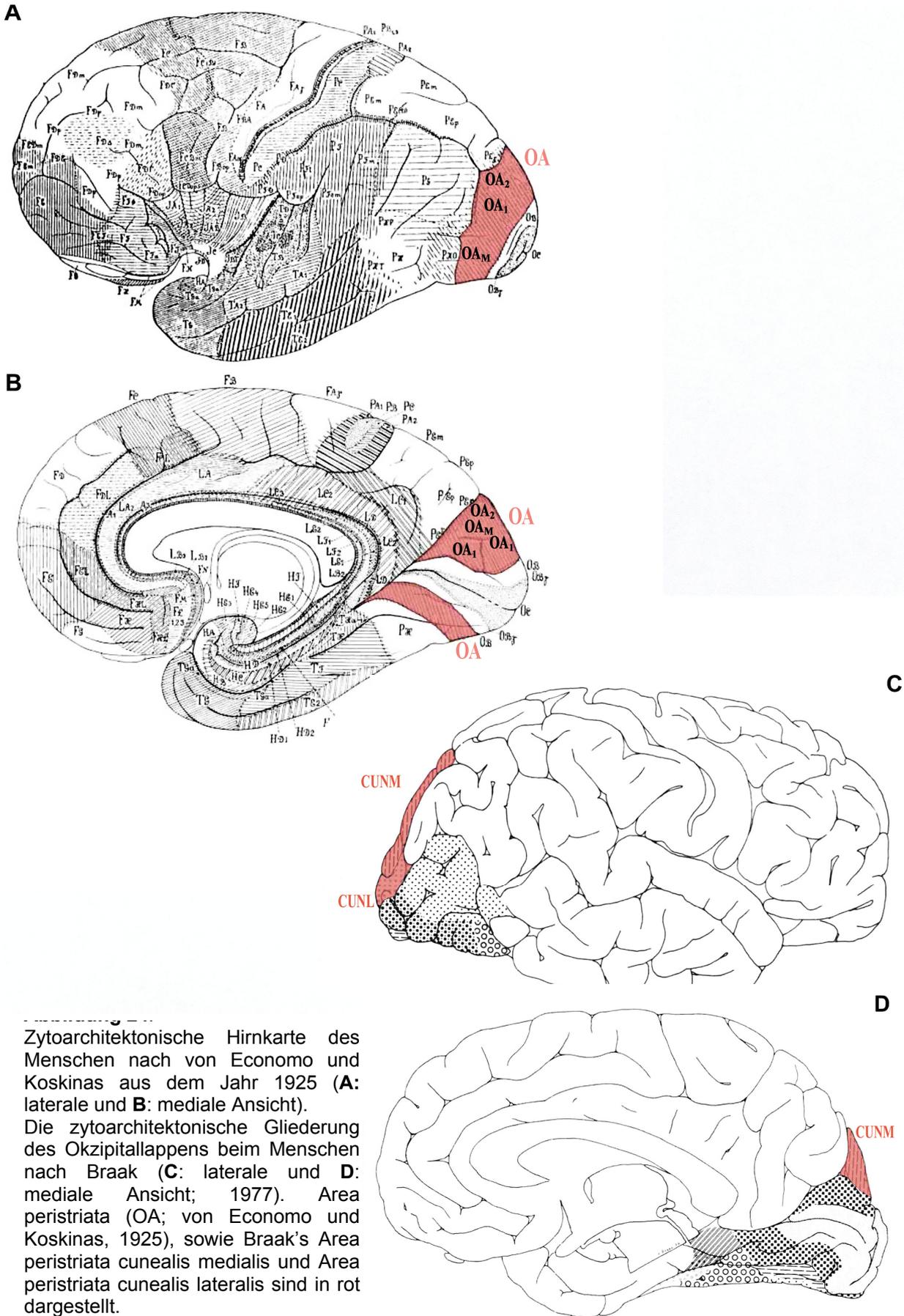
Position des Areals „dorsales V3“ entspricht der Position unseres Areals hOC3d, jedoch wurde von Clarke und Miklossy (1990) weder der Bezug dieses Areals zu Landmarken detailliert dargestellt, noch die Grenze zum benachbarten V3a beschrieben. Aufgrund der zytoarchitektonischen und myeloarchitektonischen Differenzen schlagen die beiden Autoren vor, das Areal V3 in einen dorsalen („dorsales V3“) und einen ventralen („VP“) Teil zu gliedern, ähnlich wie es beim Makaken getan wurde (Burkhalter et al., 1986; Clarke und Miklossy, 1990). Diese Angaben decken sich mit unseren Ergebnissen, bei denen das dorsal positionierte Areal hOC3d eine deutliche zytoarchitektonische Differenz zum ventral positionierten Areal hOC3v zeigt (s.o). Ein direkter Vergleich der Lage und Ausdehnung der entsprechenden Gebiete im Bereich des dorsalen extrastriären Kortex ist jedoch durch die unterschiedlichen methodischen Ansätze der einzelnen Autoren nicht möglich.

4.1 Vergleich der Daten mit den klassischen Hirnkarten

Brodmanns Angaben zu Area 19 sind nicht direkt mit den Ergebnissen unserer Untersuchung vergleichbar, weil er nur grob die Lage der Area 19 schilderte und keine weiteren Unterareale beschrieb. Ausgehend von seiner schematischen Karte (1905), kann man vermuten, dass hOC3d und hOC3a Teile der BA 19 sind.

Die Beschreibung der Area peristriata (OA; von Economo und Koskinas, 1925), die in etwa der BA 19 entspricht, war detaillierter und erlaubt einen genaueren Vergleich mit der vorliegenden Arbeit.

Die zytoarchitektonischen Unterschiede zwischen den drei Unterregionen (OA1, OA2, OAm) könnten mit den Unterschieden zwischen den dorsalen und ventralen hOC3d, hOC3a / hOC3v und dorsalen und lateralen hOC3d, hOC3a / hOC4I positionierten Arealen vergleichbar sein. Die Beschreibung von OA1 (Abb. 24A und B) durch von Economo und Koskinas (1925) entspricht unseren Angaben zu dem Areal hOC3d, wobei wir im Gegensatz zu diesen beiden Autoren eine deutliche IIIc und eine breitere Lamina V feststellten.



Zytoarchitektonische Hirnkarte des Menschen nach von Economo und Koskinas aus dem Jahr 1925 (**A:** laterale und **B:** mediale Ansicht). Die zytoarchitektonische Gliederung des Okzipitallappens beim Menschen nach Braak (**C:** laterale und **D:** mediale Ansicht; 1977). Area peristriata (OA; von Economo und Koskinas, 1925), sowie Braak's Area peristriata cunealis medialis und Area peristriata cunealis lateralis sind in rot dargestellt.

Das Unterareal OA2 (Abb. 24a und B), in der die Größe der Pyramidenzellen im Vergleich zu den angrenzenden Arealen zunimmt, könnte aufgrund der zytoarchitektonischen Angaben und seiner Lage in der Hirnkarte von Economo und Koskinas (1925) dem Areal hOC3a entsprechen. Von Economo und Koskinas fanden jedoch keine Unterschiede im Bereich des dorsalen extrastriären Kortex, die unseren Unterschieden zwischen den Arealen hOC3d und hOC3a entsprechen könnten.

Die Areale hOC3d und hOC3a befinden sich in dem Bereich, der von Braak (1977) in eine Area peristriata cunealis medialis und Area peristriata cunealis lateralis unterteilt wurde. Diese Areae wurden zusammen mit anderen Gebieten des Okzipitallappens mit Hilfe der Pigmentarchitektonik detailliert beschrieben (Braak, 1977). Während die Zytoarchitektonik der Braak'schen Area peristriata cunealis medialis gut vergleichbar ist mit der unseres Areals hOC3d, ist der topografische Vergleich schwieriger. Das Areal hOC3d nimmt sowohl Teile der Area peristriata cunealis medialis als auch der Area peristriata cunealis lateralis ein. Nach der Hirnkarte von Braak (Abb. 24C und D) könnte man vermuten, dass das Areal hOC3a sich in etwa in der rostralen Hälfte der Area peristriata cunealis medialis befindet.

4.2 Vergleich mit nicht-menschlichen Primaten

Trotz der Einführung moderner Verfahren und der damit verbundenen Zunahme an Informationen über die Anzahl und die Lage der einzelnen Areale im extrastriären Kortex gibt es noch viele offene Fragen. Das betrifft insbesondere die Unterteilung von V3 in die Areale V3d/V3v (Abb. 6). Während Zeki (Zeki, 1969) sowohl den ventralen als auch den dorsalen Teil, der am BA 18 angrenzt, als ein Gebiet betrachtet, unterteilen andere dieses Gebiet in einen dorsalen (V3d) und einen ventralen (VP) Teil (Felleman und Van Essen, 1987; Burkhalter et al., 1986). Lewis und van Essen haben vorgeschlagen, in einigen Fällen die Bezeichnung „Zone“ zu verwenden, um eine durchgängig identifizierbare Region zu beschreiben, deren Status als eindeutiges Areal unsicher, vieldeutig oder umstritten ist (Lewis und van Essen, 2000; van Essen, 2004). In diesem Fall würde man für das Areal, das dem Areal V2 (BA 18) folgt, die Bezeichnung V3d- und V3v- „Zone“ einführen. Dies wäre eine vorläufige Strategie bis zusätzliche Daten bezüglich der Größe und Eigenschaften über die V3d/V3v Unterschiede gewonnen sind.

Aufgrund unserer zytoarchitektonischen Untersuchung haben wir festgestellt, dass sich das Areal hOC3d deutlich von dem Areal unterscheidet, das sich dem Areal

BA18 nach ventral anschließt (hOC3v). Deshalb könnte unser Areal hOC3d mit dem Areal V3/V3d, das sich dem Areal BA 18 dorsal anschließt, beim Makaken übereinstimmen, jedoch nicht mit dem ventral positionierten V3v/VP. Somit unterstützen unsere Ergebnisse eher eine Unterteilung in zwei unterschiedliche Areale (V3 und VP).

Unabhängig davon ist zu betonen, dass die Lage und Ausdehnung der Areale V3/V3d und VP/V3v, wie auch für das Areal V3a bei verschiedenen Autoren unterschiedlich diskutiert wird (Abb. 6). Dieser Punkt führt ebenfalls zu einer Erschwerung des Datenvergleichs mit den von uns kartierten zytoarchitektonischen Arealen.

Die Unterschiede haben verschiedene Ursachen, dazu gehören z.B. verschiedene Kriterien, die bei der Kartierung verwendet werden, interindividuelle Variabilität der einzelnen Gehirnen, sowie mögliche Ungenauigkeiten bei der Datenübertragung in den Atlas und nicht zuletzt die Untersuchung an verschiedenen Spezies.

Unter Berücksichtigung dieser Problematik kann man jedoch einen Vergleich vornehmen. Die Lage und Ausdehnung der zytoarchitektonischen Areale hOC3d bzw. hOC3a ist vergleichbar mit der der funktionell definierten Areale V3/V3d bzw. V3a beim Makaken (Abb. 6). Das Areal hOC3d konnte überwiegend zwischen den Arealen V2/BA 18 und hOC3a identifiziert werden, dies korrespondiert trotz der unterschiedlichen Hirnkarten (Abb. 6) mit der Lage des Areals V3/V3d, das ebenso stets zwischen V2 und V3a befand.

Dieses unterstützt die Annahme einer Vergleichbarkeit zwischen den visuellen Arealen beim Menschen und Affen, die besonders im Bereich der frühen visuellen Areale deutlich wird (Tootell et al. 1997; Sereno und Tootell, 2005, Haynes et al., 2005).

4.3 Vergleich mit Erkenntnissen funktioneller Bildgebungsstudien

Einen großen Beitrag zur Kartierung des menschlichen extrastriären Kortex haben neben den zytoarchitektonischen (Amunts et al. 2000; Malikovic et al., 2006; Rottschy et al., 2006a) und myeloarchitektonischen Untersuchungen (Clarke und Miklossy, 1990; Annese et al., 2005) fMRT-Studien an Probanden gegeben, durch die eine Reihe retinotoper und funktionell spezialisierter, visueller Areale identifiziert werden konnten (DeYoe et al. 1994, Sereno et al. 1995, Tootell et al. 1995; Tootell et al. 1997; Hasnain et al. 1998).

Der Vergleich dieser Karten zeigt jedoch, dass gleiche Areale bei verschiedenen Autoren unterschiedliche Positionen haben können. Die Abweichungen sind hierbei bei V3a größer als bei V3. Abbildung 25 zeigt die verschiedenen Positionen von beiden Arealen bei fünf unterschiedlichen Autoren. Einige Ursachen dieser Probleme wurden bereits im vorigen Kapitel geschildert, weitere werden hier gezeigt.

Problematisch ist, dass in verschiedenen funktionellen Studien häufig unterschiedliche Stimuli benutzt werden, wodurch es zu einer unterschiedlichen Lage und Ausdehnung bestimmter Areale kommen kann. Diverse Stimuli können darüber hinaus beitragen, dass z.B. nicht nur ein, sondern mehrere Areale aktiviert werden, die jedoch als eines interpretiert werden. Funktionellen Daten können daher nur dann verglichen werden, wenn identische Stimuli verwendet werden.

Auch bei den bisherigen Beschreibungen der funktionell definierten Areale im Bereich des dorsalen extrastriären Kortex fällt auf, dass eine detaillierte Beschreibung der Lage der Areale in Bezug zu anatomischen Landmarken fehlt. Diese Tatsache erschwert einen direkten und präziseren Vergleich zwischen den von uns identifizierten zytoarchitektonischen Arealen hOC3d und hOC3a und den evtl. entsprechenden, funktionell bestimmten Arealen anderer Autoren (s. u).

Während die meisten funktionellen Studien räumlich nicht normalisierte, individuelle Daten erheben, sind unsere Daten in normalisierten MNI-Raum angegeben und sind nicht nur ein individueller Befund, sondern das Ergebnis einer Gruppenstudie.

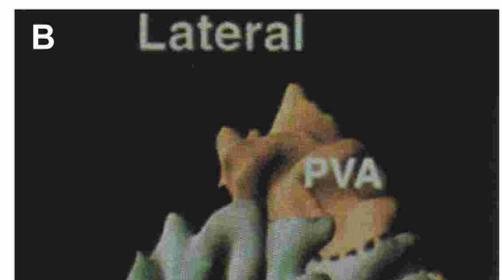
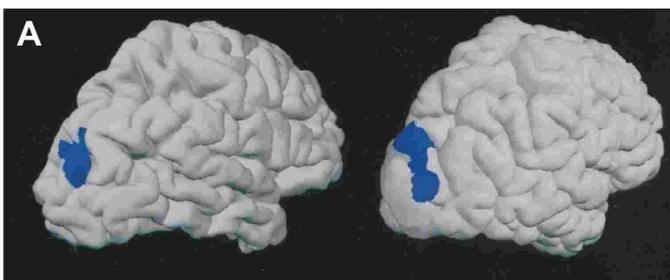


Abbildung 25: Hirnkarten des visuellen Kortex beim Menschen: **A:** Tootel et al., 1997; **B:** DeYoe et al., 1996; **C:** Van Essen und Drury, 1997; **D:** Logothetis, 2002; **E:** Zeki, 2003. Beachte die unterschiedliche Ausdehnung und Größe der Areale V3 und V3A, sowie die Unterschiede in der Gliederung von V3.

4.4 Räumliche Lokalisation und interindividuelle Variabilität

Die Lage der beiden kartierten Areale (hOC3d und hOC3a) wurde, wie erwähnt (s.o), im Bezug zu den drei überwiegend existierenden Sulci SPO, SOS und SOT beschrieben. Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass besonders die okzipital gelegenen Sulci sehr variabel sind (Eliot Smith, 1904; von Kuhlenbeck, 1928; Ono et al., 1990). Unterschiede im Sulcuspatter betreffen auch Unterschiede zwischen den Hemisphären eines Gehirns. Die Ursache dieser Variabilität ist noch nicht geklärt.

Der SPO gehört zu den kontinuierlichen Furchen mit einer charakteristischen Ausrichtung von der Mantelkante bis zum Cunealpunkt (die Stelle, wo sich SPO mit dem *Sulcus calcarinus* trifft). Der SPO ist sehr tief, wobei seine Form unterschiedlich sein kann (gerade, X-Form, Y-Form, oder mehrfach verzweigt). Der obere Teil des SPO zieht in 96 % der Fälle auf die laterale Oberfläche (Ono et al., 1990), in den von uns untersuchten *post-mortem* Gehirnen zog der SPO sogar in allen Fällen auf die laterale Oberfläche. In diesem Sulcus befindet sich das Areal hOC3d in jedem der zwanzig untersuchten Hemisphären immer in der hinteren, okzipitalen Wand. Dieses stimmt mit den Angaben über die Lage des Areals V3 bei Makaken überein, welches sich zusammen mit dem Areal V2 über die Hinterbank des *Sulcus parietooccipitalis* erstreckt (Gattass, 1981,1988). Das Areal hOC3a war immer in der Hinterwand dieses Sulcus nachweisbar.

Der SOS (*Sulcus intraoccipitalis*) ist zumeist eine Verlängerung des *Sulcus intraparietalis*. In seinem Verlauf in Richtung zum Okzipitalpol, kreuzt er häufig den SOT im rechten Winkel (Tootell et al., 1997). Dies traf auch für die von uns untersuchten Gehirne zu.

Die Areale hOC3d und hOC3a konnten in allen der zwanzig untersuchten Hemisphären im SOS und SOT identifiziert werden. Die laterale Position des Areals hOC3a ist gut vergleichbar mit der Position des Areals V3a im Bereich des SOT, die von der Arbeitsgruppe von Tootell geschildert wurde (Abb. 25A; Tootell et al., 1997). Die Autoren betonten, dass das Areal V3a in allen von ihnen untersuchten Gehirnen im SOT nachweisbar war. Dies entspricht überwiegend unseren Ergebnissen zum Areal hOC3a, die ergaben, dass sich das Areal in 90% der *post-mortem* Gehirne im SOT und in 100% in der SOS-SOT Kreuzung befindet.

Beide Areale, sowohl hOC3d als auch hOC3a, befinden sich in den weiter okzipital gelegenen Schnitten auf der lateralen Oberfläche (wobei das Areal hOC3a im

Vergleich zu hOC3d immer lateraler positioniert ist) und ziehen auf die mediale Seite der beiden Hemisphären. Dies trifft für alle der zehn untersuchten post-mortem Gehirne zu. Die Position dieser Areale, die sowohl auf die laterale als auch auf die mediale Seite der Hemisphäre zu finden sind, stimmt grob mit der Position der Areale V3 und V3a überein, die in den Abbildungen verschiedener Studien zum retinotopen Mapping dargestellt ist (Abb. 25B, C und D).

Das Areal hOC3d hat im Vergleich zu dem Areal hOC3a in dorso-ventraler Richtung eine größere Ausdehnung, da sich dieses Areal über den am weitesten okzipital gelegenen Schnitten und in den am weitesten frontal gelegenen Schnitten erstreckt (was für hOC3a nicht zutrifft; Abb. 26). Diese Ergebnisse sind gut vergleichbar mit der Abbildung 25C von van Essen und Drury (van Essen und Drury, 1997).

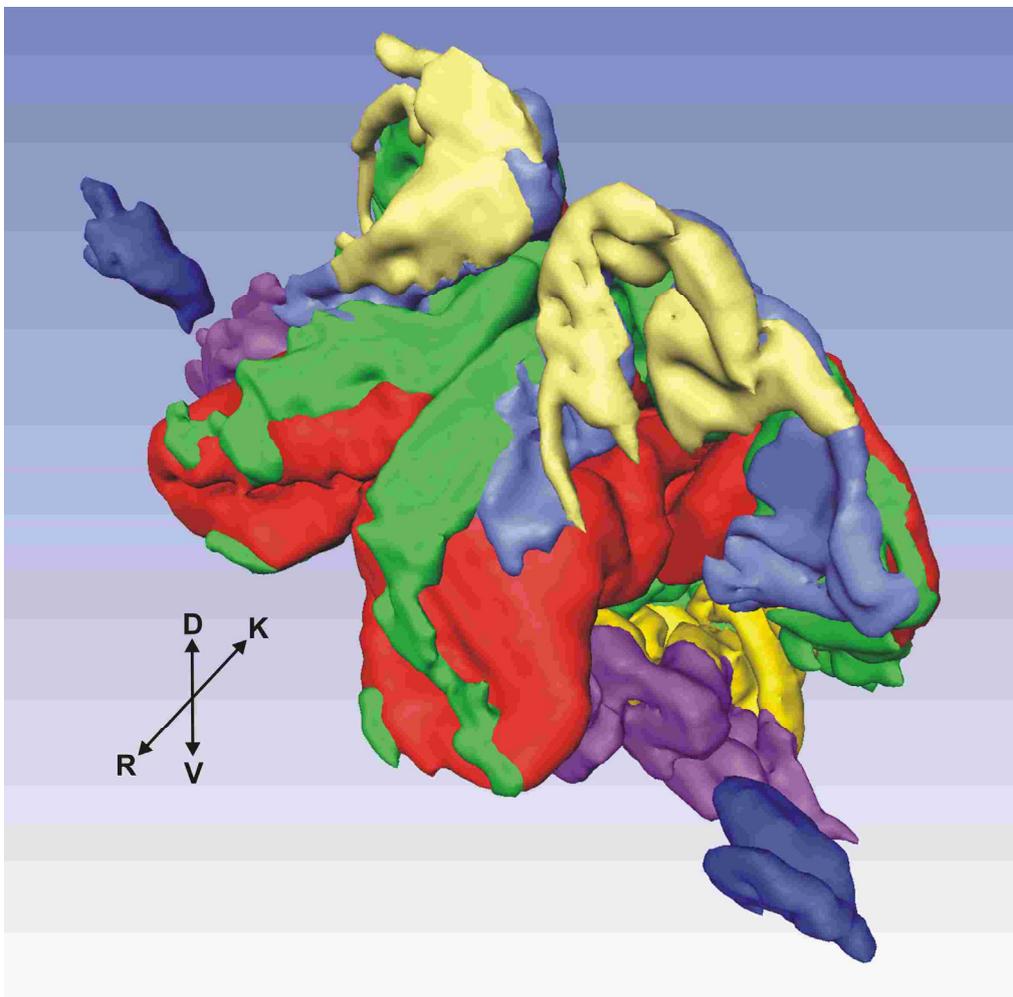


Abbildung 26: 3D-rekonstruierte visuelle Areale im Gehirn 68/95. Hellblau-hOC3d; hellgelb-hOC3a; rot-V1/BA17; grün-V2/BA18; dunkelgelb-hOC3v; lila-hOC4v; dunkelblau-hOC5. Ansicht von dorsal rechts. Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis.

Der Vergleich der mittleren Volumina beider Hemisphären zeigte, dass das Areal hOC3d signifikant größer als das Areal hOC3a ist (Abb. 21). Ein Unterschied deutete sich bezüglich des Geschlechts an (Abb. 23), war jedoch nicht statistisch signifikant. Ein Grund für die höheren Volumina der Areale bei Männern im Vergleich zu Frauen liegt im Größenunterschied des gesamten Gehirns.

Die interindividuelle Variabilität, sowohl der Lokalisation als auch der Ausdehnung im Referenzraum, ist in jedem der beiden Areale sehr auffällig.

Ein geringerer Überlagerungsgrad (höhere Variabilität) im Bereich des Areals hOC3a fällt beim Vergleich zu hOC3d in den beiden Wahrscheinlichkeitskarten besonders auf (Abb. 17 und 18). Dies könnte mit den Volumina der beiden Areale in Zusammenhang stehen, da das Areal hOC3a deutlich kleiner ist und somit die Wahrscheinlichkeit der Überlagerung abnimmt.

Überlagerte Gehirne	hOC3d	hOC3a
1	24192	16749
2	10889	9023
3	8006	4658
4	6137	2246
5	4404	755
6	2867	267
7	1396	44
8	413	7
9	102	-
10	1	-

Tabelle 4: Volumina von hOC3d und hOC3a beider Hemisphären in den Wahrscheinlichkeitskarten (dargestellt in mm³), auf jeder Ebene der Überlagerung.

Tabelle 4 zeigt, dass das Areal hOC3d im Vergleich zu hOC3a auf allen Ebenen der Überlagerung (von 1 bis 10 Gehirnen) ein größeres Volumen hat. Man kann davon ausgehen, dass mit abnehmender Größe und zunehmender Abweichung der Form eines Areals von einem Ellipsoid oder einer Sphäre der Einfluss methodischer Faktoren (Übertragung der Grenzen, Glättung und Interpolation der 3D-Daten) proportional größer wird und sich mehr auf die Überlagerung in den Wahrscheinlichkeitskarten auswirkt (Malikovic et al, 2006).

5. Ausblick

Die in dieser Arbeit erstellten zytoarchitektonischen Karten wurden in das MNI-Referenzgehirn übertragen. Dies ermöglicht einen 3D-Überblick über die anatomische Lage der erforschten Gebiete. Da funktionelle Studien bezüglich der Lokalisation der Aktivierung ebenfalls im MNI-Raum angegeben werden können, sind zytoarchitektonische und funktionelle Daten direkt vergleichbar. Dieser Vergleich ist durch die vor kurzem eingeführte SPM toolbox (Eickhoff et al., 2005) vereinfacht worden. Die Verknüpfung der zytoarchitektonischen Karten mit den funktionellen Daten hat in anderen Hirnregionen nicht nur zu einer höheren Präzision beigetragen, sondern auch zu neuen Unterteilungen geführt (z.B. die Unterteilung von BA 4; Geyer et al., 1996).

Funktionelle Karten der Sehrinde zeigen eine viel stärkere Parzellierung des menschlichen Cortex cerebri, als in den „klassischen“ Karten erwartet wurde. Das regte neue zytoarchitektonische Studien an. So wurde z.B. das Areal VIP (ventrales intraparietales Areal) im intraparietalen Sulcus in einer fMRI Studie durch Bewegungs-Stimuli ermittelt (Bremmer et al., 2001). Dieses Areal hat kein Korrelat in Brodmanns Karte. Ausgehend vom funktionellen Befund wurde dieses Gebiet jedoch zytoarchitektonisch untersucht und es konnten 2 neue Areale (hIP1 und hIP2) identifiziert werden (Choi et al., 2005). Umgekehrt können auch die zytoarchitektonischen Karten funktionelle Studien anregen wie z.B. die Parzellierung der sekundären somatosensorischen Region, die in 4 Areale unterteilt wurde (Amunts et al., 2003; Eickhoff et al., 2006a) und deren funktionelle Korrelate ermittelt wurden (Eickhoff et al., 2006b).

Der direkte Vergleich zwischen zytoarchitektonischen und funktionellen Karten bietet somit Raum für weitere Studien, die ein besseres Verständnis von Struktur und Funktion der menschlichen Gehirnrinde ermöglichen.

Somit könnten unsere zytoarchitektonischen Untersuchungen einen Beitrag leisten, um bei einem multidisziplinären Ansatz mit Magnetresonanztomographie (MRT), Magnetenzephalographie (MEG), Positronen-Emissionstomographie (PET) und anderen bildgebenden Methoden in Zukunft den Zusammenhang zwischen Struktur und Funktion im Bereich des visuellen Kortex besser zu verstehen.

6. Literaturverzeichnis

Allen J. S., Bruss, J., und Damasio, H. 2006. Looking for the Lunate Sulcus: A Magnetic Resonance Imaging Study in Modern Humans. *The Anatomical Record Part A* 288A: 867 -876

Amunts, K., Schleicher, A., Bürgel, U., Mohlberg, H., Uylings, H. B. M., und Zilles, K. 1999. Broca's region revisited: Cytoarchitecture and intersubject variability. *J. Comp. Neurol.* 412: 319-341.

Amunts, K., Malikovic, A., Mohlberg, H., Schormann, T., und Zilles, K. 2000. Brodmann's areas 17 and 18 brought into stereotaxic space - Where and how variable? *Neuroimage* 11: 66-84.

Amunts, K., Eickhoff, S., und Zilles, K., 2003, Multimodal mapping of human cerebral cortex individual variability, In: Ng, V., Barker, G. J., and Hendler, T. (eds.), *Psychiatric Neuroimaging*, Amsterdam, Berlin, Oxford, Tokyo, Washington, DC: IOS press, pp. 16–20.

Amunts, K., Weiss, P. H., Mohlberg, H., Pieperhoff, P., Eickhoff, S., Gurd, J. M., Marshall, J. C., Shah, N. J., Fink, G. R., und Zilles, K. 2004. Analysis of neural mechanisms underlying verbal fluency in cytoarchitectonically defined stereotaxic space-the roles of Brodmann areas 44 and 45. *Neuroimage* 22: 42-56.

Amunts, K., Kedo, O., Kindler, M., Pieperhoff, P., Mohlberg, H., Shah, N. J., Habel, U., Schneider, F., und Zilles, K. 2005. Cytoarchitectonic mapping of the human amygdala, hippocampal region and entorhinal cortex: intersubject variability and probability maps. *Anat. Embryol. (Berl)* 210(5-6): 343-352.

Annese, J., Gazzaniga, M. S., und Toga, A. W. 2005. Localization of the human cortical visual area MT based on computer aided histological analysis. *Cereb. Cortex* 15:1044—1053.

Betz, W. 1874. Anatomischer Nachweis zweier Gehirncentra. *Centralblatt für die medizinischen Wissenschaften* 37/38.

Blinkov, S. M., und Gezer, I. I. 1968. *The human brain in figures and tables*. Basic books Inc., Plenum Press, pp 174-183.

Bolton, J. S. 1900. The exact histological localisation of the visual area of the human cerebral cortex, *Philosophical Transactions of the Royal Society of London, Series B*, 193: 165-222.

Braak, H. 1977. The pigment architecture of the human occipital lobe. *Anat. Embryol.* 150: 229–250.

Brodmann, K. 1903. Beiträge zur histologischen Lokalisation der Grosshirnrinde. II. Der Calcarinustyp. *J. Psychol. Neurol.* II: 133–159.

Brodmann, K. 1908. Beiträge zur histologischen Lokalisation der Grosshirnrinde. VI. Mitteilung: Die Cortexgliederung des Menschen. *Journal für Psychologie und Neurologie* 10: 231-246.

Brodmann, K. 1909. Vergleichende Lokalisationslehre der Großhirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues. Barth, Leipzig.

Burkhalter, A., Felleman, D. J., Newsome, W. T., und Van Essen, D. C. 1986. Anatomical and physiological asymmetries related to visual areas V3 and VP in macaque extrastriate cortex. *Vision Res.* 26: 63-80.

Bürgel, U., Schormann, T., Schleicher, A., und Zilles, K., 1999. Mapping of histologically identified long fiber tracts in human cerebral hemispheres to the MRI volume of a reference brain: position and spatial variability of the optic radiation. *Neuroimage* 10:489–499.

Campbell, A. W. 1905. *Histological Studies on the Localisation of Cerebral Function.* Cambridge : Cambridge University Press.

Caspers, S., Geyer, S., Schleicher, A., Mohlberg, H., Amunts, K., Zilles, K. 2006. The human inferior parietal cortex: cytoarchitectonic parcellation and interindividual variability. *Neuroimage* 33: 430-448.

Choi, H.-J., Zilles, K., Mohlberg, H., Schleicher, A., Fink, G. R., und Amunts, K., 2005. Cytoarchitectonic mapping of the anterior ventral bank of the human intraparietal sulcus, *J. Comp. Neurol.*, in press.

Clarke, S., und Miklossy, J. 1990. Occipital cortex in man: organization of callosal connections, related myelo- and cytoarchitecture, and putative boundaries of functional visual areas. *J. Comp. Neurol.* 298: 188-214.

Conway, B. R., und Tsao, D. Y. 2005. Color Architecture in Alert Macaque Cortex Revealed by fMRI. *Cereb Cortex.* [Epub ahead of print]

Denys, K., Vanduffel, W., Fize, D., Nelissen, K., Peuskens, H., Van Essen, D., und Orban G. A. 2004. The processing of visual shape in the cerebral cortex of human and nonhuman primates: an fMRI study. *J. Neurosci.* 24: 2551–2565.

DeYoe, E. A., Bandettini, P., Neitz, J., Miller, D., und Winans, P. 1994. Functional magnetic resonance imaging (fMRI) of the human brain. *J. Neurosci. Methods* 54: 171–187.

DeYoe, E. A., Carman, G. J., Bandettini, P., Glickman, S., Wieser, J., Cox, R., Miller, D., und Neitz, J. 1996. Mapping striate and extrastriate visual areas in human cerebral cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93: 2382–2386.

Eickhoff, S. B., Stephan, K. E., Mohlberg, H., Grefkes, C., Fink, G. R., Amunts, K., Zilles, K. 2005. A new SPM toolbox for combining probabilistic cytoarchitectonic maps and functional imaging data. *Neuroimage* 25: 1325-1335.

Eickhoff, S. B., Schleicher, A., Zilles, K., und Amunts, K. 2006a. The human parietal operculum. I. Cytoarchitectonic mapping of subdivisions. *Cereb. Cortex*. 16: 254-267.

Eickhoff, S., Amunts, K., Mohlberg, H., and Zilles, K., 2006b, The human parietal operculum: II. Stereotaxic maps and correlation with functional imaging results, *Cereb. Cortex*, in press.

Elliot Smith, G. 1904. The morphology of the occipital region of the cerebral hemisphere in man and the apes. *Anat Anz* 24:436–447.

Elliot Smith, G. 1907. A new topographical survey of the human cerebral cortex, being an account of the distribution of the anatomically distinct cortical areas and their relationship to the cerebral sulci. *J. Anat.* 41: 237--254.

Evans, A. C., Marrett, S., Neelin, P., Collins, L., Worsley, K., Dai, W., Milot, S., Meyer, E., Bub, D. 1992. Anatomical mapping of functional activation in stereotactic coordinate space. *Neuroimage* 1: 43-53.

Felleman, D. J., und Van Essen, D. C. 1987. Receptive field properties of neurons in area V3 of macaque monkey extrastriate cortex. *J. Neurophysiol.* 57: 889-920.

Felleman, D. J., und Van Essen, D. C. 1991. Distributed hierarchical processing in primate visual cortex. *Cereb. Cortex* 1: 1– 47.

Felleman, D. J., Burkhalter, A., und Van Essen, D. C. 1997. Cortical connections of areas V3 and VP of macaque monkey extrastriate visual cortex. *J. Comp. Neurol.* 379: 21-47.

Filimonoff, I. N. 1932. Über die Variabilität der Großhirnrindenstruktur. Mitteilung II. Regio occipitalis beim erwachsenen Menschen. *J. Psychol. Neurol.* 45: 65–137.

Filimonoff, I. N. 1933. Über die Variabilität der Großhirnrindenstruktur. Mitteilung III. Regio occipitalis bei den höheren und niederen Affen. *J. Psychol. Neurol.* 44: 1–96.

Fink, G. R., Marshall J. C., Weiss P. H., Stephan, T., Grefkes, C., Shah, N. J., Zilles, K., und Dieterich, M. 2003. Performing allocentric visuospatial judgments with induced distortion of the egocentric reference frame: an fMRI study with clinical implications. *Neuroimage* 20: 1505-1517.

Fize, D., Vanduffel, W., Nelissen, K., Denys, K., Chef, d. C., Faugeras, O., und Orban, G. A. 2003. The retinotopic organization of primate dorsal V4 and surrounding areas: A functional magnetic resonance imaging study in awake monkeys. *J. Neurosci.* 23: 7395-7406.

Foster, K. H., Gaska, J.P., Nagler, M., und Pollen, D. A. 1985. Spatial and temporal frequency selectivity of neurones in visual cortical areas V1 and V2 of the macaque monkey. *J. Physiol.* 365: 331-363.

Gattass, R., Gross, C.G., und Sandell, J. H. 1981. Visual topography of V2 in the macaque. *J. Comp. Neurol.* 201: 519–539.

Gattass, R., Sousa, A. P. B., und Gross, C.G. 1988. Visuotopic organization and extent of V3 and V4 of the macaque. *J. Neurosci.* 8: 1831– 1845.

Geyer, S., Ledberg, A., Schleicher, A., Kinomura, S., Schormann, T., Bürgel, U., Klingberg, T., Larsson, J., Zilles, K., and Roland, P. E., 1996. Two different areas within the primary motor cortex of man, *Nature* 382:805–807.

Geyer, S., Schleicher, A., und Zilles, K. 1999. Areas 3a, 3b, and 1 of human primary somatosensory cortex: 1. Microstructural organization and interindividual variability. *Neuroimage* 10: 63-83.

Geyer, S., Schormann, T., Mohlberg, H., und Zilles, K. 2000. Areas 3a, 3b, and 1 of human primary somatosensory cortex. Part 2. Spatial normalization to standard anatomical space. *Neuroimage* 11: 684-696.

Geyer, S., 2004. *The Microstructural Border Between the Motor and the Cognitive Domain in the Human Cerebral Cortex*, Berlin, Heidelberg: Springer.

Golgi, C. 1873. On the structure of the brain grey matter. *Gazzetta Medica Italiana lombarda*, 6: 244-246.

Goodale, M. A., Milner, A. D., Jakobson, L. S., und Carey, D. P. 1991. A neurological dissociation between perceiving objects and grasping them. *Nature* 349: 154–156.

Grefkes, C., Geyer, S., Schormann, T., Roland, P., und Zilles, K. 2001. Human somatosensory area 2: observer independent cytoarchitectonic mapping, interindividual variability, and population map. *Neuroimage* 14: 617-631.

Grefkes, C., Weiss, P. H., Zilles, K., und Fink, G. R. 2002. Crossmodal processing of object features in human anterior intraparietal cortex: an fMRI study implies equivalencies between humans and monkeys. *Neuron* 35: 173-184.

Grill-Spector, K., und Malach, R. 2001. fMR-adaptation: a tool for studying the functional properties of human cortical neurons. *Acta Psychol. (Amst.)* 107: 293–321.

Grill-Spector, K., und Malach, R. 2004. The human visual cortex. *Ann. Rev. Neurosci.* 7: 649-677.

Hadjikhani, N., Liu, A. K., Dale, A. M., Cavangh, P., und Tootell, R. B. H. 1998. Retinotopy and color selectivity in human visual cortical area V8. *Nat. Neurosci.* 1: 235–241.

Hasnain, M. K., Fox, P. T., und Woldorff, M. G. 1998. Intersubject variability of functional areas in the human visual cortex. *Hum. Brain Mapp.* 6: 301-315.

Haug, H. 1980. The significance of quantitative stereologic experimental procedures in pathology. *Pathol. Res. Pract.* 166 (2-3): 144-64.

Haynes, J. D., Tregellas, J., und Rees, G. 2005. Attentional integration between anatomically distinct stimulus representations in early visual cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 102: 14925-14930.

- Hof, P. R., und Morrison, J. H. 1995. Neurofilament protein defines regional patterns of cortical organization in the macaque monkey visual system: a quantitative immunohistochemical analysis. *J. Comp. Neurol.* 352: 161–186.
- Hömke, L. 2006. A multigrid method for anisotropic PDE's in elastic image registration. In: *Numerical Linear Algebra with Applications*, Anonymous Copper Mountain: John Wiley & Sons, Ltd, 2006, p. 215-229.
- Kaas, J. H., und Krubitzer, L. A. 1991. The organization of extrastriate visual cortex. In *Neuroanatomy of the Visual Pathways and Their Development* (B. Dreher and S. R. Robinson, Eds.), pp. 303–323. Macmillan, Houndsmills, UK.
- Kaas, J. H. 1993. The organization of visual cortex in primates: Problems, conclusions, and the use of comparative studies understanding the human brain. In *Functional Organization of the Human Visual Cortex* (B. Gulyas, D. Ottoson, and P. E. Roland, Eds.), pp. 1–12. Pergamon Press, Oxford.
- Karnath, H. O., und Theier, P. 2003. *Neuropsychologie*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag. S. 75.
- Kleist, K. 1934. *Gehirnpathologie*. Barth, Leipzig.
- Kretschmann, H. J., und Wingert, F. 1971. *Computeranwendungen bei Wachstumsproblemen in Biologie und Medizin*. Berlin-Heidelberg-New York: Springer.
- Leuba, G., und Garey, L. R. 1989. Comparison of neuronal and glial numerical density in primary and secondary visual cortex of man. *Exp. Brain Res.* 77:31–38.
- Lewis, J. W., und Van Essen, D. C. 2000. Architectonic parcellation of parietooccipital cortex and interconnected cortical regions in the Macaque monkey. *J. Comp. Neurol.* 428: 79-111.
- Logothetis, K. N. 2002. Vision: a window on consciousness. (Updated from November 1999). *Scientific American* 281: 18-25.
- Lyon, D. C., und Kaas, J. H. 2002. Evidence for a modified v3 with dorsal and ventral halves in macaque monkeys. *Neuron* 33 (3): 453-61.
- Mahalanobis, P. C., Majumda, D. N., und Rao, C. R. 1949. Anthropometric survey of the united provinces. A statistical study. *Sankhya* 9: 89-324.
- Malikovic, A., Amunts, K., Schleicher, A., Mohlberg, H., Eickhof, S. B., Wilms, M., Palomero-Gallagher, N., Armstrong, E., und Zilles, K. 2006. Cytoarchitectonic analysis of the human extrastriate cortex in the region of V5/MT+: A probabilistic, stereotaxic map of area hOc5. *Cereb Cortex* 2006; Online ISSN 1460-2199 - Print ISSN 1047-3211.
- Maunsell, J. H. R., und Newsome, W. T. 1987. Visual processing in monkey extrastriate cortex. *Annual Review of Neuroscience*, 10, 363-402.
- Merker, B. 1983. Silver staining of cell bodies by means of physical development. *J. Neurosci. Meth.* 9: 235-241.

Meynert, T. 1872. Vom Gehirn der Säugetiere. In Handbuch der Lehre von den Geweben des Menschen und Tiere, S. Stricker, ed. (Leipzig: Engelmann), p. 694.

Mishkin M., Ungerleider L. G., und Macko, K. A. 1983. Object vision and spatial vision: two cortical pathways. *Trends Neurosci.* 6: 414–17.

Mohlberg, H., Lerch, J., Amunts, K., Evans, A. C., und Zilles, K. 2003. Probabilistic cytoarchitectonic maps transformed into MNI space. *Neuroimage* (Proceedings of the Ninths International Conference on Functional Mapping of the Human Brain)

Morosan, P., Rademacher, J., Schleicher, A., Amunts, K., Schormann, T., und Zilles, K. 2001. Human primary auditory cortex: cytoarchitectonic subdivisions and mapping into a spatial reference system. *Neuroimage* 13: 684-701.

Newsome, W. T., Maunsell, J. H., und Van Essen, D. C. 1986. Ventral posterior visual area of the macaque: visual topography and areal boundaries. *J. Comp. Neurol.* 252:139–153.

Ono M., Kubik S., und Abernathy C.D. 1990. Atlas of the Cerebral Sulci. Georg Thieme Verlag, Stuttgart.

Orban, G.A., Sunaert, S., Todd, J.T., Van Hecke, P., und Marchal, G. 1999. Human cortical regions involved in extracting depth from motion. *Neuron* 24: 929-940.

Orban, G. A., Van Essen, D., und Vanduffel, W. 2004. Comparative mapping of higher visual areas in monkeys and humans. *Trends Cogn. Sci.* 8: 315-324.

Pinel, J. P. J. 2001. Biopsychologie (2. deutsche Aufl.). Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag. S. 206.

Rademacher, J., Bürgel, U., Geyer, S., Schormann, T., Schleicher, A., Freund, H.-J., und Zilles, K., 2001a. Variability and asymmetry in the human precentral motor system. A cytoarchitectonic and myeloarchitectonic brain mapping study, *Brain* 124: 2232–2258.

Rademacher, J., Morosan, P., Schormann, T., Schleicher, A., Werner, C., Freund, H.-J., und Zilles, K., 2001b, Probabilistic mapping and volume measurement of human primary auditory cortex, *Neuroimage* 13: 669–683.

Rademacher, J., Bürgel, U., und Zilles, K., 2002. Stereotaxic localization, intersubject variability, and interhemispheric differences of the human auditory thalamocortical system, *Neuroimage* 17:142–160.

Rottschy, C., Eickhoff, S. B., Schleicher, A., Mohlberg, H., Kujovic, M., Zilles K., und Amunts, K. 2006a. The ventral visual cortex in humans: Cytoarchitectonic mapping of two extrastriate areas. *Hum. Brain Mapp*, in press.

Rottschy, C., Eickhoff, S. B., Kujovic, M., Schleicher, A., Palomero-Gallagher, N., Amunts, K., Zilles, K. 2006b. Differences in the molecular architecture between dorsal and ventral visual areas. *Human Brain Mapping* 2006; Florence, Italy. Abstract-ID: 523-T-AM.

Sakata, H., Shibutani, H., Ito, Y., und Tsurugai, K. 1986. Parietal cortical neurons responding to rotary movement of visual stimulus in space. *Exp. Brain Res.* 61: 658–63.

Sarkisov, S. A., Filimonoff, I. N., und Preobrashenskaya, N. S. 1949. *Cytoarchitecture of the Human Cortex Cerebri*. Medgiz, Moscow. [In Russian].

Schleicher, A., und Zilles, K. 1990. A quantitative approach to cytoarchitectonics: Analysis of structural inhomogeneities in nervous tissue using an image analyzer. *J. Microsc.* 157: 367–381.

Schleicher, A., Amunts, K., Geyer, S., Morosan, P., und Zilles, K. 1999. Observer-independent method for microstructural parcellation of cerebral cortex: A quantitative approach to cytoarchitectonics. *Neuroimage* 9: 165-177.

Schleicher, A., Palomero-Gallagher, N., Morosan, P., Eickhoff, S. B., Kowalski, T., de Vos, K., Amunts, K., Zilles, K. 2005. Quantitative architectural analysis: a new approach to cortical mapping. *Anat. Embryol.* 210(5-6): 373-86.

Sereno, M. I., Dale, A. M., Reppas, J. B., Kwong, K. K., Belliveau, J. W., Brady, T. I., Rosen, B. R., und Tootell, R. B. H. 1995. Borders of multiple visual areas in humans revealed by functional magnetic resonance imaging. *Science* 268: 889–893.

Sereno, M. I., und Tootell, R. B. H. 2005. From monkeys to humans: what do we now know about brain homologies? *Curr. Opin. Neurobiol.* 15: 135–144.

Shipp S., Watson, J. D. G., Frackowiak, R. S. J., und Zeki, S. 1995. Retinotopic maps in human prestriate visual cortex: The demarcation of areas V2 and V3. *Neuroimage* 2: 125–132.

Skullerud, K. 1985. Variations in the size of the human brain. *Acta Neurologica Scandinavica*, (Supplementum), 71: 1–94.

Smith, A. T., Greenlee, M. W., Singh, K. D., Kraemer, F. M., und Hennig, J. 1998. The processing of first- and second-order motion in human visual cortex assessed by functional magnetic resonance imaging (fMRI). *J. Neurosci.* 18: 3816–3830.

Talairach, J., und Tournoux, P. 1988. *Coplanar Stereotaxic Atlas of the Human Brain*. Thieme, Stuttgart.

Tootell, R. B. H., und Taylor, J. B. 1995. Anatomical evidence for MT and additional cortical visual areas in humans. *Cereb. Cortex* 5: 39 –55.

Tootell, R. B., Mendola, J. D., Hadjikhani, N. K., Ledden, P. J., Liu, A. K., Reppas, J. B., Sereno, M. I., und Dale, A. M. 1997. Functional analysis of V3A and related areas in human visual cortex. *J. Neurosci.* 17: 7060-7078.

Tootell, R. B. H., und Hadjikhani, N. 2001. Where is 'dorsal V4' in human visual cortex? Retinotopic, topographic and functional evidence. *Cereb. Cortex* 11: 298–311.

Ungerleider, L. G., und Mishkin, M. 1982. Two cortical visual systems. In Ingle, J., Goodale, M. A., und Mansfield, R. J. W. (Hrsg.), *Analysis of Visual Behavior*. Cambridge: MIT Press, 549-580.

Ungerleider, L. G., und Desimone, R. 1986. Cortical connections of visual area MT in the macaque. *J. Comp. Neurol.* 248: 190-222.

Vanduffel, W., Tootell, R. B. H., Orban, G. A. 1997. Macaque visual cortical areas involved in color processing: a double-label deoxyglucose study. *Soc. Neurosci. Abstr.* 23: 845.

Vanduffel, W., Fize, D., Mandeville, J. B., Nelissen, K., Van Hecke, P., Rosen, B. R., Tootell, R. B., und Orban, G. A. 2001. Visual motion processing investigated using contrast agent-enhanced fMRI in awake behaving monkeys. *Neuron* 32: 565–577.

Vanduffel, W., Fize, D., Peuskens, H., Denys, K., Sunaert, S., Todd, J. T., und Orban, G. A. 2002. Extracting 3D from motion: Differences in human and monkey intraparietal cortex. *Science* 298: 413–415.

Van Essen, D. C., und Drury, H. A. 1997. Structural and functional analyses of human cerebral cortex using a surface-based atlas. *J. Neurosci.*, 17: 7079–7102.

Van Essen, D. 2004. Organization of visual areas in macaque and human cerebral cortex. In *The Visual Neurosciences* (Vol. 1), (Chalupa, L.M. and Werner, J.S., eds), MIT Press. pp. 507–521.

Vierordt, H. 1893. *Anatomische, physiologische und physikalische Daten und Tabellen zum Gebrauche für Mediziner*. 2. Aufl. Jena: G. Fischer.

von Economo, K., und Koskinas, G. 1925. *Die Cytoarchitektonik der Hirnrinde des erwachsenen Menschen*. Springer, Wien.

von Kuhlenbeck H. 1928. Bemerkungen zur Morphologie des Occipitallappens des menschlichen Großhirns. *Anat. Anz.* 65: 273--294.

Wree, A., Schleicher, A., und Zilles, K. 1982. Estimation of volume fractions in nervous tissue with an image analyzer. *J. Neurosci. Methods* 6: 29-43.

Zeki, S. M. 1969. The secondary visual areas of the monkey. *Brain Res.* 13: 197-226.

Zeki, S. 1980. The response properties of cells in the middle temporal area (area MT) of owl monkey visual. *Cortex Proc. R. Soc. Lond. Biol.* 207: 239-248.

Zeki, S. 1993. *A Vision of the Brain*. Blackwell, Oxford.

Zeki, S. 2003. Improbable areas in the visual brain. *Trends in Neurosciences*, 26(1): 23--26.

Zilles, K., Werners, R., Büsching, U., und Schleicher, A. 1986. Ontogenesis of the laminar structures in area 17 and 18 of the human visual cortex. A quantitative study. *Anat. Embryol.* 174: 129– 144.

Zilles, K., Armstrong, E., Schleicher, A., und Kretschmann, H. J. 1988. The human pattern of gyrification in the cerebral cortex. *Anat. Embryol.* 179: 173–179.

Zilles, K., und Schleicher, A. 1993. Cyto- and myeloarchitecture of human visual cortex and the periodical GABA-A receptor distribution. In *Functional Organization of the Human Visual Cortex* (B. Gulyas, D. Ottoson, and P. Roland, Eds.), pp. 111–120. Pergamon Press, Oxford.

Zilles, K., und Clarke, S. 1997. Architecture, connectivity and transmitter receptors of human extrastriate visual cortex. Comparison with non-human primates. In *Cerebral Cortex* (Rockland *et al.*, Ed.), Vol. 12, pp. 673–742. Plenum, New York.

Zilles, K., und Rehkämper, G. 1998. Funktionelle Neuroanatomie Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, S. 170.

Zilles, K., Palomero-Gallagher, N., Grefkes, C., Scheperjans, F., Boy, C., Amunts, K., und Schleicher, A., 2002. Architectonics of the human cerebral cortex and transmitter receptor fingerprints: reconciling functional neuroanatomy and neurochemistry, *Eur. Neuropsychopharmacol.* 12:587–599.

Zilles, K., Eickhoff, S., and Palomero-Gallagher, N., 2003. The human parietal cortex: a novel approach to its architectonical mapping, *Adv. Neurol.* 93:1–20.

7. Abkürzungsverzeichnis

K	kaudal
CGL	Corpus geniculatum laterale
D	dorsal
FAF	frontales Augenfeld
hOC3d	h = human, OC = occipital Kortex, d= dorsal
hOC3a	h = human, OC = occipital Kortex, a= anterior
hOC4l	h = human, OC = occipital Kortex, l= lateral
ITO	Incisura temporooccipitalis
L	lateral
Li	links
M	medial
MRT	Magnetresonanztomographie
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
PFC	präfrontaler Kortex
PO	parieto okzipitales Areal
ROI	region of interest (<i>engl.</i> Messregion)
R	rostral
re	rechts
SOS	Sulcus occipitalis superior
SOT	Sulcus occipitalis transversus
SPO	Sulcus parietooccipitalis
TE	Areale des inferioren temporalen Kortex
V	ventral
V1- V(n)	Nomenklatur für frühe visuelle Areale

8. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Milenko Kujovic

Anschrift: Wevelinghoverstr. 12, 40547 Düsseldorf

e-Mail: milenko.kujovic@uni-duesseldorf.de

Geburtsdatum/-ort: 15.03.1976 in Düsseldorf

Nationalität: montenegrinisch

Familienstand: verheiratet mit Marijana Kujovic, ein Sohn - Aleksandar Kujovic

Schulbildung

1982 – 1990	Grundschule in Podgorica, Montenegro
1990 – 1994	Medizinische Schule (Krankenpflegerausbildung) in Podgorica, Montenegro
Juni 1994	Abitur

Hochschulstudium

1994 – 2000	Studium der Humanmedizin an der Universität Belgrad, Serbien und Montenegro
2001 – 2003	Postdiplomstudiengang, Fachrichtung: Zytologie, Histochemie, elektronische Mikroskopie und Embryologie; Thema der Magisterarbeit: „Ultrastruktur und Immunhistochemie der perforanten Hirnarterien“, Universität Belgrad, Serbien und Montenegro
SS 2003 – SS 2004	Praktisches Jahr (nach der Anerkennung des Diploms aus Serbien und Montenegro) am Klinikum der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf
1. Dezember 2004	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung und Abschluss des Medizinstudiums in Deutschland
20. Dezember 2005	Ärztliche Approbation

Lehrtätigkeit

Seit April 2006	Dozent an der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf: Anatomie (140 Unterrichtsstunden), Neuroanatomie (48 UStd), Anatomie-Seminare (45 UStd) und Histologie (84 UStd)
2001 – 2003	Dozent an der Medizinischen Fakultät, Universität Montenegro, im Fach Histologie

Beruflicher Werdegang

Jan. 2001 – Jan. 2002	Äquivalent zum deutschen Arzt im Praktikum, Klinikzentrum von Montenegro, Podgorica, Montenegro
2001 – 2003	Forschungsassistent und Dozent in der Abteilung für Histologie und Embryologie, Med. Fakultät, Universität Montenegro
März 2005-Juni 2006	Wissenschaftlicher Mitarbeiter des Instituts für Medizin des Forschungszentrums Jülich, Direktor: Univ. – Prof. K. Zilles
Ab Juli 2006	Wissenschaftlicher Mitarbeiter des C. & O. Vogt Institut für Hirnforschung der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf, Direktor: Univ. – Prof. K. Zilles

Stipendien

PSG – Postgraduate Student Grants, WUS (World University Service) Austria, 2002
AMG – Academic Mobility Grant, WUS (World University Service) Austria, 2002
CDP – Course Development Program, WUS (World University Service) Austria, 2003
IMG – Tempus Individual Mobility Grants - EU, 2003
Travel Award der Organization for Human Brain Mapping (OHBM), 2007

Posterpräsentationen und Abstracts

Kujovic, M., Zegarac, M. 2001.

The Vascularisation of N. Trochlearis. IX Annual International Ain Shams Medical Students Congress – Cairo, Egypt, February 11th – 14th, 2001. Abstract book, S. 182.

Kujovic, M. 2001.

Indapamide and Captopril in the Antyhipertensive Therapy. XVII International Medical Sciences Student Congress, Istanbul, May 3rd – 6th, 2001. Abstract book, S. 16.

Kujovic, M., Lakovic G. 2001.

Dendritic Arborisation of Rat after Cortical Lesion in the Rat. XVII International Medical Sciences Student Congress, Istanbul, May 3rd – 6th, 2001. Abstract book, S. 68.

Kujovic, M., Puskas, N. 2001.

Morphometric Analysis of Neuropeptide Y (NPY) Galanine (GAL) Immunoreactive Neurons of Amigdaloid Complex of Rats (Double Immunohistochemical Coloring). 12th European Students Conference at Charite, Berlin, November 21st – 25th, 2001. Abstract book, S. 218.

Kujovic, M., Mrdovic, M., Kocijancic, D., Borovinic, J., Kujovic A. 2002.

Usage of Modern Contraceptives and the Abortion Problem in Women Population of Podgorica. X Annual International Ain Shams Medical Students Congress – Cairo, Egypt, February 10th – 13th, 2002. Abstract book, S. 84.

Lakovic, G., Kocijancic, D., **Kujovic, M.** 2002.

Invalidity Caused by Injuries at Work and their Prevention. X Annual International Ain Shams Medical Students Congress – Cairo, Egypt, February 10th – 13th, 2002. Abstract book, S. 86.

Bulatovic, N., Perovic, D., **Kujovic, M.**, Vukosavljevic, V. 2002.

Influence of Ion Radiation on Chromosomal Aberration on the Mouse. X Annual International Ain Shams Medical Students Congress – Cairo, Egypt, February 10th – 13th, 2002. Abstract book, S.228.

Kujovic, M., Ilankovic, A., Kujovic, A., Bulatovic, N. 2003.

The Correlation Between Disorders the Sleep Wake Schedule, Depression and Disposition of Abuse Behavior. Second Medical Scientific Conference for Students and Young Doctors; Pleven, Bulgaria May 15th – 17th, 2003. Abstract book, S. 108.

Rottschy, C., Eickhoff, S. B., **Kujovic, M.**, Schleicher, A., Palomero-Gallagher, N., Amunts, K., Zilles, K. 2006.

Differences in the molecular architecture between dorsal and ventral visual areas. Human Brain Mapping 2006; Florence, Italy. Abstract-ID: 523-T-AM.

Kujovic, M., Malikovic, A., Schleicher, A., Rottschy, C., B. Eickhoff, B. S., Mohlberg, H., Hömke, L., Zilles, K., Amunts, K. 2007.

Observer-Independent Cytoarchitectonic Mapping of the Dorsal Extrastriate Human Visual Cortex. Human Brain Mapping 2007; Chicago, Illinois, USA. Abstract-ID: 616.

Buchbeitrag und Veröffentlichungen

Lackovic, V., Kanjuh, V., Todorovic, V., Labudovic – Borovic, M., Vukobratovic, S., **Kujovic, M.** 2002.

Microcirculation – Special Forms of Circulation. Kardiologija 2002; Vol 23; no. 3 – 4; S. 121 – 134.

Lackovic, V., **Kujovic, M.** 2003.

Histologija i embriologija – Praktikum za vjezbe (Lehrbuch für Histologie und Embryologie). Grafo-Zeta, Podgorica.

Rottschy, C., Eickhoff, S. B., Schleicher, A., Mohlberg, H., **Kujovic, M.**, Zilles K., Amunts, K. 2006.

The ventral visual cortex in humans: Cytoarchitectonic mapping of two extrastriate areas. Hum. Brain Mapp., 28: 1045–1059.

Kujovic, M., Amunts, K., Malikovic, A., Schleicher, A., Rottschy, C., Eickhoff, B. S., Mohlberg, H., Hömke, L., Zilles, K. 2007.

Observer-Independent Cytoarchitectonic Mapping of the Dorsal Extrastriate Human Visual Cortex, *in Vorbereitung*.