

Aus dem C. u. O. Vogt Institut für Hirnforschung

der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

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

3D-Atlas der Zyto-, Myelo- und Rezeptorarchitektur der Amygdala beim Makakenhirn

Dissertation

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

vorgelegt von Sonja Martha Szewczyk

2024

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

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter/in: Prof. Dr. rer. nat. Nicola Palomero-Gallagher

Zweitgutachter/in: Prof. Dr. med. Simon Eickhoff

Meinen Eltern, meinem Bruder und
meinem Onkel Prof. Dr Hab. n. med. Tomasz Irzyniec
gewidmet

Zusammenfassung

Die Amygdala des Primaten ist eine strukturell heterogene Hirnregion, die sowohl in Angstprozesse als auch in zahlreiche vegetative Verschaltungen involviert ist. Sie wird in mehrere Unterkerne gegliedert, die zu einer tiefen, einer zentromedialen, als auch einer superfiziellen Kerngruppe und einem Transitionsareal zusammengefasst werden.

Die in der Literatur existierenden Karten weisen unterschiedliche Parzellierungen dieser Unterkerne auf. Die Gruppenzuordnung dieser wird jedoch noch kontrovers diskutiert, da sowohl die Beziehung dieser Bereiche zueinander als auch deren Konnektivität und Funktionen bislang nicht hinreichend verstanden worden sind. Diese Diskrepanzen sollen unter Zuhilfenahme eines multimodalen Kartierungsansatzes geklärt werden, welcher sich in der Untersuchung kortikaler Bereiche bereits bewährt hat und nun auf die Amygdala, ein subkortikales Hirngebiet, angewendet werden soll. Neben den histologisch gefärbten Schnitten gibt die Analyse der Verteilungsmuster verschiedener Neurotransmitter nicht nur Aufschluss über die Lage der Grenzen der Unterkerne, sondern auch über die Zuordnung dieser zu verschiedenen Funktionssystemen, sodass die existierenden Karten miteinander in Einklang gebracht werden können. Mithilfe dieses multimodalen Ansatzes konnten wir 15 verschiedene Unterkerne identifizieren, deren Rezeptordichten extrahieren und als „Rezeptor-Fingerprint“ visualisieren. Es fiel auf, dass Unterkerne, die zur tiefen Kerngruppe als auch zum Transitionsareal zwischen Amygdala und Hippocampus gezählt werden, besonders hohe Rezeptordichten aufweisen, während die Unterkerne der zentromedialen Gruppe durch die niedrigsten Rezeptordichten gekennzeichnet sind.

Eine hierarchische Analyse und Hauptkomponentenanalyse wurden durchgeführt, um Cluster von Arealen entsprechend der (Un-)Ähnlichkeit ihrer Fingerabdrücke zu erkennen. Diese ergaben fünf große Cluster, darunter klar abgegrenzt ein Übergangsgebiet zwischen Amygdala und Hippocampus, ein weiteres Cluster, welches die gesamte zentromediale Hauptkerngruppe zuzüglich des posterioren kortikalen Unterkernes beinhaltet und drei weitere Cluster, wobei zwei davon nur Teile der tiefen Kerngruppe beinhalten. Das letzte Cluster besteht zum einen aus Komponenten der tiefen, zum anderen aus Komponenten der superfiziellen Hauptkerngruppe als auch einem Übergangsbereich zum Hippocampus.

Letztendlich stellt das Makakenhirn aus klinisch relevanter Sicht ein Modell für den Menschen dar. Die entstehende Karte ist ein wertvolles Hilfsmittel für die Analyse von Dysfunktionalität und Entstehung von Krankheiten durch Veränderungen der Mikrostruktur, aber auch, um Genesungsansätze und Therapie diesbezüglich zu erforschen.

Abstract

Introduction: The primate amygdala is a structurally heterogeneous brain region involved in fear processes as well as in numerous autonomic vegetative circuits. It is divided into several subnuclei, which are grouped into a deep, a centromedial, and a superficial group as well as a transitional area. Currently published maps show different parcellations of these nuclei, whereby their group allocation is still controversially discussed since both the relationship of these nuclei to each other as well as their connectivity and functional involvement are not yet sufficiently understood.

Material and Methods: We aim to clarify these discrepancies in the macaque brain using a multimodal mapping method which has already proven itself in the analysis of cortical areas and will now be applied to the amygdala as a functionally relevant subcortical brain area. In addition to the histologically stained sections, the analysis of the distribution patterns of 14 neurotransmitter receptors by means of quantitative *in vitro* receptor autoradiography will provide information about the boundaries of nuclei and their assignment to different functional systems.

Results and Discussion: We identified 15 different nuclei, extracted receptor densities from each one, and visualized them as "receptor fingerprints". Nuclei belonging to the deep nucleus group as well as to the transitional area between the amygdala and hippocampus showed particularly high densities, while nuclei of the centromedial group were characterized by the lowest densities. A hierarchical analysis and principal component analysis performed to identify clusters of areas according to the degree of (dis-)similarity of their fingerprints revealed 5 major clusters. These clearly segregated the transitional area between the amygdala and the hippocampus, but not ACo or PCo, thus highlighting their closer relationship to the amygdala and supporting their classification as subcortical structures. Nuclei belonging to the deep nucleus group were found in 3 separate clusters, highlighting the need to revise the concept of a single group encompassing these nuclei. Finally, all nuclei of the centromedial group were found in a single cluster.

Outlook: Ultimately, the macaque brain provides a non-human primate model for humans from a clinically relevant perspective. The map resulting from this study, which will be brought into the stereotaxic space provided by the MEBRAINS multimodal atlas, is a valuable tool for analyzing dysfunctionality and the development of disease through changes in microstructure, but also for exploring recovery approaches and therapy in this regard.

Abkürzungsverzeichnis

5-HT_{1A}, 5-HT₂	Serotonerge Rezeptoren	GABA_A, GABA_B	Gamma-Aminobuttersäure-Rezeptoren
α₁, α₂	Noradrenerge Rezeptoren	GABA_A/BZ	GABA _A assoziierte Benzodiazepinbindungsstelle
AAA	anteriores amygdaloides Areal	HiH	Hippocampus
AB	akzessorischer basaler Kern	ICN	eingebettete Zellkerne
ACo	anteriorer kortikaler Kern	La	lateral Kern
AHi	amygdalohippocampales Areal	Lad	lateral Kern (dorsaler Anteil)
APir	amygdalopiriformes Transitionsareal	Lav	lateral Kern (ventraler Anteil)
AMPA	α-Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionsäure, Glutamat-Rezeptor	Li	intermediäre medulläre Lamina
B	basolateraler Kern	LI	laterale medulläre Lamina
Bint	basolateraler Kern (intermediärer Anteil)	Lm	mediale medulläre Lamina
BLNG	tiefe Kerngruppe	LV	lateral Ventrikel
Bmc	basolateraler Kern (magnozellularer Anteil)	M₁/M₂/M₃	Muskarinische Acetylcholin-Rezeptoren
Bpc	basolateraler Kern (parvozellulärer Anteil)	Me	medialer Kern
Ce	zentraler Kern	NLOT	Kern des lateralen Tractus olfactorius
CeL	zentraler Kern (lateral Anteil)	NMDA	N-Methyl-D-Aspartat, Glutamat-Rezeptor
CeM	zentraler Kern (medial Anteil)	PAC	periamygdaloider Kortex
Cl	Clastrum	PCo	posteriorer kortikaler Kern
D₁	Dopamin-Rezeptor	PHA	parahippocampo-amygdaloides Transitionsareal
Dest.	Destilliert	Pir	piriformer Kortex
Ent	entorhinaler Kortex	PL	paralaminärer Kern
Epn	endopiriformer Kern	sCLR	indenähnliche amygdaloide Region
fmol/mg	Femt看mol pro Milligramm	St	Stria terminalis

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	I
Abstract	III
Abkürzungsverzeichnis	V
Inhaltsverzeichnis	VIII
Einleitung	1
Topografie	2
Zielsetzung	7
Material und Methoden	8
Material.....	8
Materialverarbeitung.....	8
Präparation des Gewebes	8
Aufarbeitung für die Rezeptorbindung	9
Zellkörperfärbung	10
Markscheidenfärbung	12
Bildanalyse.....	13
Kernidentifizierung	13
Digitalisierung der histologischen Präparate	13
Bildanalyse und Messung der Konzentration der Bindungsstellen	13
Statistische Auswertung.....	15
Ergebnisse	17
Makroanatomische Lage.....	17
Anatomische Unterteilung.....	17
Tiefe Kerngruppe: Akzessorischer Basalkern (AB)	17
Tiefe Kerngruppe: Basolateraler Kern (B)	20
Tiefe Kerngruppe: Lateraler Kern (La)	32
Tiefe Kerngruppe: Paralaminärer Kern (PL)	34
Zentromediale Kerngruppe: Medialer Kern (Me)	35
Zentromediale Kerngruppe: Zentraler Kern (Ce)	36
Zentromediale Kerngruppe: Eingebettete Zellkerne (ICN)	37
Superfizielle Gruppe: Anteriorer (ACo) und posteriorer (PCo) kortikaler Kern	38
Superfizielle Gruppe: Parahippocampales-amygdaloides Transitionsareal (PHA)	40
Superfizielle Gruppe: Amygdalo-hippocampales Transitionsareal (AHi)	41

Hierarchische Clusteranalyse der Rezeptor-Fingerprints.....	42
Diskussion	49
Vergleich mit bereits publizierten Karten des Makakenhirns	50
Vergleich mit bereits publizierten Karten des menschlichen Gehirns	52
Rezeptor Fingerprints und die Hauptkerngebiete.....	55
Rezeptor Fingerprints und die funktionellen Rollen der Hauptkerngebiete	59
Schlussfolgerung	61
Referenzen	63
Appendix	69
Danksagung	71

Einleitung

Die Amygdala bildet einen funktionellen Kernkomplex, welcher als Teil des limbischen Systems funktionell in der emotionalen Bewertung von Situationen beteiligt ist, besonders bei der Angstepfindung und –konditionierung (Amunts et al., 2005). Ein Großteil der afferenten Informationen erhält die Amygdala aus dem Bulbus olfactorius (Amunts et al., 2005). Diese aus dem Riechzentrum erhaltenen Sinneswahrnehmungen können über die Verschaltung in der Amygdala und Weiterleitung an den Hypothalamus zu einer Sympathikusaktivierung führen, um adäquat auf die Gefahrensituation zu antworten. Somit kann der Kernkomplex als Schaltstelle zwischen externen Impulsen und deren vegetativer Auswirkung beschrieben werden (LeDoux, 1994). Dabei spielt der Kernkomplex eine entscheidende Rolle in der Angstmodulation und trägt damit einen wesentlichen Einfluss auf das Sozialverhalten (Chareyron, 2011). Auch ist die Amygdala an der Erkennung und Bewertung von Gesichtsausdrücken beteiligt (Whalen et al., 1998).

Zur Verdeutlichung der Relevanz der Amygdala soll an dieser Stelle Bezug auf ein Krankheitsbild genommen werden. Das Urbach-Wiethe-Syndrom, auch Lipoproteinose genannt, ist eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung (Hurlemann, 2007). Das Krankheitsbild führt neben Verkalkungen der Amygdala zu Haut- und Schleimhautveränderungen, welche z.B. Heiserkeit hervorrufen. Die Beeinträchtigung der Amygdala führt bei Betroffenen zu einem eingeschränkten Gefühls- als auch Sozialverhalten, bereitet Probleme bei der emotionalen Interpretation von Mimik und ruft Gedächtnisstörungen hervor - besonders hinsichtlich der konditionierten Furchtreaktion (Hurlemann, 2009). Aufgrund von strukturellen Ähnlichkeiten des Makakenhirns zum menschlichen Hirn (Zilles und Palomero-Gallagher, 2017) können solche Krankheitsbilder, aber auch weitere Dysfunktionalität der Amygdala am Makaken als Forschungsmodell genauer untersucht werden. So können auch therapeutische Ansatzpunkte weiter untersucht werden, wobei den Primaten besonders als Modell bezüglich des Sozialverhaltens Bedeutung zugesprochen wird (Chareyron, 2011).

Die Amygdala ist ein subkortikal gelegenes, paarig angelegtes Gebiet im vorderen Teil des Temporallappens (Yilmazer-Hanke, 2011). Da sie strukturell sehr heterogen ist und man deshalb eine weitere Unterteilung in Unterkerne vornehmen kann, spricht man von einem Kernkomplex. Dabei konnten die Unterkerne wiederum gruppiert werden. Sie bilden eine Gruppe von superfiziellen Kernen, ein Transitionsareal, eine tiefe Kerngruppe und eine zentromediale Gruppe (Amunts et al., 2005; Yilmazer-Hanke, 2011).

Jedoch existieren in der Literatur verschiedene Karten, welche sich in der Anzahl, der Lage und der Ausdehnung der identifizierten Kerne unterscheiden (Amaral et al., 1992; Brabec et al., 2010; de Campo und Fudge, 2012; Delgado-González et al., 2020; Kedo et al., 2018b; McDconalds und Augustine, 2019; Morais et al., 2019; Yilmazer-Hanke, 2011; Abb. 1). Die Problematik kontroverser Ergebnisse dieser Areale lässt sich häufig dadurch erklären, dass einzelne unterschiedliche architektonische Merkmale analysiert wurden (z. B. Zyto- oder Myeloarchitektur). Ein weiterer Aspekt dieser Problematik ist das Fehlen objektiver und reproduzierbarer Kriterien für die Identifizierung kortikaler Grenzen (für Übersichten siehe Palomero-Gallagher und Zilles, 2018; Zilles und Amunts, 2010). Bislang wurden diese Karten nicht zusammengefasst und kein Konsens über eine einheitliche Karte gefunden. Der in dieser Arbeit verwendete, multimodale Ansatz soll ermöglichen, eine Übereinkunft verschiedener Karten zu finden. Dazu werden Informationen aus den bereits publizierten Karten mit den hier verwendeten histologischen Bildern in Myelinscheiden- und Zellkörperfärbung, als auch der quantitativen *in vitro* Rezeptorautoradiographie verwendet (Amaral et al., 1992; Amunts et al., 2005; Brabec et al., 2010; de Campo und Fudge, 2012; Delgado-González et al., 2020; Kedo et al., 2018a, b; McDconalds und Augustine, 2019; Morais et al., 2019; Yilmazer-Hanke, 2011; Abb. 1). Diese Methode ermöglicht, durch Visualisierung der Rezeptordichten, die Analyse der regionalen und laminaren Verteilungsmuster mehrerer Transmitterrezeptortypen. Dabei bietet sie eine weitere, quantitative und statistisch überprüfbare Methode zur Identifizierung kortikaler Grenzen (Schleicher et al., 2005; Palomero-Gallagher und Zilles, 2018). Ein solcher multimodaler Ansatz, der die Analyse der kortikalen Zyto- und Rezeptorarchitektur kombiniert, wurde bereits erfolgreich in Kartierungsstudien am menschlichen (z. B. Caspers et al., 2015; Caspers et al., 2012; Palomero-Gallagher et al., 2013) und Makaken-Affengehirn (Impieri et al., 2019) angewendet. Dieser Ansatz wurde nicht nur für Kartierungsarbeiten im Kortex, sondern auch für die Kartierung der Amygdala beim Menschen (Kedo et al., 2018a, b) und des Thalamus beim Makaken (Pérez-Santos et al., 2021) verwendet. Letztendlich ermöglicht uns diese Methode Arealgrenzen innerhalb des Kortex zu visualisieren und die hierarchischen Organisationen der kortikalen und subkortikalen Areale zu untersuchen (Palomero-Gallagher und Zilles, 2018; Zilles und Amunts, 2010).

Topografie

Der wesentliche Teil der paarigen Amygdala befindet sich im medialen Temporallappen (für Übersichten siehe Amaral et al., 1992; Yilmazer-Hanke, 2011). Im rostralen Teil wird das

Einleitung

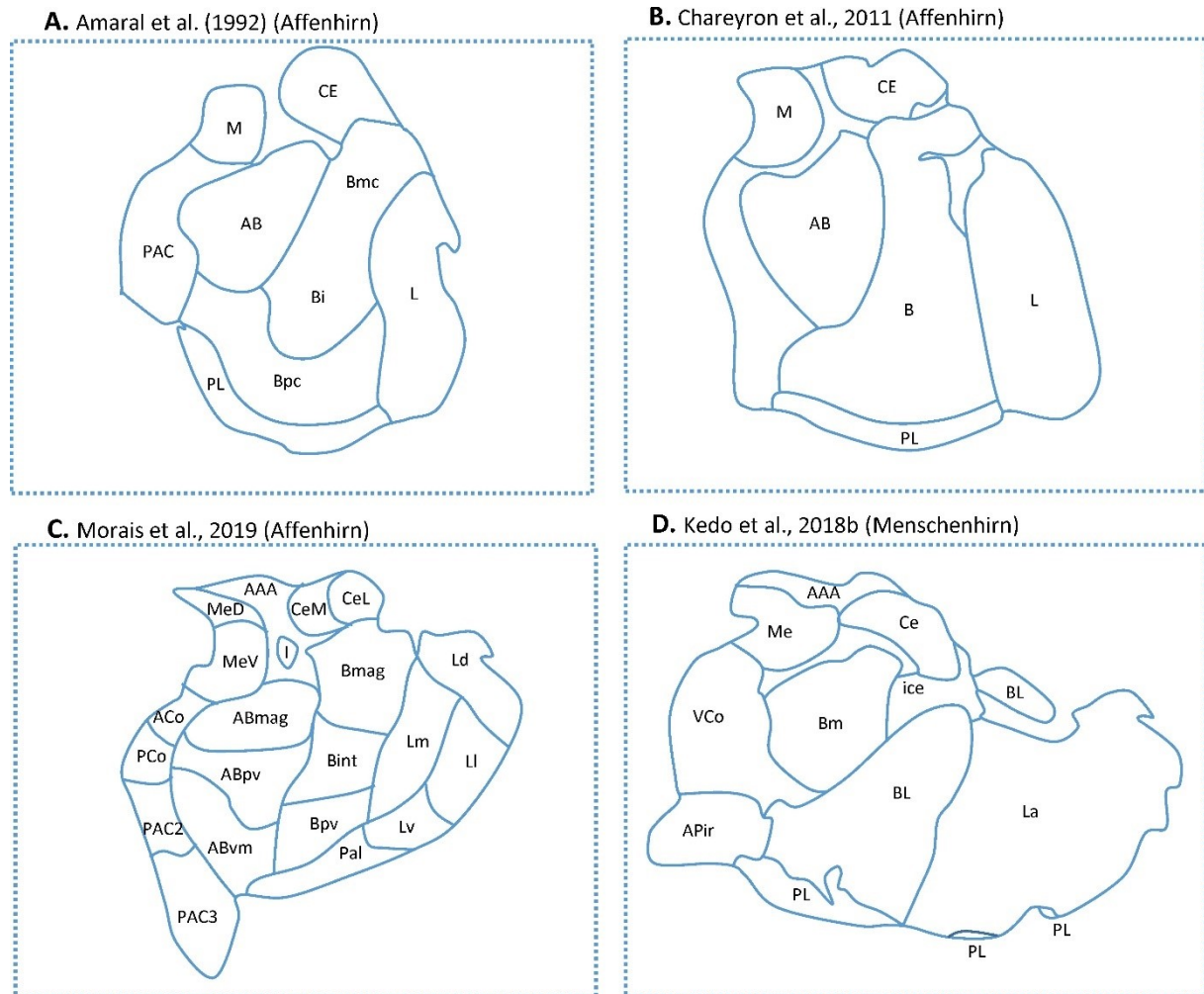


Abb. 1: Parzellierung der Amygdala in früheren Studien. (A) Karte nach Amaral et al., 1992 (B) Karte nach Chareyron et al., 2011. (C) Karte nach Morais et al., 2019. (D) Karte nach Kedo et al., 2018b. Abkürzungen: AAA anteriores amygdaloides Areal, AB akzessorischer basaler Kern, ABmag akzessorischer basaler Kern (magnozellulärer Anteil), ABpv akzessorischer basaler Kern (parvozellulärer Anteil), ABvm akzessorischer basaler Kern (ventromedialer Anteil), ACo anteriorer kortikaler Kern, APir amygdalopiriformes Transitionsareal, B basaler Kern, Bi basaler Kern (intermediärer Anteil), Bint basaler Kern (intermediärer Anteil), BL basolateraler Kern, Bm basomedialer Kern, Bmag basaler Kern (magnozellulärer Anteil), BMC basaler Kern (magnozellulärer Anteil), Bpc basaler Kern (parvozellulärer Anteil), Bpv basaler Kern (parvozellulärer Anteil), Ce/CE zentraler Kern, CeL zentraler Kern (lateral Anteil), CeM zentraler Kern (medialer Anteil), I eingebettete Zellkerne, ice intermediäre zentrale Fasermasse, L lateraler Kern, La lateraler Kern, Ld lateraler Kern (dorsaler Anteil), LI lateraler Kern (lateral Anteil), Lm lateraler Kern (medialer Anteil), Lv lateraler Kern (ventraler Anteil), M medialer Kern, Me medialer Kern, MeD medialer Kern (dorsaler Anteil), MeV medialer Kern (ventraler Anteil), PAC periamygdaloider Kortex, Pal paralaminärer Kern, PCo posteriorer kortikaler Kern, PL paralaminärer Kern, VCo ventraler kortikaler Kern.

Kerngebiet medial vom piriformen Kortex (Pir) und dem amygdalapiriformen Areal (APir) Umgeben. Über seine rostrokale Ausdehnung erreicht die Amygdala außerdem auf der medialen Seite die Oberfläche des Temporallappens und formt hier den Gyrus semilunaris (Duvernoi, 1999). Getrennt durch den Sulcus semilunaris befindet sich ventral der Gyrus ambiens, welcher weiter rostral den Entorhinalen Kortex (Ent) beherbergt. Kaudal vom Gyrus semilunaris befindet sich der Gyrus uncinatus, welcher den rostralen Hippocampus (HiH) und den Gyrus dentatus enthält. Diese am Gyrus semilunaris gelegenen amygdaloiden Regionen besitzen eine geschichtete Organisation und eine rindenähnliche Zytoarchitektur und werden deshalb als rindenähnliche amygdaloide Region zusammengefasst (superficial cortex-like laminated region, sCLR) (Yilmazer-Hanke, 2011). Zu dieser Region zählen sowohl der anteriore kortikale Kern (anterior cortical Nucleus, ACo), der posteriore kortikale Kern (posterior cortical Nucleus, PCo) als auch der Kern des lateralen Tractus olfactorius (Nucleus of lateral Tractus olfactorius, NLOT) sowie das parahippocampo-amygdaloide Transitionsareal (PHA) und das amygdalohippocampale Areal (AHi) (Amunts et al., 2005; Kedo et al., 2018b; Morais et al., 2019; Yilmazer-Hanke, 2011).

Anterior der Amygdala und unterhalb der sCLR befindet sich der endopiriforme Kern (Endopiriformer Nucleus, Epn), welcher eine Erweiterung des Claustrums (Cl) darstellt (Kedo et al. 2018b; Yilmazer-Hanke, 2011). Dieses liegt dem angrenzenden olfaktorischen Rindenbereich zugrunde. Wie bereits oben erwähnt, steht der Epn in einer engen räumlichen Beziehung zum sCLR. Dabei unterliegt der Epn jedoch nur den rostralsten Anteilen von ACo und NLOT, jedoch nicht von PCo (Kedo et al., 2018b; Yilmazer-Hanke, 2011). Der Epn befindet sich zunächst, wie bereits beschrieben, anterior der Amygdala, wird jedoch weiter kaudal durch breite Faserbahnen der basolaterale Kerngruppe im rostralen Drittel der Amygdala gespalten. Im rostralen Anteil unterfährt dieser ACo, APir und NLOT (Kedo et al., 2018b; Morais et al., 2019), bis er im mittleren Drittel der Amygdala durch die basolaterale Kerngruppe in dicke Faserbahnen separiert wird (Yilmazer-Hanke, 2011).

Im Wesentlichen wird die Amygdala durch kortikale Bereiche umschlossen, in ventralen Anteilen vom Ent, anterior vom Pir. Seitlich wird das Corpus amygdaloideum rostral größtenteils durch die weiße Substanz des Temporallappens begrenzt (Paxinos, 2009). Diese setzt sich an genannter Stelle durch den Fasciculus longitudinalis inferior und des Fasciculus uncinatus zusammen, welcher eine Verlängerung des zuvor genannten Faszikels beschreibt (Delgado-González et al., 2020, Kedo et al., 2018b; Yilmazer-Hanke, 2011). Weiter kaudal ist die Amygdala vom Temporalhorn des lateralen Ventrikels (LV) umgeben. An dieser Stelle

schiebt sich der Kopf des Hippocampus (HiH) zwischen Amygdala und Ent und bildet hier die ventrale Grenze der Amygdala (Delgado-González et al., 2020). Ebenso befindet sich im hinteren Teil das parahippocampo-amygdaloide Transitionsareal (PHA), welches Teil der sCLR ist. PHA geht schließlich über das amygdalohippocampale Areal (AHi) in den Hippocampus über (Yilmazer-Hanke, 2011).

Im dorsomedialen Bereich finden sich weiterhin Teile der sCLR, welche an den lateralen Rand des entorhinaler Sulcus grenzen (Amunts et al., 2005; Kedo et al., 2018b). Dazu zählen im anterioren Anteil ACo und NLOT und der mediale Kern (Me), welcher nicht zu den kortikalen Kerngebieten zählt. Anterodorsal nähern sich NLOT und ACo der seitlichen Ausdehnung des basalen Vorderhirns zwischen Amygdala und Capsula interna. Damit grenzen diese oberflächlichen Kerngebiete an den im Vorderhirn lokalisierten Nucleus basalis Meynert (Kedo et al., 2018b). Weiter posterior, in der Mitte der Amygdala in der Koronarebene bis in die hinteren Anteile, gilt Gleiches für Me, den zentralen amygdaloiden Kern (Ce) und die eingebetteten Zellkerne (Nuclei intercalated, ICN). Zuletzt genannte Kerne bilden innerhalb der Amygdala die zentromediale Kerngruppe (Amunts et al., 2005; Kedo et al., 2018b).

Bereits oben wurde die zentromediale Kerngruppe, bestehend aus ICN, Ce und Me genannt (Amunts et al., 2005; Kedo et al., 2018b; Morais et al., 2019; Yilmazer-Hanke, 2011). Hinzu kommt eine tiefe Kerngruppe (BLNG), bestehend aus dem basolateralen Kern (Nucleus basolateralis, B), dem lateralen Kern (Nucleus lateralis, La), dem paralaminaären Kern (Paralaminar Nucleus, PL) und dem akzessorisch basalen Kern (Nucleus accessory basal, AB) (de Campo und Fudge, 2012; Delgado-González et al., 2020; Kedo et al., 2018b) sowie die bereits oben erwähnte sCLR, welche die superfizielle Kerngruppe bildet und aus kortikalen Gebieten besteht. Darunter fallen ACo und PCo als auch PHA (Amunts et al., 2005; Heimer et al., 1999). Für die weitere Beschreibung wird das amygdalohippocampale Areal (AHi), welches sich in kaudalen Teilen der Amygdala zwischen PHA und HiH schiebt (Yilmazer-Hanke, 2011), zur sCLR gezählt (Amunts et al., 2005; Heimer et al., 1999). Die drei amygdaloiden Regionen werden sowohl über kortikale als auch über subkortikale Fasersysteme mit anderen Hirnregionen verbunden (Amaral et al., 1992; Streng et al., 1977; Urban und Yilmazer-Hanke, 1999). Dabei zählen zu den isokortikalen und proisokortikalen Fasern jene, welche v.a. temporalen Assoziationskortex, Insula (Cho, Ernst und Fudge, 2013) und präfrontale kortikale Areale erreichen (Amaral et al., 1992; Yilmazer-Hanke, 2011). Diese verlaufen in der Capsula externa. Die allokortikalen Fasern, welche Verbindung zum Ent, dem posterioren hippocampalen Gyrus und dem Hippocampus (Cornu ammonis und Subiculum) herstellen,

verlaufen hingegen in der subamygdaloiden weißen Substanz gelegen zwischen Amygdala und Ent ([Amaral et al., 1992](#); [Amunts et al., 2005](#); [Cho, Ernst und Fudge, 2013](#); [Kedo et al., 2018b](#); [Yilmazer-Hanke, 2011](#)). Die subkortikalen Verbindungen der Amygdala umfassen die ventrale amygdalafugale Bahn, die an der Amygdala rostral dorsomedial austritt. Hinzu kommt die Stria terminalis (St), welche entlang der Wand des LV zu finden ist und in ihrem weiteren Verlauf, auf dem Weg vom temporalen zum frontalen Horn des LV, ihre Position medial des Nucleus caudatus beibehält ([Streng et al., 1977](#); [Urban und Yilmazer-Hanke, 1999](#)).

Afferenzen und Efferenzen der Amygdala erreichen ihr Ziel schließlich über Faserbündel, welche zwischen den einzelnen Kernen verlaufen ([Cho, Ernst und Fudge, 2013](#); [de Campo und Fudge, 2012](#); [Sauders und Rosene, 1988](#)). Der laterale Kern (La), welcher der tiefen Kerngruppe zugeteilt wird und innerhalb dieser als auch in der gesamten Amygdala am weitesten lateral liegt, wird durch die laterale medulläre Lamina (Li) von B getrennt ([Delgado-González et al., 2020](#); [Morais et al., 2019](#); [Yilmazer-Hanke, 2011](#)). Zwischen B und AB, welche der am weitesten medial gelegenen Kern der tiefen Kerngruppe ist, ordnen sich die Faserbündel zur intermediären medullären Lamina (Li) an ([Delgado-González et al., 2020](#); [Morais et al., 2019](#); [Yilmazer-Hanke, 2011](#)). Während intermediäre kaudomediale Fasern die Grenze zwischen sCLR und den dorsalen Teilen von AB formen, sind PL und ventrale Anteile von AB durch die medulläre mediale Lamina (Lm) vom sCLR getrennt ([Delgado-González et al., 2020](#); [Morais et al., 2019](#); [Yilmazer-Hanke, 2011](#)). Darüber hinaus sind Inseln von ICN, die aus kleinen Neuronen bestehen, in den dorsalen Faserbündeln eingebettet, welche die tiefe Kerngruppe mit der zentromedialen, d.h. mit Me und Ce, verbinden ([de Campo und Fudge, 2012](#)).

Ein multimodaler Ansatz bestehend aus der simultanen Analyse von Hirnschnitten in Zellkörper- als auch Markscheidenfärbung sowie der Analyse multipler Rezeptortypen erwies sich bereits in der Untersuchung des Makaken Kortex ([Niu et al., 2021](#); [Rapan et al. 2020](#); [Impieri et al, 2019](#)) sowie bei der des Thalamus ([Pérez-Santos et al., 2021](#)) als enorm hilfreich. Auch im Hinblick auf die menschliche Amygdala ([Kedo 2018a, b](#)) machte man von diesem multimodalen Ansatz Gebrauch und fand mehr über die Verteilungsmuster der Rezeptoren und die Gruppenzugehörigkeit der Unterkerne heraus. Dagegen ist die kern-/subkernspezifische Verteilung der Rezeptoren in der Amygdala des Makaken kaum erforscht.

Zielsetzung

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Amygdala ein komplexes Kerngebiet, bestehend aus mehreren Unterkernen, ist. Diese Unterkerne werden zu übergreifenden Kerngebieten zusammengefasst, wobei es bislang noch keinen Konsens sowohl über die genaue Unterkernanzahl als auch über deren Gruppenzugehörigkeit gibt.

Wie bereits eingangs erwähnt, fließen in unsere experimentellen Untersuchungen bezüglich der Parzellierung der Amygdala des Makaken, neben den Daten und Informationen aus zuvor publizierten Karten und den digitalisierten histologischen Bildern in Markscheiden- und Zellkörperfärbung der hier verwendeten Versuchstiere, auch die aufgearbeiteten Schnitte nach Methode der *in vitro* Rezeptorautoradiographie mit ein. Mit diesem multimodalen Ansatz möchten wir

- zum einen bestehende Parzellierungen vereinen, aber auch weiter ausarbeiten, um eine neue Karte zu erstellen.
- Des Weiteren werden wir, um eine Gruppenzugehörigkeit der identifizierten Unterkerne zu ermitteln und diese in eine molekulare Komposition zu setzen, Rezeptordichten innerhalb der Unterkerne für 14 verschiedene Rezeptoren messen und anhand dessen „Rezeptor-Fingerprints“ erstellen. Außerdem verhilft uns eine multivariate Analyse dieser Fingerprints ebenfalls, existierende Zusammenfassungen von Unterkernen innerhalb der Amygdala zu übergeordneten Kerngruppen zu bestätigen oder zu widerlegen.

Material und Methoden

Material

In der vorliegenden Doktorarbeit wurden vier Hemisphären von drei männlichen adulten Makaken analysiert. Die untersuchten Affen gehörten der Subspezies *Macaca fascicularis* an und stammen aus einer kontrollierten Zuchtkolonie der Firma „Covance Laboratories“, in der sie gemäß den geltenden Vorschriften der Richtlinie des Rates der Europäischen Gemeinschaften für die Pflege und Verwendung von Tieren zu wissenschaftlichen Zwecken gehalten und mit einer tödlichen i.v. Dosis Natrium-Pentobarbital getötet wurden (Tier ID #rh11530: linke Hemisphäre, #rh11539: linke und rechte Hemisphäre, #rh11543: linke Hemisphäre). Somit wurden in dieser Arbeit lediglich Post-mortem-Hirnschnitte des Makaken verwendet, welche bereits vollständig aufbereitet wurden. Daher blieb die eigene Durchführung tierexperimenteller Studien aus. Alle Hemisphären wurden nach der Methode der *in vitro* Rezeptorautoradiographie aufgearbeitet ([Palomero-Gallagher und Zilles, 2018](#); [Zilles et al., 2002b](#)). Darüber hinaus wurden Schnitte ebenfalls mit Myelin- und Zellkörperfärbung angefärbt.

Materialverarbeitung

Präparation des Gewebes

Durch chemische Fixierung des Gehirns (z.B. mittels Formalin) würde die Struktur der Rezeptorproteine verändert werden, sodass nur unfixiertes, tiefgefores Hirngewebe für die Rezeptorautoradiographie verwendet werden kann ([Palomero-Gallagher und Zilles, 2018](#); [Zilles et al., 2002b](#)).

Aus diesem Grund wurden die Gehirne sofort nach der Autopsie bei 4°C gelagert, wobei weder Hirnhäute noch Blutgefäße entfernt wurden. Dies könnte zu einer teilweisen Entfernung der Schicht I des Kortex führen. Nach Entnahme des Gehirns wurden der Hirnstamm und das Kleinhirn in unmittelbarer Nähe der Kleinhirnstiele abgetrennt. Anschließend wurden die Hemisphären voneinander getrennt. Es folgten weitere Schnitte, welche die Hemisphären wiederum in einen rostralen und einen kaudalen Block teilten.

In der weiteren Aufarbeitung wurde das unfixierte Gewebe zur Vermeidung von Verformungen flach auf Aluminiumplatten gelegt. Dieses wurde gefroren, indem es langsam in N-Methylbutan (Isopentan) bei einer Temperatur von -40 bis -50 °C für 10-15 Minuten eingetaucht wurde. Im Anschluss wurde das gefrorene Gewebe bei -80 °C luftdicht verpackt in Plastikbeuteln gelagert.

Im Vorgang der weiteren Bearbeitung des Gewebes wurden die Blöcke in der Koronarebene durch ein Kryostat-Mikrotom bei -20°C in etwa 20 µm Dicke Schnitte seriell geschnitten. Die einzelnen Schnitte wurden auf gelatinebeschichteten Objektträgern aufgeschmolzen und unter einem Kaltluftstrom getrocknet. Bis zur weiteren Verarbeitung erfolgte wieder eine Lagerung in luftdichten Plastikbeuteln bei -80°C. Die seriellen Schnitte wurden dann verarbeitet, um Rezeptorbindungsstellen bzw. Zellkörper oder Markscheiden nachzuweisen ([Gallyas, 1979](#); [Merker, 1983](#); [Palomero-Gallagher und Zilles, 2018](#); [Zilles et al., 2002b](#)).

Aufarbeitung für die Rezeptorbindung

Für das weitere Vorgehen wurden die Schnitte auf Raumtemperatur gebracht, bevor die luftdichten Beutel geöffnet wurden. Das eigentliche Verfahren der Rezeptorbindung wurde gemäß bereits publizierter Paper durchgeführt ([Palomero-Gallagher und Zilles, 2018](#); [Zilles et al., 2002b](#); siehe [Tabelle 1](#)) und gliedert sich im Allgemeinen in drei Hauptschritte: Vorinkubation, Hauptinkubation und Spülung. Im ersten Schritt soll eine Rehydratation der Schnitte erfolgen und endogene Liganden, welche die Bindungsstellen blockieren könnten, entfernt werden. Im darauffolgenden Schritt (die Hauptinkubation) sollen die Bindungsstellen mit einem tritiierten Liganden markiert werden, bevor die überschüssigen Liganden im letzten Schritt mittels Spülung entfernt werden. Im Rahmen der Hauptinkubation erfolgten zwei parallel durchgeführte Bindungsexperimente. Zum einen wurden die Schnitte ausschließlich mit einem tritiierten Liganden zur Visualisierung der sogenannten Gesamtbindung behandelt. Zum anderen, um den Anteil unspezifischer Bindung an dieser bestimmen zu können, wurden benachbarte Schnitte mit dem tritiierten Liganden und einem rezeptorspezifischen Verdränger (Kompetitor) inkubiert ([Tabelle 1](#)). Die spezifische Bindung berechnet sich aus der Differenz der Gesamtbindung und der unspezifischen Bindung.

Um nun die räumliche Verteilung der Rezeptoren sichtbar zu machen, werden die radioaktiv markierten Schnitte luftgetrocknet und zusammen mit Eichstandards gegen Tritium-sensitive Filme (Hyperfilm, Amersham) exponiert. Dies erfolgt, je nach Ligand, 4-18 Wochen lang. Bei den Eichstandards handelt es sich um Kunststoffproben bekannter Radioaktivität, welche für

den Gesamtproteininhalt des Gehirns kalibriert wurden. Nach Entwicklung der Filme kodieren die entstehenden Autoradiogramme die lokale Konzentration der Radioaktivität, welche durch eine densitometrische Analyse quantifiziert wird.

Insgesamt wird die Dichte 14 verschiedener Rezeptoren multipler Neurotransmitter untersucht, darunter Glutamat (AMPA, Kainat, NMDA), GABA (GABA_A, GABA_B, GABA_{A/BZ}), Acetylcholin (Muskarinerge M₁, M₂, M₃), Noradrenalin (α_1 , α_2), Serotonin (5-HT_{1A}, 5-HT₂), und Dopamin (D₁).

Zellkörperfärbung

Zur Visualisierung der Zellkörper wurden die Schnitte mit einer modifizierten Silberfärbemethode angefärbt (für Details siehe [Merker, 1983](#)), welche einen starken Kontrast zwischen Zellkörpern und Neuropil erzeugt. Zusammenfassend wurden die Schnitte über Nacht in neutral gepuffertem Formalin ([Tabelle 2](#)) fixiert, über einen Zeitraum von vier Stunden mit einer 4%igen Ameisensäurelösung vorbehandelt, gefolgt von einer Inkubation über Nacht in einer 10%igen Ameisensäure/30%igen Peroxidlösung. Die Schnitte wurden gründlich in destilliertem Wasser gewaschen, zweimal für fünf Minuten in 1%ige Essigsäure getaucht, anschließend für zehn Minuten unter ständiger Bewegung in einen physikalischen Entwickler eingetaucht, und dann unter ständiger Beobachtung unter dem Mikroskop weiterentwickelt, bis die Zellkörper dunkelgrau/schwarz waren. Die Dauer des zuvor beschriebenen zweiten Vorgangs der Entwicklung kann zwischen zehn und 20 Minuten betragen, da dieser temperaturabhängig ist. Das Reagenz zur Entwicklung wurde unmittelbar vor der Verwendung hergestellt, indem 30 ml der Stammlösung B (Ammoniumsilbernitrat-Lösung; gelagert bei Raumtemperatur; [Tabelle 3](#)) und anschließend 70 ml der Stammlösung C (Ammoniumsilbernitrat- und Formaldehydlösung; aufbewahrt bei Raumtemperatur; [Tabelle 3](#)) zu 100ml Stammlösung A (Natriumcarbonatlösung; aufbewahrt bei 4°C; [Tabelle 3](#)) unter kräftigem Rühren hinzugefügt wurde. Beendet wurde der Entwicklungsvorgang durch zweimaliges Waschen in 1%iger Essigsäure über jeweils fünf Minuten. Anschließend wurden die Schnitte fünf Minuten lang in einem T-Max-Fixiermittel (Kodak, 2 Teile T-Max und 7 Teile destilliertes Wasser) fixiert, in einer aufsteigenden Alkoholreihe (70%, 96%, 100%) für fünf Minuten je Verdünnung dehydriert und anschließend zweimal für fünf Minuten in Xylol getaucht, bevor sie mit DePex-Eindeckmedium abgedeckt wurden.

Material und Methoden

Tabelle 1: Bindungsprotokolle

Rezeptor	[³ H]-Ligand	Kompetitor	Inkubationspuffer	Vorinkubation	Hauptinkubation	Waschvorgang
AMPA	AMPA [10nM]	Quisqualat [10µM]	50mM Tris-acetat (pH7.2) + 100mM KSCN *	3x10 Min. bei 4°C	45 Min. bei 4°C	4x4 s in Puffer bei 4°C 2x2 s in Aceton/Glutaraldehyd (100ml/2.5ml) bei 4°C
Kainat	Kainat [8nM]	Kainat [100µM]	50mM Tris-citrat (pH7.1) + 10mM Ca-acetat *	3x10 Min. bei 4°C	45 Min. bei 4°C	4x4 s in Puffer bei 4°C 2x2 s in Aceton/Glutaraldehyd (100ml/2.5ml) bei 4°C
NMDA	MK-801 [5nM]	(+) MK-801 [100µM]	50mM Tris-HCl (pH7.2) + 30µM Glycin * + 50µM Spermidin *	15 Min. bei 22°C	60 Min. bei 22°C	2x5 Min. bei 4°C 2x ↓↑ in Aqua dest.
GABA _A	Muscimol [6nM]	GABA [10µM]	50 mM Tris-citrat (pH7.0)	3x5 Min. bei 4°C	40 Min. bei 4°C	3x3 Sec. bei 4°C
GABA _B	CGP 54626 [2nM]	CGP 55845 [100 µM]	50 mM Tris-HCl (pH 7.2) + 2.5 mM CaCl ₂	3x5 Min. bei 4°C	60 Min. bei 4°C	3x2 Sec bei 4°C 2x ↓↑ in Aqua dest.
GABA _A /BZ	Flumazenil [1nM]	Clonazepam [2 µM]	170 mM Tris-HCl (pH 7.4)	15 Min. bei 4°C	60 Min. bei 4°C	2x1 Min bei 4°C 2x ↓↑ in Aqua dest.
M ₁ [#]	Pirenzepin [1nM]	Pirenzepin [10µM]	Mod. Krebs-Ringer Puffer (pH7.4)	20 Min. bei 22°C	60 Min. bei 22°C	2x5 Min. bei 4°C 2x ↓↑ in Aqua dest.C
M ₂	Oxotremorin-M [0.8nM]	Carbachol [1µM]	20mM Hepes-Tris (pH7.5) + 10mM MgCl ₂	20 Min. bei 22°C	60 Min. bei 22°C	2x2 Min. bei 4°C 2x ↓↑ in Aqua dest.
M ₃	4-DAMP [1nM]	Atropon Sulfat [10µM]	50 mM Tris-HCl (pH 7.4) + 0.1 mM PSMF + 1mM EDTA	15 Min. bei 22°C	45 Min. bei 22°C	2x5 min bei 4° C 2x ↓↑ in Aqua dest.
α ₁	Prazosin [0.2nM]	Phentolamin [10µM]	50mM Tris-HCl (pH7.4)	30 Min. bei 37°C	45 Min. bei 30°C	2x5 Min. bei 4°C 2x ↓↑ in Aqua dest.
α _{2h}	UK-14.304 [1.4nM]	Phentolamin [10µM]	50mM Tris-HCl (pH7.7) + 100µM MnCl ₂	15 Min. bei 22°C	90 Min. bei 22°C	5 Min. bei 4°C 2x ↓↑ in Aqua dest.
5-HT _{1A}	8-OH-DPAT [1nM]	Serotonin [10µM]	170mM Tris-HCl (pH7.6) +4mM CaCl ₂ +0.01% Ascorbinsäure	30 Min. bei 22°C	60 Min. bei 22°C	1x5 Min. bei 4°C 2x ↓↑ in Aqua dest.
5-HT ₂	Ketanserin [0.5nM]	Mianserin [10µM]	170mM Tris-HCl (pH7.7)	30 Min. bei 22°C	120 Min. bei 22°C	2x10 Min bei 4°C 2x ↓↑ in Aqua dest.
D ₁	SCH 23390 [1nM]	SKF 83566 [1 µM]	50 mM Tris-HCl + 120 mM NaCl + 5 mM KCl + 2 mM CaCl ₂ + 1 mM MgCl ₂	20 Min. bei 22°C	90 Min. bei 22°C	2x5 Min bei 4°C 2x ↓↑ in Aqua dest.

* Zusätze nur im Hauptinkubationspuffer; # Schnitte wurden eine 15 minutige Bouindampffixierungsschritt zwischen Vorinkubation und Hauptinkubation unterzogen

Tabelle 2: Zusammensetzung der gepufferten Formalinlösung

900 ml	H ₂ O dest.
4 g	NaH ₂ PO ₄ • H ₂ O (Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat)
6.5 g	Na ₂ HPO ₄ • 2H ₂ O (Dinatriumhydrogenphosphat-Dihydrat)
100 ml	37% Formaldehyd

Tabelle 3: Zusammensetzung der Stammlösungen für die Zellkörper- und Markscheidenfärbung

Stammlösung A	
1000 ml	H ₂ O dest.
50 g	Na ₂ CO ₃ (Natriumcarbonat)
Stammlösung B	
1000 ml	H ₂ O dest.
2 g	AgNO ₃ (Silbernitrat)
2 g	NH ₄ NO ₃ (Ammoniumnitrat)
10 g	SiO ₂ 12WO ₃ 26H ₂ O (Wolframatokieselsäure)
Stammlösung C	
1000 ml	H ₂ O dest.
2 g	AgNO ₃ (Silbernitrat)
2 g	NH ₄ NO ₃ (Ammoniumnitrat)
10 g	SiO ₂ 12WO ₃ 26H ₂ O (Wolframatokieselsäure)
7.3 ml	37% Formaldehyd

Markscheidenfärbung

Zur Visualisierung der Markscheiden wurden die Schnitte mittels der Gallyas Silberfärbung angefärbt (für Details siehe [Gallyas, 1970](#)). Nach Fixierung in neutral gepuffertem Formalin über Nacht und anschließendem zweimaligem Waschvorgang von jeweils fünf Minuten mit destilliertem Wasser wurden die Schnitte eine Stunde lang im Dunkeln in einer Pyridinessigsäureanhydrid-Lösung (200ml Pyridin in 100ml Essigsäureanhydrid) inkubiert. Nach erneutem Waschvorgang mit destilliertem Wasser (drei Mal für jeweils fünf Minuten) wurden die Schnitte erneut im Dunkeln in einer Ammoniumsilbernitrat-Lösung (0.3g Ammoniumnitrat und 0.3g Silbernitrat in 0.9ml 4% Natriumhydroxydlösung) für 30 Minuten behandelt. Im Anschluss wurden die Schnitte drei Mal für je drei Minuten in 1%ige Essigsäure getaucht. Im nächsten Schritt folgte, analog zu dem Entwicklungsvorgang bei der Zellkörperfärbung, die Herstellung des Entwicklungsreagenzes. Dabei setzen sich die drei Stammlösungen ([Tabelle 3](#)) A, B und C gleichermaßen zusammen, wie in oben beschriebener Färbemethode. Zu der Entwicklerlösung der Markscheidenfärbung wurden jedoch zusätzlich 0.32ml Bleichfixierbad (verdünnt 1 zu 1 in entionisiertem Wasser) hinzugegeben. Nach Behandlung der Schnitte mit dem hergestellten Entwickler folgte ein letzter Spülvorgang mit destilliertem Wasser über fünf Minuten, gefolgt von einem fünf-

minütigen Eintauchen der Schnitte in 1%ige Essigsäure. Es folgten ebenfalls vor der Eindeckung mit DPX die Entwässerungsschritte in der aufsteigenden Alkoholreihe und in Xylol.

Bildanalyse

Kernidentifizierung

Ausgangspunkt für die vorliegende Parzellierung waren sowohl die visuelle Inspektion und die, bereits veröffentlichte, zytoarchitektonische Literatur über die Amygdala des Makaken als auch die des Menschen ([Amaral et al., 1992](#); [Brabec et al., 2010](#); [de Campo und Fudge, 2012](#); [Delgado-González et al., 2020](#); [Kedo et al., 2018b](#); [McDonalds und Augustine, 2019](#); [Morais et al., 2019](#); [Yilmazer-Hanke, 2012](#); Abb. 1). Da jedoch zur Erstellung dieser Karten oftmals die architektonische Identifizierung benachbarter Kerngebiete auf der Grundlage einer einzelnen histologischen Modalität stattfand, unterscheiden sich die Karten teilweise in Bezug auf Anzahl, Lokalisierung und Form der Kerne. Daher haben wir in der vorliegenden Studie einen multimodalen, quantitativen und statistisch überprüfbaren Ansatz angewandt, um alle visuell identifizierten Grenzen zu bestätigen ([Kedo et al. 2018a, b](#)).

Digitalisierung der histologischen Präparate

Die Zellkörper- und Markscheidenpräparate wurden automatisch mit einem Lichtmikroskop (Axioplan 2 imaging, Zeiss, Deutschland) gescannt, welches mit einem motorbetriebenen Tisch ausgestattet war und durch das Bildanalysesystem KS400 (Zeiss, Deutschland) (Version 3.0) und Axiovision (Version 4.6) gesteuert wurde bzw. mit einem TISSUEScope HS (Huron, Kanada) Scanner. Die daraus resultierenden Bilder haben eine Auflösung von 8-Bit und 1µm pro Pixel ([Palomero-Gallagher und Zilles, 2018](#)).

Bildanalyse und Messung der Konzentration der Bindungsstellen

Die Messung der Konzentration der Bindungsstellen in den Autoradiogrammen wurde mit einer videobasierten Bildanalysetechnik (Ortsauflösung 300– - 4000 Pixel; 8-Bit Grauwertauflösung) durchgeführt. Dazu wurden die Autoradiogramme der radioaktiv

markierten Schnitte und der Eichstandards unter Verwendung einer CCD-Kamera (Axioacam MRm, Zeiss, Deutschland) sowie einem S-Orthoplanar 60mm-Makroobjektiv (Zeiss, Deutschland) digitalisiert und als 8-Bit-Grauwertbilder gespeichert ([Palomero-Gallagher und Zilles, 2018](#)).

Da die Beziehung zwischen den Grauwerten im Autoradiogramm und der Radioaktivitätskonzentrationen im Schnitt nicht linear ist, wurden die Grauwerte der Eichstandards verwendet, um eine Regressionskurve zu erstellen, welche es ermöglicht, die Grauwerte der Autoradiogramme in Radioaktivitätskonzentrationen zu transformieren und so linearisierte Bilder zu erzeugen. Diese Konzentrationen an Radioaktivität werden dann in Konzentrationen an Bindungsstellen ($B_{\max}$ -Werte) umgerechnet, indem die Grauwerte der linearisierten Autoradiogramme mit

$$c_{\max}/S_a * ((K_D + c) / c$$

$c_{\max}$: maximale Konzentration an Radioaktivität in einem Schnitt

S_a : spezifische Aktivität des eingesetzten tritiierten Liganden

K_D : Dissoziationskonstante der Ligand-Rezeptor-Bindungskinetik in der Gleichgewichtsphase

c : freie Konzentration des tritiierten Liganden im Inkubationspuffer

multipliziert werden ([Palomero-Gallagher und Zilles, 2018](#)).

Um die heterogene Verteilung der Rezeptordichte in der Amygdala optimal zu visualisieren, werden die linearisierten Autoradiogramme durch lineare Kontrastverstärkung pseudofarbkodiert, wodurch die Skalierung zwischen Grauwerten und Rezeptorkonzentrationen erhalten bleibt. Dabei wird eine spektrale Anordnung von elf Farben zu gleichmäßig verteilten Dichtebereichen verwendet, da sie die beste Visualisierung der Dichteverteilung der Autoradiogramme ergibt.

Um die Rezeptordichten der verschiedenen Haupt- und Unterkerngebiete der Amygdala quantifizieren zu können, wurden die digitalisierte Bilder der histologischen Färbungen mit denen der farbkodierten Rezeptorautoradiogramme zur Deckung gebracht. Anschließend erfolgte das Einzeichnen der zyto- und myeloarchitektonisch identifizierten Grenzen auf den gescannten Bildern der histologischen Schnitte. Die histologisch bestimmten Grenzen zwischen den Unterkerngebieten werden im weiteren Verlauf mit den Verteilungsmustern

der hier 14 untersuchten Rezeptortypen (sichtbar gemacht in den farbkodierten Autoradiogrammen) übertragen und abgestimmt.

Um quantifizierbare Rezeptordichten innerhalb der Unterkerne zu ermitteln, wurde die im Hause programmierte Software „AnaRec“ verwendet. Diese ermöglicht es, den Mittelwert aller Pixel innerhalb der Kerngebiete zu extrahieren. Pro Rezeptortyp, Hemisphäre und Kerngebiet wurden dabei jeweils, anhängig von der Kerngröße, zwei bis fünf Schnitte gemessen. Die daraus entstehenden Werte repräsentieren die Dichte des jeweiligen Rezeptors in fmol/mg Protein. Für jedes der Kerngebiete wurde ein sogenannter „Rezeptor-Fingerprint“ erstellt, d.h. die Dichten der 14 Rezeptoren in diesem Kerngebiet werden simultan in einem Polar-Koordinaten-Plot dargestellt (Zilles et al., 2002a).

Statistische Auswertung

Um die Dichte der Mehrfachrezeptoren innerhalb und zwischen verschiedenen Unterkernen intuitiver darzustellen, wurden die mittleren Rezeptordichten von 14 Rezeptoren für jedes Areal separat in einem Polarplot visualisiert. Das daraus resultierende Diagramm ist der Rezeptor-Fingerabdruck, auch „Rezeptor-Fingerprint“ genannt (Zilles et al. 2002a; Zilles et al. 2002b), welcher das Gleichgewicht der Multirezeptoren in einem Kerngebiet darstellt. Die in den Fingerabdrücken enthaltenen Daten wurden für deskriptive statistische Analysen verwendet, um den Grad der (Un-)Ähnlichkeit zwischen den Kerngebieten innerhalb der Makakenamygdala auf Ebene der Rezeptoren zu bestimmen.

Multivariate Cluster-Analysen wurden mit Matlab (The MathWorks, Inc., Natick, MA) durchgeführt (Palomero-Gallagher et al. 2009), um die Gruppierung der Kerngebiete der Amygdala im Makakenhirn auf der Grundlage von Ähnlichkeiten zwischen ihren Rezeptor-Fingerprints zu ermitteln. Da sich die absoluten Rezeptorkonzentrationen zwischen den Rezeptortypen erheblich unterschieden, wurde eine „divide by mean“-Normalisierung für jeden Rezeptor separat durchgeführt, um eine gleiche Gewichtung aller Rezeptoren in den folgenden Analysen sicherzustellen. Für die hierarchische Clusteranalyse wurden euklidische Distanzen berechnet, um die Ähnlichkeiten zwischen den Rezeptor-Fingerprints darzustellen. Darüber hinaus kam es zur Anwendung von Ward-Verknüpfungen. Letztendlich bedeutet dies, dass je kleiner der euklidische Abstand zwischen zwei Gebieten ist, desto größer ist die Ähnlichkeit in Form und Größe ihrer Fingerprints. Die Anzahl der stabilen Cluster wurde durch eine anschließende k-means-Analyse und die Ellbogenmethode

Material und Methoden

nach [Rousseeuw \(1987\)](#) bestimmt. Eine Hauptkomponentenanalyse (HKA) wurde durchgeführt, um den 14-dimensionalen Raum (14 verschiedene Rezeptortypen) in zwei Dimensionen darzustellen, wobei die erste Hauptkomponente einen möglichst großen Teil der Variabilität in den Bereichen erklären sollte.

Ergebnisse

In der vorliegenden Auswertung sollen die Anzahl und das Ausmaß der architektonisch unterschiedlichen Zyto- und Rezeptorbereiche in der Amygdala des Makaken identifiziert werden. Außerdem wollen wir untersuchen, ob der Grad der Ähnlichkeit in der neurochemischen Zusammensetzung der einzelnen identifizierten Unterkerne in Verbindung mit ihrer Beteiligung an unterschiedlichen funktionellen Netzwerken relevant ist.

Makroanatomische Lage

Der wesentliche Teil der paarigen Amygdala befindet sich im medialen Temporallappen. Im rostralen Teil wird das Kerngebiet medial vom piriformen Kortex (Pir) und dem amygdalapiriformen Areal (APir) umgeben. Über seine rostrokaudale Ausdehnung erreicht die Amygdala außerdem auf der medialen Seite die Oberfläche des Temporallappens und formt hier den Gyrus semilunaris. Getrennt durch den Sulcus semilunaris befindet sich ventral der Gyrus ambiens, welcher weiter rostral den Entorhinalen Kortex (Ent) beherbergt. Kaudal vom Gyrus semilunaris befindet sich der Gyrus uncinatus, welcher den rostralen Hippocampus und den Gyrus dentatus enthält.

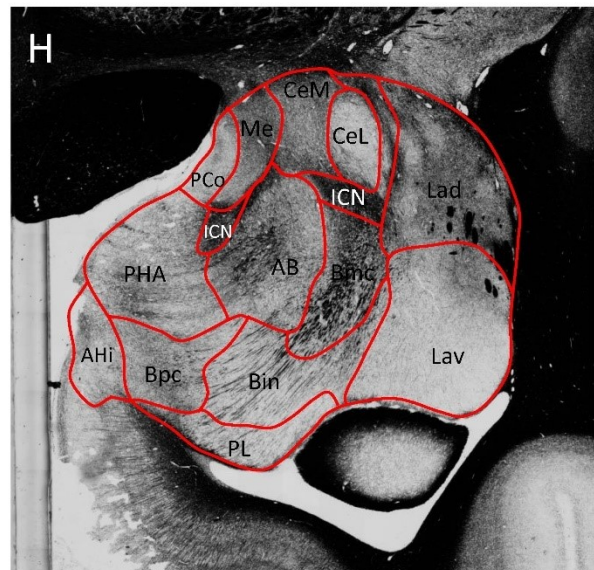
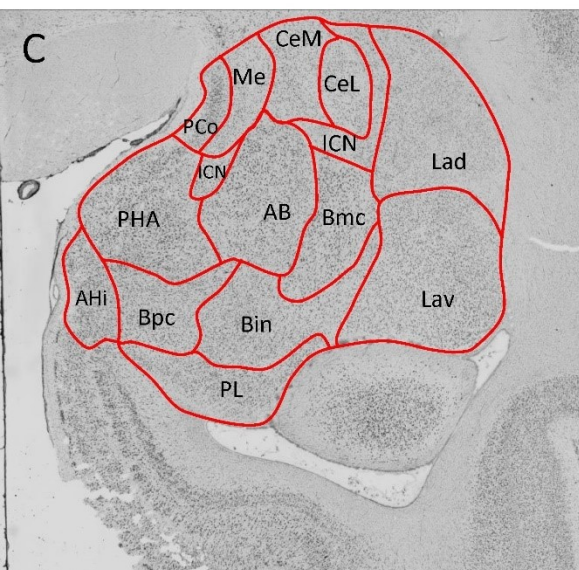
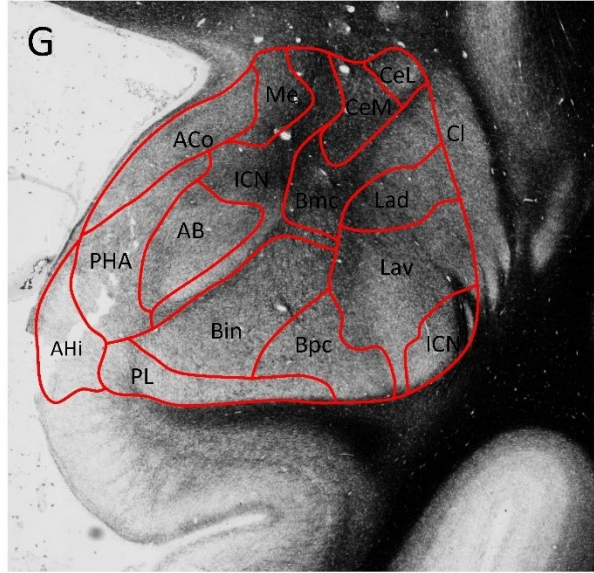
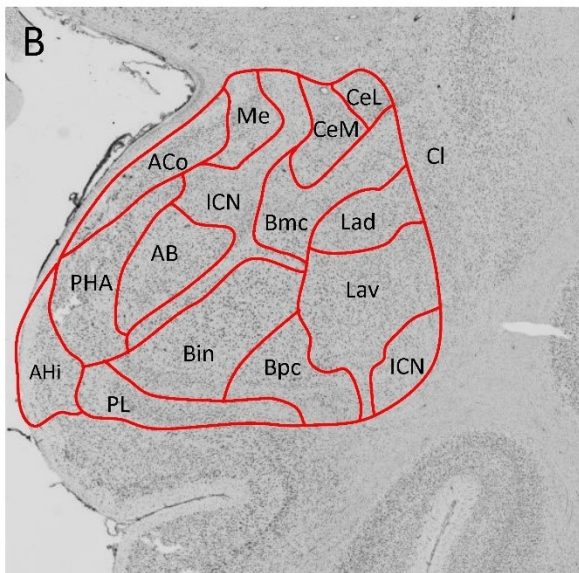
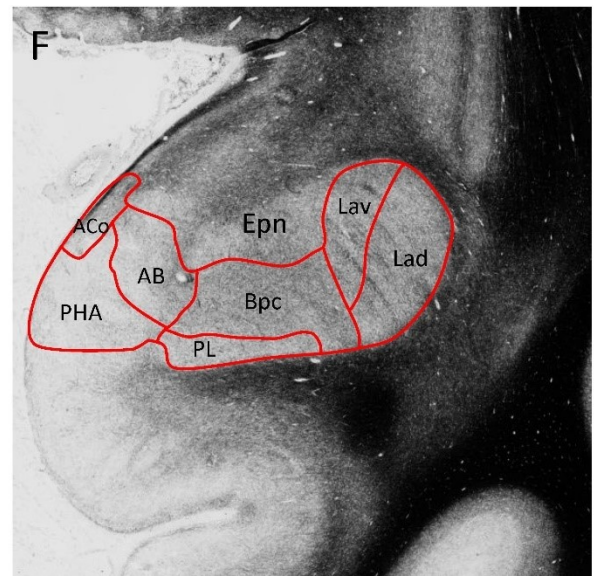
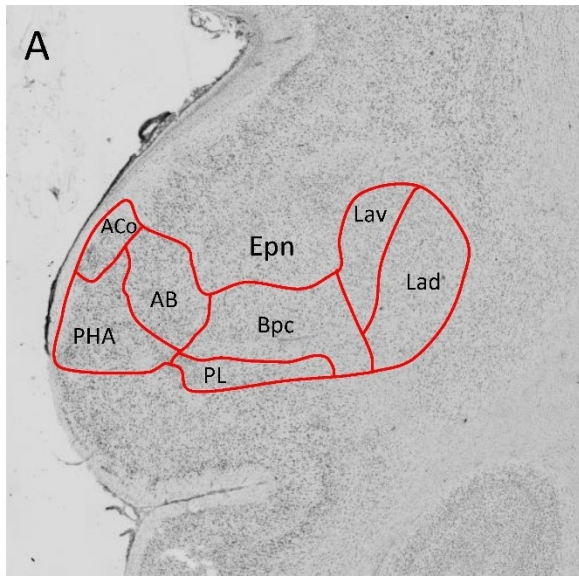
Anatomische Unterteilung

Man kann eine grobe Unterteilung der Unterkerne der Amygdala in drei Gruppen vornehmen. Dies sind zum einen die tiefe und die zentromediale Kerngruppe und zum anderen die superfizielle Kerngruppe. Die tiefe Kerngruppe umfasst den akzessorischen Basalkern, den basalen, den lateralen als auch den paralaminaären Kern. Zur zentromedialen Gruppe wird sowohl der mediale und zentrale Kern gezählt als auch die eingebetteten Zellkerne. Zuletzt bleibt die Gruppe der superfiziellen Kerne, welche den anterioren und posterioren kortikalen Kern beinhaltet und das parahippocampo-amygdaloide sowie das amygdalo-hippocampale Transitionsareal.

Tiefe Kerngruppe: Akzessorischer Basalkern (AB)

AB ist der medialste Kern der tiefen Kerngruppe und durch die intermediäre medulläre Zwischenlamelle (Li) von B getrennt, welcher weiter lateral gelegen ist ([Abb. 2](#)).

Ergebnisse



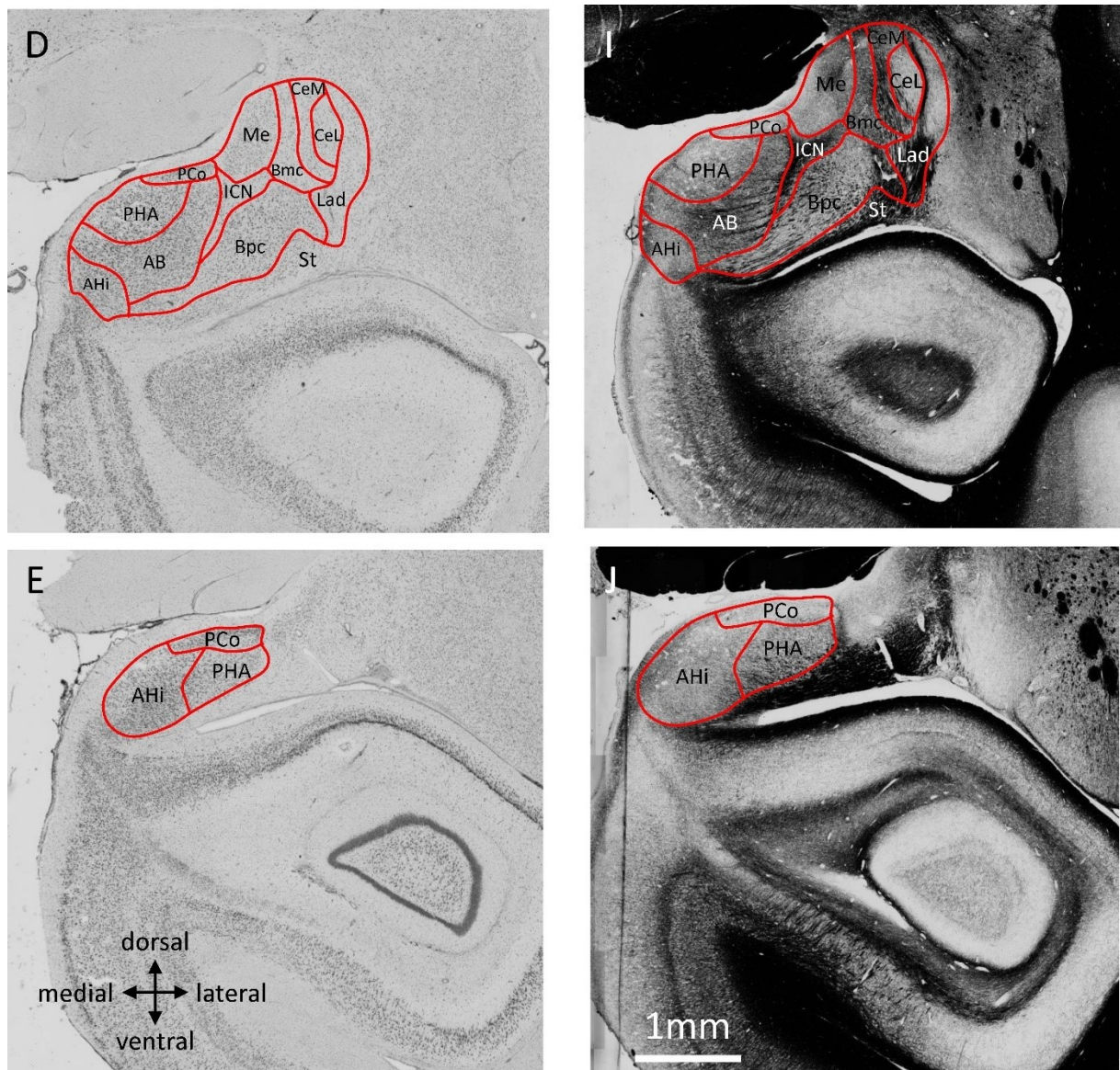


Abb. 2: Koronare Schnitte durch verschiedene Ebenen der Amygdala des Makaken, prozessiert für die Visualisierung von Zellkörpern (A-E) bzw. von Markscheiden (F-J). Siehe Abkürzungsverzeichnis für Abkürzungen.

Dorsal grenzt er, teilweise getrennt durch den dazwischengeschobenen ICN, an Me. In weiter kaudal gelegenen Teilen der Amygdala grenzt er ebenso in dorsalen Anteilen an CeM. In ventromedialer Nachbarschaft findet man PHA vor.

Zyotarchitektonisch ist das Kerngebiet charakterisiert durch eine eher größere Zellpopulation innerhalb der Amygdala und eine Verringerung der Zellgröße in ventro-dorsaler Richtung (Abb. 2A-D). Des Weiteren lässt sich ein rostrokaudaler Gradient

beobachten. Während die Neurone in rostralen als auch dorsalen Anteilen kleiner sind und eine geringere Packungsdichte aufweisen, nehmen beide Merkmale in kaudaler und ventraler Richtung zu. Aufgrund dessen kann eine weitere Unterteilung von AB in einen parvozellulären Teil mit kleineren, nicht so dicht gepackten Zellen, vornehmlich im rostralen und dorsalen Bereich, sowie in einen magnozellular Teil mit größeren, dichter gepackten Zellen im ventralen und kaudalen Teil vorgenommen werden.

Myeloarchitektonisch lassen sich die oben beschriebenen Gradienten wiederfinden, da Bereiche dichter und größerer Zellen mit einer stärkeren Myelinfärbung einhergehen, sodass der magnozellular Bereich besonders faserhaltig erscheint (Abb. 2F-J). Dennoch wurde für die Rezeptorautoradiographie keine Unterteilung in magnozellular und parvozellulär vorgenommen, da die Grenzen nicht in jedem Schnitt klar definiert werden konnten.

Rezeptorarchitektonisch lässt sich eine besonders hohe Dichte von Acetylcholin M₁-Rezeptoren vorfinden, welche eine gute Abgrenzbarkeit zu benachbarten Strukturen, wie beispielsweise PHA und B, erlauben. Vor allem im medialen Drittel der rostrokaudalen Ausdehnung von AB finden sich hohe Dichten vor, welche in rostrale und kaudale Richtung wieder abnehmen. Des Weiteren fällt ein Gradient für die Rezeptoren des Transmitters Serotonin 5-HT₂ auf, welcher von rostral nach kaudal zunehmend ist. Eine gute Abgrenzbarkeit zum lateral gelegenen basalen Kern erlauben die Transmitter Noradrenalin α_2 sowie Dopamin D₁. Während die Konzentration der Noradrenalin-Rezeptoren für AB deutlich höher sind und eine maximale Konzentration im mittleren Drittel der rostrokaudalen Ausbreitung erreichen, liegen die Konzentrationen für B deutlich unter diesen. Für die Dopamin-Rezeptoren verhält es sich dagegen anders, da die Konzentration für AB deutlich geringer ist als für B und keinem Gradienten unterliegt (Abb. 3-7).

Tiefe Kerngruppe: Basolateraler Kern (B)

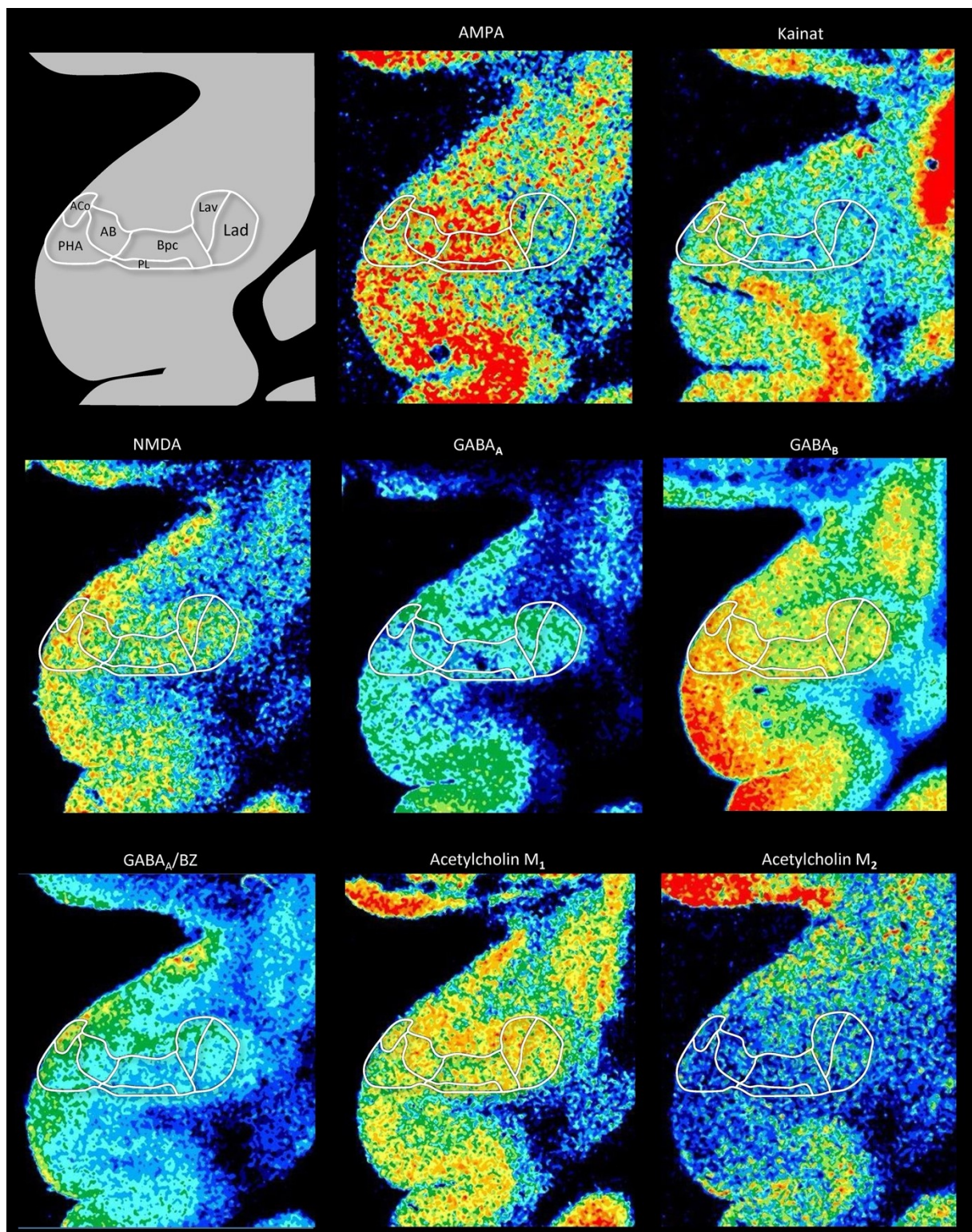
B befindet sich im medialen Teil der tiefen Kerngruppe als auch der Amygdala. Durch Li ist dieser Unterkern von dem weiter medial gelegenen AB getrennt. Nach lateral grenzt B an die laterale medulläre Zwischenlamelle (Li), welche diesen von La separiert (Abb. 2A-D; 2F-I). Weiter ventral gelegen befindet sich PL, während das Kerngebiet in dorsaler Ausdehnung, je nach rostrokaudaler Ebene, an verschiedene Unterkerne angrenzt. In rostral gelegenen Anteilen findet sich dorsal von B der Epn. Verfolgt man das Kerngebiet einige Ebenen weiter nach kaudal, findet sich Ce am dorsalen Pol von B. Auch erkennt man eine

dorsomediale Angrenzung der ICN, welche sich teilweise in B hineinschiebt und das Kerngebiet im rostralen Drittel sogar stellenweise in zwei Teile komplett separiert. Im kaudalen Drittel befindet sich Me in direkter medialer Nachbarschaft zu B.

Zytoarchitektonisch lassen sich in B drei Zellgruppen differenzieren, welche sich jedoch nicht alle über die gesamte rostrokaudale Ausdehnung des Unterkerns finden lassen (Abb. 2). In den rostralsten Anteilen findet man den parvozellulären Anteil (Bpc) vor, welcher durch eher kleine Zellen charakterisiert ist, die eine niedrige Packungsdichte aufweisen (Abb. 2A). Im weiteren Verlauf nach kaudal nimmt diese jedoch zu, wenn auch nur geringfügig, übersteigt dabei aber nicht jene der anderen beiden Anteile (Abb. 2A-D), weshalb eine Differenzierung zwischen dem Bpc und dem intermediären (Bint) sowie dem magnozellulären Anteil (Bmc) möglich ist. Weiter kaudal schließt sich an Bpc der Bin an, welcher durch größere und dichter gepackte Zellkörper als im zuvor beschriebenen Anteil gekennzeichnet ist (Abb. 2B-C). Die intermediäre Zellpopulation findet sich anfangs dorsomedial von Bpc, in kaudaleren Teilen jedoch zunehmend weiter lateral (Abb. 2C). Die letzte identifizierte Zellgruppe in B fällt durch besonders große Zellen, um genau zu sein, die größten Zellen in der gesamten Amygdala, auf. Bmc weist außerdem eine deutlich höhere Packungsdichte auf, sodass von einem Gradienten, sowohl in Zellgröße als auch bezogen auf die Packungsdichte, zwischen Bpc über Bin bis hin zu Bmc gesprochen werden kann. Zuletzt beschriebene Zellgruppe findet sich, ebenfalls wie Bin, nicht in den rostralsten Anteilen von B (Abb. 2B-D). Dennoch lässt sie sich ab dem rostralen Drittel vorfinden und ist stets dorsolateral der beiden anderen Anteile lokalisiert. Lediglich im kaudalen Drittel grenzen magnozelluläre Zellen direkt an parvozelluläre. Ansonsten liegen intermediäre Zellen bzw. teilweise auch die ICN dazwischen.

Myeloarchitektonisch lassen sich oben beschriebene Gradienten ebenfalls wiederfinden (Abb. 2F-I). Während der parvozelluläre Anteil vor allem in rostralen Teilen eher faserarm ist (Abb. 2F) und in kaudaler Richtung einen leichten Faser Zugewinn aufzeigt (Abb. 2I), ist der intermediäre Anteil durch mehr Fasern gekennzeichnet (Abb. 2G-H), wenn auch nur geringfügig. Auffällig sind hier deutlich parallel verlaufende Fasern im mittleren Drittel von B. Der magnozelluläre Anteil dagegen zeigt eine hohe Faserkonzentration (Abb. 2G-I).

Ergebnisse



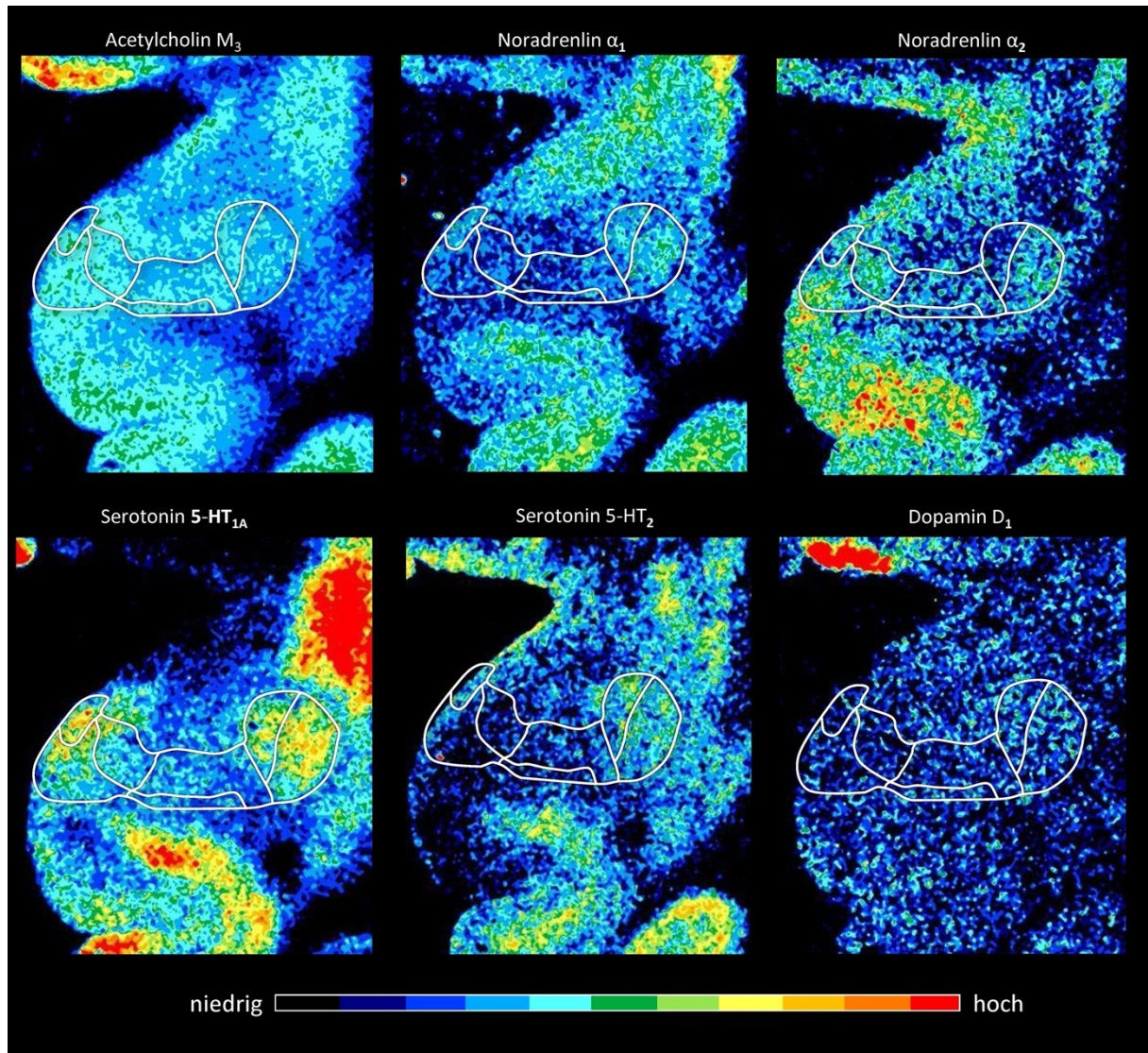
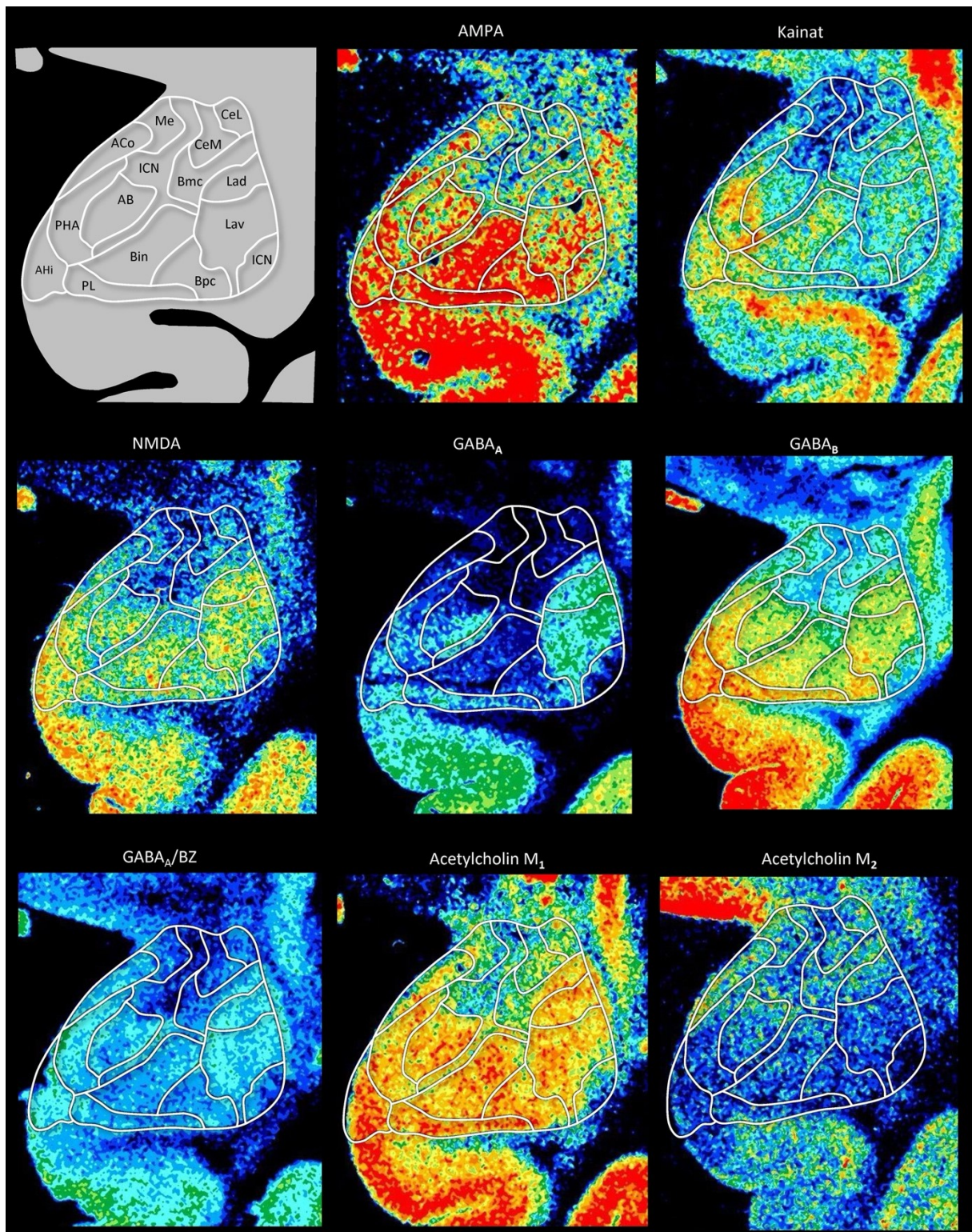


Abb. 3: Verteilung der 14 verschiedenen Rezeptoren im rostralsten Drittel der Amygdala des Makaken dargestellt in Rezeptorautoradiogrammen. Farbskalen kodieren die Konzentrationen für jeden Rezeptor, angegeben in fmol/mg Protein. Die Abkürzungen der amygdaloiden Unterteilungen sind auf der Schablone markiert. Siehe Abkürzungsverzeichnis für Abkürzungen.

Ergebnisse



Ergebnisse

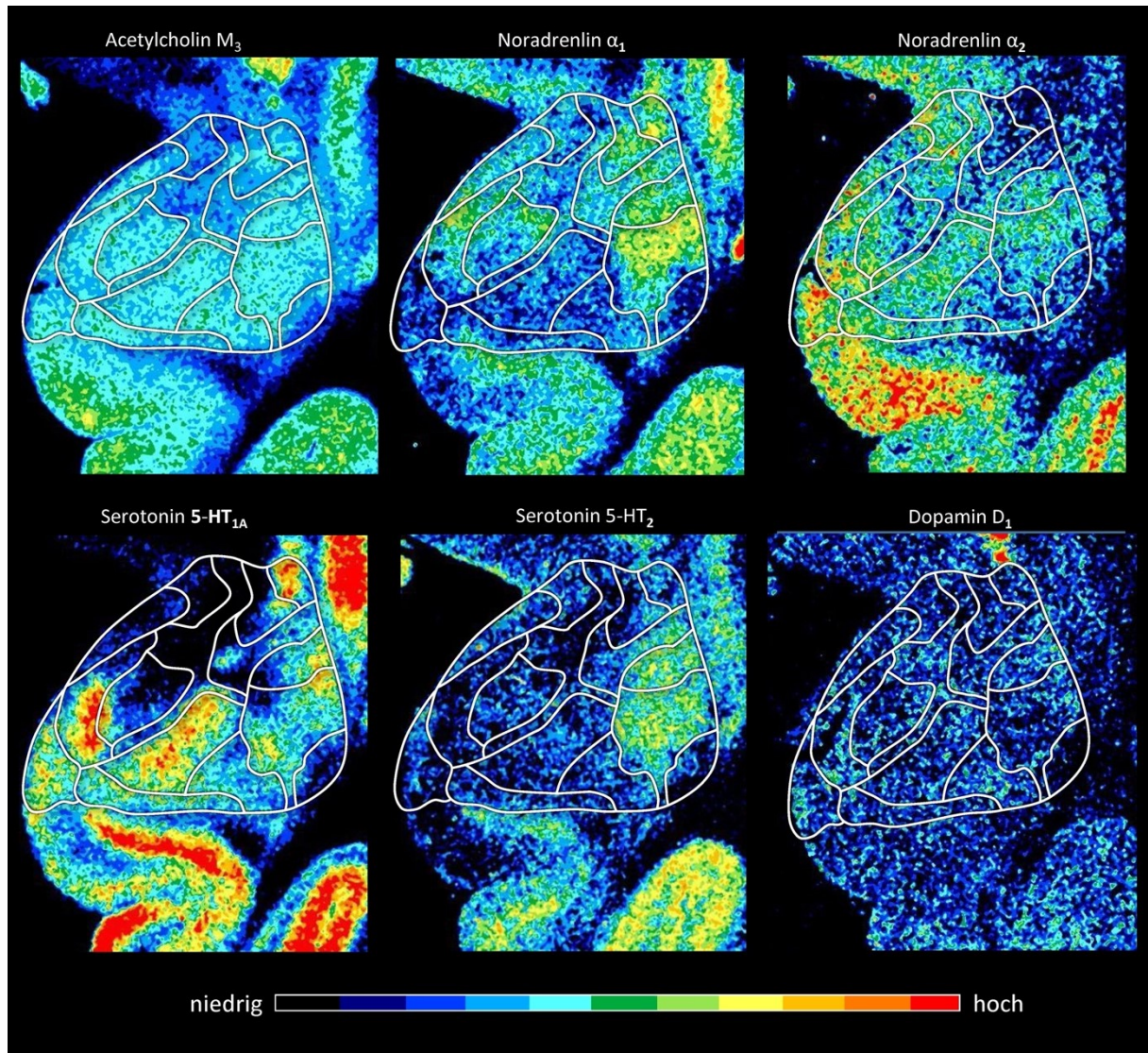
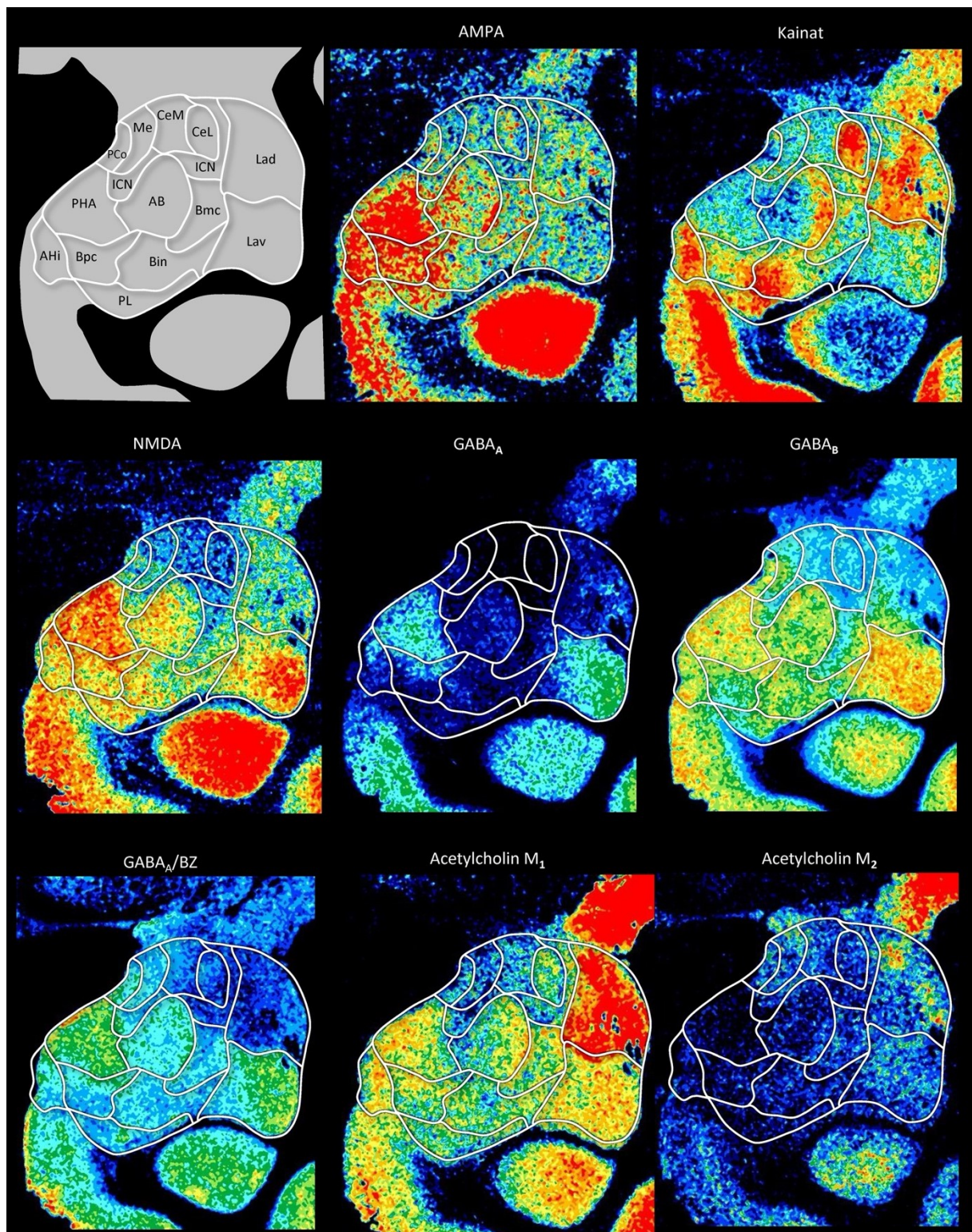


Abb. 4: Verteilung der 14 verschiedenen Rezeptoren im mittleren Drittel der Amygdala des Makaken dargestellt in Rezeptorautoradiogrammen. Farbskalen kodieren die Konzentrationen für jeden Rezeptor, angegeben in fmol/mg Protein. Die Abkürzungen der amygdaloiden Unterteilungen sind auf der Schablone markiert. Siehe Abkürzungsverzeichnis für Abkürzungen.

Ergebnisse



Ergebnisse

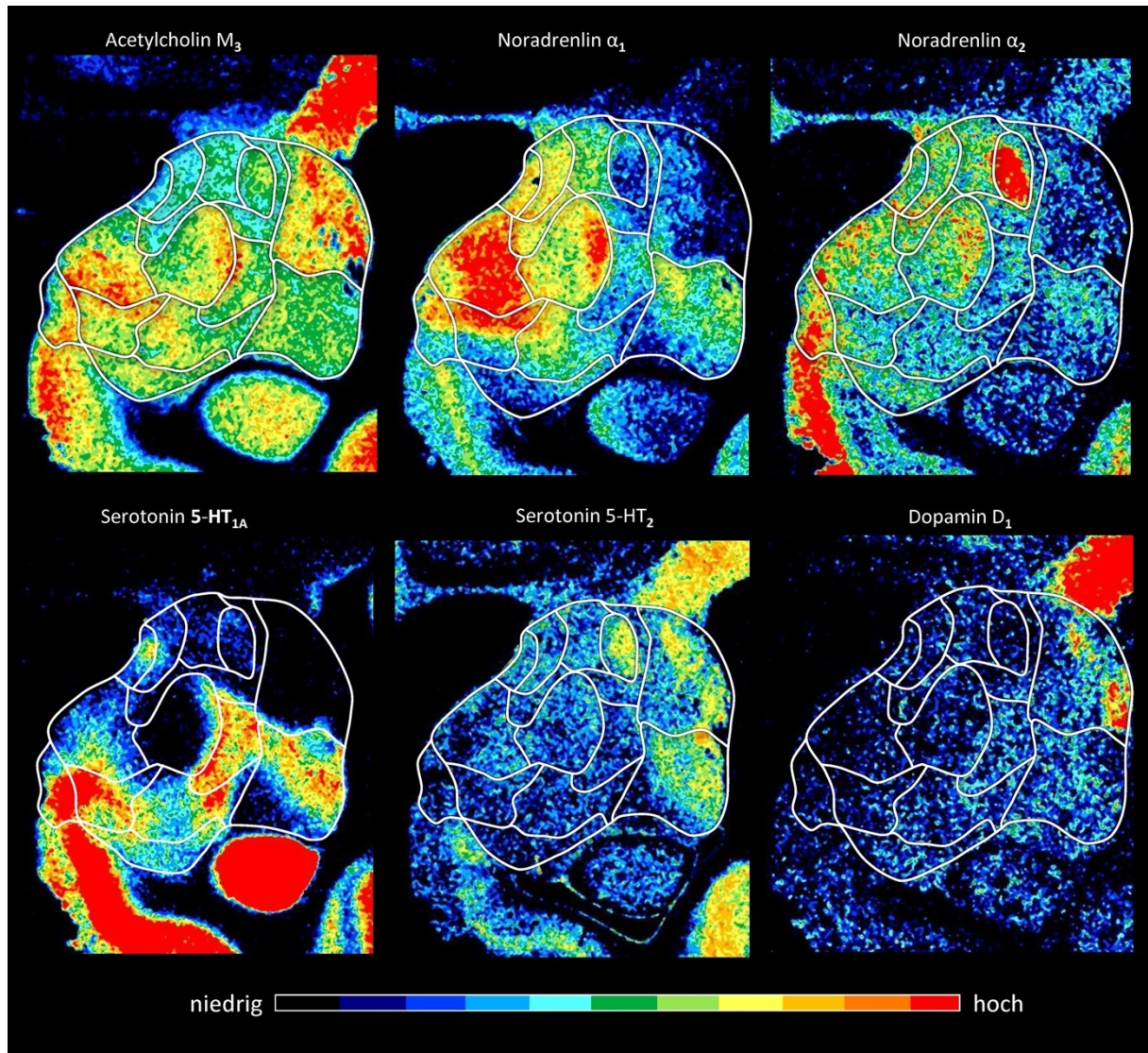
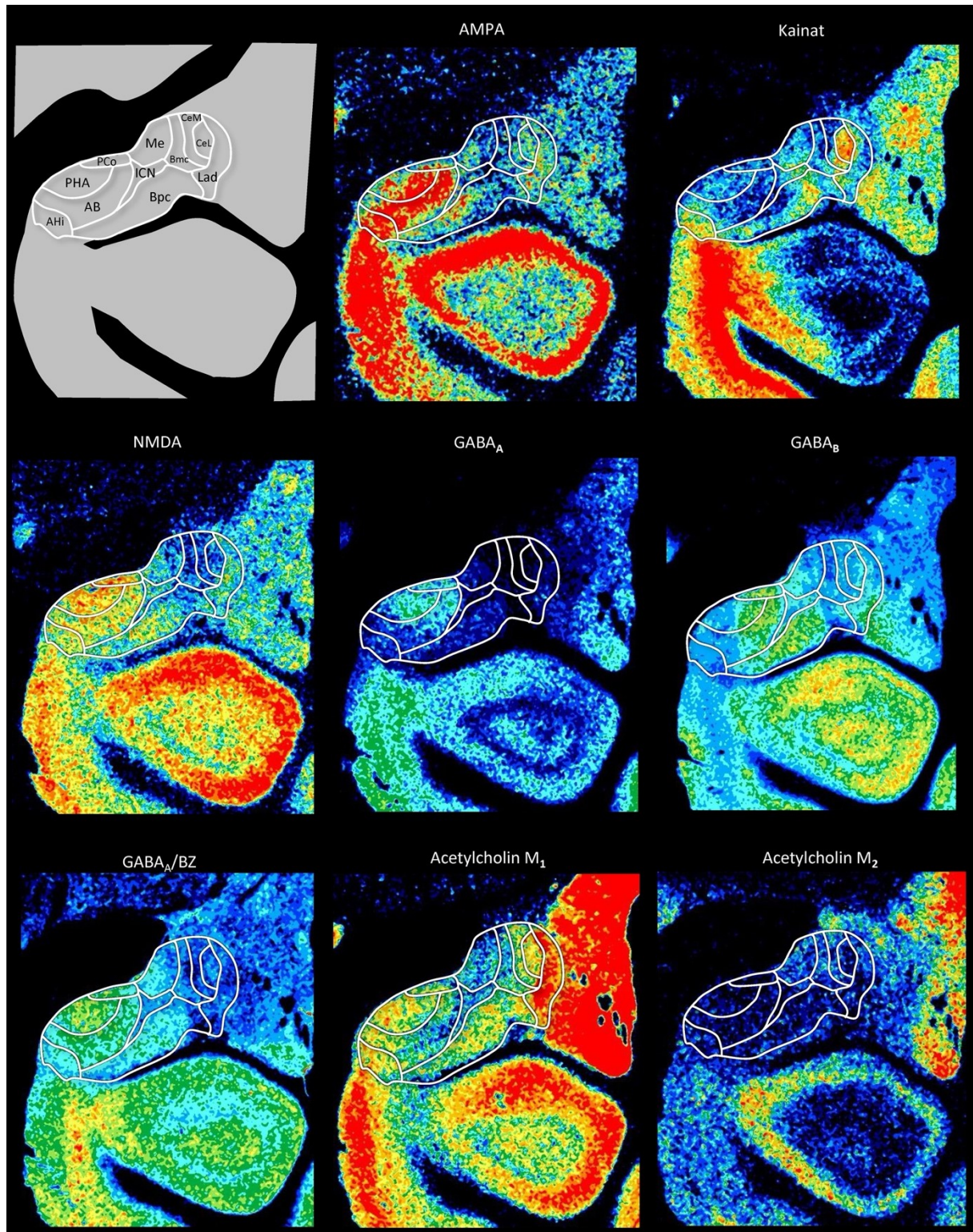


Abb. 5: Verteilung der 14 verschiedenen Rezeptoren im mittleren Drittel der Amygdala des Makaken dargestellt in Rezeptorautoradiogrammen. Farbskalen kodieren die Konzentrationen für jeden Rezeptor, angegeben in fmol/mg Protein. Die Abkürzungen der amygdaloiden Unterteilungen sind auf der Schablone markiert. Siehe Abkürzungsverzeichnis für Abkürzungen.

Ergebnisse



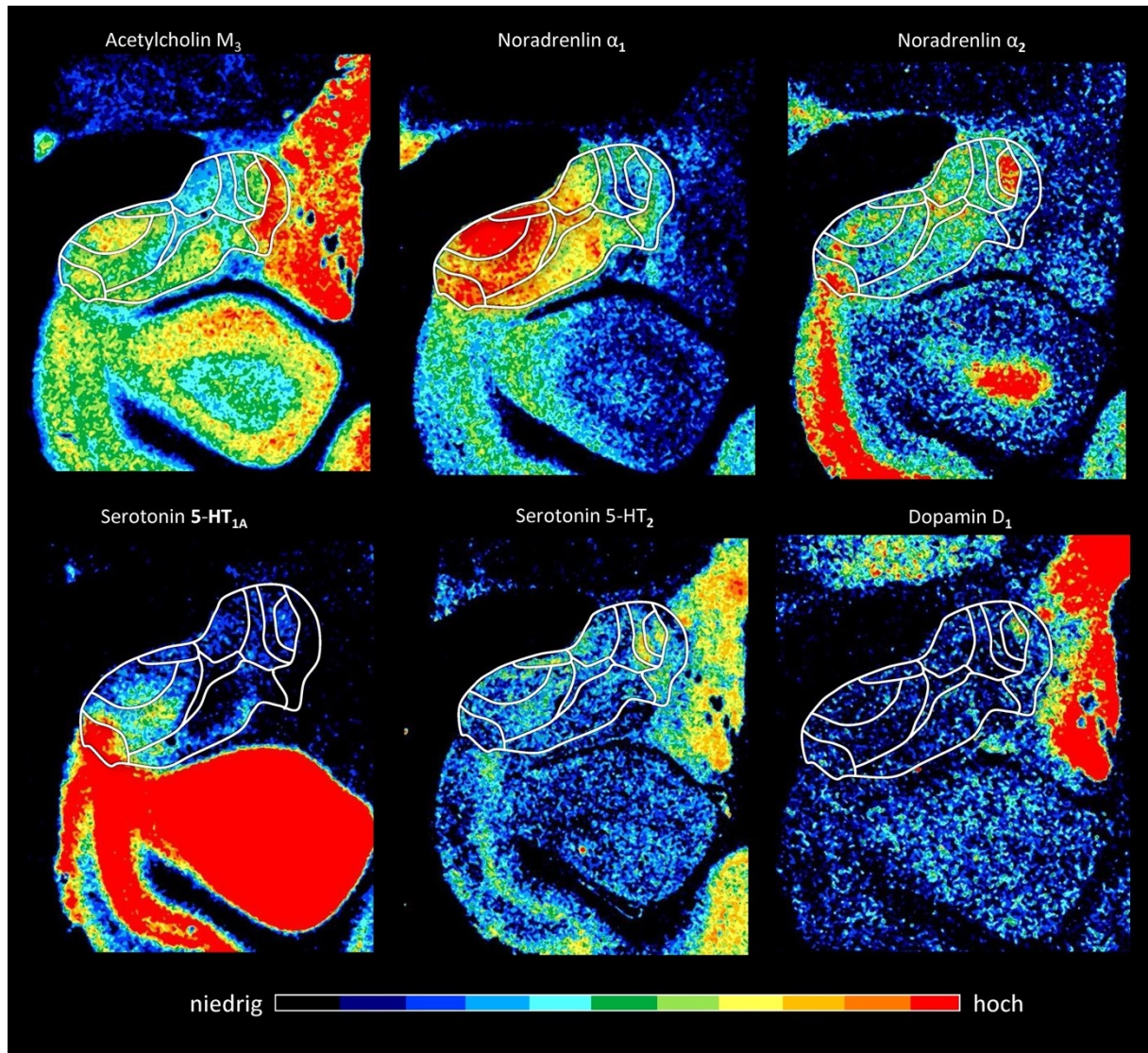
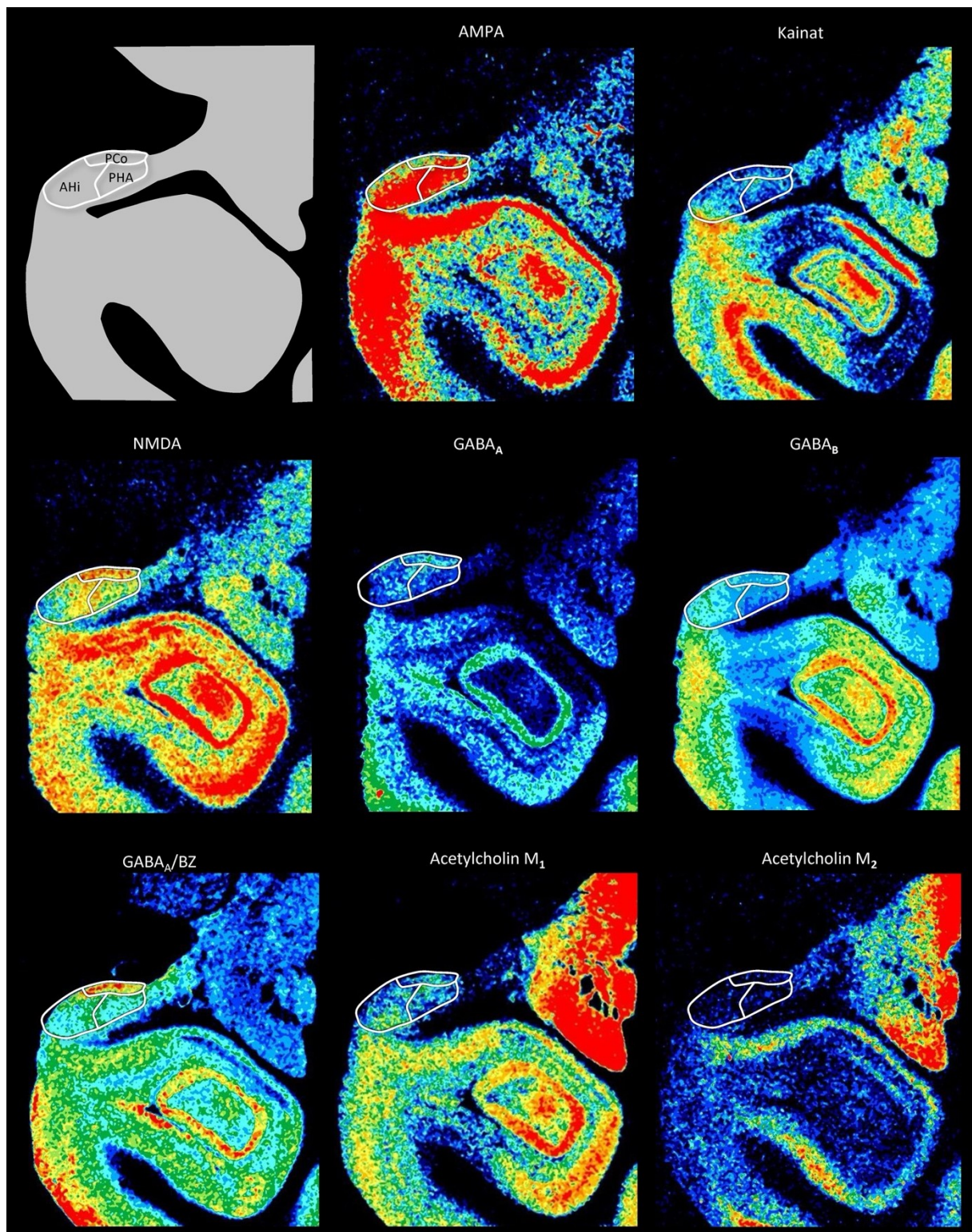


Abb. 6: Verteilung der 14 verschiedenen Rezeptoren im kaudalen Drittel der Amygdala des Makaken dargestellt in Rezeptorautoradiogrammen. Farbskalen kodieren die Konzentrationen für jeden Rezeptor, angegeben in fmol/mg Protein. Die Abkürzungen der amygdaloiden Unterteilungen sind auf der Schablone markiert. Siehe Abkürzungsverzeichnis für Abkürzungen.

Ergebnisse



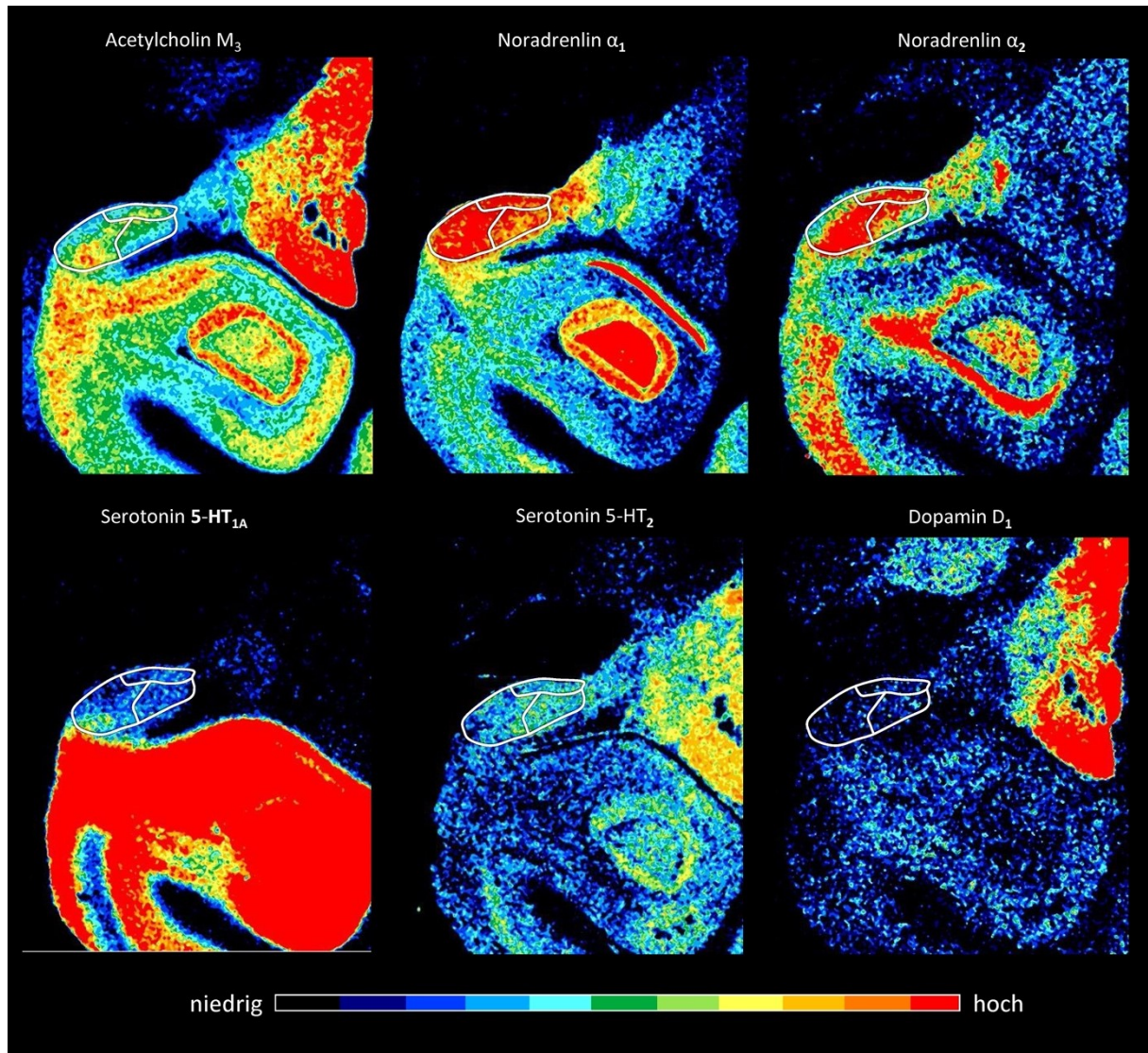


Abb. 7: Verteilung der 14 verschiedenen Rezeptoren im kaudalen Drittel der Amygdala des Makaken dargestellt in Rezeptorautoradiogrammen. Farbskalen kodieren die Konzentrationen für jeden Rezeptor, angegeben in fmol/mg Protein. Die Abkürzungen der amygdaloiden Unterteilungen sind auf der Schablone markiert. Siehe Abkürzungsverzeichnis für Abkürzungen.

Rezeptorarchitektonisch lässt sich eine mittlere bis hohe Konzentration von Acetylcholin M_1 -Rezeptoren feststellen. Für die M_2 -Rezeptoren kann eine dorsoventrale Abnahme beschrieben werden, d.h., dass der magnozelluläre Anteil innerhalb von B die höchste Dichte aufweist, sowie auch im Vergleich zu den anderen Kernen der tiefen Kerngruppe hervorsticht. Dennoch ist die Gesamtkonzentration für diesen Rezeptor in der Amygdala gering. Für die Acetylcholin M_3 -Rezeptoren verhält es sich umgekehrt, da diese vermehrt ventral in höheren Konzentrationen zu finden sind, sodass hier höhere Konzentrationen im parvozellulären und intermediären Anteil zu sehen sind. Eine gute Abgrenzbarkeit zum benachbarten AB erlauben die Dopamin D_1 -Rezeptoren, welche allgemein in der Amygdala in sehr niedrigen Konzentrationen vorhanden sind, allerdings in B geringfügig höher auftreten. Im mittleren Drittel erreicht die Rezeptordichte im Bereich des magnozellulären und intermediären Anteils ihr Maximum und nimmt sowohl nach rostral als auch kaudal ab. Auch die Serotonin 5-HT_{1A}-Rezeptoren lassen einen rostrokaudalen Gradienten mit einer hohen Packungsdichte in kaudalen Regionen beschreiben. Homogener verhält es sich mit den Glutamat-Rezeptoren in B. Der parvozelluläre Anteil ist durch eine durchgehend hohe Konzentration von AMPA-Rezeptoren charakterisiert, was das Gebiet gut zu AB und La abgrenzen lässt. Währenddessen zeigt sich im intermediären Anteil eine homogene mittlere bis hohe Dichte an Kainat-Rezeptoren, wodurch eine gute Trennbarkeit zum parvo- und magnozellulären Anteil gegeben ist. Auch die NMDA-Rezeptoren helfen dabei, da sie im magnozellulären Anteil in eher geringen Dichten zu finden sind, während sie in ventral gelegeneren Zellpopulationen höhere Dichten aufweisen, welche dennoch als mittelgradig einzustufen sind (Abb. 3-7).

Tiefe Kerngruppe: Lateraler Kern (La)

Den lateralen Kern findet man fast in der gesamten rostrokaudalen Ausdehnung der Amygdala. Er befindet sich am lateralsten, sowohl im Verhältnis zur tiefen Kerngruppe als auch zu der Gesamtheit aller Unterkerne. Nach medial wird er durch LI von B getrennt, während sich lateral teilweise CI vorfinden lässt (Abb. 2A-D; 2F-I). In rostralen Anteilen grenzt er ebenfalls an der medial gelegenen Epn und im mittleren Drittel an ICN, welche sich zugleich im rostralen Drittel ventrolateral finden lassen. Im kaudalen Drittel grenzt dorsomedial der laterale Teil des zentralen Kerns (CeL) an La.

Zytoarchitektonisch kann man innerhalb von La zwei Zellgruppen unterscheiden (Abb. 2A-D). Die ventrale Zellgruppe (Lav) ist gekennzeichnet durch mittelgroße Zellen, welche

geringfügig kleiner im Vergleich zu AB erscheinen (Abb. 2A-C). Sie sind dicht gepackt, wobei die Packungsdichte einem rostrokaudalen Gradienten unterliegt. Der dorsale Anteil (Lad) dagegen ist durch kleine Zellen charakterisiert, welche nicht dicht angesiedelt sind (Abb. 2A-D).

Myeloarchitektonisch sind beide Anteile von La durch eher geringes Faserreichtum charakterisiert und vergleichbar mit dem Bpc, wobei ab dem mittleren Drittel Unterschiede zwischen der ventralen und dorsalen Zellpopulation festzustellen sind (Abb. 2F-I). Während die Faserdichte im ventralen Teil gering bleibt bzw. sogar abnimmt (Abb. 2F), nimmt sie für die dorsale Zellpopulation zu und erreicht eine maximale Ausprägung im kaudalen Drittel (Abb. 2I), wobei die Dichte in dieser Ebene vergleichbar mit jener von Bmc ist. In der zuvor beschriebenen Ebene sind keine Zellen des ventralen Anteils mehr zu erkennen.

Rezeptorarchitektonisch fällt auf, dass nahezu alle Dichten in den rostralsten Bereichen von La, unabhängig von ventraler und dorsaler Zellpopulation, einer homogenen Verteilung unterliegen. Diese Homogenität zeigt sich weiterhin in kaudaleren Ebenen bei Betrachtung der AMPA-Rezeptoren, wobei man hier von einer mittleren bis hohen Rezeptordichte sprechen kann. Ähnlich verhält sich die Homogenität über den dorsalen und ventralen Bereichen für die Serotonin 5-HT₂-Rezeptoren, welche jedoch einem rostrokaudalen Gradienten unterliegen. In rostralen Bereichen ist die Konzentration dieser Rezeptoren eher niedrig bis mittel, sie steigt jedoch im weiteren Verlauf nach kaudal auf eine mittelgradige Konzentration an. Darüber hinaus lassen sich dorsale und ventrale Zellgruppe durch zahlreiche Gradienten gut differenzieren. Einem dorsoventralen Gradienten unterliegen NMDA-, GABA_A-Rezeptoren, GABA_B-, GABA_A/BZ- und Noradrenalin α_1 - und α_2 -Rezeptoren. Gesondert betrachten sollte man zusätzlich die Rezeptordichte für Serotonin 5-HT_{1A}-Rezeptoren, welche neben dem dorsoventralen auch einem ausgeprägten rostrokaudalen Gradienten unterliegt. Dieser Rezeptortyp weist v.a. im kaudalen Drittel im ventralen Anteil eine mittlere bis hohe Rezeptordichte auf. Einem ventrodorsalen Gradienten dagegen unterliegen die Kainat-Rezeptoren, welche im mittleren Drittel in der dorsalen Zellgruppe eine hohe Dichte haben. Ebenso zeigt sich bei den Acetylcholin M₁- und M₃-Rezeptoren ein starker Gradient mit besonders hohen Konzentrationen in dorsalen und kaudalen Anteilen von La. Für die Acetylcholin M₂-Rezeptoren lässt sich dieser Gradient auch erkennen, jedoch weniger stark ausgeprägt und mit insgesamt deutlich niedrigeren Konzentrationen im Vergleich zu den beiden anderen Acetylcholin-Rezeptoren. Zuletzt soll auf den mediolateralen Gradienten verwiesen werden, welcher bei zahlreichen Rezeptoren

diskret zu sehen ist, jedoch am stärksten am Beispiel der Dopamin D₁-Rezeptoren (Abb. 3-7).

Tiefe Kerngruppe: Paralaminärer Kern (PL)

Den paralaminären Kern findet man bereits in sehr frühen rostralen Teilen der Amygdala. Er erstreckt sich in rostrokaudaler Ausbreitung über die rostrale Hälfte, sodass er in kaudalen Anteilen nicht mehr vorzufinden ist. Dabei lässt sich PL als schmales Band entlang der ventralen Grenze der Amygdala erkennen. Dorsal befindet sich B, um genauer zu sein grenzen sowohl Bpc als auch Bin an PL. Medial ist AB lokalisiert, lateral La (Abb. 2A-C; 2F-H).

Zytoarchitektonisch ist PL vor allem durch sehr kleine Neurone charakterisiert, welche hier in einer hohen Packungsdichte vorliegen. Im Vergleich zu den angrenzenden Unterkernen sind diese als stets kleiner und dichter vorzufinden, sodass eine Abgrenzbarkeit auf allen Schnitten möglich ist (Abb. 2A-C).

Myeloarchitektonisch unterscheidet sich PL ebenfalls zu angrenzenden Unterkernen, da sich dieser Kern besonders faserarm darstellt (Abb. 2F-H).

Rezeptorarchitektonisch ist die Abgrenzbarkeit von PL zum dorsal liegenden Bpc nicht so klar, wie in der Myelin- und Zellkörperfärbung. Dennoch liegen Unterschiede vor, welche sich in Form von Gradienten zeigen. Sowohl die Dichte für AMPA- als auch die für NMDA-Rezeptoren lassen sich über die gesamte rostrokaudale, aber auch über die gesamte dorsoventrale Ausdehnung homogen im Kerngebiet vorfinden. Dabei ist jene Konzentration für AMPA-Rezeptoren hoch, die für NMDA-Rezeptoren eher niedrig bis mittel. Allerdings erlauben beide Rezeptortypen keine gute Abgrenzbarkeit zu Bpc, da sich die Dichten hier ähnlich verhalten. Wie für die zuerst beschriebenen Rezeptoren gilt ähnliches für die Acetylcholin-Rezeptoren M₁-M₃. Sie weisen über allen Ebenen ein sehr ähnliches Dichteverhalten wie die benachbarten Zellgruppen in B auf. Währenddessen erlauben die Rezeptordichten für GABA_A und GABA_B die Unterscheidung und das Ziehen einer Grenze zwischen Bpc bzw. Bin und PL. Die Konzentration im Bereich der GABA_A-Rezeptoren ist dabei eher niedrig, dennoch höher als in B. Gleiches lässt sich für GABA_B-Rezeptoren beschreiben, wobei die Rezeptordichten hier eher als mittel-hoch einzuordnen sind. Beide Rezeptortypen unterliegen einem Gradienten mit der höchsten Rezeptordichte in der Mitte des Unterkerns. Auch das Betrachten der Dichte für Serotonin 5-HT_{1A}- als auch

Noradrenalin α_1 -Rezeptoren kann bei der Abgrenzung von B zu PL helfen. Die zuvor genannten Serotonin-Rezeptoren sind in einer niedrig bis mittleren Dichte in PL vorzufinden, wobei die Dichte in kaudaler Richtung zunimmt. Dagegen ist diese Dichte in B als mittel bis hoch einzustufen. Für die Noradrenalin α_1 -Rezeptoren lässt sich ein gegensätzliches Verhalten erkennen. Während in B die Rezeptorkonzentration niedrig ist, ist sie in PL als mittelgradig einzustufen ([Abb. 3-7](#)).

Zentromediale Kerngruppe: Medialer Kern (Me)

Der mediale Kern hat als Teil der zentromedialen Kerngruppe eine oberflächliche Lage und eine unregelmäßige Form entlang der rostrokaudalen Achse. Das Kerngebiet liegt an der dorsalen Grenze der Amygdala und erstreckt sich in der rostrokaudalen Ebene über die frühen bis späten mittleren Anteile der Amygdala, ist jedoch nicht in den rostralsten und kaudalsten Ebenen vorzufinden. Zu hohen Anteilen wird Me von ICN in ventraler und lateraler Richtung umgeben, grenzt jedoch auch teilweise unmittelbar mit seinem ventralen Pol an AB, wobei hier eine Separierung durch die mediale medulläre Lamina (Lm) erfolgt. Auch Teile von B grenzen ventral an Me, während man lateralseitig den medialen Teil des zentralen Kerns (CeM) vorfinden kann. Medial von Me findet sich rostral ACo und weiter kaudal PCo, bis sich Me schließlich in seinen kaudalsten Anteilen bis zur Oberfläche in Richtung des dritten Ventrikels vorschiebt und dort direkt an diesen angrenzt ([Abb. 2B-D; 2G-I](#)).

Zytoarchitektonisch lassen sich in Me kleine Neurone beobachten, welche stets die Größe der Neurone der tiefen Kerngruppe nicht übersteigen. In rostralen Anteilen sind sie dicht gepackt ([Abb. 2B](#)), die Packungsdichte wird jedoch in einem fließenden Verlauf in Richtung kaudal geringer ([Abb. 2D](#)).

Myeloarchitektonisch erscheint Me relativ faserreich, vor allem im Vergleich zu AB und Bpc, Bin und La ([Abb. 2G-H](#)). Jedoch nimmt die Dichte an Fasern in der rostrokaudalen Achse analog zum zytoarchitektonischen Bild ab, sodass Me kaudal faserärmer erscheint als rostral ([Abb. 2I](#)).

Rezeptorarchitektonisch ist Me durch eine homogene niedrige bis mittlere Rezeptordichte für AMPA, Kainat und NMDA charakterisiert. Insgesamt, im Vergleich zur gesamten Amygdala, sind die Konzentrationen für zuletzt genannte Rezeptoren hier verhältnismäßig am niedrigsten, was man ebenso in der gesamten zentromedialen Gruppe beobachten kann.

Ähnliches gilt für die Dichte der Acetylcholin M₁- und M₃-Rezeptoren. Auch für die GABA_A- und Dopamin D₁-Rezeptoren lassen sich sehr niedrige und homogene Rezeptordichten vorfinden sowie für die GABA_B und GABA_A/BZ-Rezeptoren, wobei die Konzentration der beiden zuletzt genannten Rezeptoren im Vergleich ein bisschen höher erscheint als die der beiden zuerst genannten. Auffällig ist die Rezeptordichte für Acetylcholin M₂, da diese zwar in Me gering, aber dennoch im Verhältnis zu vor allem ventral gelegeneren Kerngebieten relativ hoch ist. Auch die Dichte des Serotonin 5-HT_{1A}-Rezeptoren kann als niedrig beschrieben werden, jedoch unterliegt Me hier einem kaudorostralen Gradienten. Dies gilt auch für die Konzentration des Serotonin 5-HT₂-Rezeptoren, wobei die Dichten diesen Transmitter betreffend sich eher im niedrigen bis mittleren Bereich befinden. Außerdem ist dieses Verhalten für Noradrenalin α₁-Rezeptoren zu beobachten, die Dichten hier liegen jedoch kaudal sogar im mittleren Bereich (Abb. 3-7).

Zentromediale Kerngruppe: Zentraler Kern (Ce)

Der zentrale Kern ist eine längliche zylindrische Zellmasse, welche am dorsalen Pol der Amygdala lokalisiert ist. Er besitzt in der rostrokaudalen Achse eine ähnliche Ausdehnung wie Me, ist also weder in sehr frühen rostralen noch in sehr späten kaudalen Ebenen zu finden. Medial grenzt das Kerngebiet, teilweise durch ICN und Bmc getrennt, an Me. Lateral hingegen bildet Ce im rostralen Drittel den Abschluss der Amygdala und grenzt in diesen Ebenen an Cl. Im medialen Drittel der rostrokaudalen Achsen grenzt Ce, wieder durch die ICN getrennt, an Lad, während die beiden Unterkerne in weiter kaudal gelegenen Anteilen in unmittelbarer Nachbarschaft zueinander stehen. Ventral von Ce findet sich teilweise Bmc (Abb. 2B-D; 2G-I).

Zytoarchitektonisch lässt sich Ce in zwei Kompartimente unterteilen, um genauer zu sein in einen lateralen (CeL) und einen medialen (CeM) Anteil. Insgesamt sind die Neurone, ähnlich wie bei Me, klein (Abb. 2B-D). Die Packungsdichte nimmt von rostral nach kaudal ab, wobei sie, besonders in rostralen Anteilen, in CeL höher ist als in CeM (Abb. 2B).

Myeloarchitektonisch lassen sich CeM und CeL klar voneinander unterscheiden. CeM stellt sich in seinem Faserreichtum ähnlich dar wie Me, also eher faserreich. Währenddessen zeigt sich im Bereich von CeL nur eine geringe Anfärbbarkeit, was für eine geringe Fasermenge spricht (Abb. 2G-I).

Rezeptorarchitektonisch konnten CeM und CeL durch einige Transmitter klar voneinander unterschieden werden. Angefangen bei den Glutamat-Rezeptoren lässt sich eine niedrige Dichte für NMDA-Rezeptoren feststellen, welche eine homogene Verteilung aufweisen. Die Dichte der AMPA-Rezeptoren weist bereits eine niedrige bis mittlere Konzentration auf mit einem leichten Gradienten in Richtung CeL. Dieser Sachverhalt wird durch die Kainat-Rezeptordichte ebenfalls deutlich, wobei die Dichten hier im Bereich von CeM als niedrig bis mittel eingestuft werden können, während die Dichten über CeL sehr hoch sind und einem kaudorostralen Gradienten unterliegen. Ebenfalls ist dieser Gradient in Richtung lateral für die Acetylcholin M₁- und M₃-Rezeptoren zu sehen. Neben den obengenannten NMDA-Rezeptoren seien auch die GABA_A-Rezeptoren genannt, welche ein ähnliches Verteilungsmuster und somit ebenfalls eine kaum messbare homogene Dichte über CeL als auch CeM aufweisen. Bezüglich der Konzentration der Noradrenalin α_2 -Rezeptoren sei zu erwähnen, dass diese über CeL sehr hoch ist und jene der Serotonin 5-HT₂-Rezeptoren, welche im selben Bereich eine mittleren bis hohe Konzentration aufweisen, deutlich übersteigt (Abb. 3-7).

Zentromediale Kerngruppe: Eingebettete Zellkerne (ICN)

Die eingebetteten Zellkerne finden sich als Teil der zentromedialen Kerngruppe in der rostrokaudalen Achse ebenfalls, wie zuvor für Me als auch Ce beschrieben, nicht am rostralsten oder am kaudalsten Pol. Je nach betrachtetem Affenhirn zeigt der Kern in seiner Lokalisation Variabilität. Zumeist schiebt er sich, abhängig von der betrachteten Ebene, zwischen Me und Ce. Jedoch ist ICN, besonders in der Mitte der rostrokaudalen Ausdehnung, auch in weiter ventral gelegenen Anteilen aufzufinden. So kann er auch zu der tiefen Kerngruppe über AB und B Kontakt haben. Teilweise schiebt er sich sogar bis zur lateralen Grenze der Amygdala vor, sodass es hinsichtlich dieses Kerngebietes nur schwer ist, Regelmäßigkeiten zu erkennen (Abb. 2B-D; 2G-I).

Zytoarchitektonisch ähnelt ICN den anderen Kernen innerhalb seiner Gruppe und zeigt zumeist kleine Neurone auf, welche im Verhältnis zu den weiteren Kernen der Gruppe kleiner erscheinen und eine geringere Packungsdichte aufweisen, besonders in weiter dorsal gelegenen Abschnitten. In den ventraleren Abschnitten, d.h. in der Grenzregion zur tiefen

Kerngruppe, nimmt sowohl die Zellgröße als auch die Packungsdichte geringfügig zu (Abb. 2B-D).

Myeloarchitektonisch zeichnet sich ICN durch eine besonders hohe Dichte an Fasern aus. Verglichen mit Me und Ce ist ICN in jeder rostrokaudalen Ebenen stärker angefärbt. Auch hier lässt sich ein Gradient in Richtung ventral, ähnlich wie in den zytoarchitektonischen Bildern, erkennen: an der Grenze zur tiefen Kerngruppe lockert das Fasernetzwerk ein wenig auf und erscheint heller (Abb. 2G-I).

Rezeptorarchitektonisch kennzeichnet sich ICN im Vergleich zur Gesamtamygda mit eher niedrigen Dichten. So sind Rezeptoren für GABA_A und Serotonin 5-HT_{1A} nur in sehr niedriger bis kaum messbarer Dichte nachweisbar. Auch die drei Glutamat-Rezeptoren AMPA, Kainat und NMDA weisen eine homogene Verteilung über den gesamten ICN auf, wobei die Dichten hier im niedrigen bis mittleren Bereich anzusiedeln sind. Dabei weist Kainat im Vergleich zu den anderen Glutamat Rezeptoren die höchste Dichte auf. Einige Rezeptoren zeigen einen ventrodorsalen Gradienten auf, was besonders in rostralen Ebenen auffällt. Dazu gehört unter anderem die Konzentration der GABA_B-Rezeptoren, welche dorsal eher im Bereich niedrig bis mittel ist, weiter ventral jedoch im mittleren Bereich. Ähnliches gilt für die Acetylcholin M₁-Rezeptoren, welche im ventrorostralen Bereich sogar eine mittlere bis hohe Rezeptorkonzentration vorweisen. Einem kaudorostralen Gradienten unterliegt hingegen die Dichte der Noradrenalin α_1 -Rezeptoren, welche in den kaudalsten Anteilen von ICN sogar eine mittlere bis hohe Dichte aufweisen. Somit sind die α_1 - und die M₁-Rezeptoren jene Rezeptoren, welche innerhalb von ICN die höchsten Dichten aufweisen (Abb. 3-7).

Superfizielle Gruppe: Anteriorer (ACo) und posteriorer (PCo) kortikaler Kern

Der anteriore (ACo) und der posteriore kortikale Kern (PCo) sind zwei große Sektoren der superfiziellen Kerngruppe (sCLR), welche mit Ausnahme des parahippocampo-amygdaloiden Transitionsareals (PHA) die gesamte Oberfläche des Gyrus semilunaris einnehmen und daher gemeinsam vorgestellt werden sollen. Der Gyrus semilunaris bildet den medialen Rand der Amygdala und wird durch den Sulcus semilunaris von den umliegenden kortikalen Bereichen getrennt. ACo nimmt die rostrale Hälfte auf der

Oberfläche des Gyrus semilunaris ein (Abb. 2A-B; 2F-G). Dabei schließt er sich an die weiter rostral gelegenen Areale Pir und Epn, welche ebenfalls an der Oberfläche vorzufinden sind, an. Lateral befindet sich in dorsalen Anteilen Me, weiter ventral liegt AB in teilweise direkter Nachbarschaft. Des Weiteren lässt sich ventral PHA lokalisieren, welcher ebenfalls an der Oberfläche des Gyrus semilunaris liegt. In der kaudalen Hälfte der Amygdala geht ACo in PCo fließend über (Abb. 2B-C; 2G-H). Weitere Begrenzungen für PCo werden laterodorsal durch Me und ventral weiterhin durch PHA, teilweise jedoch auch durch AB definiert, was zuvor eher lateralseitig aufzufinden war. In sehr kaudalen Ebenen besteht ebenfalls eine Begrenzung durch einen direkten Kontakt zum ventral gelegenen amygdalo-hippocampalen Transitionsareal (AHi) (Abb. 2C-E; 2H-J).

Zytoarchitektonisch lassen sich in den beschriebenen Bereichen mittelgroße Neurone vorfinden (Abb. 2A-E). Sie weisen eine hohe Packungsdichte auf, wobei diese in Richtung kaudal zunimmt. So kann anhand der Packungsdichte ein fließender Übergang zwischen ACo und PCo festgestellt werden, da beim Übergang zu PCo die Packungsdichte nochmals stark zunimmt (Abb. 2B-C).

Myeloarchitektonisch zeigt sich das Verhältnis zwischen ACo und PCo gegenteilig, während man in ACo von einer mittleren Dichte an Myelinfasern sprechen kann (Abb. 2F-G), nimmt diese in kaudaler Richtung ab. PCo weist nur noch eine geringe Anfärbbarkeit auf und kann somit als faserarm beschrieben werden (Abb. 2H-J).

Rezeptorarchitektonisch sind ACo auch PCo sowohl durch Rezeptortypen charakterisiert, welche eine homogene Dichte aufweisen, allerdings auch durch jene, welche einem Gradienten unterliegen, was eine Differenzierung der beiden Unterkerne erlaubt. Die Kainat-Rezeptoren sind homogen in einer niedrigen bis mittleren Dichte aufzufinden. Auch die GABA_A-Rezeptoren weisen ein fast homogenes Muster auf, sie sind bis auf sehr weit rostral als auch kaudal gelegene Anteile nur kaum nachweisbar. In der Gruppe der Acetylcholinrezeptoren zeigen die M₃-Rezeptoren ebenfalls eine homogene niedrige Dichte, während die M₁- als auch M₂-Rezeptoren einem rostrokaudalen Gradienten unterliegen. Dabei ist die rostrale Konzentration der M₁-Rezeptoren als mittel bis hoch, die der M₂-Rezeptoren jedoch nur als niedrig einzuordnen. Zuerst genannter Rezeptor befindet sich kaudal nur noch in einem niedrigen bis mittleren Bereich, während zuletzt genannter kaum nachweisbar ist. Dagegen unterliegen die Noradrenalin-Rezeptoren einem kaudorostralen Gradienten. Sowohl α_1 - als auch α_2 -Rezeptoren besitzen am kaudalen Pol eine sehr hohe

Dichte. Auch der NMDA-Rezeptor unterliegt diesem Gradienten und hat im Bereich von PCo hohe Konzentrationen (Abb. 3-7).

Superfizielle Gruppe: Parahippocampales-amygdaloides Transitionsareal (PHA)

Das parahippocampale-amygdaloide Transitionsareal (PHA) ist sowohl Teil der sCLR als auch Teil eines kortikalen Übergangsbereiches, welcher sich in der dorsoventralen Achse zwischen den eigentlichen amygdaloiden Kernen und dem Hippocampus (HiH) befindet (Abb. 2A-E; 2F-J). In der rostrokaudalen Achse tritt PHA allerdings zusammen mit der restlichen Amygdala vor dem Erscheinen des HiH auf. PHA liegt zusammen mit den zuvor beschriebenen kortikalen Unterkernen ACo und PCo auf dem Gyrus semilunaris. In sehr weit rostralen Abschnitten bildet PHA den kaudalsten Pol der Amygdala am medialen Rand. Sobald man die Entwicklung von PHA in kaudaler Richtung betrachtet, fällt auf, dass ein weiterer Kern mit Erscheinen des HiH auftritt. Dieser Kern, AHi, gliedert sich ab dieser Ebene fortan an den medioventralen Pol von PHA (Abb. 2B-E; 2G-J). Nach dorsal / dorsolateral besitzt PHA über die gesamte rostrokaudale Ausdehnung der Amygdala anfangs Kontakt zu ACo, später zu PCo. Lateralseitig ist außerdem AB lokalisiert. Dieser Kern unterbricht sogar in kaudalen Abschnitten den direkten Kontakt zwischen PHA und AHi. In der Mitte der rostrokaudalen Ausdehnung schiebt sich Bpc bis an den ventralen Pol von PHA vor.

Zytoarchitektonisch ist PHA durch große Neurone gekennzeichnet, welche größer sind als Neurone von Bin, jedoch kleiner als jene in Bmc. Ebenso ähneln sich diese Kerne in ihrer hohen Packungsdichte. Verglichen mit ACo und PCo ist diese in PHA jedoch geringer (Abb. 2A-E).

Myeloarchitektonisch ist die Dichte an Fasern ähnlich der innerhalb von ACo, d.h. es sind Fasern vorhanden, welche allerdings eher locker gepackt sind (Abb. 2F-J).

Rezeptorarchitektonisch erkennt man insgesamt viele Ähnlichkeiten zwischen PHA und ACo bzw. PCo. Angefangen mit den Rezeptoren, welche eine homogene Verteilung innerhalb der rostrokaudalen als auch ventrodorsalen Achse aufzeigen, sollte die Dichte der GABA_A-Rezeptoren genauer betrachtet werden. Diese weist über PHA eine niedrige bis teilweise mittelhohe Dichte auf, welche jedoch im Verhältnis gesehen, neben Lav, PCo und AB über PHA in der gesamten Amygdala am höchsten ist. Auch die Acetylcholin M₁-Rezeptoren zeigen eine homogene mittlere bis hohe Konzentration, genauso wie die NMDA-

Rezeptoren, welche jedoch in der Mitte der rostrokaudalen Ausdehnung eine Dichtezunahme bis in hohe Bereiche aufzeigen. Darüber hinaus gibt es auch hier wieder Rezeptoren, welche einem Gradienten unterliegen. Einem kaudorostralen Gefälle unterliegen beispielsweise die Serotonin 5-HT_{2A}-Rezeptoren, welche rostral kaum nachweisbar sind, kaudal jedoch eine niedrige Dichte aufweisen. Ebenso findet man im Bereich der Konzentration der AMPA-Rezeptoren ein ähnliches Gefälle: während in rostralen Ebenen eine mittlere bis hohe Rezeptordichte vorliegt, ist diese in kaudalen Ebenen in sehr hohen Dichten nachweisbar, ähnlich wie die Noradrenalin α_1 -Rezeptoren. Letzterer Rezeptor weist einen extremen kaudorostralen Gradienten auf. Auch die GABA_A-/BZ-Bindungsstellen unterliegen diesem Gradienten mit Dichten, die sich kaudal im mittleren Bereich befinden. Im Verhältnis zur Gesamtamygdala ist die relative Rezeptordichte über PHA hoch. Die drei hier untersuchten Acetylcholin Rezeptoren zeigen alle ein unterschiedliches Verhalten auf. Wie bereits oben beschrieben, verteilen sich die M₁-Rezeptoren homogen, die M₃-Rezeptoren unterliegen dem oben beschriebenen kaudorostralen und die M₂-Rezeptoren einem rostrokaudalen Gradienten, wobei sie kaudal kaum nachweisbar sind. Ein weiterer Rezeptor, der dem zuletzt genannten Gradienten unterliegt, ist jener für GABA_B. Rostral können die Dichten als mittel bis hoch eingestuft werden, während sie nach kaudal hin in einen niedrigen Bereich rutschen (Abb. 3-7).

Superfizielle Gruppe: Amygdalo-hippocampales Transitionsareal (AHi)

Das amygdalo-hippocampale Transitionsareal (AHi) ist ebenso wie das oben beschriebene PHA sowohl Teil des sCLR als auch des kortikalen Überganges zwischen Amygdala und HiH. So ist es, wie PHA, in der ventrodorsalen Ebene zwischen Amygdala und HiH einzuordnen. Anders als PHA taucht AHi erst in weiter kaudal gelegenen Ebenen auf, wo es zusammen mit dem HiH in Erscheinung tritt (Abb. 2B-E; 2G-J). So gliedert sich AHi an den ventromedialen Pol der Amygdala in direkter Nachbarschaft zu PHA an. Dabei tritt AHi ebenso, je nach Ebene, mit Bpc, PL oder AB an seinem lateralen Rande in Kontakt.

Zytoarchitektonisch ist AHi durch ähnlich große Zellen wie PHA charakterisiert (Abb. 2B-E), jedoch nehmen diese in kaudaler Richtung an Größe zu. Auch mit der Packungsdichte verhält es sich ähnlich. Sie ist anfangs vergleichbar mit jener, die in PHA zu sehen ist, nimmt jedoch im kaudalen Verlauf zu (Abb. 2E).

Myeloarchitektonisch zeichnet AHi sich durch ein durchschnittliches Faserreichtum aus, welches wieder vergleichbar mit der Dichte über PHA ist (Abb. 2G-J).

Rezeptorarchitektonisch weisen sowohl die Serotonin 5-HT₂-Rezeptoren mit einer sehr niedrigen Dichte als auch die GABA_A/BZ-Rezeptoren mit einer Dichte im mittleren Bereich eine homogene Verteilung entlang der rostrokaudalen Ausdehnung auf. Für die Kainat-, NMDA- und 5-HT_{1A}-Rezeptoren verhält es sich ähnlich, allerdings zeigen diese in der Mitte der rostrokaudalen Achse eine Dichtezunahme, welche sowohl zum rostralen als auch zum kaudalen Pol hin abflacht. Dabei kann man für alle drei Rezeptoren eine Konzentration verzeichnen, die im Bereich mittel bis hoch (Kainat) und sogar hoch (MMDA, 5-HT_{1A}) anzusiedeln ist. Die Dichte der Acetylcholin-Rezeptoren ist dahingehend von Gradienten geprägt. Während die Konzentration der M₁- als auch M₂-Rezeptoren einem rostrokaudalen Gradienten unterliegt, wobei die Dichte für M₁ in rostralen Ebenen hoch und weiter kaudal eher niedrig bis mittel ist, sind M₂-Rezeptoren rostral in niedrigen Konzentrationen, kaudal jedoch kaum nachweisbar. Die M₃-Rezeptoren zeigen ein gegensätzliches Verhalten auf und bieten rostral eine niedrige bis mittlere, kaudal eine mittlere bis hohe Dichte. Für GABA_A als auch GABA_B fällt ebenfalls ein rostrokaudaler Gradient auf. Erwähnen sollte man noch die Noradrenalin α_1 - und α_2 -Rezeptoren, wobei ersterer Rezeptor einem sehr starken kaudorostralen Gefälle unterliegt mit extrem hohen Dichten in kaudalen Bereichen. Für zweiten Rezeptor gilt dies ebenso, allerdings sind sowohl Gefälle als auch kaudale Konzentrationen im Vergleich nicht so hoch wie bei den α_1 -Rezeptoren. Ein weiterer Rezeptor, welcher kaudal sehr hohe Dichten aufweist, ist der AMPA-Rezeptor. Nach rostral hin bewegt sich die Konzentration in einen mittleren bis hohen Bereich (Abb. 3-7).

Hierarchische Clusteranalyse der Rezeptor-Fingerprints

Wie bereits im oberen Teil beschrieben, wurden Fingerprints für jedes Kerngebiet erstellt, um die Unterschiede der Rezeptordichten innerhalb eines solchen Gebietes zu visualisieren. Diese differenzieren sich sowohl in ihrer Größe als auch in ihrer Form (Abb. 8-10). Dabei konnte festgestellt werden, dass die höchsten absoluten Dichten für den GABA_B-Rezeptor vorliegen, wohingegen die niedrigsten Werte für den 5-HT_{1A}-, den 5-HT₂-, den M₂- als auch den D₁-Rezeptor nachgewiesen werden konnten (Tabelle 4).

Die größten Rezeptor-Fingerprints wurden für die Kerngebiete der tiefen Kerngruppe gefunden. Besonders sticht hier, neben der hohen Dichte der GABA_B-Rezeptoren, die der

Fingerprints zentromediale Kerngruppe (Medialer, zentraler und interkalierter Kern)

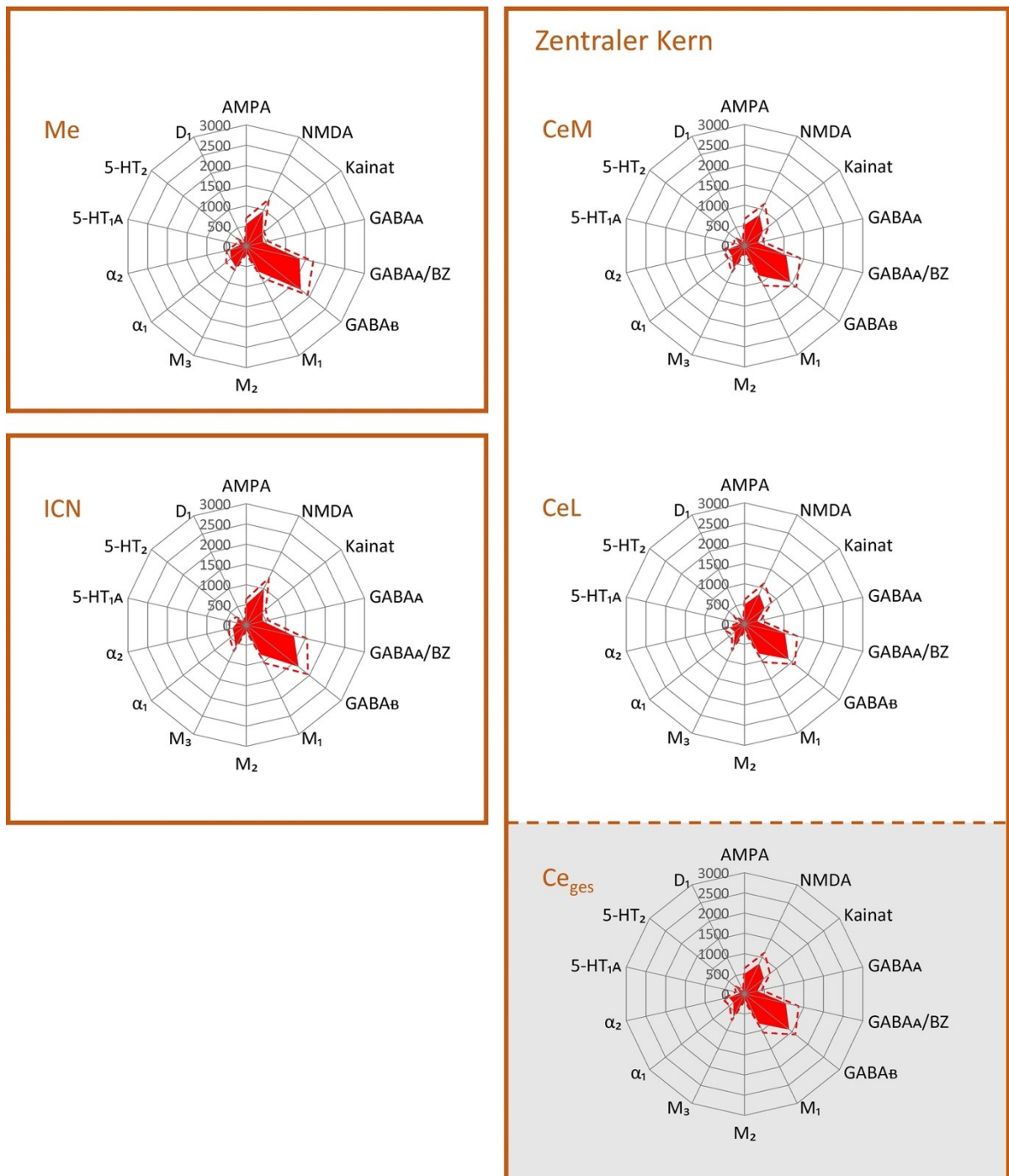
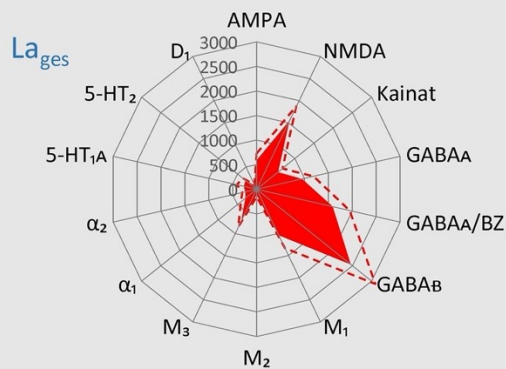
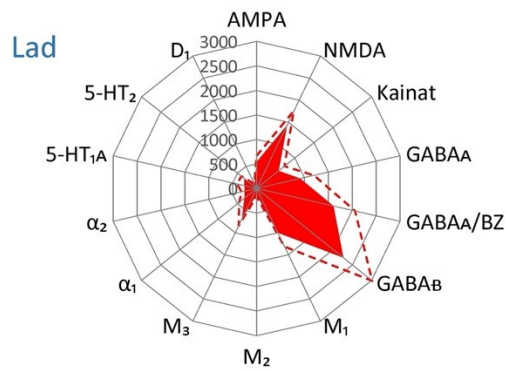
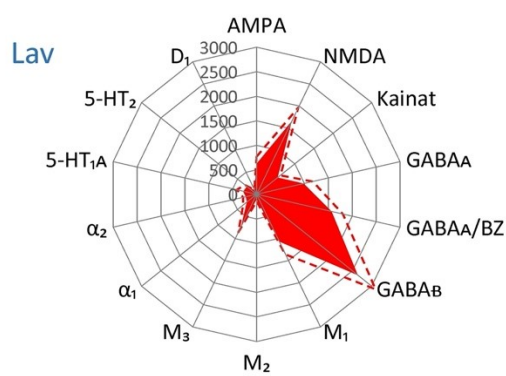


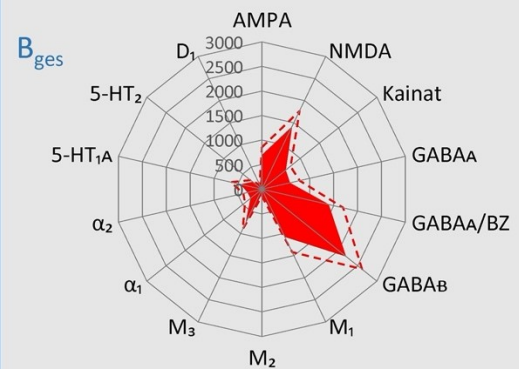
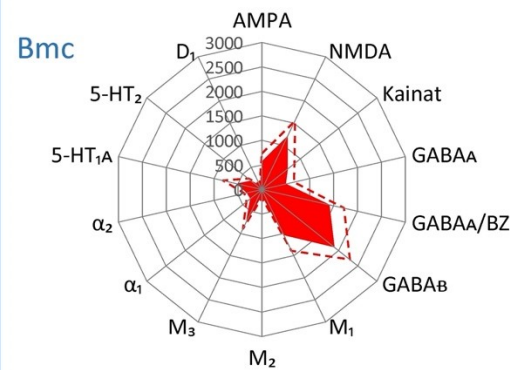
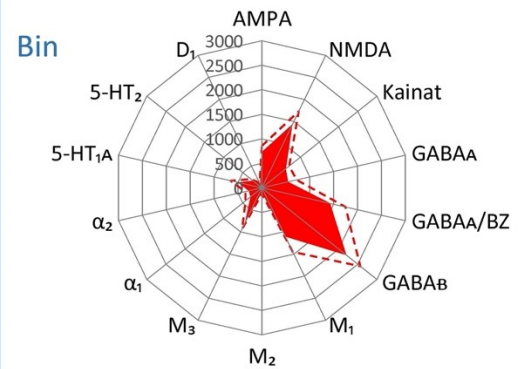
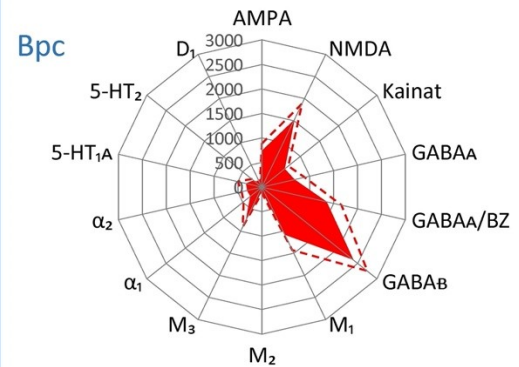
Abb. 8: Fingerprints der zentromedialen Kerngruppe. Tatsächliche Zahlen, die zur Erstellung verwendet wurden, im Anhang (Tabelle 4).

Fingerprints tiefe Kerngruppe (Laterales und Basolaterales Kerngebiet, PL, AB)

Laterales Kerngebiet



Basolaterales Kerngebiet



Ergebnisse

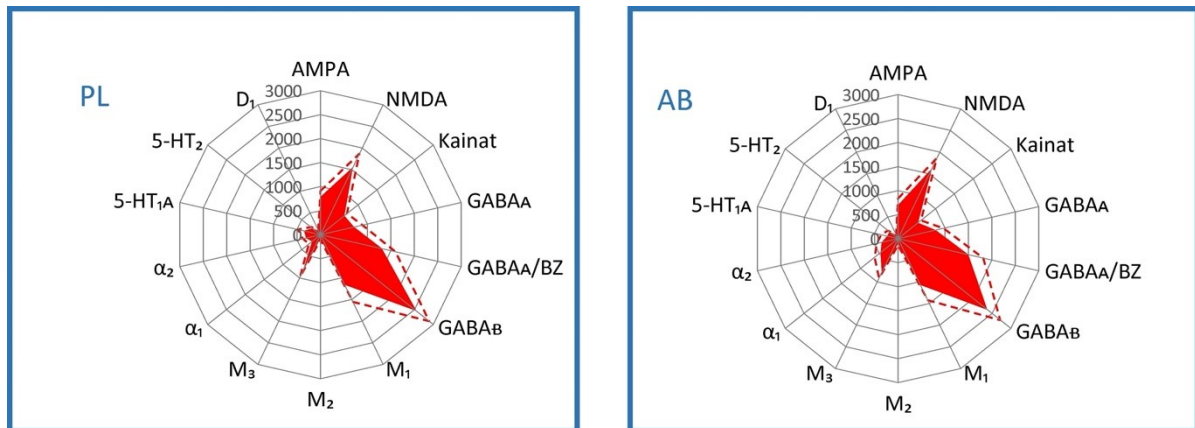


Abb. 9: Fingerprints von PL und AB. Tatsächliche Zahlen, die zur Erstellung verwendet wurden, im Anhang (Tabelle 4).

Fingerprints superfizielle Kerngruppe (Anteriorer und posteriorer kortikaler Kern) und Transitionsareale (Amygdalahippocampales Areal und Parahippocampales amygdaloides Transitionsareal)

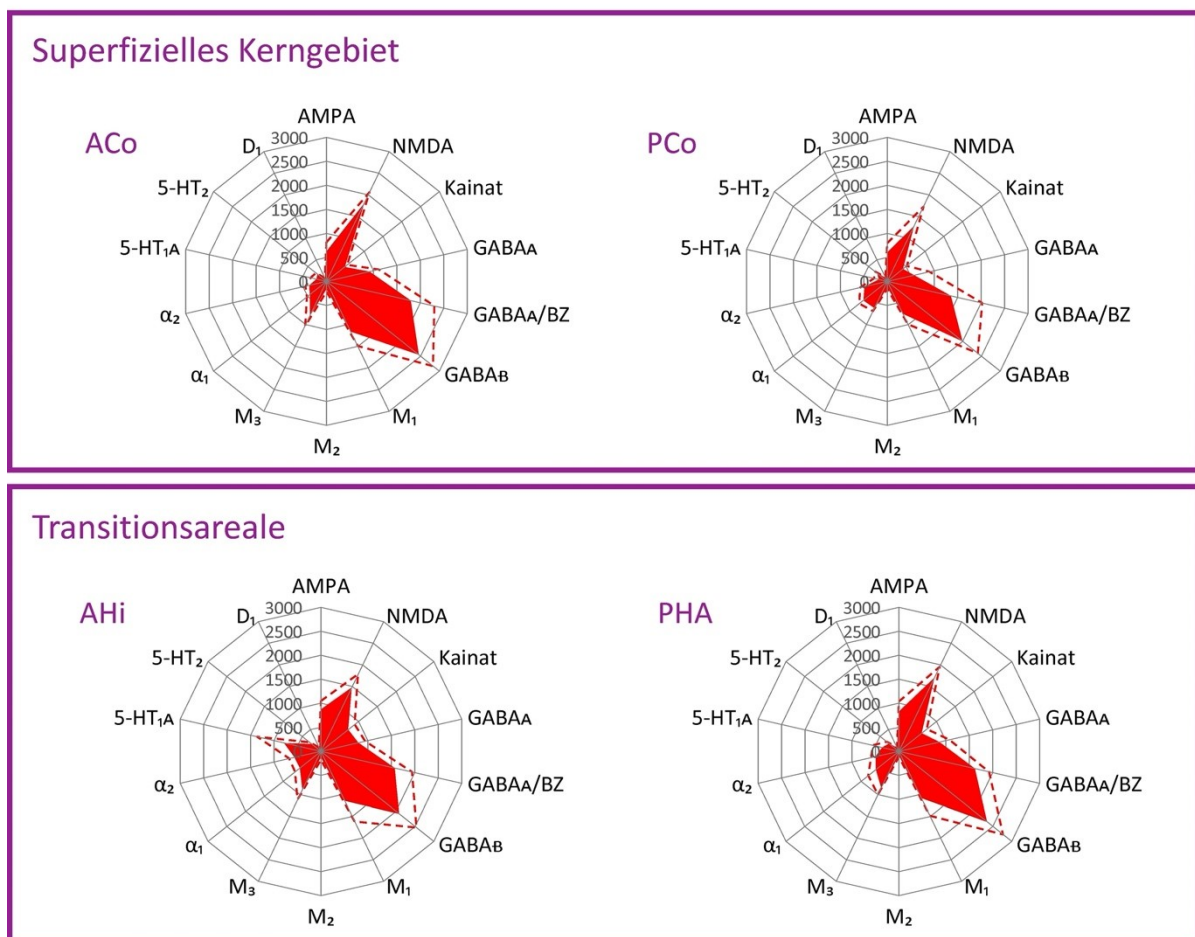


Abb. 10: Fingerprints des superfiziellen Kerngebiets und der Trabsitionsareale. Tatsächliche Zahlen, die zur Erstellung verwendet wurden, im Anhang (Tabelle 4).

GABA_A/BZ- und NMDA-Rezeptoren hervor. Die geringsten Dichten findet man innerhalb der zentromedialen Kerngruppe. Insgesamt haben die Unterkerne der tiefen Kerngruppe bezüglich jedes Rezeptors eine höhere Dichte als die Unterkerne der zentromedialen Kerngruppe. Die Rezeptordichten über den kortikalen Kerngebieten und innerhalb der Übergangsbereiche PHA und AHi ähneln sich stark und lassen sich im Vergleich zu den beiden zuvor beschriebenen Gruppen als Rezeptor-Fingerprints mittlerer Dichte einordnen. Dabei scheinen nur die M₁-, die α_1 - als auch die 5-HT₂-Rezeptoren in den Rezeptor-Fingerprints der Übergangskerne zwischen Amygdala und Hippocampus eine geringfügig höhere Dichte zu haben als jene Rezeptoren innerhalb der tiefen Kerngruppe. Insgesamt erlaubt ebenfalls die Dichte der AMPA- und M₃-Rezeptoren eine Abgrenzung der basolateralen Kerngruppe von den anderen, da die Dichte hier im Vergleich relativ höher ist. Da vor allem die Dichte der M₃-Rezeptoren zudem in der zentromedialen Kerngruppe relativ niedrig ist, ist hier ebenfalls das Ziehen einer Grenze bezüglich der Kerngruppen möglich.

Um den Grad der (Un-)Ähnlichkeit der Rezeptor-Fingerprints zwischen allen hier untersuchten Bereichen quantitativ zu analysieren, wurde eine hierarchische Clusteranalyse durchgeführt (Abb. 11). Eine k-means-Analyse in Verbindung mit dem „Ellbogenverfahren“ zeigte, dass die Fingerprints in fünf stabile Cluster aufgeteilt werden können. Zweig eins des Cluster-Baums umfasst die Unterkerne, die sich im dorsalen Teil der Amygdala befinden und zur zentromedialen Kerngruppe zählen (d.h. Me, ICN, CeM, CeL), wobei sich zusätzlich zu diesem Zweig PCo gliedert (Abb. 11). Der zweite Zweig trennt AHi komplett von den anderen Unterkernen und stellt diesen Unterkern als einzelnes stabiles Cluster dar. Ein weiteres Cluster wird durch zwei Untereinheiten des basolateralen Kerns beschrieben, um genauer zu sein durch den Bereich mit den größten Zellkörpern (Bmc) und den Bereich mit den Zellkörpern mittlerer Größe (Bin). Das vierte Cluster enthält den Bereich, welcher sich zwischen Amygdala und Hippocampus schiebt. Dieses inkludiert, neben AB und ACo, das in weiter kaudalen Ebenen ventromedial vorzufindende Übergangsareal PHA. Dabei ähneln sich ACo und AB stärker verglichen mit der dritten Komponente des Clusters. Zuletzt zählen wir zum fünften Cluster neben Lav und Lad PL sowie Bpc. Hierbei besteht eine stärkere Ähnlichkeit jeweils zwischen den beiden Teilen des lateralen Kerngebietes, d.h. Lav und Lad, als auch zwischen PL und dem dorsal angrenzenden Bpc, welches einen Teil des Kerngebietes B darstellt. Die beiden zuletzt genannten Areale stehen über die gesamte rostrokaudale Ausdehnung der Amygdala in ständiger räumlicher Nachbarschaft

Ergebnisse

zueinander. Allerdings verschwindet PL in weiter kaudalen Schnitten, während Bpc noch besteht (Abb. 2D).

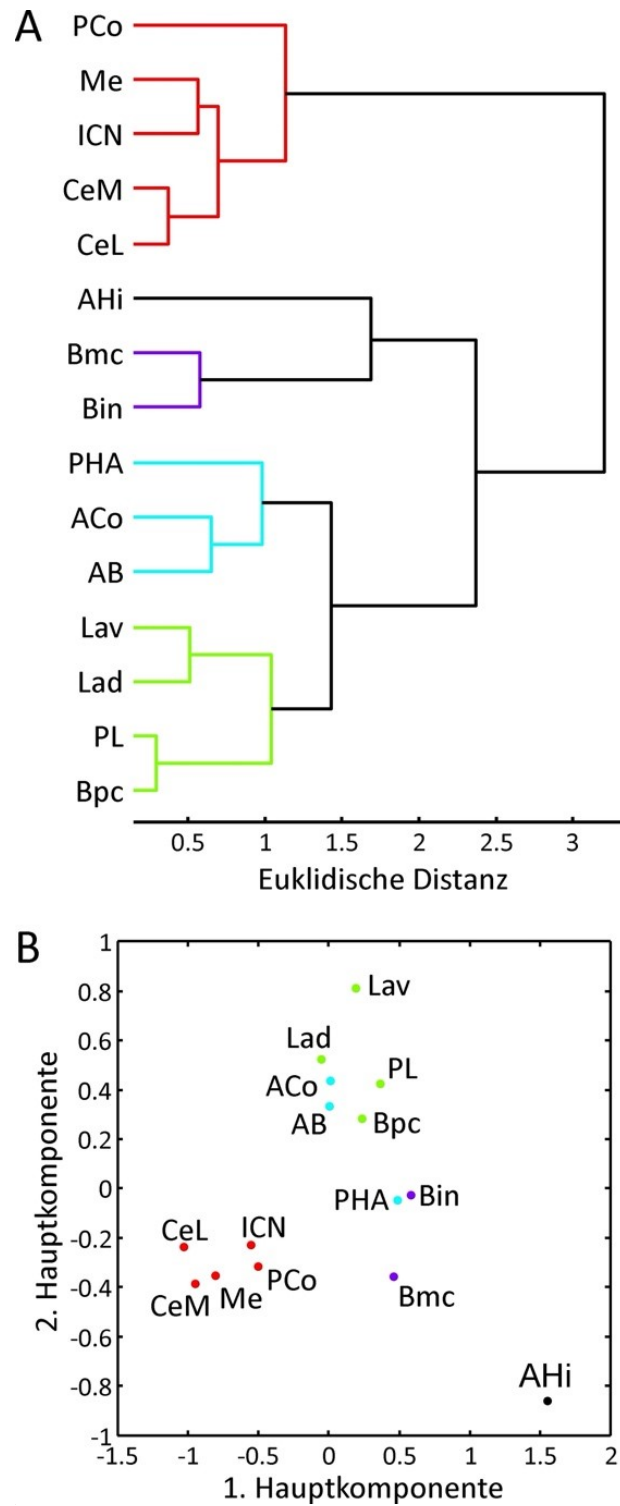


Abb. 11: Hierarchische Clusteranalyse (A) und Hauptkomponenten-Analyse (B)

Ergebnisse

Diese Segregation wurde durch die Hauptkomponenten-Analyse bestätigt, wobei die erste Hauptkomponente 72% der Varianz erklärt. Dabei trennt diese sowohl die gesamte zentromediale Kerngruppe zuzüglich PCo als auch AHi als einzelnen Unterkern des Übergangsareals zum HiH komplett von den restlichen Kernen. Die drei folgenden Cluster, d.h. das oben beschriebene dritte bis fünfte Cluster, befinden sich laut erster Hauptkomponente im Bereich zwischen dem ersten und dem zweiten Cluster. Allerdings ist eine genauere Unterteilung in diesem Falle nicht ganz klar möglich. Hier erlaubt die zweite Hauptkomponente eine bessere Trennung, wobei diese nicht so stark und klar ist, wie die Trennung des ersten und des zweiten Clusters durch die erste Hauptkomponente. Die zweite Hauptkomponente separiert zum einen das dritte Cluster mit Bin und Bmc vom vierten Cluster, welches die Bereiche der ventromedialen Amygdala umfasst. Allerdings kann auch die zweite Hauptkomponente, genauso wie die erste, PHA und Bin nicht klar voneinander separieren, obwohl sie benachbarten Clustern angehören. Ähnliches können wir hinsichtlich des vierten und fünften Clusters beobachten, wobei in diesem Falle die Überschneidung noch stärker ist als die soeben beschriebene zwischen dem dritten und vierten Cluster. Während sich La klar vom vierten Cluster trennen lässt, gelingt dies bei PL und AB nicht, was durch die räumliche Nähe zu den Unterkernen des vierten Clusters, v.a. AB, erklärt werden kann ([Abb. 11B](#)).

Diskussion

Insgesamt erfolgte eine Separation der Unterkerne, wie oben beschrieben, in drei Kerngruppen: eine tiefe, eine zentromediale und eine superfizielle Kerngruppe. Diese unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Zellgröße, ihrem Faserreichtum und in ihren Rezeptordichten voneinander. Aufgrund der bereits in der Literatur existierenden Karten soll hier im Hinblick auf die histologischen Färbungen auf diese verwiesen werden. Alle drei Hauptregionen des Corpus amygdaloideum sind über Übergangsbereiche mit den umliegenden Strukturen in Kontakt, wobei der Bereich zwischen Amygdala und HiH durch PHA und AHi definiert wird und ebenfalls Gegenstand der Untersuchungen ist. Es erfolgte mittels der Methode der Rezeptorautoradiographie das Messen mittlerer Rezeptordichten in allen identifizierten Kerngebieten, welche im Anschluss als Rezeptor Fingerprints visualisiert wurden. Letztendlich konnten wir die ermittelten Dichten für eine multivariate Analyse der Amygdala verwenden.

Die tiefe Kerngruppe, zu welcher AB, B mit seinen Unterteilungen in Bpc, Bin und Bmc, PL als auch La mit Lav und Lad gehören, zählt zu den rindenartigen Regionen. Hier lässt sich feststellen, dass diese Kerngruppe insgesamt die größten Fingerprints aufweist, wobei sich die Unterkerne durch eine besonders große Dichte an GABA_B-, GABA_{A/BZ}- als auch NMDA-Rezeptoren auszeichnen. Ebenso kann hier im Vergleich zu den anderen Kerngruppen eine relativ hohe Dichte an 5-HT_{1A}-Rezeptoren gemessen werden.

Die zentromedialen Kerngruppe dagegen, welche zu den nicht rindenartigen Arealen zählt, besteht aus den Unterkernen Me, ICN als auch Ce mit CeL und CeM. Bei den Unterkernen Me und Ce handelt es sich um ein anatomisches Kontinuum des *Bed Nucleus of the Stria terminalis*, sodass die beiden Regionen unter anderem als Teil der „erweiterten Amygdala“ (*Centromedial extended Amygdala*) gesehen werden ([Yilmazer-Hanke, 2011](#)). Hierzu zählt, neben dem *Bed Nucleus of the Stria terminalis*, auch die sublentikuläre erweiterte Amygdala (*sublenticular extended Amygdala*). Die ICN, welche keinen Teil des zuvor beschriebenen Kernkomplexes darstellt, gehört trotzdem zur zentromedialen Kerngruppe, da sie Ähnlichkeiten hinsichtlich neuronaler Zelltypen im Vergleich zu Neuronen im lateralen Teil von Ce (CeL) aufweist, wie aus früheren Publikationen hervorgeht ([Moga und Gray, 1985a, 1985b](#); [Millhouse, 1986](#); [McDonald und Augustine, 2019](#); [Pitkänen und Amaral, 1994](#)). Ebenso zeigen die uns vorliegenden Ergebnisse, insbesondere die Clusteranalyse, dass ICN auch auf molekularer Ebene mit der zentromedialen Kerngruppe in Einklang ist. Insgesamt lassen sich, bezogen auf die zentromediale Kerngruppe, die

geringsten Rezeptordichten innerhalb der gesamten Amygdala vorfinden. So sind zum Beispiel GABA_A-Rezeptoren kaum messbar. Eine Ausnahme wird hier durch die Acetylcholin M₂-Rezeptoren gebildet, da diese innerhalb der zentromedialen Kerngruppe zwar eine niedrige bis mittlere Rezeptordichte zeigen, jedoch verglichen mit den anderen Kerngruppen in der zentromedialen Gruppe relativ stark vertreten sind.

Die letzte Kerngruppe ist die superfizielle, zusammengesetzt aus den kortikalen Arealen ACo und PCo sowie den Transistionsarealen PHA und AHi. Bezogen auf die Fingerprints sind diese, verglichen mit der tiefen Kerngruppe hier kleiner, im Vergleich zur zentromedialen Kerngruppe jedoch größer. Allerdings gibt es hinsichtlich der Rezeptordichten für Acetylcholin M₁, α_1 und 5-HT₂ eine Abweichung der zuletzt beschriebenen Beobachtung, da diese drei Rezeptoren höhere Dichten aufweisen als jene in der tiefen Kerngruppe.

Vergleich mit bereits publizierten Karten des Makakenhirns

Da wir neben den histologischen Färbungen auch die Methode der Rezeptorautoradiographie verwendet haben, ist es uns möglich, bereits publizierte Karten zu vergleichen, sie zu einer Karte zu vereinigen und darüber hinaus zu spezifizieren. Aus diesem Grund soll nun der Bezug zu Karten der gleichen Spezies hergestellt werden, angefangen mit der Karte nach Amaral et al. (Amaral et al., 1992). Hier fällt auf, dass die kortikale Region an der medialen Begrenzung der Amygdala entlang der gesamten rostrokaudalen Ausdehnung die Bezeichnung Periamygdaloider Kortex (PAC) trägt (Abb. 1A). Dieser wird in der Publikation als ein Zusammenschluss kortikaler Regionen beschrieben, welcher entlang der rostrokaudalen Ausdehnung als PAC1-3 aufgrund der Morphologie der Zellschichten I-III weiter differenziert wird. Dennoch wurde innerhalb von PAC keine genauere Unterteilung in weitere Kernareale vorgenommen. Aufgrund histologischer und räumlicher Übereinstimmungen mit den kortikalen Arealen ACo und PCo in unserer Karte können wir annehmen, dass diese Areale miteinander korrelieren. Durch unseren multimodalen Ansatz, in dem wir sowohl histologische Färbungen als auch die Methode der Rezeptorautoradiographie miteinbeziehen, gelang uns eine Zweiteilung des von Amaral et al. (1992) beschriebenen PAC. Der superfizielle kortikale Bereich findet sich in unserer erstellten Karte der Amygdala als ACo in der rostralen, als PCo in der kaudalen Hälfte wieder. Zwischen diesen Kerngebieten findet ein fließender Übergang statt, das exakte Setzen einer Grenze ist aufgrund von Schnittdicke jedoch nur eingeschränkt möglich. Des

Weiteren gelang es uns, den basalen Kern, welcher von Amaral et al. (1992) als „B“ bezeichnet wurde, genauer zu unterteilen. Da der Unterkern drei Zelltypen enthält, welche sich nicht nur in ihrer Zellkörpergröße, sondern auch in ihrem Faserreichtum und in ihrer Rezeptordichte unterscheiden, konnte ein magnozellulärer, ein intermediärer als auch ein parvozellulärer Anteil voneinander differenziert werden. Gleiches gilt für La, welcher in unserer Karte in Lav und Lad separiert werden konnte sowie für Ce, aufgeteilt in CeM und CeL. Darüber hinaus konnten wir unsere Karte um ICN ergänzen, dieses setzt sich aus mehreren verschiedenen kleinen Arealen zusammen, welche sich in die Bereiche zwischen der zentromedialen und der tiefen Kerngruppe schiebt.

Eine weitere Karte, welche die Amygdala des Makaken abbildet, wurde von Morais et al. publiziert (2019). Wie oben bereits beschrieben, findet man auch hier ein kortikales Areal vor, welches als „PAC“ bezeichnet wurde (Abb. 1C). Dieses ist definiert als ein Areal zwischen ACo und dem entorhinalen Kortex in der rostralen Hälfte der Amygdala. Weiter kaudal kommen PCo und AHi hinzu, wobei sich beide Areale stets dorsal von PAC befinden, bis der Hippocampus in den kaudalsten Anteilen der Amygdala ventral dieser erscheint. Ab diesem Punkt verschwinden ACo, PCo und PAC, lediglich AHi kann noch angrenzend an den Hippocampus vorgefunden werden. Wie oben zuvor beschrieben, nahmen wir eine Zweiteilung der kortikalen Bereiche in ACo und PCo vor, wobei ACo in der rostralen, PCo in der kaudalen Hälfte der Amygdala lokalisiert sind, da eine weitere Unterteilung mit der bisher verwendeten Schnittdicke nur schwer und nicht klar möglich ist. Hinzukommen die Transitionsareale, welche in unserer Arbeit zu der superfiziellen Kerngruppe gezählt werden. Wir unterscheiden PHA und AHi, wobei PHA in der hier erstellten Karte räumlich eine vergleichbare Ansiedlung hat wie PAC in der Karte von Morais et al. (2019), bezüglich AHi korrelieren beide Karten. Insgesamt zeigte sich der von Morais et al. (2019) definierte PAC rezeptorarchitektonisch nicht als gesamte Einheit, sondern erschien inhomogen, weshalb wir die Annahme verfolgen, dass sich PAC zum Teil als noch zu ACo/PCo gehöriges Areal wiederfinden lässt bzw. teilweise in dem Transitionsareal PHA auftaucht. Auch im Hinblick auf andere Kerngebiete stellten wir sowohl Gemeinsamkeiten mit der Karte von Morais et al. (2019) als auch Unterschiede fest. So korrelieren die räumliche Lage und die histologische Färbung von AB beider Karten miteinander, jedoch ist die ventrodorsale Ausdehnung des Kerngebiets in der Karte nach Morais et al. größer. Außerdem wurde das Unterkerngebiet von Morais et al. in drei Kompartimente unterteilt, ein parvozelluläres, ein magnozelluläres und ein ventromediales. Aufgrund der Ergebnisse in der Rezeptorautoradiographie können wir diese Separation jedoch nicht wiederfinden. Die

Grenzen sind nicht klar definierbar und die Sprünge zwischen den verschiedenen Schnitten sind zu groß, als dass man in diesem Falle von einer kontinuierlichen Ansammlung gleicher Neurone innerhalb von AB sprechen könnte. Vielmehr sprechen sowohl starke Übereinstimmungen in der Zellkörperfärbung als auch die Rezeptordichten dafür, dass der ventrale Teil von AB bereits zu Bpc gezählt werden muss. So kann ebenfalls die größere Ausdehnung von Bpc nach medial und seine Angrenzung an AHi und PHA in diesem Bereich erklärt werden. Weiter gilt die Problematik der rezeptorarchitektonischen Unterteilung auch für La, welches in der hier beschriebenen publizierten Karte in vier Bereiche aufgeteilt wurde: ein mediales, ein laterales, ein ventrales und ein dorsales Areal. Rezeptorarchitektonisch gelang es uns in diesem Falle nur, La in ein ventrales und ein dorsales Kompartiment zu teilen. Dabei korreliert unser ventrales Areal von La größtenteils mit dem ventralen und medialen, teilweise auch mit dem lateralen Kompartiment von La nach der Karte von Morais et al. (2019). Das in unserer Karte als dorsales Kompartiment bezeichnete Areal entspricht am ehesten dem dorsalen und Teilen des lateralen Kompartiments von La in der verglichenen Karte. Des Weiteren kommt hinzu, dass wir in unserer Karte Me aufgrund nicht hinreichender Unterscheidungsmerkmale, sowohl histologisch als auch rezeptorarchitektonisch, nicht weiter unterteilen konnten, so wie es Morais et al. (2019) getan haben.

Vergleich mit bereits publizierten Karten des menschlichen Gehirns

Zuletzt soll nun ein Speziesvergleich zwischen Menschen und Makaken erfolgen. Hierfür wird die Karte nach Kedo et al. (2018b) verwendet, da in dieser Publikation nicht nur eine histologische Aufarbeitung und Differenzierung von Kerngebieten innerhalb der Amygdala erfolgte, sondern auch eine Untersuchung der Rezeptordichten (Kedo et al., 2018b). Dabei stützten sich die Untersuchungen der Rezeptorarchitektonik von Kedo et al. auf alle in dieser Arbeit ebenfalls verwendeten Rezeptortypen. Im Zuge dessen kann im Anschluss der Translationswert des Makakenhirns bezüglich der Amygdala als Modell für den Menschen bewertet werden. Im Vergleich zwischen unserer Karte und der Karte nach Kedo et al. (2018b) fallen besonders Ähnlichkeiten hinsichtlich der Lokalisation, Form und Ausdehnung der Kerngebiete Me, Ce, AB, PL und AHi auf (Abb. 1D). Auch B weist diese Ähnlichkeiten auf, im Gegensatz zu der Karte der Amygdala des Menschen nahmen wir allerdings eine Dreiteilung nach histologischen Merkmalen und Verteilungen der Rezeptordichten vor. Auch in der menschlichen Amygdala ist B teilweise durch die ICN

unterbrochen worden, was wir auch im Affenmodell wiedererkennen. Des Weiteren konnte in Bezug auf La gleiches festgestellt werden, da dieses Kerngebiet hinsichtlich Größe und Lokalisation mit jenem Kerngebiet im Makakenhirn korreliert. Während in der Karte nach Kedo et al. (2018b) keine weitere Unterteilung von La stattfand, konnten wir, genauso wie für B, eine weitere Untergliederung aufgrund histologischer und rezeptorarchitektonischer Auffälligkeiten erstellen, sodass beim Makaken, wie bereits oben erwähnt, ein ventrales und ein dorsales Kompartiment voneinander separiert werden können. Bezüglich der superfiziellen kortikalen Kerngruppe konnten wir feststellen, dass die Lagebeziehungen im Verhältnis zu den anderen Unterkernen zwar korreliert und dass die dorsoventrale Ausdehnung ebenfalls vergleichbar ist, jedoch ist die mediolaterale Ausdehnung der kortikalen Regionen, wie z.B. VCo, in unserer Karte entsprechend ACo, im Menschenhirn deutlich größer. Auch fallen hier histologische Unterschiede auf, da die Packungsdichte der kortikalen Kerngebiete im Menschenhirn geringer erscheint als im Affenhirn. Auch in Anbetracht weiterer Unterkerne fallen Übereinstimmungen auf. So bestehen starke Ähnlichkeiten hinsichtlich PL in Größe und Lokalisation beider Arten. In der hier verwendeten menschlichen Karte fällt auf, dass PL eine größere mediolaterale Ausdehnung hat und teilweise unterbrochen ist, was jedoch auch auf die Schnittrichtung des Hirns zurückzuführen sein könnte, sodass wir diese (Un-)Ähnlichkeit nicht abschließend klären können. Insgesamt gibt es bezüglich der Anzahl der Unterkerne viele Übereinstimmungen, so ist die Anzahl sowohl in der tiefen als auch in der zentromedialen Kerngruppe identisch. Allerdings separieren wir in unserer Karte teilweise, abhängig von Zyto- und Rezeptorarchitektur, Zellansammlungen in den jeweiligen Unterkernen. Dies gilt für B, La als auch für Ce. Wie aus den obigen Vergleichen bereits hervorgeht, gibt es ebenfalls innerhalb der superfiziellen Kerngruppe Ähnlichkeiten, jedoch auch Unterschiede. So finden wir in der Karte nach Kedo et al. zwei große, die Amygdala nach medial begrenzende kortikale Unterkerne, VCo und PCo. Diese beiden Kerne korrelieren mit ACo und PCo unserer Karte. Zusätzlich definiert Kedo et al. (2018b) ein amygdaloides anteriores Areal (AAA), welches rostral zwischen Me und Ce liegt. Auch die Übergangsbereiche zwischen Amygdala und HiH zeigen interspezifische Unterschiede auf: Während nach der Karte nach Kedo et al. (2018b) im rostroventralen Anteil ein amygdalopiriformes Transitionsareal (APir) verzeichnet werden kann, korreliert dies in unserer Karte mit PHA und wird somit bereits zu dem Transitionsareal zwischen Amygdala und HiH gezählt. Weiter kaudal geht dieser Bereich laut Kedo et al. in AHi über, auch in der von uns erstellten Karte kann man dies wiederfinden. Aufgrund der ventralen Lokalisation am medialen Rand der Amygdala

korreliert dieser Bereich mit dem Areal, welches in unserer Karte als AHi bezeichnet wird. Allerdings zeigt AHi in unserer Karte keine so starke ventrodorsale Ausdehnung, wie in der Vergleichskarte. Insgesamt, ohne die Unterteilungen von B, La und Ce, werden in der Karte nach Kedo et al. (2018b) zwölf Unterkerne definiert, während es in unserem Makakenmodell nur elf sind.

Da in der zuletzt genannten Vergleichsarbeit auch eine Untersuchung der Rezeptordichten der gleichen Rezeptoren erfolgte, wie bereits oben erwähnt, können nun auch auf dieser Ebene Vergleiche zwischen Menschen und Makaken gezogen werden, um eine Aussage über den Translationswert zu machen. Bezüglich der absoluten Dichten der M₂- und M₃-Rezeptoren fällt besonders auf, dass sich diese auf Ebene der drei Kerngruppen im Vergleich zwischen Menschen- und Makakenhirn in einem sehr ähnlichen und vergleichbaren Größenbereich aufhalten. So gilt für die M₂-Rezeptoren, dass diese über allen Kerngruppen relativ homogen verteilt und in einer eher niedrigeren Dichte vorzufinden sind, wobei in beiden Karten auffällt, dass die Dichten in Richtung lateral und dorsal ein wenig ansteigen. Auch im Hinblick auf die M₃-Rezeptoren können Regelmäßigkeiten zwischen Menschen und Affen festgestellt werden: Über der zentromedialen Gruppe weisen diese in beiden Fällen eine mittlere Dichte auf, welche sowohl in der tiefen als auch in der superfiziellen Kerngruppe zu einer hohen bis teilweise sehr hohen Dichte wird. So schlussfolgern wir nach dem Vergleich der beiden Rezeptordichten nicht nur eine starke Übereinstimmung in den absoluten, sondern auch eine bezüglich der relativen Dichten. Korrespondierend dazu konnten wir gleiches für die Dichte der α_1 -Rezeptoren feststellen. Des Weiteren konnten wir auch Rezeptoren finden, welche zwar keine Übereinstimmungen in den absoluten Dichten zwischen Menschen und Affen aufweisen, aber dennoch Ähnlichkeiten im Verhältnis zwischen den drei Kerngruppe aufweisen. Hierzu zählt sowohl die Dichte der AMPA- als auch der NMDA-Rezeptoren: während die Dichte der AMPA-Rezeptoren im rostralen Anteil über der tiefen und der superfiziellen Kerngruppe etwa vergleichbar hoch ist, ändert sich dies in Richtung kaudal. Hier übersteigt die Rezeptordichte innerhalb der superfiziellen Kerngruppe die der tiefen. Die Rezeptordichte über der zentromedialen Gruppe ist dabei im Vergleich stets, sowohl rostral als auch kaudal, die niedrigste. Für die NMDA-Rezeptoren konnten wir auch teilweise korrelierende Relationen feststellen. Auch bezüglich dieses Rezeptortypen ist die Dichte der zentromedialen Kerngruppe stets am geringsten, die der superfiziellen und der tiefen Kerngruppe währenddessen vergleichbar hoch. Allerdings ist auffallend, dass die Dichte der NMDA-Rezeptoren beim Makakenhirn in Richtung kaudal über der superfiziellen als auch über der tiefen Kerngruppe gleichermaßen zunimmt,

während diese im Menschenhirn gleichbleibend ist. Im Hinblick auf den letzten Glutamat-Rezeptor sticht hervor, dass man in beiden Karten eine sehr hohe Dichte der Kainat-Rezeptoren innerhalb der Transitionsareale und über CeL erkennen kann.

Im Gegensatz zu den oben beschriebenen Ähnlichkeiten in der relativen Verteilung der Rezeptordichten zwischen Menschen und Makaken gibt es Rezeptortypen mit spezies-spezifischen Divergenzen im regionalen Verteilungsmuster. So lassen sich im Hinblick auf die α_2 -Rezeptoren und CeL zwischen Menschen und Affen gegensätzliche Extrema feststellen. Der laterale Teil von Ce erscheint im Makakenhirn besonders rezeptorreich, im Menschenhirn jedoch rezeptorarm. Bezugnehmend auf die 5-HT_{1A}-Rezeptoren lässt sich sagen, dass man hier korrelierend besonders hohe Dichten der Rezeptoren in den Transitionsarealen verzeichnen kann. Darüber hinaus weist auch das Verhältnis zu den kortikalen Kerngebieten, d.h. zum restlichen Teil der superfiziellen Kerngruppe, eine starke Ähnlichkeit auf. Für die D₁- als auch für die GABA_B-Rezeptoren erkennt man ebenfalls oben beschriebene Übereinstimmungen der Dichterelationen der drei Kerngruppen. Allerdings gibt es auch Diskrepanzen, welche beispielsweise für die Dichte der M₁-Rezeptoren auffallen. Während sich Menschen- und Affenkarte in dem Verhältnis der superfiziellen und tiefen Kerngruppe gleichen, wobei die Dichten über beide Gruppen annähernd gleich hoch sind, gibt es bezogen auf die zentromediale Kerngruppe Unterschiede. Dieses Areal zeigt sich zwar in beiden Karten als Bereich geringster Dichte, wobei der Dichteunterschied zu den beiden zuvor genannten Kerngruppen im Menschenhirn deutlich höher ist, während er sich im Makakenhirn als relativ klein erweist. Weiter sehen wir, dass es im dorsalen Bereich von La eine Unähnlichkeit gibt: Während dieser Bereich in unserer Karte (Lad) eine sehr hohe Dichte an M₁-Rezeptoren aufweist und höher ist, als über der restlichen tiefen Kerngruppe, zeigt sich in den Untersuchungen von Kedo et al. ein gegenteiliges Verhalten über dem dorsalen Teil von La. Die Dichte der M₁-Rezeptoren ist hier eher niedrig und ebenfalls niedriger als in B, AB und PL.

Rezeptor Fingerprints und die Hauptkerngebiete

Wie in den oberen Teilen bereits beschrieben, differenzierten wir vorerst drei große Hauptkerngruppen, welche jeweils Unterkerne enthalten. Anhand der Fingerprints der Unterkerne, welche wir kategorisch bezogen auf die Hauptkerngruppenzugehörigkeit darstellten (Abb. 8-10) und der Clusteranalyse (Abb. 11), konnten wir (Un-)Ähnlichkeiten

und Beziehungen zwischen den Unterkernen sehen. Diese Analyse ergab insgesamt fünf Cluster. Es fällt auf, dass alle Unterkerne der zentromedialen Kerngruppe einem gleichen Cluster angehören, was uns darin bestätigt, diese Gruppenzugehörigkeit weiterhin aufrecht zu erhalten. Des Weiteren sehen wir innerhalb dieses Clusters, dass der mediale und laterale Anteil von Ce eine, im Bezug zum Rest der Kerngruppe, sehr starke Ähnlichkeit aufweist. Allerdings enthält diese Cluster zusätzlich PCo, was wir, in Anlehnung an die Literatur (für eine umfassende Zusammenfassung siehe die Übersichtsarbeit von [Yilmazer-Hanke, 2011](#)) zur superfiziellen Hauptkerngruppe zählen. Währenddessen ist das rostrale Korrelat von PCo, d.h. ACo, in einem anderen Cluster enthalten. Dies könnte mit der rostrokaudalen Erscheinung der zentromedialen Kerngruppe und den kortikalen Kernen zusammenhängen: Während ACo bereits in den rostralsten Ebenen der Amygdala vorzufinden ist, kommen sowohl die Unterkerne der zentromedialen Kerngruppe als auch PCo in weiter kaudalen Ebenen ins Bild ([Abb. 2A-E](#)). Außerdem konnten wir bereits durchgeführten Studien entnehmen, dass einige Anteile des Areals, das wir in unserer Karte als PCo bezeichnen, eine Ähnlichkeit zur zentromedialen Kerngruppe aufweisen, welche im Gegensatz zu PCo zu den nicht kortexartigen Regionen zählt. Diese Ähnlichkeit lehnt sich v.a. an die Rezeptorarchitektur der GABAergen Rezeptoren an ([Pitkänen und Amaral, 1994](#)). Auch weitere Studien untersuchten diesen Zusammenhang und wiesen starke Projektionen von der superfiziellen Kerngruppe zu Ce nach ([Fudge und Tucker, 2009](#)). Teilweise besteht in der Literatur eine Zuordnung dieses Gebietes zu Me ([Crosby und Humphrey, 1941](#); [Svendsen und Bird, 1985](#); [Sims und Williams, 1990](#)). Weitere Quellen beschreiben ebenfalls Projektionen im Sinne von Efferenzen von Me zu PCo ([Amaral et al., 1992](#)). Aus diesem Grund stellt sich an dieser Stelle die Frage, inwieweit ein weiteres Zusammenfassen von ACo und PCO zur selben Hauptkerngruppe sinnvoll ist. Zwar bestehen starke Übereinstimmungen in der Zellkörper- als auch in der Markscheidenfärbung sowie Ähnlichkeiten im Hinblick auf die räumliche Lage am medialen Rand der Amygdala, allerdings wurden zum einen in früheren Publikationen bereits die Projektionen zwischen PCo und Me bzw. Ce beschrieben, zum zweiten brachte uns unsere durchgeführte Clusteranalyse zu dem Schluss, dass diese Zuordnung aus rezeptorarchitektonischer und konnektiver Sicht nicht mehr sinnvoll erscheint. Weiterführend sollten an dieser Stelle weitere experimentelle Untersuchungen hinsichtlich der Ontogenetik durchgeführt werden, um die Zugehörigkeiten zu den Hauptkerngruppen weiter und genauer diskutieren zu können.

Weiter kann man dem obigen Ergebnisteil entnehmen, dass AHi ein einzelnes Cluster darstellt und laut erster Hauptkomponente eine starke Trennung gegenüber den restlichen Unterkernen möglich ist (Abb. 11B). Eine Erklärung hierfür stellt die Tatsache, dass es sich um ein Übergangsgebiet zwischen der Amygdala und dem HiH handelt (Kedo, 2018b), dar, wobei man im Bereich vom AHi eine komplette Trennung zur Amygdala feststellen kann (Abb. 2B). Aufgrund dessen ist es auch hier fraglich, ob ein Zusammenfassen von AHi, PHA und ACo sowie PCo sinnvoll ist (Amunts et al., 2005; Yilmazer-Hanke, 2011). So könnte man hier genauer ein Transitionsareal definieren, welches AHi und PHA enthalten würden. Des Weiteren ist es an dieser Stelle von Nöten, durch weitere Studien aus receptorarchitektonischer Sicht unter Einbezug des HiH die (Un-)Ähnlichkeiten diesbezüglich zu untersuchen sowie aus ontogenetischer Sichtweise Untersuchungen durchzuführen.

Wie bereits oben erwähnt, gehört auch PHA zu den Übergangsarealen zwischen Amygdala und HiH. Dieses befindet sich allerdings, verglichen mit AHi, dorsaler und ist somit weiter entfernt vom HiHs bzw. näher der Amygdala (Abb. 2B). PHA bildet gemeinsam mit AB und ACo ein gemeinsames Cluster. Sowohl ACo als auch PHA erscheinen beide in direkter Nachbarschaft in den rostralsten Bereichen der Amygdala. Außerdem sehen wir in allen Ebenen eine direkte Nachbarschaft zu AB. Auch wenn dieses Cluster keine weiteren Kerne der tiefen Kerngruppe enthält, zeigen die erste und zweite Hauptkomponente Ähnlichkeiten, sodass das Hinzuzählen von AB zur tiefen Kerngruppe bestehen bleiben sollte (Abb. 11B).

Die weiteren Komponenten der tiefen Kerngruppe sind in den zwei benachbarten Clustern untergebracht (Abb. 11A). So bilden Bmc und Bin ein gemeinsames Cluster, während Bpc dem fünften Cluster angehört. Im Hinblick auf die Zellkörperfärbung und auf die Rezeptorautoradiogramme bestätigt sich, dass Bin als Übergangsgebiet zwischen Bmc und Bpc zuerst genanntem ähnlicher ist. Dennoch sollten alle drei Komponenten als Areale eines gemeinsamen Unterkerns betrachtet werden, da wir auch Rezeptoren untersuchen konnten, welche eine globale homogene Verteilung über B zeigen (Abb. 3-7). Außerdem zeigt v.a. die erste Hauptkomponente, dass Bpc dennoch Ähnlichkeiten verglichen mit dem vierten Cluster, bestehend aus Bmc und Bin, aufweist (Abb. 11B). Allerdings zeigt Bpc eine enge Beziehung zu PL auf, sowohl räumlich als auch auf Ebene der Clusteranalyse (Abb. 2A-D, 11A). Hier stellt sich die Frage, ob es sinnvoll ist, PL weiterhin als eigenständigen Unterkern zu bezeichnen (Amaral et al., 1992; Chareyron et al., 2011; Morais et al., 2019) oder ob dieses Areal als Anteil von B gesehen werden sollte. Bisher konnte keine klare Trennung

von Bpc und PL durch Faserbündel festgestellt werden. Dennoch wird in der Literatur die deutlich unterschiedliche Zellkonfiguration bezogen auf Dichte und Größe von PL im Vergleich zu Bpc beschrieben (deCampo, 2012), welche wir auch in unseren histologischen Schnitten vorfanden. Bezogen auf die Konnektivität der Areale lässt sich sagen, dass es sowohl Übereinstimmungen als auch Unterschiede gibt. Wie man vorherigen Studien entnehmen kann, bestehen bezüglich der Afferenzen einige Übereinstimmung zwischen PL und B: Beide erhalten Afferenzen aus der hippocampalen Formation und La (deCampo, 2012; Yilmanzer-Hanke, 2011). Außerdem sind beide Unterkerne efferent mit Teilen von Ce verknüpft (deCampo, 2012; Yilmanzer-Hanke, 2011). Darüber hinaus erhält B Afferenzen aus dem basalen Vorderhirn, besitzt Verbindungen zum präfrontalen Kortex und ist Teil von Feedbackprojektionen zu temporalen und okzipitalen kortikalen Arealen (Yilmanzer-Hanke, 2011). An diesem Informationsaustausch nimmt PL indirekt teil, da dieser Unterkern Efferenzen zu Bin besitzt (deCampo, 2012). Somit sehen wir auf der Ebene der Konnektivität einige Übereinstimmungen. Dennoch geht aus der Literatur hervor, dass B als gesamter Kern deutlich mehr Verbindungen und Feedbackprojektionen besitzt, woran PL nur indirekt über Verbindungen zu Bin teilnimmt. Die Unterschiede bezüglich der Konnektivität fallen stärker ins Gewicht als die Gemeinsamkeiten. Auch sprechen die histologischen Bilder eher für eine Zweiteilung. Neurochemisch lässt sich sagen, dass die Aussagekraft der Rezeptorautoradiogramme zwiegespalten ist, da es einige Rezeptoren gibt, welche eine homogene Verteilung im direkten Vergleich zwischen PL und Bpc zeigen als auch welche, die Unterschiede aufweisen (Abb. 3-7). Auch wenn einige neurochemische Ähnlichkeiten bestehen und die Clusteranalyse eine enge Beziehung zwischen PL und Bpc darlegt, fallen die Unterschiede, vor allem auf Ebene der Konnektivität, stärker ins Gewicht als die beschriebenen Gemeinsamkeiten. Hinzu kommen die histologischen Schnitte, welchen wir deutliche Unterschiede zwischen den beiden Unterkernen entnehmen, sodass diese Punkte für ein Aufrechterhalten der Zweiteilung sprechen. Dennoch bedarf es an dieser Stelle weiterer Untersuchungen, um die Fragestellung abschließend zu klären.

Zuletzt soll La, bestehend aus einem ventralen und einem dorsalen Anteil, betrachtet werden. Beide Anteile gehören dem letzten Cluster an, welches hier diskutiert werden soll. Beide Komponenten weisen innerhalb dieses Clusters eine starke Ähnlichkeit auf (Abb. 11). Aufgrund dieser engen Beziehung und weiterer Übereinstimmungen in Histologie und Rezeptorautoradiographie sollte weiterhin die Unterteilung des Unterkerngebiets bestehen bleiben. Außerdem zeigt uns v.a. die erste Hauptkomponente, dass ein Zusammenfassen von AB, B (Bmc, Bin, Bpc), PL als auch La (Lav, Lad) sinnvoll erscheint (Abb. 11B).

Insgesamt bestätigte uns die, auf den Rezeptor Fingerprints basierende, Clusteranalyse, dass das Zusammenfassen von Unterkernen zu einer zentromedialen und einer tiefen Hauptkerngruppe aufrechterhalten werden sollte. In Bezug auf letztere Hauptkerngruppe bedarf es weiterer Studien, unter anderem hinsichtlich der Ontogenese, inwieweit PL weiterhin als eigenständiger Unterkern oder als Anteil von B betrachtet werden sollte. Bezüglich der zentromedialen Hauptkerngruppe sollte die Zuordnung von PCo in Betracht gezogen werden und in weiteren Arbeiten diskutiert werden. Des Weiteren sollte bezüglich der superfiziellen Hauptkerngruppe eine Ausgliederung von PHA und AHi stattfinden, sodass diese gemeinsam als ein Transitionsareal zusammengefasst werden sollten.

Rezeptor Fingerprints und die funktionellen Rollen der Hauptkerngebiete

Im Hinblick auf die funktionelle Vernetzung der Amygdala ergab sich aus bisherigen Studien, dass die tiefe Kerngruppe als sensorisches Tor der Amygdala hochgradig verarbeitete multimodale kortikale Afferenzen erhält (Yilmazer-Hanke, 2011). Es wurde außerdem beschrieben, dass innerhalb dieser Kerngruppe die Projektionen weitgehend in latero-medialer Richtung organisiert sind und von dort aus auf die zentromediale Kerngruppe gerichtet sind, um die Kontrolle über autonome Reaktionen zu gewährleisten (Amaral et al., 1992; Aggleton und Saunders, 2000). Im Allgemeinen wird La als die wichtigste sensorische Eingangsstation der Amygdala angesehen, die eine Schlüsselrolle bei Reaktionen auf Neuheit und Angstkonditionierung spielt (Davis, 1997; Mason et al., 2006; Yilmazer-Hanke, 2008). Im Vergleich zur restlichen basolateralen Kerngruppe finden sich im Bereich von La in den Rezeptorautoradiogrammen einige Besonderheiten: Vor allem in der Mitte der rostrokaudalen Ausdehnung des Unterkerns finden sich Rezeptoren, die eine besonders hohe relative Dichte über Teilen von La besitzen, einen sogenannten *Peak*. Dies lässt sich für GABA_A- und GABA_B- als auch für NMDA- und M₁-Rezeptoren wiederfinden (Abb. 4-5). Des Weiteren konnten wir feststellen, dass auch die Dichte der 5-HT₂-Rezeptoren über der gesamten rostrokaudalen Ausdehnung von La höher ist als über der restlichen basolateralen Kerngruppe (Abb. 3-7). Diese Unterschiede könnten die Sonderstellung von La bezüglich der Konnektivität und des sensorischen Inputs erklären. Auch ist hier zu nennen, dass La mit seinen beiden Anteilen ein einzelnes Cluster darstellt, was die vorherige Annahme bezüglich der Sonderstellung stützt.

Von La aus gelangen die Informationen über B und AB zu Ce (Pitkänen und Amaral, 1998; Fudge und Tucker, 2009). AB wird darüber hinaus als Schaltstelle zwischen der tiefen und

der superfiziellen Kerngruppe gesehen, sowohl anatomisch als auch neurochemisch (Price et al., 1987; McDonald, 2003).

Die Kerne der superfiziellen Kerngruppe erhalten wiederum, neben den Informationen aus der tiefen Kerngruppe (LeDoux et al., 1990; Amaral et al., 1992; Linke et al., 1999), ebenfalls sensorischen Input aus den olfaktorischen kortikalen Bereichen (de Olmos, 2004). Einige Areale der superfiziellen Kerngruppe senden starke Projektionen zu Ce und zur Hippocampusformation (Amaral, 1986).

Die zentromediale Kerngruppe erhält darüber hinaus Afferenzen, die ihren Ursprung in den anderen beiden Kerngruppen sowie in insulären, präfrontalen und entorhinalen Kortizes haben (Amaral et al., 1992; Pitkänen und Amaral, 1998; Bonda, 2000; Fudge und Tucker, 2009).

Bezogen auf die in dieser Studie erstellte 5-Cluster-Lösung lässt sich diese in Einklang mit den oben dargestellten Ergebnissen vorheriger Studien bringen. La bildet mit seinen beiden Teilen ein einzelnes Cluster, nimmt aber auch hinsichtlich der funktionellen Vernetzung durch den Erhalt der meistens Afferenzen eine besondere Stellung innerhalb der Amygdala ein. Von dort aus gelangen die Informationen zum einen über AB in die superfizielle Kerngruppe, zum anderen über B in die zentromediale Kerngruppe. Dies lässt sich ebenfalls anhand der Clusteranalyse nachvollziehen, da sich AB und ACo in einem gemeinsamen Cluster befinden. Zuletzt gehört auch PHA zu zuletzt erwähntem Cluster, was sich durch die Projektionen der superfiziellen Kerngruppe in den HiH erklären lässt. Weiter lieferten uns vorherige Studien die Information, dass Teile der superfiziellen Kerngruppe ebenfalls Efferenzen in die zentromediale Kerngruppe entsenden. Auch dies finden wir in unserer 5-Cluster-Lösung wieder, da PCo ein Teil des Clusters ist, welches alle Unterkerne der zentromedialen Kerngruppe enthält. Zuletzt soll die funktionelle Vernetzung zwischen B und der zentromedialen Kerngruppe erwähnt werden, die sich in der durchgeführten Hauptkomponentenanalyse zwischen Teilen von B (Bin, Bmc) und den Unterkernen der zentromedialen Kerngruppe widerspiegelt. Insgesamt können wir damit sagen, dass die 5-Cluster-Lösung die bisherige 3-Cluster-Lösung (tiefe, zentromediale und superfizielle Kerngruppe) stützt, aber vor allem auch hinsichtlich der funktionellen Vernetzung der einzelnen Unterkerne der Amygdala präzisiert.

Schlussfolgerung

Insgesamt ergaben unsere experimentellen Untersuchungen eine weitere Unterteilung der Hauptkerngruppen bzw. eine Neuordnung, welche fünf Cluster ergab. Dabei gliedert sich die tiefe Hauptkerngruppe in drei benachbarte Cluster mit enger Relation zueinander. Die enthaltenden Unterkerne weisen zudem die höchsten absoluten Rezeptordichten in der gesamten Amygdala auf. Des Weiteren stützt unsere Auswertung ein Aufrechterhalten der zentromedialen Hauptkerngruppe als solche, da alle Unterkerne einem Cluster angehören. Zusätzlich zählt sich PCo zu diesem Cluster, weshalb hier die Zugehörigkeit und ein Verwerfen der superfiziellen Kerngruppe weiterhin unter ontogenetischem Gesichtspunkt untersucht und diskutiert werden sollte. Insgesamt sehen wir über der zentromedialen Hauptkerngruppe die niedrigsten absoluten Rezeptordichten. Außerdem stellt das Transitionsareal AHi ein einzelnes Cluster dar und weist in der Hauptkomponentenanalyse eine starke Trennung zu den restlichen Unterkernen auf. An dieser Stelle sind noch weitere Untersuchungen von Nöten, welche die Rezeptorarchitektonik des HiH miteinbeziehen, um hier die bestehenden (Un-) Ähnlichkeiten zu untersuchen.

Es lassen sich ebenso viele speziesübergreifende Ähnlichkeiten auffinden, wie die Korrelation in Ausdehnung und Lokalisation der meistens Unterkerngebiete mit kleinen Abweichungen über den kortikalen Unterkernen. Auch wurden in unserer Karte teilweise genauere Kompartimentierungen der einzelnen Unterkerne mit klaren Grenzen vorgenommen. Wir konnten Übereinstimmungen auffinden, welche teilweise durch absolute Dichten, meistens jedoch durch die relativen Dichten der drei Kerngruppen zueinander bestimmt werden. Eine globale Diskrepanz bezüglich der Rezeptordichten zwischen Menschen und Affe ist lediglich bei den α_1 - sowie den M_1 -Rezeptoren zu finden, bei zuletzt genanntem speziell über dem dorsalen Teil von La. Dahingegen weist die Dichte der α_1 -Rezeptoren keine grundlegende Diskrepanz über der gesamten Amygdala auf, allerdings eine örtliche Diskrepanz bezogen auf den lateralen Teil von Ce. Die restlichen untersuchten Rezeptoren, insbesondere die Dichten der M_2 -, M_3 -, α_1 -, D_1 -, $GABA_B$ - als auch AMPA-Rezeptoren, sprechen für einen hohen Translationswert des Makakenmodells.

Diskussion

Referenzen

- Aggleton JP, Saunders RC (2000) The amygdala-what' s happened in the last decade? In: Aggleton JP, editor: The Amygdala: A Functional Analysis, New York, Oxford University Press, pp 1-30
- Amaral DG (1986) Amygdalahippocampal and amygdalacortical projections in the primate brain. In: Schwarcz R, Ben-Ari Y, editors: Excitatory amino acids and epilepsy, New York, Plenum Press, pp 3-17.
- Amaral DG, Price JL, Pitkänen A, Carmichael ST (1992) Anatomical organization of the primate amygdaloid complex. In: Aggleton JP, editor: The Amygdala. Neurobiological Aspects of Emotion, Memory and Mental Dysfunction, New York, Wiley- Liss, pp 1-66
- Amunts K, Kedo O, Kindler M, Pieperhoff P, Mohlberg H, Shah NJ, Habel U, Schneider F, Zilles K (2005) Cytoarchitectonic mapping of the human amygdala, hippocampal region and entorhinal cortex: intersubject variability and probability maps. *Anat Embryol* 210: 343-352
- Bonda E (2000) Organisation of connections of the basal and accessory basal nuclei in the monkey amygdala. *Eur J Neurosci* 12: 1971-1992
- Brabec J, Rulseh A, Hoyt B, Vizek M, Horinek D, Hort J, Petrovicky P (2010) Volumetry of the human amygdala – An anatomical study. Elsevier, *Psychiatry Research: Neuroimaging* 182: 67-72
- Caspers J, Palomero-Gallagher N, Caspers S, Schleicher A, Amunts K, Zilles K (2015) Receptor architecture of visual areas in the face and word-form recognition region of the posterior fusiform gyrus. *Brain Structure and Function*, 220: 205-219
- Caspers S, Schleicher A, Bacha-Trams M, Palomero-Gallagher N, Zilles K (2012) Organization of the human inferior parietal lobule based on receptor architectonics. *Cerebral Cortex*, 23: 615-628
- Chareyron LJ, Lavenex PM, Amaral DG, Lavenex P (2011) Stereological analysis of the rat and monkey amygdala, *J Comp Neurol.* 519(16): 3218-3239

Referenzen

- Cho YT, Ernst M, Fudge JL (2013) Cortico-Amygdala-Striatal Circuits Are Organized as Hierarchical Subsystems through the Primate Amygdala. *The Journal of Neuroscience*, August 28, 2013, 33(35): 14017-14030
- Davis M (1997) Neurobiology of fear responses: the role of the amygdala. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 9: 382-402
- DeCampo DM, Fudge JL (2012) Where and what is the paralaminar nucleus? A review on a unique and frequently overlooked area of the primate amygdala. *Elsevier, Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 36: 520-535
- Delgado-González JC, de la Rosa Prieto C, Vallejo-Calcerrada N, Tarruela-Hernández DL, Cebada-Sánchez S, Insausti R, Artacho-Pérula E (2020) Quantitative assessment of amygdala in *Macaca fascicularis* monkeys. *J Comp Neurol*. 2020: 1–8
- De Olmos J (2004) Amygdala. In: Paxinos G, Mai J, editors: *The human nervous system*, San Diego, Academic Press, pp 739-868
- Duvernoi HM (1999) *The Human Brain. Surface, Three-Dimensional Sectional Anatomy with MRI, and Blood Supply*. Springer, Vienna
- Fudge JL, Tucker T (2009) Amygdala projections to central amygdaloid nucleus subdivisions and transition zones in the primate. *Neuroscience* 159: 819-841
- Gallyas F (1979) Silver staining of myelin by means of physical development. *Neurological Research* 1979;1(2): 203-9
- Heimer L, de Olmos JS, Alheid GF, Pearson J, Sakamoto N, Shinoda K, Marksteiner J, Switzer RC (1999) The Basal Forebrain. Part II. In: Bloom FE, Björklund A, Hökfelt T (eds) *Primate nervous system. Part III*. Elsevier, Amsterdam, pp 57-226
- Hurlemann R, Wagner M, Hawellek B, Reich H, Pieperhoff P, Amunts K, Oros-Peusquens AM, Shah NJ, Maier W, Dolan RJ (2007) Amygdala Control of Emotion-induced Forgetting and Remembering: Evidence from Urbach-Wiethe Disease. *Elsevier, Neuropsychologia* 45 877–884
- Hurlemann R, Schlaepfer TE, Matusch A, Reich H, Shah NJ, Zilles K, Maier W, Bauer A (2009) Reduced 5-HT_{2A} receptor signaling following selective bilateral amygdala damage. *SCAN* 4, 79–84

Referenzen

- Impieri D, Zilles K, Niu M, Rapan L, Schubert N, Galletti C, Palomero-Gallagher N (2019) Receptor density pattern confirms and enhances the anatomic-functional features of the macaque superior parietal lobule areas. *Brain Structure and Function*, 224: 2733-2756
- Kedo O, Zilles K, Palomero-Gallagher N, Amunts K (2018) Mapping of M2 and 5-HT1A Receptors in the Human Amygdala. *Clin Med Img Lib* 2018, 4: 105
- Kedo O, Zilles K, Palomero-Gallagher N, Schleicher A, Mohlberg H, Bludau S, Amunts K (2018) Receptor-driven, multimodal mapping of the human amygdala. *Brain Structure and Function* 223: 1637–1666
- LeDoux JE (1994) Emotion, memory and the brain. *Sci Am* 270: 50–57
- LeDoux JE, Farb C, Ruggiero DA (1990) Topographic organization of neurons in the acoustic thalamus that project to the amygdala. *J Neurosci* 10: 1043-1054
- Linke R, de Lima AD, Schwegler H, Pape HC (1999) Direct synaptic connections of axons from superior colliculus with identified thalamo-amygdaloid projection neurons in the rat: possible substrates of a subcortical visual pathway to the amygdala. *J Comp Neurol* 403: 158-170
- Mason WA, Capitanio JP, Machado CJ, Mendoza SP, Amaral DG (2006) Amygdectomy and responsiveness to novelty in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*): generality and individual consistency of effects. *Emotion* 6: 73-81
- McDonald AJ (2003) Is there an amygdala and how far does it extend? An anatomical perspective. *Ann N.Y Acad Sci* 985: 1-21
- McDonald AJ, Augustine JR (2019) Nonpyramidal neurons in the primate basolateral amygdala: A Golgi study in the baboon (*Papio cynocephalus*) and long-tailed macaque (*Macaca fascicularis*). *J Comp Neurol*. 528: 772–786
- Merker, B (1983) Silver staining of cell bodies by means of physical development. *Journal of Neuroscience Methods*, 9: 235-241
- Millhouse OE (1986) The intercalated cells of the amygdala. *The Journal of Comparative Neurology*, 247: 246-271
- Moga MM, Gray TS (1985a) Peptidergic efferents from the intercalated nuclei of the amygdala to the parabrachial nucleus in the rat. *Neuroscience Letters* 61: 13-18

Referenzen

- Moga MM, Gray TS (1985b) Evidence for corticotropin-releasing factor, neurotensin, and somatostatin in the neural pathway from the central nucleus of the amygdala to the parabrachial nucleus. *Journal of Comparative Neurology* 241: 275-284
- Morais P, García-Amado M, Lima R, Córdoba-Claros A, Cavalcante J, Clascá F, Nascimento Jr. E (2019) Cyto- and Myelo-Architecture of the Amygdaloid Complex of the Common Marmoset Monkey (*Callithrix jacchus*). *Frontiers in Neuroanatomy*, Article 36
- Niu M, Rapan L, Funck T, Froudust-Walsh S, Zhao L, Zilles K, Palomero-Gallagher N (2021) Organization of the macaque monkey inferior parietal lobule based on multimodal receptor architectonics. *NeuroImage* 231Palomero-Gallagher N, Zilles K (2018) Cyto- and receptorarchitectonic mapping of the human brain. In: *Handbook of Clinical Neurology: Brain Banking in Neurologic and Psychiatric Diseases*. Huitinga I, Webster M (Eds.). Elsevier, Amsterdam. pp. 355-387
- Palomero-Gallagher N, Vogt BA, Schleicher A, Mayberg HS, Zilles K (2009) Receptor architecture of human cingulate cortex: evaluation of the four-region neurobiological model. *Hum. Brain Mapp.* 30 (8), 2336–2355
- Palomero-Gallagher N, Zilles K, Schleicher A, Vogt BA (2013) Cyto- and receptor architecture of area 32 in human and macaque brains. *The Journal of Comparative Neurology*, 521: 3272- 3286
- Paxinos G, Huang XF, Petrides M, Toga AW (2009). *The Rhesus Monkey Brain in Stereotaxic Coordinates*. 2nd Edition. Elsevier; San Diego, CA
- Pérez-Santos I, Palomero-Gallagher N, Zilles K, Cavada C (2021) Distribution of the noradrenaline innervation and adrenoceptors in the macaque monkey thalamus. *Cerebral Cortex* 31: 4115-4139
- Pitkänen A, Amaral DG (1994) The distribution of GABAergic cells, fibers, and terminals in the monkey amygdaloid complex: an immunohistochemical and in situ hybridization study. *The Journal of Neuroscience* 14: 2200-2224
- Pitkänen A, Amaral DG (1998) Organization of the intrinsic connections of the monkey amygdaloid complex: projections originating in the lateral nucleus. *J Comp Neurol* 398: 431-458

Referenzen

- Price JL, Russchen FT, Amaral DG (1987) The limbic region. II. The amygdaloid complex. In: Björklund A, Hökfelt T, Swanson LW, editors, Amsterdam. Handbook of Chemical Neuroanatomy, Vol. V, Integrated Systems of the CNS, Part I, Elsevier, pp 279–388
- Rapan L, Froudus-Walsh S, Niu M, Xu T, Funck T, Zilles K, Palomero-Gallagher N (2020) Multimodal 3D atlas of the macaque monkey motor and premotor cortex, *NeuroImage* 226
- Rousseeuw P (1987) Silhouettes: a graphical aid to the interpretation and validation of cluster analysis. *J. Comput. Appl. Math.* 20, 53–65
- Saunders RC, Rosene DL (1988) A Comparison of the Efferents of the Amygdala and the Hippocampal Formation in the Rhesus Monkey: I. Convergence in the Entorhinal, Prorhinal, and Perirhinal Cortices. *THE JOURNAL OF COMPARATIVE NEUROLOGY* 271: 153-184
- Schleicher A, Palomero-Gallagher N, Morosan P, Eickhoff SB, Kowalski T, DeVos K, . . . Zilles K (2005) Quantitative architectural analysis: a new approach to cortical mapping. *Anatomy and Embryology*, 210: 373-386
- Streng H, Braak E, Braak H (1977) Nucleus striae terminalis in the brain of adult man. Pigment architectural study. *Z Mikrosk Anat Forsch.* 1977;91(1): 105-18
- Urban S, Yilmazer-Hanke DM (1999) The pigmentarchitectonic divisions and neuronal types of the central nucleus and intercalated masses of the human amygdala. *J Hirnforschung* 1999; 39(3): 311-9
- Whalen PJ, Rauch SL, Etcoff NL, McInerney SC, Lee MB, Jenike MA (1998) Masked presentations of emotional facial expressions modulate amygdala activity without explicit knowledge. *J Neurosci* 18: 411– 418
- Yilmazer-Hanke DM (2008) Morphological correlates of emotional and cognitive behaviour: insights from studies on inbred and outbred rodent strains and their crosses. *Behav Pharmacol* 19: 403-434
- Yilmazer-Hanke DM (2011) Amygdala. In: Mai JK, Paxinos G (eds) *The Human Nervous System*. Academic Press, Amsterdam, pp 759–834
- Zilles K, Amunts K (2010) Centenary of Brodmann's map--conception and fate. *Nature Reviews: Neuroscience*, 11: 139-45

Referenzen

- Zilles K, Palomero-Gallagher N (2017) Comparative analysis of receptor types that identify primary cortical sensory areas. In: Evolution of Nervous Systems, 2nd Edition. Kaas JH (Ed.). Elsevier, Oxford pp. 225-245
- Zilles K, Palomero-Gallagher N, Grefkes C, Scheperjans F, Boy C, Amunts K, Schleicher A (2002a) Architectonics of the human cerebral cortex and transmitter receptor fingerprints: reconciling functional neuroanatomy and neurochemistry. European Neuropsychopharmacology 12: 587-599
- Zilles K, Schleicher A, Palomero-Gallagher N, Amunts K. (2002b) Quantitative analysis of cyto- and receptorarchitecture of the human brain (2002b) In: Brain Mapping: The Methods, 2nd Edition. Toga AW, Mazziotta JC (Eds.). Elsevier, Amsterdam. pp. 573-602

Appendix

Appendix

Mittlere Rezeptordichten (in fmol/mg Protein) in den untersuchten Kerngebieten. Hervorgehoben in Rot wurden die zusammengefassten Dichten der Kerngebiete B, La und Ce

Area	AMPA	NMDA	Kainat	GABAA	GABAA/BZ	GABA _B	M ₁	M ₂	M ₃	α ₁	α ₂	5-HT _{1A}	5-HT ₂	D ₁
Tiefe Kerngruppe														
AB	696	1609	526	796	1494	2372	1067	96	784	464	349	227	226	78
<i>AB sd</i>	<i>837</i>	<i>1851</i>	<i>607</i>	<i>972</i>	<i>1815</i>	<i>2717</i>	<i>1422</i>	<i>136</i>	<i>915</i>	<i>621</i>	<i>454</i>	<i>358</i>	<i>272</i>	<i>93</i>
Bpc	737	1527	590	680	1352	2380	1077	82	764	302	310	334	217	78
<i>Bpc sd</i>	<i>885</i>	<i>1889</i>	<i>690</i>	<i>890</i>	<i>1664</i>	<i>2750</i>	<i>1429</i>	<i>121</i>	<i>900</i>	<i>476</i>	<i>424</i>	<i>503</i>	<i>265</i>	<i>94</i>
Bin	729	1430	618	547	1423	2199	1099	85	793	295	271	497	233	87
<i>Bin sd</i>	<i>853</i>	<i>1730</i>	<i>706</i>	<i>729</i>	<i>1745</i>	<i>2563</i>	<i>1453</i>	<i>122</i>	<i>927</i>	<i>425</i>	<i>350</i>	<i>657</i>	<i>282</i>	<i>106</i>
Bmc	570	1210	673	501	1408	1891	1032	125	741	300	311	532	284	90
<i>Bmc sd</i>	<i>734</i>	<i>1550</i>	<i>845</i>	<i>670</i>	<i>1718</i>	<i>2292</i>	<i>1389</i>	<i>170</i>	<i>884</i>	<i>403</i>	<i>367</i>	<i>814</i>	<i>355</i>	<i>111</i>
B	690	1409	622	587	1389	2194	1072	95	767	299	297	441	240	84
<i>B sd</i>	<i>160</i>	<i>354</i>	<i>123</i>	<i>202</i>	<i>310</i>	<i>416</i>	<i>349</i>	<i>43</i>	<i>135</i>	<i>141</i>	<i>90</i>	<i>216</i>	<i>61</i>	<i>19</i>
PL	783	1548	628	715	1307	2542	1155	72	819	222	306	348	212	82
<i>PL sd</i>	<i>912</i>	<i>1870</i>	<i>702</i>	<i>893</i>	<i>1602</i>	<i>2887</i>	<i>1553</i>	<i>106</i>	<i>978</i>	<i>307</i>	<i>374</i>	<i>485</i>	<i>253</i>	<i>103</i>
Lad	537	1430	575	909	1608	2260	996	116	683	316	247	252	317	87
<i>Lad sd</i>	<i>670</i>	<i>1753</i>	<i>726</i>	<i>1199</i>	<i>2061</i>	<i>3019</i>	<i>1314</i>	<i>166</i>	<i>845</i>	<i>455</i>	<i>312</i>	<i>412</i>	<i>395</i>	<i>104</i>
Lav	624	1643	542	981	1566	2636	1069	93	728	247	220	275	249	90
<i>Lav sd</i>	<i>769</i>	<i>1962</i>	<i>624</i>	<i>1178</i>	<i>1808</i>	<i>3108</i>	<i>1357</i>	<i>139</i>	<i>855</i>	<i>351</i>	<i>282</i>	<i>413</i>	<i>309</i>	<i>106</i>
La	580	1537	559	946	1587	2448	1033	104	706	281	233	264	282	88
<i>La sd</i>	<i>144</i>	<i>334</i>	<i>121</i>	<i>246</i>	<i>362</i>	<i>649</i>	<i>302</i>	<i>49</i>	<i>144</i>	<i>126</i>	<i>64</i>	<i>148</i>	<i>77</i>	<i>17</i>
Zentromediale Kerngruppe														
CeL	481	824	630	301	1022	1382	800	122	630	300	370	98	282	71
<i>CeL sd</i>	<i>609</i>	<i>1123</i>	<i>852</i>	<i>412</i>	<i>1336</i>	<i>1586</i>	<i>1044</i>	<i>165</i>	<i>719</i>	<i>401</i>	<i>558</i>	<i>154</i>	<i>345</i>	<i>89</i>
CeM	507	836	578	325	1052	1438	819	135	627	396	423	118	268	84
<i>CeM sd</i>	<i>663</i>	<i>1156</i>	<i>756</i>	<i>460</i>	<i>1408</i>	<i>1631</i>	<i>1093</i>	<i>172</i>	<i>741</i>	<i>521</i>	<i>551</i>	<i>267</i>	<i>320</i>	<i>109</i>
Ce	494	830	604	313	1038	1410	810	129	629	348	396	108	275	78
<i>Ce sd</i>	<i>141</i>	<i>304</i>	<i>200</i>	<i>121</i>	<i>330</i>	<i>196</i>	<i>256</i>	<i>40</i>	<i>100</i>	<i>122</i>	<i>161</i>	<i>112</i>	<i>57</i>	<i>22</i>
ICN	512	1000	522	408	1206	1647	804	109	613	381	340	230	265	78
<i>ICN sd</i>	<i>641</i>	<i>1294</i>	<i>613</i>	<i>544</i>	<i>1544</i>	<i>1950</i>	<i>1045</i>	<i>142</i>	<i>711</i>	<i>520</i>	<i>443</i>	<i>427</i>	<i>319</i>	<i>96</i>
Me	543	965	500	421	1345	1720	682	144	579	487	410	148	257	78
<i>Me sd</i>	<i>696</i>	<i>1295</i>	<i>561</i>	<i>549</i>	<i>1696</i>	<i>1941</i>	<i>855</i>	<i>187</i>	<i>656</i>	<i>638</i>	<i>497</i>	<i>258</i>	<i>313</i>	<i>98</i>
Superfizielle Kerngruppe														
ACo	619	1798	483	918	1793	2449	1159	153	780	445	369	215	240	70
<i>ACo sd</i>	<i>816</i>	<i>2063</i>	<i>549</i>	<i>1117</i>	<i>2300</i>	<i>2827</i>	<i>1497</i>	<i>211</i>	<i>1030</i>	<i>522</i>	<i>447</i>	<i>337</i>	<i>284</i>	<i>79</i>
PCo	604	1271	412	568	1349	1992	742	111	616	636	482	179	269	77
<i>PCo sd</i>	<i>796</i>	<i>1726</i>	<i>517</i>	<i>898</i>	<i>2022</i>	<i>2401</i>	<i>994</i>	<i>156</i>	<i>689</i>	<i>740</i>	<i>581</i>	<i>286</i>	<i>330</i>	<i>97</i>
AHi	871	1472	724	795	1572	2080	1141	121	881	555	558	781	240	76
<i>AHi sd</i>	<i>1047</i>	<i>1780</i>	<i>900</i>	<i>942</i>	<i>1940</i>	<i>2541</i>	<i>1616</i>	<i>176</i>	<i>1114</i>	<i>685</i>	<i>673</i>	<i>1359</i>	<i>303</i>	<i>96</i>
PHA	827	1691	602	861	1618	2343	1076	83	837	607	493	349	257	74
<i>PHA sd</i>	<i>1038</i>	<i>1956</i>	<i>743</i>	<i>1078</i>	<i>1927</i>	<i>2771</i>	<i>1485</i>	<i>116</i>	<i>1000</i>	<i>809</i>	<i>592</i>	<i>552</i>	<i>321</i>	<i>90</i>

Danksagung

Danksagung

An diese Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich auf meinem Weg durch das Studium und die Promotion begleitet und diese überhaupt ermöglicht haben. Mein besonderer Dank gilt meiner Betreuerin Frau Professor. rer. nat. Nicola Palomero-Gallagher für die Möglichkeit, meine Promotion an einem renommierten Institut, wie dem C. und O. Vogt Institut für Hirnforschung durchführen zu können. Bei Fragen jeglicher Art stand sie mir immer zur Seite, half mir mit unermüdlicher Unterstützung und konstruktiver Kritik. Ebenfalls gilt mein Dank Dr. medic. Ling Zhao für seine Hilfe in Fragestellungen rund um die statistische Auswertung und die softwaregestützten Auswertungen.

Auch möchte ich nochmals bei meiner Arbeitsgruppe, bestehend aus PD Dr. rer. nat. Nicola Palomero-Gallagher, Dr. medic. Ling Zhao, Dr. medic. Meiqi Niu und Dr. medic. Lucija Rapan, für die liebevolle Aufnahme und Einarbeitung danken.

Abschließend gilt mein Dank meiner Familie und Freunden, welche mir stets zur Seite standen, mich unterstützt, ermutigt und motiviert haben.