

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

**Zytoarchitektonische Kartierung des
menschlichen anterioren Gyrus fusiformis
und Sulcus occipitotemporalis**

Beschreibung und Untersuchung zweier neuer
zytoarchitektonischer Hirnareale

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Manuel Johannes Dietermann

2025

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

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

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

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

Ich widme diese Arbeit

meinem Vater Eduard Johannes Dietermann,
meiner Mutter Monika Maria Dietermann, geb. Wienand,
meinem Großvater Karl Heinrich Wienand und
meiner Großmutter Renate Dorothea Wienand, geb. Selka.

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Datenpublikationen:

Dietermann, M., Mohlberg, H., Bludau, S., & Amunts, K. (2025). Probabilistic cytoarchitectonic map of Area FG5 (FusG) (v7.0) [Data set]. EBRAINS. DOI: 10.25493/N8GG-QPV

Dietermann, M., Mohlberg, H., Bludau, S., & Amunts, K. (2025). Probabilistic cytoarchitectonic map of Area OTS1 (OTS) (v7.0) [Data set]. EBRAINS. DOI: 10.25493/4ZAW-SFU

Abstract:

Dietermann, M.J., Bludau, S., Mohlberg, H., Amunts, K. (2024). Two New Cytoarchitectonic Areas Identified on the Anterior Fusiform Gyrus. Bernstein Conference 2024, Frankfurt am Main (Deutschland), DOI: 10.12751/nncn.bc2024.265

Poster:

Dietermann, M.J., Bludau, S., Mohlberg, H., Lothmann, K., Schiffer, S., Amunts, K. (2024). . Two New Cytoarchitectonic Areas Identified on the Anterior Fusiform Gyrus. Bernstein Conference 2024, Frankfurt am Main (Deutschland), 29.09.2024-02.10.2024

Zusammenfassung

Der ventrale occipitotemporale Kortex des menschlichen Gehirns ist Teil des „Was“-Pfades („*what*“ pathway), der zentrale Funktionen wie Gesichtserkennung, Körpererkennung und Worterkennung topografisch bündelt. Der anteriore *Gyrus fusiformis* (aFG) und der angrenzende *Sulcus occipitotemporalis* (OTS) innerhalb dieser Region sind bisher weder in ihrer strukturellen noch in ihrer funktionellen Parzellierung ausreichend verstanden. Historische Hirnkarten werden diesem Kortexabschnitt mit mehrdeutigen und voneinander abweichenden Darstellungen nicht gerecht. Gleichzeitig sind bisherige Erkenntnisse zum funktionellen Beitrag des aFG und OTS im Vergleich zu Nachbarregionen unzureichend. Gegenstand dieser Arbeit war die Erstellung einer verlässlichen und detaillierten Hirnkarte des aFG und OTS auf Basis einer statistisch reproduzierbaren Analyse digitalisierter, hochaufgelöster, histologisch bearbeiteter Hirnschnitte von zehn *post mortem* Gehirnen. Die Definition von Grenzen neuer Hirnareale erfolgte anhand des Vergleichs benachbarter Grauwertindex (GLI)-Profile, die die zytoarchitektonischen Eigenschaften neuer Areale entlang der kortikalen Tiefe widerspiegeln. Mit dieser Methode konnten in allen untersuchten Gehirnen zwei Areale identifiziert werden: FG5 und OTS1. FG5 bedeckte dabei oberflächennahe Anteile des aFG, während OTS1 posterolateral angrenzend vor allem innerhalb des OTS lokalisiert war. Eine hierarchische Clusteranalyse der mittleren GLI-Profile der neuen Areale mit denen topografisch nah gelegener Areale zeigte besondere Ähnlichkeit von FG5 und OTS1 zueinander sowie zu den okzipital benachbarten Arealen des mittleren *Gyrus fusiformis*. Die Auswertung der volumetrischen Daten der neuen Areale zeigte keine Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Gehirnen sowie zwischen den linken und rechten Hemisphären der Stichprobe. Die 3D-Rekonstruktion, Normalisierung für die Referenzgehirne MNI Colin27 und ICBM152casym und Superposition der Arealkarten resultierten in Wahrscheinlichkeitskarten, die die interindividuelle topografische Variabilität der neuen Areale visualisierten. Zur besseren Vergleichbarkeit mit existierenden Hirnkarten der Region wurden nicht-überlappende Maximale Wahrscheinlichkeitskarten erstellt. Darüber hinaus wurde mit Hilfe eines auf *Convolutional Neural Networks* basierenden *Deep Learning Tools* eine Schnitt-für-Schnitt Kartierung und hochauflösende Rekonstruktion der Areale im *BigBrain 1* Modell generiert. Die Karten von FG5 und OTS1 zeigten eine detailliertere und verlässliche strukturelle Aufteilung des aFG und OTS gegenüber historischen Hirnkarten. Eine erste Gegenüberstellung mit Ergebnissen funktionell orientierter Studien ließ eine Beteiligung der Areale in den höheren visuellen Verarbeitungsprozessen wie Gesichtserkennung vermuten. Die Karten wurden für den *Julich Brain Atlas* registriert, welcher eine umfassende mikroanatomische Referenz der zytoarchitektonischen Parzellierung des menschlichen Gehirns darstellt und die multimodale, adaptive und flexible Nutzung der Karten von FG5 und OTS1 ermöglicht.

Summary

The ventral occipitotemporal cortex of the human brain is part of the ‘what’ pathway, which topographically bundles central brain functions such as face recognition, body recognition and word recognition. The anterior fusiform gyrus (aFG) and the adjacent occipitotemporal sulcus (OTS) within this region are poorly understood, both in terms of their structural and functional decomposition. Historical brain maps do not do justice to this section of the cortex with ambiguous and discrepant representations. Additionally, previous findings on the functional contribution of the aFG and OTS are insufficient in comparison to neighboring regions. The aim of this project was to create a reliable and detailed brain map of the aFG and OTS based on a statistically reproducible analysis on digitized high-resolution histological brain sections in ten postmortem brains. The definition of borders between brain areas was based on the comparison of neighboring *Grey Level Index* (GLI) profiles, which reflect the cytoarchitectonic properties of new areas along the cortical depth. Using this method, two areas were identified in all brains analyzed: FG5 and OTS1. FG5 covered parts of the aFG near the brain surface, while OTS1 was located posterolaterally adjacent, mainly within the OTS. Hierarchical cluster analysis of the mean GLI profiles of the new areas and those of topographically nearby areas showed that both areas were particularly similar to each other, as well as to the occipitally adjacent areas of the middle fusiform gyrus. Analysis of the volumetric data of the new areas showed no differences between male and female brains and between the left and right hemispheres of the sample. 3D-reconstruction, normalization for the reference brains MNI Colin27 and ICBM152casym and superposition of the areal maps resulted in probability maps visualizing the interindividual topographic variability of the new areas. Non-overlapping maximum probability maps were generated for better comparability with existing brain maps of the region. In addition, a deep learning tool based on convolutional neural networks was used to generate a slice-by-slice mapping and high-resolution reconstruction of the areas in the *BigBrain 1* model. The maps of FG5 and OTS1 represented a more detailed and reliable structural subdivision of the aFG and OTS compared to historical brain maps. A first comparison with results of functionally oriented studies suggested an involvement of the areas in higher visual processing such as face recognition. The maps were registered for the *Julich Brain Atlas*, which provides a comprehensive microanatomical reference of the cytoarchitectonic parcellation of the human brain and enables the multimodal, adaptive and flexible use of the maps of FG5 and OTS1.

Abkürzungsverzeichnis

2D = zweidimensional

3D = dreidimensional

ATL-FA = *Anterior Temporal Lobe Face Area*

aFG = *anterior fusiform gyrus* (anteriöer Gyrus fusiformis)

BA = Brodmann-Areal

CNN = *Convolutional Neural Network*

COS = *collateral sulcus* (Sulcus collateralis)

CoS1 = Areal innerhalb des Sulcus collateralis (Stenger et al., 2022)

DES = direkte elektrische Stimulation

DOI = *Digital Object Identifier*

EPI = *Echo-Planar-Imaging*

FBA = *Fusiform Body Area*

FFA = *Fusiform Face Area*

FG = *fusiform gyrus* (Gyrus fusiformis)

FG1, FG2 = Areale des posterioren Gyrus fusiformis (Caspers et al., 2013)

FG3, FG4 = Areale des mittleren Gyrus fusiformis (Lorenz et al., 2017)

FIR = *face identity recognition* (Gesichtsidentitätserkennung)

FLASH = *Fast Low Angle Shot*

fMRT = Funktionelle Magnetresonanztomographie

FPVS = *Fast Periodic Visual Stimulation*

g = Gramm

GLI = *Grey Level Index* (Grauwertindex)

hOc3v, hOc4v = Areale des ventralen Okzipitallappens (Rottschy et al., 2007)

iEEG = intrakranielle Elektroenzephalographie

MD = *Mahalanobis-Distanz*

MDS = Multidimensionale Skalierung

MNI = *Montreal Neurological Institute*

MFS = *midfusiform sulcus* (Sulcus midfusiformis)

MRT = Magnetresonanztomographie

OFA = *Occipital Face Area*

OST = *Online Section Tracer* (institutsinterne digitales Kartierungswerkzeug)

OTS = *occipitotemporal sulcus* (Sulcus occipitotemporalis)

PET = Positronen-Emissions-Tomographie

Ph1, Ph2, Ph3 = Areale des parahippocampalen Kortex (Stenger et al., 2022)

PPA = *Parahippocampal Place Area*

ROI = *region of interest* (Region von Interesse = untersuchte anatomische Region)

SEEG = Stereo-Elektroenzephalographie

SNR = *Signal-to-Noise-Ratio* (Signal-Rausch-Verhältnis)

STS = Sulcus temporalis superior

T_F = *Area fusiformis* (von Economo und Koskinas, 1925)

T_G, T_H, T_{E2}, P_H = Nachbarareale der *Area fusiformis* (von Economo und Koskinas, 1925)

VOTC = *ventral occipitotemporal cortex* (ventraler occipitotemporaler Kortex)

VWFA = *Visual Word Form Area*

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	I
Summary	II
Abkürzungsverzeichnis	III
Inhaltsverzeichnis	IV
Abbildungsverzeichnis	VI
Tabellenverzeichnis	VII
Formelverzeichnis	VIII
1 Einleitung	1
1.1 Anatomie des Gyrus fusiformis (FG) und Sulcus occipitotemporalis (OTS)	1
1.2 Funktionelle Bedeutung des VOTC und die Rollen des aFG und des anterioren OTS	2
1.3 Strukturelle Hirnkartierung und historische Karten des aFG und OTS	4
1.4 Moderne zytoarchitektonische Hirnkartierung	7
1.5 Ziele der Arbeit	9
2 Materialien und Methoden	11
2.1 Post mortem Gehirne als anatomische Grundlage der Studie	11
2.1.1 Akquise und histologische Präparation der post mortem Gehirne.....	11
2.1.2 Bearbeitung digitalisierter Dateien der koronaren Hirnschnitte	12
2.2 GLI-basierte Grenzfindung im aFG und OTS	13
2.2.1 Berechnung des GLI	13
2.2.2 Berechnung zytoarchitektonischer Grenzen mittels GLI-Profilvektoren	14
2.3 Hierarchische Clusteranalyse	17
2.4 Volumetrische Analyse der neuen Hirnareale	18
2.5 3D-Rekonstruktion und Erstellung probabilistischer Karten	19
2.6 Erstellung hochauflösender 3D-Modelle im BigBrain 1	20
2.7 Gegenüberstellung der Karten der neuen Areale und Koordinaten aus funktionellen Studien	21
3 Ergebnisse	24
3.1 Topografie der neuen Areale und Beziehung zu Nachbararealen	24
3.1.1 Überblick und Nomenklatur von FG5 und OTS1	24
3.1.2 Topografie von FG5	25
3.1.3 Topografie von OTS1	26
3.2 Mikroanatomie der neuen Areale	30
3.2.1 Zytoarchitektur von FG5 und OTS1	30
3.2.2 Zytoarchitektonischer Vergleich von FG5 und OTS1 zu angrenzenden Arealen....	33
3.3 Hierarchische Clusteranalyse	39
3.4 Volumetrische Analyse	40
3.5 Wahrscheinlichkeitskarten	42
3.6 Hochauflösende 3D-Modelle im BigBrain 1	45

3.7	Gegenüberstellung der MPM von FG5 und OTS und Koordinaten aus funktionell orientierten Studien im Bereich des FG	47
4	Diskussion	50
4.1	Anatomische Einordnung der neuen Hirnkarten	50
4.1.1	Gegenüberstellung und Interpretation makro- und mikroanatomischer Charakteristika von FG5 und OTS1	50
4.1.2	Nutzen und Limitationen der Kartenmodalitäten von FG5 und OTS1	51
4.1.3	Vergleich der Hirnkarten von FG5 und OTS1 mit den historischen Hirnkarten von Brodmann (1909) und von Economo & Koskinas (1925).....	54
4.2	Entschlüsselung funktioneller Eigenschaften von FG5 und OTS1	58
4.2.1	Herausforderungen der funktionellen Analyse des aFG und OTS mittels fMRT....	58
4.2.2	FG5, OTS1 und Gesichtserkennung	58
4.2.3	Über Gesichtserkennung hinaus: Sind FG5 und OTS1 in weitere Hirnfunktionen involviert?	62
5	Fazit und Ausblick	67
6	Literatur- und Quellenverzeichnis	68
7	Danksagung	76

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 – Schematische Darstellungen der Hirnatlantent von (A) von Economo und Koskinas (1925) (ventrale Ansicht) und (B) Brodmann (1909) (mesiale Ansicht).....	7
Abb. 2 – Ventrale Ansicht des <i>Julich Brain Atlas</i> (v3.0.3, Referenzgehirn: MNI Colin27)	9
Abb. 3 – Beispiel für eine ROI-Extraktion und GLI-Bilderzeugung	14
Abb. 4 – Beispiel einer GLI-basierten Detektion zytoarchitektonischer Grenzen im Hirnkortex (OTS).....	17
Abb. 5 – Topografie von FG5 und OTS1 im Kontext ihrer Nachbarareale	27
Abb. 6 – Topografische Besonderheiten von FG5 und OTS1	27
Abb. 7 – Topografie von FG5 und OTS1 in 5 weiblichen Gehirnen	28
Abb. 8 – Topografie von FG5 und OTS1 in 5 männlichen Gehirnen	29
Abb. 9 – Zytoarchitektur von FG5 und OTS1 im Vergleich zu mittleren GLI-Profilen in B08. 31	
Abb. 10 – Individuelle Unterschiede der Zytoarchitektur von FG5 und OTS1 in drei Gehirnen	32
Abb. 11 – Zytoarchitektonische Grenze zwischen FG5 und OTS1	33
Abb. 12 – Zytoarchitektonische Grenzen von FG5 zu wichtigen Nachbararealen	37
Abb. 13 – Zytoarchitektonische Grenzen von OTS1 zu wichtigen Nachbararealen.....	38
Abb. 14 – Hierarchische Clusteranalyse von FG5, OTS1 und topografisch nah gelegenen Arealen des VOTC: Dendrogramm.....	39
Abb. 15 – MDS-Grafik auf Basis des Datensatzes der hierarchischen Clusteranalyse.....	40
Abb. 16 – PMAPs von FG5 und OTS1 im MNI Colin 27 Referenzgehirn	43
Abb. 17 – PMAPs von FG5 und OTS1 im ICBM152casym Referenzgehirn in drei anatomischen Standardebenen.....	44
Abb. 18 – MPM von FG5 und OTS1 auf den MNI Colin27 Referenzraum projiziert	45
Abb. 19 – Hochauflösende 3D-Modelle von FG5 und OTS1 im <i>BigBrain 1</i>	47
Abb. 20 – MPM von FG5 und OTS1 gegenüber Koordinaten aus funktionell orientierten Studien im ICBM152casym Referenzgehirn	49

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 – Übersicht über die zytoarchitektonisch analysierten Gehirne.....	12
Tabelle 2 – Übersicht über die mit den MPM der neuen zytoarchitektonischen Areale vergleichenen Koordinaten aus funktionell ausgerichteten Studien.....	23
Tabelle 3 – Topografische Ausdehnung von OTS1 und FG5: rostrale und okzipitale Grenzen.	25
Tabelle 4 – Gegenüberstellung der zytoarchitektonischen Merkmale von FG5 und OTS1 und denen von FG3, FG4 und CoS1.....	35
Tabelle 5 – Frischhirnvolumina* von FG5 und OTS1 nach Hirnhemisphäre und Geschlecht gegenüber den Frischhirnvolumina* der Einzelgehirne inklusive hirndividuellem Schrumpfungsfaktor	41
Tabelle 6 – Übersicht der wahren Merkmalspaare geordnet nach untersuchtem Merkmal und Ergebnisse der Permutationstests	42
Tabelle 7 – Schwerpunktkoordinaten von FG5 und OTS in ausgewählten Referenzgehirnen...	45

Formelverzeichnis

Formel 1 – Mahalanobis Distanz zwischen zwei benachbarten mittleren Merkmalsvektoren ...	15
Formel 2 – Arealspezifisches Volumen im unbearbeiteten Gehirn (A) und hirnspezifischer Volumenanteil eines Areals (B).....	18

1 Einleitung

1.1 Anatomie des *Gyrus fusiformis* (FG) und *Sulcus occipitotemporalis* (OTS)

Der *Gyrus fusiformis* (= *fusiform gyrus*, FG; Englisch) oder *Gyrus occipitotemporalis lateralis* ist eine Hirnwindung des ventralen occipitotemporalen Kortex (= *ventral occipitotemporal cortex*, VOTC; Englisch) des menschlichen Gehirns. Er grenzt über den *Sulcus collateralis* (COS) medial an den *Gyrus occipitotemporalis medialis*, welcher okzipital als *Gyrus lingualis* und rostral als *Gyrus parahippocampalis* bezeichnet wird. Die laterale Begrenzung bildet der *Sulcus occipitotemporalis* (OTS), der den FG vom benachbarten *Gyrus temporalis inferior* trennt. Der FG erstreckt sich länglich von okzipital, wo er in den Okzipitallappen übergeht, nach rostral, wo er in den Temporalpol ausläuft. Erstmals wurde er 1854 vom deutschen Anatomen Emil Huschke beschrieben. Dieser bezeichnete den FG aufgrund seiner sich nach rostral und okzipital zuspitzenden Enden als „Spindelwulst“ beziehungsweise „spindelförmiges Läppchen“ (Weiner und Zilles, 2016, Huschke, 1854). In anterior-posterior Ausdehnung wird der FG in drei Teile unterteilt: posteriorer FG (Caspers et al., 2013), mittlerer FG (Lorenz et al., 2017) und anteriorer *Gyrus fusiformis* (aFG) (Rossion et al., 2024). Im mittleren und weitgehend auch im posterioren Abschnitt der Hirnwindung befindet sich der *Sulcus midfusiformis* (= *midfusiform sulcus*, MFS; Englisch) oder *Sulcus sagittalis gyri fusiformis* (Retzius, 1896), der diesen Teil des Gyrus länglich in ein laterales und ein mediales Segment unterteilt (Weiner, 2019). Der aFG liegt rostral des anterioren Endes des MFS. Eine Besonderheit des FG liegt darin, dass er eine hominoidspezifische Struktur darstellt (Weiner und Zilles, 2016). Dies hat historisch zum Teil zu divergierenden und widersprüchlichen Beschreibungen des *Gyrus* geführt, da der Vergleich anatomischer Gesetzmäßigkeiten des VOTC zu denen anderer Spezies erschwert ist (Weiner und Zilles, 2016). Beispielsweise findet sich der FG im häufig untersuchten Makakengehirn nicht (Nasr et al., 2011).

Mikroanatomisch gehören der FG und der OTS dem Isokortex an, der in sechs Zellschichten zu untergliedern ist (z.B. Brodmann, 1909, von Economo und Koskinas, 1925, Vogt und Vogt, 1919). Die Schichten sind dabei von oberflächlich nach tief nummeriert. Die äußerste Schicht ist die *Lamina molecularis* (= Molekularschicht, Schicht I), welche typischerweise keine Pyramidenzellen besitzt. Darunter befindet sich die *Lamina granularis externa* (= äußere Körnerschicht, Schicht II), in der sich kleine Pyramidenzellen befinden, die der Schicht ein „körnchenartiges“ Aussehen verleihen. Die *Lamina pyramidalis externa* (= äußere Pyramidenschicht, Schicht III) ist die äußere Schicht, die größere Pyramidenzellen beherbergt und kortiko-kortikale Faserverbindungen aufrechterhält. Weiter Richtung Hirnmark befindet sich

die *Lamina granularis interna* (= innere Körnerschicht, Schicht IV), in der modifizierte Pyramidenzellen und Nicht-Pyramidenzellen zu finden sind. Diese Schicht ist in primär sensorischen Arealen wie der primären Sehrinde besonders deutlich ausgeprägt (Amunts et al., 2000, von Economo und Koskinas, 1925). Die *Lamina pyramidalis interna* (= innere Pyramidenschicht, Schicht V) stellt größere Pyramidenzellen zur Schau, die wichtige Efferenzen zu tief gelegenen zerebralen Zentren unterhalten. Ein Beispiel prominenter Pyramidenzellen in Schicht V sind die *Betz-Riesenzellen* des *Gyrus praecentralis* (von Economo und Koskinas, 1925), die den Hauptteil der Pyramidenbahn bilden und primär motorische Funktionen vermitteln. Die innerste Schicht des Isokortex ist die *Lamina multiformis* (= multiforme Schicht, Schicht VI), deren Namen bereits verrät, dass dort Zellen unterschiedlichen Typs und unterschiedlicher Größe zu finden sind. Efferenzen dieser Schicht projizieren auf verschiedene Thalamuskern (Amunts und Zilles, 2015).

1.2 Funktionelle Bedeutung des VOTC und die Rollen des aFG und des anterioren OTS

Der FG ist innerhalb des VOTC in unterschiedliche Hirnfunktionen eingebunden. Er ist Teil des sogenannten „ventralen Pfades“ (*ventral pathway*) oder auch „Was-Pfad“ („*what*“ *pathway*), der für Kategorisierungs- und Erkennungsprozesse durch Verarbeitung visueller Informationen aus dem Okzipitallappen zuständig ist (Grill-Spector und Weiner, 2014, Ungerleider und Haxby, 1994, Kravitz et al., 2013). Eine häufig untersuchte Funktion des VOTC und FG betrifft die Erkennung von Gesichtern (Grill-Spector et al., 2017). Insbesondere die Beschreibung des Aktivierungsklusters *Fusiform Face Area* (FFA) mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) durch Kanwisher et al. im Jahr 1997 stellt einen einflussreichen Meilenstein in der Zuordnung des FG zu Gesichtserkennungsfunktionen dar. Im Verlauf der letzten Jahrzehnte wurden weitere wichtige gesichtsresponsive fMRT-Aktivierungen entlang des VOTC gemessen (Gauthier et al., 2000b, Pinsk et al., 2009, Rajimehr et al., 2009, Axelrod und Yovel, 2013, Tsao et al., 2008, Nasr und Tootell, 2012, Rossion et al., 2012). Die einzelnen gesichtsresponsiven Cluster repräsentieren dabei Teile eines Gesichtserkennungsnetzwerks (Kessler et al., 2021, Fairhall und Ishai, 2007). Neben fMRT-Untersuchungen konnten Gesichtserkennungsfunktionen im Bereich des VOTC auch mit weiteren Untersuchungsmodalitäten wie Positronen-Emissions-Tomographie (PET) (Kuskowski und Pardo, 1999, Rossion et al., 2001, Wiser et al., 2000) und Elektroenzephalographie (EEG) (Hagen et al., 2020, Jacques et al., 2022, Jonas et al., 2016, Allison et al., 1999, Puce et al., 1999) reproduziert werden. Läsionsstudien beschreiben umgekehrt unter anderem das Phänomen der *Prosopagnosie*, eine Störung der Gesichts(identitäts)erkennung (= *face identity recognition*, FIR),

die bei Läsionen im Bereich des VOTC auftreten kann (Cohen et al., 2019, Bouvier und Engel, 2006, Meadows, 1974). Häufig sind bei VOTC-Läsionen auch weitere Symptome wie Gesichtsfelddefekte oder zerebrale Achromatopsie (Farbwahrnehmungsstörung) zu beobachten (Bouvier und Engel, 2006).

Ähnliche Erkenntnisse konnten auch aus Studien der direkten elektrischen Stimulation (DES) gewonnen werden, welche das Phänomen der transienten *Prosopagnosie* infolge der elektrischen Stimulation unterschiedlicher Lokalisationen innerhalb des VOTC beschreiben (Volfart et al., 2022, Jonas und Rossion, 2021, Jonas et al., 2015, Jonas et al., 2012).

Weitere höhere visuelle Funktionen, die mit dem VOTC in Verbindung gebracht werden, betreffen Körper(teil)erkennung (Foster et al., 2022, Pinsk et al., 2009, Peelen und Downing, 2005, Schwarzlose et al., 2005, Weiner und Grill-Spector, 2010), Worterkennung und Lesen (Yeatman und White, 2021, Wandell et al., 2012, Cohen und Dehaene, 2004, Cohen et al., 2000), Ortserkennung und räumliche Orientierung (Weiner et al., 2018, Nasr et al., 2011, Epstein et al., 1999) sowie die Objekterkennung im weiteren Sinne (Gauthier und Tarr, 2016, Grill-Spector, 2003, Gauthier et al., 2000a). Über kategoriespezifische Leistungen hinaus werden dem VOTC zudem visuelle Aufgaben zur Erkennung von Stimuluseigenschaften wie der „Exzentrizitätstendenz“ (*eccentricity bias*; foveale versus periphere Repräsentation) (Malach et al., 2002) oder Objektgröße (Konkle und Oliva, 2012) zugeordnet. Rostral gelegene Bereiche des VOTC, die nah am Temporalpol gelegen sind, werden zudem mit semantischen Gedächtnisfunktionen assoziiert (Ralph et al., 2017, Shimotake et al., 2015, Binney et al., 2010, Mion et al., 2010).

Unterschiedliche Funktionen des VOTC werden bereits verschiedenen Abschnitten des VOTC mit Bezug zu makroanatomischen Landmarken zugeordnet. So stellt der MFS eine makroanatomische Landmarke dar, die den mittleren und posterioren FG nicht nur anatomisch, sondern auch funktionell aufteilt (Weiner et al., 2014). Der laterale Abschnitt inklusive OTS wird der Erkennung von Gesichtern, Worten, kleinen Objekten und der Repräsentation aus dem fovealen Gesichtsfeld zugeordnet, während das mediale Segment und der COS mit Funktionen zu Erkennung von Orten, größeren Objekten und peripheren Gesichtsfeldinformationen assoziiert wird (Grill-Spector et al., 2017, Weiner et al., 2014, Konkle und Oliva, 2012, Yeatman und White, 2021, Weiner et al., 2018). Des Weiteren gilt das rostrale Ende des MFS als verlässlicher Prädiktor einer Untereinheit der FFA: FFA2 oder auch mFus-faces (Weiner et al., 2014).

Während den lateralen und medialen Abschnitten des mittleren und posterioren FG bereits bestimmte Funktionen zugeordnet werden, ist die Rolle des aFG und des angrenzenden anterioren OTS weitgehend unklar. Gerade in fMRT-Studien, welche eine häufig genutzte Methode für Untersuchungen des VOTC auf verschiedene Funktionen darstellen, sind aFG und die angrenzenden Sulci aufgrund einer hohen Anfälligkeit für Suszeptibilitätsartefakte besonders schwer zu untersuchen (z.B. Devlin et al., 2000, Tsao et al., 2008, Axelrod und Yovel, 2013,

Rajimehr et al., 2009). Zwar reichen „klassische“ fMRT-Aktivierung wie beispielsweise die „*Fusiform Body Area 2*“ (FBA2) oder die FFA2 nah an den aFG und anterioren OTS heran, über dem eigentlichen Kortexgebiet des aFG und angrenzender Sulci lässt sich häufig aufgrund eines zu niedrigen Signal-Rausch-Verhältnisses (*Signal-to-Noise Ratio*, SNR) jedoch kein verwertbares und reproduzierbares fMRT-Signal ableiten (z.B. Devlin et al., 2000, Tsao et al., 2008, Axelrod und Yovel, 2013, Rajimehr et al., 2009). Teilweise werden der aFG und seine angrenzenden Sulci aus der Definition des „ventralen temporalen Kortex“ funktioneller Studien gar ausgeklammert und eine rostrale Grenze dieses Kortexgebiets am anterioren Ende des MFS festgesetzt (Grill-Spector und Weiner, 2014). Dies suggeriert, dass der aFG und seine angrenzenden Sulci nicht zum „zentralen“ ventralen Verarbeitungsnetzwerk visueller Informationen zählten, obwohl gleichzeitig Studienergebnisse vorliegen, die eine Funktion im Bereich „Gesichtserkennung“ vermuten lassen (Rossion et al., 2024). Letztlich ist die Frage nach der funktionellen Zuordnung des aFG und des anterioren OTS bisher nicht ausreichend beantwortet.

1.3 Strukturelle Hirnkartierung und historische Karten des aFG und OTS

Die breit gefächerten Funktionskategorien, die topografisch unterschiedlichen Lokalisationen zugeordnet werden, weisen darauf hin, dass entlang des VOTC spezialisierte Areale existieren, die bestimmte Aufgaben übernehmen. Dies lässt sich auf eine strukturell-anatomische Ebene übertragen. Der Isokortex des menschlichen Gehirns ist nicht überall gleichartig ausgeprägt, sondern zeigt regionale und areale Spezialisierungen (z.B. Amunts und Zilles, 2015, Zilles et al., 2015a). Diese strukturellen Spezialisierungen spiegeln sich in unterschiedlichen Modalitäten der strukturellen Kortexorganisation wider. Beispiele sind die Myeloarchitektur (Zilles et al., 2015b), die sich mit der Untersuchung von Faserbahnen innerhalb des Kortex befasst, oder Rezeptorverteilungsmuster (Zilles und Amunts, 2009). Ein weiteres Konzept struktureller Hirnkartierung ist die Zytoarchitektur, die sich mit den räumlichen Verteilungsmustern der Zellen entlang der sechs Kortexschichten beschäftigt (Amunts und Zilles, 2015) und sich an Parametern wie Zellgröße, -dichte, -ausrichtung oder Schichtdicke orientiert (Zilles et al., 2015a). Die Beschreibung der arealen Verteilungsmuster der strukturellen Charakteristika entlang der Hirnrinde resultiert in Hirnkarten.

Neben wissenschaftlich-anatomischen Ambitionen hat die strukturelle Hirnkartierung auch die Zielsetzung der Integration multimodaler und insbesondere funktioneller Kartierungsdaten in einem gemeinsamen Referenzraum, um verschiedene Aspekte der Hirnorganisation gegenüberstellen zu können (Amunts und Zilles, 2015, Amunts et al., 2014, Amunts et al., 2007b). Die Hypothese, dass zytoarchitektonische Areale für spezifische Hirnfunktionen zuständig sind,

existiert schon seit über einem Jahrhundert (Brodmann, 1909, Vogt und Vogt, 1919). Moderne Studienergebnisse bestätigen, dass Kortexstruktur, Konnektivität und Funktion eng verknüpft sind (Goulas et al., 2018).

Die strukturelle Hirnkartierung hat eine eindrucksvolle Geschichte vorzuweisen. Einflussreiche Hirnkarten wurden bereits im frühen und mittleren 20. Jahrhundert entworfen und sind bis heute relevant (z.B. Brodmann, 1909, von Economo und Koskinas, 1925, Vogt und Vogt, 1919, Sarkissov et al., 1955, Bailey und von Bonin, 1951). Mit Blick auf die Karten des aFG und OTS ist jedoch festzustellen, dass einige frühere Hirnkarten keine Beschreibung für Teile des Temporallappens inklusive des FG zur Verfügung stellen (z.B. Vogt und Vogt, 1919, Rose, 1927, Rose, 1928, Stephan, 1975, Zilles et al., 2015a). Die detailliertesten zytoarchitektonischen Darstellungen dieser Region liefern Brodmann (1909) und von Economo und Koskinas (1925) (Zilles et al., 2015a) (siehe Abb. 1), deren Darstellungen sich jedoch widersprechen.

Die bis heute einflussreiche Karte von Brodmann (1909) (siehe Abb. 1B) zeigt eine mehrdeutige Karte des aFG und OTS. Seiner schematischen Darstellung der Region ist zu entnehmen, dass der FG inklusive aFG von Brodmann-Areal (BA) 36 belegt ist. Seiner Beschreibung nach entspricht BA36 jedoch einem schmalen, mesokortikalen Areal des entorhinalen Kortex, welches somit eher topografischen Bezug zum COS hätte und sich nicht über die Breite des FG ausdehnt. Dies lässt Raum zur Interpretation, dass der aFG und OTS zu BA20 zählen könnten, welches primär als Areal des *Gyrus temporalis inferior* beschrieben wird. Der Beschreibung von Brodmann steht die Karte von von Economo und Koskinas (1925) entgegen, die mittlere und anteriore Abschnitte des FG der verhältnismäßig großen Area T_F (siehe Abb. 1A) zuordnen. Das Areal reicht rostral bis zum Temporalpol, lateral bis zum Gyrus temporalis inferior und medial bis zum COS. Auch auf globaler Ebene spiegelt sich die Unterschiedlichkeit der Karten wider, da Brodmann (1909) 43 Areale identifiziert, während von Economo und Koskinas (1925) 150 Areale konstatieren.

Über Ambiguitäten historischer Karten hinaus finden sich weitere Aspekte, die Aussagekraft, Generalisierbarkeit und Interpretation dieser Karten limitieren. Beide Karten liefern ähnliche schematische zweidimensionale (2D) Darstellungen des VOTC, die mögliche zytoarchitektonische Veränderungen in Sulci wie dem OTS weitgehend unberücksichtigt lassen und keine eindeutige Interpretation in diesen Bereichen ermöglichen (Amunts und Zilles, 2007). Dies hat vor dem Hintergrund, dass etwa zwei Drittel der Kortexoberfläche innerhalb der Sulci der Hirnrinde liegen (Zilles et al., 1988), auch eine Bedeutung über den OTS hinaus. Zudem erschweren 2D-Darstellungen den Vergleich mit modernen funktionellen Daten, da die Übertragung in Referenzgehirne nicht ohne Abstriche möglich ist (Amunts und Zilles, 2007). Viele historische Karten beruhen außerdem auf einer kleinen Stichprobe. Beispielsweise basiert die Karte von Brodmann (1909) auf der Studie eines einzelnen Gehirns. Dies verwehrt die Möglichkeit des interindividuellen Vergleichs bezüglich unterschiedlicher Merkmale wie beispielsweise der Geschlechtszugehörigkeit. Bereits die vollständige Parzellierung einer

Hemisphäre ist jedoch insofern beeindruckend, da Hirnkartierung zur Zeit des frühen 20. Jahrhunderts ausschließlich mittels qualitativer, visueller Lichtmikroskopie histologisch verarbeiteter Hirnschnitte erfolgte. Die fehlende Quantifizierbarkeit und Untersucherabhängigkeit dieser Methode kann wiederum als Erklärungsansatz für die Variabilität der historischen Karten des VOTC herangezogen werden (Zilles 2010).

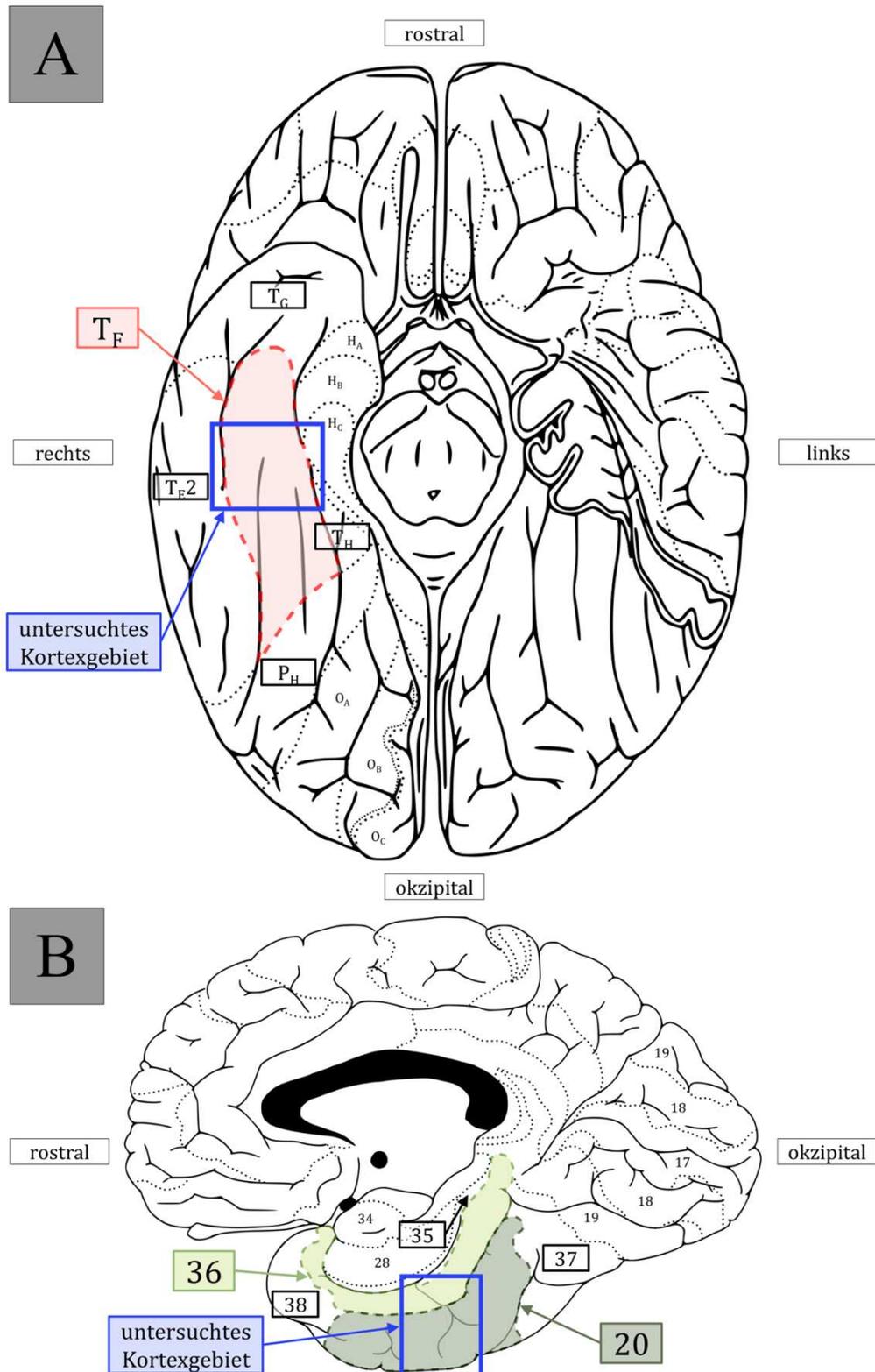


Abb. 1 – Schematische Darstellungen der Hirnatlantiken von (A) von Economo und Koskinas (1925) (ventrale Ansicht) und (B) Brodmann (1909) (mesiale Ansicht)

(A) Die ventrale Ansicht von Economos und Koskinas' Hirnkarte erleichtert den Blick auf den VOTC. Die gestrichelten Linien zeigen zytoarchitektonische Grenzen an. Der aFG ist Teil des Areals T_F (rot), welches den Großteil des FG einnimmt. Der OTS bildet weitgehend die laterale Grenze von T_F . Die in diesem Projekt untersuchte Region wurde mit einem blauen Rechteck markiert. In der linken Hemisphäre ist das Untersuchungsgebiet nicht einsehbar, da der Temporallappen dort zur Freilegung der Sicht auf den ventralen Frontal- und Parietallappen seziiert und „umgeklappt“ ist.

(B) Die mesiale Darstellung von Brodmanns Hirnkarte zeigt einen weitgehend zwischen den Arealen BA36 (hellgrün), BA37 und BA20 (dunkelgrün) aufgeteilten VOTC. Der aFG liegt im Grenzbereich von BA36 und BA20. Auch hier ist das in diesem Projekt untersuchte Kortexgebiet mittels eines blauen Rechtecks markiert.

1.4 Moderne zytoarchitektonische Hirnkartierung

Neben der historischen Bedeutung der Karten von Brodmann, von Economo und Koskinas lassen sich somit – insbesondere in der Betrachtung des aFG und OTS – Ambiguitäten und substanzielle methodischen Limitationen erkennen. Diese Limitationen unterstreichen vor dem Hintergrund des stetigen Fortschritts in der funktionellen Hirnkartierung (siehe 1.2 am Beispiel des VOTC) den Bedarf für detaillierte, strukturelle Hirnkarten, die dreidimensional (3D) verfügbar sind und auf einer statistisch reproduzierbaren Methode basieren. Bereits von Economo und Koskinas (1925) selbst wiesen teilweise auf Limitationen der visuellen Lichtmikroskopie hin und schlugen beispielsweise einen „Zelldichtigkeitskoeffizienten“ zur Quantifikation der Zytoarchitektur vor. Seit den Kartierungsanstrengungen im frühen und mittleren 20. Jahrhundert wurden theoretische Konzepte vorgestellt, die die zytoarchitektonische Kortexorganisation erklären (Amunts und Zilles, 2015).

Es werden drei Ebenen der strukturellen Organisation des laminären Hirnkortex unterschieden (Amunts und Zilles, 2015). Repetitive „modularartige“ Strukturen stellen die erste Ebene dar. Mehrere repetitive „modularartige“ Strukturen können nicht-repetitive Mikro-Karten (Ebene II) bilden. Mikro-Karten repräsentieren lokale Spezialisierungen innerhalb von ebenfalls nicht-repetitiven Meso-Karten – der dritten Ebene struktureller, kortikaler Hirnorganisation. Historische, auf regionaler zytoarchitektonischer Spezialisierung basierende Hirnkarten wie die von Brodmann (1909) und von Economo und Koskinas (1925) stellen Meso-Karten dar (Amunts und Zilles, 2015). In modernen Abhandlungen zur strukturellen Hirnkartierung wurden Kriterien vorgeschlagen, die für die Definition eines strukturellen kortikalen Areals auf Meso-Ebene beachtet werden sollten. Dazu zählen eine spezifische Funktion (1), ein typisches Konnektivitätsmuster (2), die Berücksichtigung interindividueller Variabilität (3), evolutionäre Kohärenz im Vergleich der Karten mit anderen Spezies (4) sowie eine Methode, die statistische Reproduzierbarkeit, Vergleichbarkeit und Multimodalität vereint (5) (Amunts und Zilles, 2015).

Ein Projekt, das zum Ziel hat, diesen Kriterien gerecht zu werden, ist der *Julich Brain Atlas* (siehe Abb. 2) (Amunts et al., 2020). Dieser Atlas umfasst 3D-Karten, deren zytoarchitektonische Grundlage auf der Analyse von zehn *post mortem* Gehirnen pro Areal basiert. Dies ermöglicht die Integration probabilistischer Karten in den Atlas, die einer Auswertung interindividueller Merkmale zugänglich sind. Die zytoarchitektonischen Charakteristika werden auf digitalisierten histologischen Schnitten mittels Profilen eines Grauwertindex (*Grey Level Index, GLI*) (Schleicher et al., 2009, Bludau et al., 2014) quantifiziert, die entlang der Kortextiefe abgeleitet werden. Zytoarchitektonische Grenzen des Atlas entsprechen Positionen der größten Unähnlichkeit benachbarter kortikaler GLI-Profile (Schleicher et al., 1999, Schleicher et al., 2009, Schleicher et al., 2005). Die Registrierung der Karten für Referenzgehirne wie dem MNI Colin27 und dem ICBM152casym des *Montreal Neurological Institute* (MNI) (Evans et al., 2012) erlaubt Vergleiche mit Ergebnissen multimodaler und *in vivo* Untersuchungen zur Hirnorganisation. So ist die Gegenüberstellung der zytoarchitektonischen Karten mit Ergebnissen aus funktionellen Studien (z.B. Jenkinson et al., 2012, Eickhoff et al., 2005b), Untersuchungen zur Konnektivität (Guevara et al., 2017) und Genexpressionsanalysen (Bludau et al., 2018) möglich. Dabei ist der multimodale Atlas flexibel, adaptiv und online frei zugänglich (<https://julich-brain-atlas.de/>), was potenzielle darüberhinausgehende Anwendungen erlaubt. Ein weiterer mikroanatomischer Referenzraum ist der *BigBrain 1* Atlas (Amunts et al., 2013). Er basiert auf der 3D-Rekonstruktion einer vollständigen Serie an Einzelschnitten eines *post mortem* Gehirns. Die resultierende mikroskopische räumliche Auflösung von 20µm macht den Atlas zu einer realistischen anatomischen Referenzplattform für Erkenntnisse aus zellulären neurowissenschaftlichen Untersuchungen wie beispielsweise Analysen zu Rezeptorverteilungsmustern und zur Faserbahnarchitektur (Amunts et al., 2013). Sowohl der *Julich Brain Atlas* als auch das *BigBrain 1* Modell sind über die EBRAINS Plattform öffentlich zugänglich (<https://ebrains.eu/service/human-brain-atlas>).

Ein großer Teil der Hirnrinde konnte mittels der beschriebenen statistisch reproduzierbaren Grenzfindung bereits dechiffriert und für den *Julich Brain Atlas* registriert werden. Das schließt Areale der primär sensorischen Regionen (z.B. Amunts et al., 2000) genauso wie Areale des Assoziationskortex (z.B. Caspers et al., 2006) ein. Auch Teile des VOTC konnten bereits kartiert und in den Atlas integriert werden (siehe Abb. 2). Dazu zählen die ventral gelegenen Areale des Okzipitallappens hOc3v und hOc4v (Rottschy et al., 2007) und Ph1, Ph2, Ph3 sowie CoS1 im Bereich des kaudalen parahippocampalen Kortex und COS (Stenger et al., 2022). Auf dem FG wurden bisher vier Parzellierungen beschrieben. Im posterioren Abschnitt befinden sich FG1 und FG2 (Caspers et al., 2013), an die sich rostral FG3 und FG4 (Lorenz et al., 2017) anschließen. Bemerkenswerterweise orientieren sich die modernen Meso-Karten des FG an makroanatomischen Landmarken wie dem MFS, was nicht nur eine Parallele zur funktionellen Parzellierung des Gyrus (siehe 1.2) sondern eine anatomische Besonderheit für Regionen, die

höhere Hirnfunktionen übernehmen, darstellt (Fischl et al., 2008). Ob der aFG und der angrenzende Abschnitt des OTS ähnlichen Mustern unterliegen ist unklar. Dieser Kortexabschnitt liegt im *Julich Brain Atlas* aktuell im Bereich einer Lückenkarte (*GapMap*), die anzeigt, dass noch keine zytoarchitektonische Kartierung mittels statistisch reproduzierbarer Grenzfindung in diesem Bereich erfolgt ist (Amunts et al., 2020).

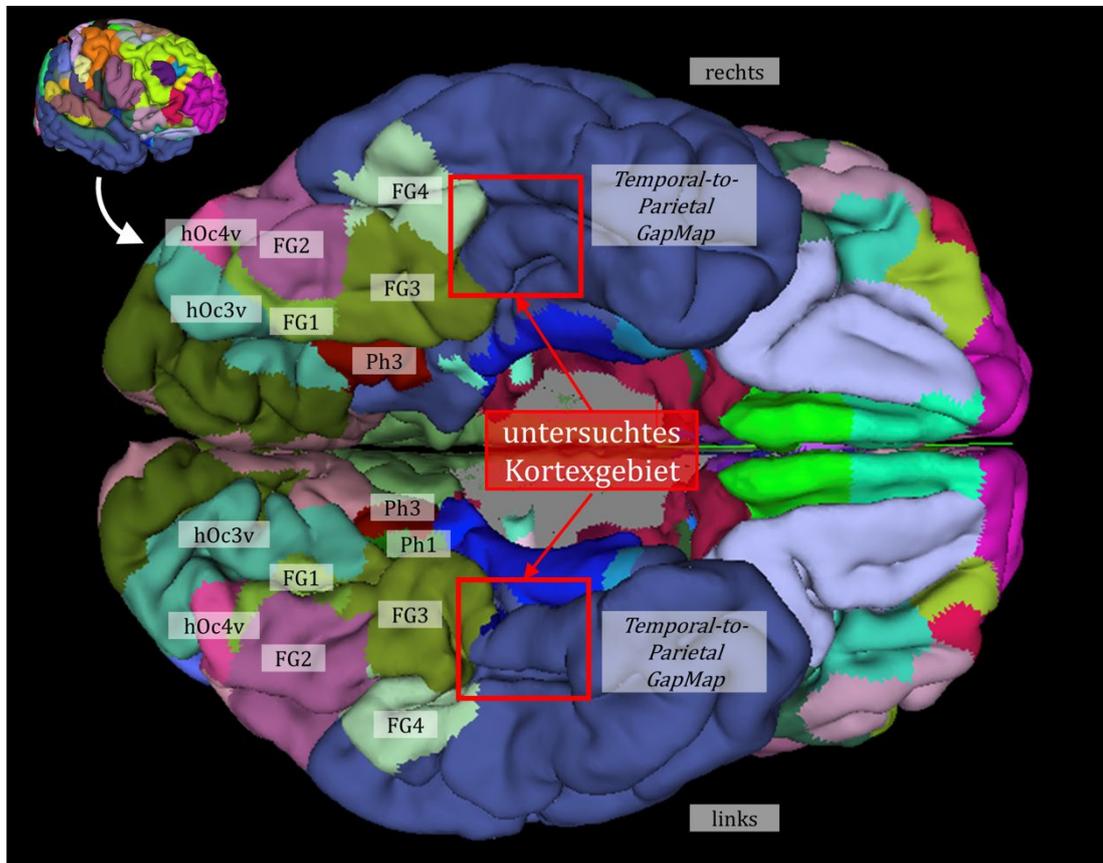


Abb. 2 – Ventrale Ansicht des *Julich Brain Atlas* (v3.0.3, Referenzgehirn: MNI Colin27)

Die ventrale Ansicht des *Julich Brain Atlas* gibt Aufschluss über die zytoarchitektonische Parzellierung des posterioren VOTC. Gut einsehbar sind hOc3v und hOc4v (Rottschy et al., 2007) im Bereich des ventralen Okzipitallappens und die Areale des posterioren und mittleren FG FG1, FG2 (Caspers et al., 2013), FG3 und FG4 (Lorenz et al., 2017). Die Areale des parahippocampalen Kortex und COS (Stenger et al., 2022) sind aufgrund der pialen Ansicht nur teilweise einsehbar. Ein Großteil des VOTC ist innerhalb dieses Atlas noch nicht kartiert und wird durch die *Temporal-to-Parietal GapMap* gefüllt (Amunts et al., 2020). AFG und anteriorer OTS sind Teil dieser *GapMap*. Das in diesem Projekt untersuchte Kortexgebiet wurde mittels eines roten Rechtecks markiert.

1.5 Ziele der Arbeit

Der Blick auf historische Hirnkarten und funktionelle Daten des VOTC verdeutlicht, dass der aFG und der angrenzende OTS bezüglich struktureller Aufteilung und deren Aufgaben nicht ausreichend verstanden sind. Während einige historische Hirnkarten keine Informationen zu dieser Kortexregion liefern, zeigt der Vergleich der vorliegenden Karten Uneinheitlichkeit und unterstreicht methodische Limitationen. Funktionelle Studien des VOTC konnten dieser Region

ein diverses Spektrum an Hirnfunktionen zuordnen. Der aFG und der OTS sind jedoch gerade fMRT-Untersuchungen bisher nicht ausreichend zugänglich, sodass die funktionelle Zuordnung dieses Kortexabschnitts erschwert ist. Insgesamt ist der Bedarf einer Karte, die das anatomische Verständnis dieser Region schärft und eine Grundlage für weiterführende Studien zur Hirnorganisation bietet, hoch. Mit der statistisch reproduzierbaren Grenzfindung auf Basis von GLI-Profilen und der Registrierung für den *Julich Brain Atlas* existiert bereits eine Methode, die auf aFG und OTS anwendbar ist und modernen Standards für Meso-Karten gerecht wird.

Ziele dieser Arbeit waren die Erstellung einer zytoarchitektonischen Hirnkarte des aFG und OTS auf Basis einer quantitativen, statistisch reproduzierbaren Methode, die zytoarchitektonische Charakterisierung der Region, die Analyse interindividueller und merkmalspezifischer Variabilität, die Einordnung in den Kontext funktioneller Studienergebnisse der Region und die Registrierung der erstellten Karten für die Referenzräume *Julich Brain* und *BigBrain 1*.

Die Kartierung erfolgte durch Anwendung der GLI-Profil-basierten, statistisch reproduzierbaren Grenzfindung in aFG und OTS in zehn *post mortem* Gehirnen. Die zytoarchitektonische Charakterisierung der Areale erfolgte durch mittlere GLI-Profile, die in einer hierarchischen Clusteranalyse auf zytoarchitektonische Ähnlichkeiten und Unterschiede zu topografisch nah gelegenen Arealen untersucht wurden. Zur Visualisierung der interindividuellen Variabilität und Registrierung für den *Julich Brain Atlas* wurden 3D-Rekonstruktionen und Wahrscheinlichkeitskarten erstellt. Die Karten der neuen Areale wurden in einer separaten Darstellung Ergebnissen aus funktionellen Studien in einem Referenzgehirn gegenübergestellt, um eine erste Einordnung der funktionellen Eigenschaften der Areale zu ermöglichen. Volumetrische Daten der 3D-Karten wurden auf Merkmalseffekte von Geschlecht und Hemisphäre untersucht. Zu Bereitstellung einer Karte in Auflösung des *BigBrain 1* Modells wurde die GLI-basierte Kartierung des Einzelgehirns, das die strukturelle Basis des Hirnmodells darstellt, durch eine Schnitt-für-Schnitt Kartierung auf Basis von *Convolutional Neural Networks* (CNNs) ergänzt.

2 Materialien und Methoden

2.1 *Post mortem* Gehirne als anatomische Grundlage der Studie

2.1.1 Akquise und histologische Präparation der *post mortem* Gehirne

Für die zytoarchitektonische Analyse des aFG inklusive des benachbarten OTS wurden zehn *post mortem* Gehirne (fünf weiblich, fünf männlich) aus einer Sammlung von 23 Gehirnen ausgewählt (siehe Tabelle 1). Die Gehirne stammten aus dem Körperspendeprogramm des Instituts für Anatomie I der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf und wurden mit Genehmigung der lokalen Ethikkommission (aktuelle Studiennummer 2023-2632) bearbeitet und untersucht. Um die Vergleichbarkeit der produzierten Daten zu verbessern, wurden Gehirne ausgewählt, die bereits in Studien zu nahegelegenen Regionen (posteriorer und mittlerer FG sowie *Gyrus parahippocampalis*) verwendet wurden (Caspers et al., 2013, Lorenz et al., 2017, Stenger et al., 2022). Drei Gehirne, die von Lorenz et al. verwendet wurden, wurden aufgrund von histologischen Artefakten in der zu untersuchenden Region nicht berücksichtigt. B14, B20 und B21 (siehe Tabelle 1; „B“ steht für *Brain Code* und entspricht einer internen Nomenklatur für die Gehirne der Sammlung) wurden als Ersatz für diese Gehirne in die Studie eingeschlossen.

Das Durchschnittsalter der Körperspendenden betrug 62,0 Jahre mit einer Altersspanne von 30 bis 86 Jahren. Die Todesursachen der Körperspendenden wurden dokumentiert (siehe Tabelle A). Keine der Körperspendenden litt unter vorbeschriebenen oder todesursächlichen neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen. Die Händigkeit war unbekannt.

Die Gehirne wurden innerhalb von 8-24 Stunden *post mortem* entnommen und für mindestens sechs Monate in einer 4%igen Formaldehyd- oder einer *Bodian*-Lösung eingebettet (Amunts et al., 1999). Im Anschluss an die Fixierung wurden Magnetresonanztomographie (MRT)-Scans mit einer T1-gewichteten 3D-FLASH-Sequenz (FLASH = *Fast Low-Angle Shot*; Kippwinkel = 40°, Repetitionszeit = 40ms, Echozeit = 5ms pro Bild) auf einem 1,5-T-Scanner von Siemens (Erlangen, Deutschland) angefertigt. So konnten die Gehirne als Ganzes vor der histologischen Weiterverarbeitung für die spätere digitale 3D-Rekonstruktion bildmorphologisch festgehalten werden (Amunts et al., 2020). Nach der MRT-Bildgebung wurden die Gehirne in einem Paraffinblock konserviert und koronar in 20µm dicke Schnitte seziiert. Für 8 der 10 Gehirne wurde jeder 15. Schnitt auf einem gelatinebeschichteten Objektträger präpariert. Im Fall von B20 (= *BigBrain 1*) (Amunts et al., 2013) sowie B21 (= *BigBrain 2*) (Amunts et al., 2020) wurde jeder einzelne Schnitt bearbeitet. Die ausgewählten Schnitte wurden mit einer modifizierten Merker-Technik gefärbt, um einen Kontrast zwischen stark anfärbenden Zellsomata und hell verbleibendem Neuropil zu erzeugen (Merker, 1983, Uylings et al., 1999). Für jedes Gehirn wurde mindestens jeder 60. Schnitt untersucht. Der effektive orthogonale Abstand zwischen zwei

untersuchten koronaren Hirnschnitten betrug somit im Falle der Untersuchung eines jeden 60. Schnitts 1,2 mm.

Tabelle 1 – Übersicht über die zytoarchitektonisch analysierten Gehirne

Gehirn	Alter (Jahre)	Geschlecht	Todesursachen	Gewicht, frisch (g)
B01	79	weiblich	Harnblasenkarzinom	1350
B04	75	männlich	Nekrotisierende Glomerulonephritis	1349
B06	54	männlich	Myokardinfarkt	1622
B07	37	männlich	Akute Rechtsherzinsuffizienz, Coma hepaticum	1437
B08	72	weiblich	Niereninsuffizienz	1216
B09	79	weiblich	Kardiorespiratorische Insuffizienz	1110
B12	43	weiblich	Kardiorespiratorische Insuffizienz	1198
B14	86	weiblich	Kardiorespiratorische Insuffizienz	1113
B20*	65	männlich	Kardiorespiratorische Insuffizienz	1392
B21**	30	männlich	Bronchopneumonie	1409

*B20 entspricht *BigBrain 1* (Amunts et al., 2013)

**B21 entspricht *BigBrain 2* (Amunts et al., 2020)

2.1.2 Bearbeitung digitalisierter Dateien der koronaren Hirnschnitte

Die Kartierung des aFG und OTS basierte auf hochauflösenden, digitalisierten koronaren Hirnschnitten, in denen *Regions of Interest* (ROI) bestimmt wurden. Eine ROI wurde als rechteckiger Bildausschnitt definiert, der den zu kartierenden Kortexabschnitt (aFG bzw. OTS) umfasste. (siehe Abb. 3A).

Für 9 der 10 analysierten Gehirne sowie für die meisten Untersuchungen in B08 wurden die ROI-Dateien aus einer institutseigenen Online-Datenbank *Online Section Tracer* (OST) (Amunts et al., 2020) bezogen. Die Datenbank speichert interaktive, hochauflösende digitalisierte Bilder der physischen, histologisch gefärbten Ganzhirnschnitte und dient gleichzeitig als Arbeitsoberfläche zur weiteren Datennutzung. Die Bildauflösung der aus dem OST bezogenen Dateien betrug 1 µm/Pixel. Für die Hirnschnitte #3181 und #3256 von B08 lagen zum Zeitpunkt der Untersuchung keine hochauflösenden Scans im OST vor. Daher wurden für diese Schnitte digitalisierte Bilder der linkshemisphärischen ROI auf diesen Schnitten mit einer CCD-Kamera (charged coupled device, Axiocam, MRm, ZEISS, Deutschland) erstellt, die an ein optisches Lichtmikroskop (Axioplan 2 imaging, ZEISS, Deutschland) angeschlossen war. Kamera und fernsteuerbarer Scanningtisch des Mikroskops wurden mit der Zeiss-Bildanalyse-Software Axiovision (Version 4.6) bedient (Bludau et al., 2014). Die aus diesem Scanverfahren resultierenden Bilder lieferten

eine Bildauflösung von 1,02 $\mu\text{m}/\text{Pixel}$. Dabei erfolgte der Scanprozess in standardisierten Segmenten, die digital zu einem Gesamtskan zusammengesetzt wurden (Schleicher et al., 2009).

2.2 GLI-basierte Grenzfindung im aFG und OTS

2.2.1 Berechnung des GLI

Zytoarchitektonische Grenzen definieren zytoarchitektonische Hirnareale mit arealspezifischer „Signatur“ basaler Parameter wie Zelldichte, -größe und -anordnung entlang der laminären Kortexstruktur (Amunts und Zilles, 2015) (siehe Abb. 3A). Die Detektion dieser Grenzen erfolgte mittels einer etablierten, statistisch reproduzierbaren Methode auf Basis des GLI (Schleicher et al., 1999, Schleicher et al., 2009, Schleicher et al., 2005, Schleicher und Zilles, 1990). Die Methode wurde in mindestens drei ROI pro Hemisphäre und potenziell neuem zytoarchitektonischem Areal angewandt. Insgesamt wurden 120 Datensätze auf Basis des GLI erstellt und für die Kartierung von aFG und OTS genutzt.

Mittels eines institutseigenen MATLAB-Skriptes (The MathWorks, Inc., Natick, MA) wurden GLI-Bilder für jede ROI berechnet (Schleicher et al., 2009, Bludau et al., 2014) (siehe Abb 3C). Dafür wurden aus jedem Originalbild zwei Bilder mit unterschiedlicher Gaußfilterung extrahiert ($r=1$ Pixel und $r=40$ Pixel) und voneinander subtrahiert. Anschließend wurde ein Binärbild des hochauflösenden ROI-Bildes generiert, indem durch Berechnung eines adaptiven, individuellen und kortexspezifischen Schwellenwertes für die Intensität der Graufärbung pixelweise ein Schwarz- oder Weißwert zugeordnet wurde (Schleicher et al., 2000, Schleicher et al., 2009, Bludau et al., 2014) (siehe Abb. 3B). Dadurch konnten Auswirkungen von Inhomogenitäten, die durch den Färbeprozess entstanden waren, reduziert und die Vergleichbarkeit der erzeugten Daten erhöht werden. Im nächsten Schritt wurde jedem Binärbild ein Raster mit $16 \times 16 \mu\text{m}^2$ großen Einzelquadraten als Messeinheiten für den GLI aufgelegt. Pro Quadrat bestimmte der lokale Anteil im Originalbild stark angefärbter und im Binärbild weiß erscheinender Zellsomata den GLI (0% = keine zellulären Anschnitte, 100% = ausschließlich zelluläre Anschnitte) (Schleicher et al., 2009, Bludau et al., 2014) (siehe Abb. 3B). Der GLI eignet sich als Marker für die Analyse der laminären 3D-Kortexstruktur, da er als Flächenanteil der 2D-Zellanschnitte streng mit der Volumendichte der Somata von Neuronen korreliert (Wree et al., 1982). Ebenfalls anfärbende Endothel- und Gliazellen erzeugten einen additiven, gleich verteilten Fehler auf die Analyse, da diese in unterschiedlichen Hirnregionen sowie entlang der laminären Kortexstruktur gleichmäßig verteilt sind (Schleicher et al., 1999).

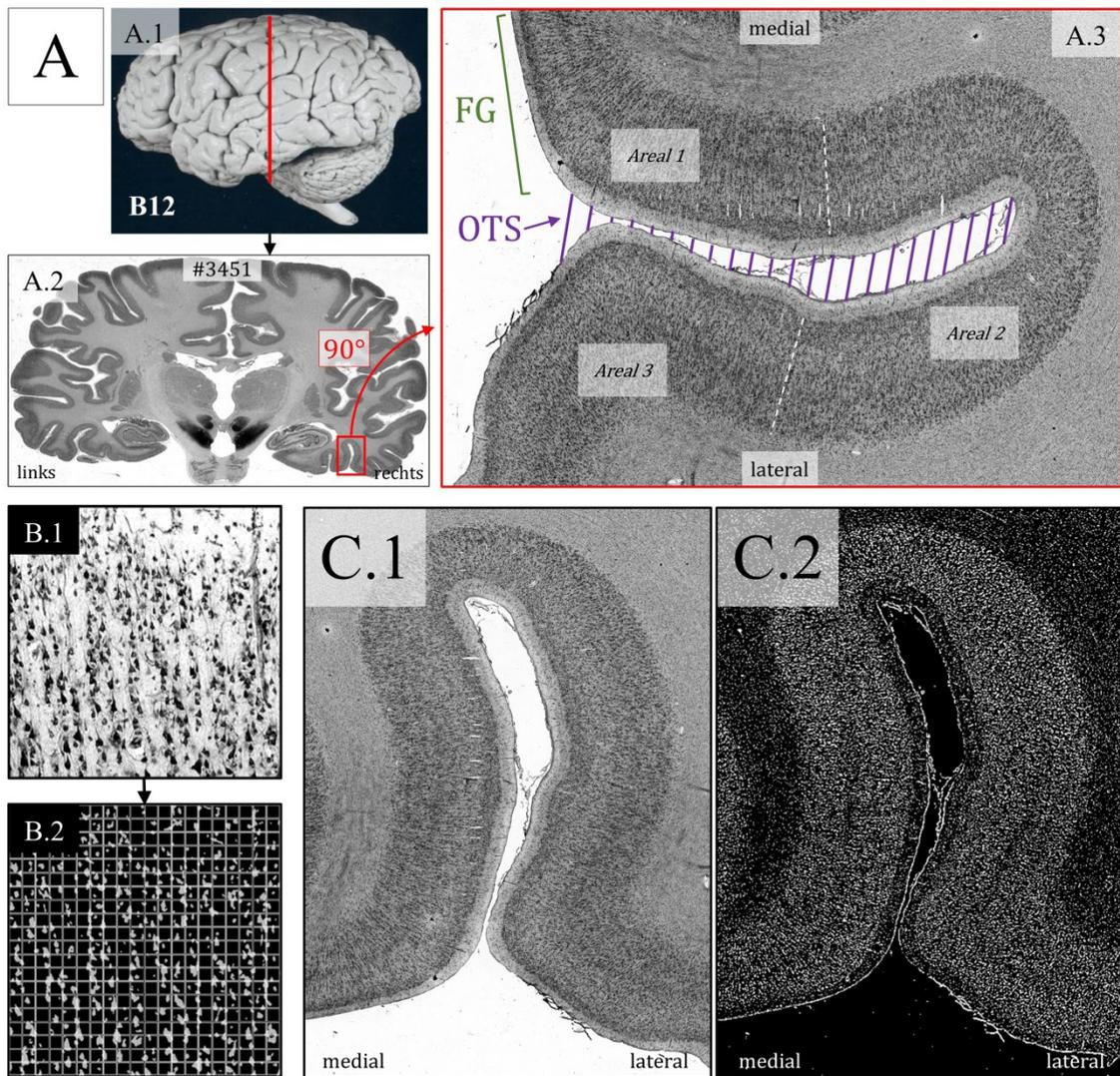


Abb. 3 – Beispiel für eine ROI-Extraktion und GLI-Bilderzeugung

(A) Auswahl einer ROI für den OTS am Beispiel des Schnittes #3451 in Gehirn B12 (A.1); Dargestellt sind der digitalisierte, hochauflösende koronare Gesamthirnschnitt (A.2) und die rot umrandete, rechteckige ROI (A.3). Auf der medialen sowie lateralen Wand des Sulcus sind mikroskopisch sichtbare, lokale Änderungen der Zytoarchitektur erkennbar, die Grenzen zwischen zytoarchitektonischen Arealen darstellen, und hier mit weißen Leitlinien markiert. Diese Grenzen konnten mittels der statistisch reproduzierbaren Grenzfindung (siehe Abb. 4) bestätigt werden.

(B) Bearbeitete Abbildung aus Schleicher et al. (2009) (Lizenz zur Nutzung in dieser Dissertation liegt vor): B1 zeigt die den Bildausschnitt (340µm x 340µm) eines hochauflösend digitalisierten, silber gefärbten Hirnschnitts mit klar erkennbaren zellulären Strukturen. B2 zeigt das dazugehörige, gefilterte Binärbild mit aufgelegtem 16x16µm² Raster, welches als Messgrundlage für den GLI-Wert genutzt wurde.

(C) Gegenüberstellung des GLI-Bildes (C.2) der in Schnitt #3541 von Gehirn B12 extrahierten ROI und des Originalbildausschnittes (=ROI) (C.1). Diese diente als Grundlage der statistisch reproduzierbaren Grenzfindung in diesem Hirnschnitt.

2.2.2 Berechnung zytoarchitektonischer Grenzen mittels GLI-Profilvektoren

Für jedes ROI-Bild bzw. GLI-Bild wurden mittels interaktiver Festlegung von Verlaufspunkten zwei Konturlinien festgelegt, die den Kortexverlauf innerhalb der ROI und somit das Messfeld

markierten. Die äußere Konturlinie kennzeichnete den Kortexverlauf zwischen Schicht I und II, die innere Konturlinie lag an der Grenze zwischen Schicht VI und weißer Substanz (Schleicher et al., 2009). Die Geraden zwischen zwei Verlaufspunkten der Konturlinien wurden dem natürlichen geschwungenen Kortexverlauf mathematisch angenähert. Zwischen den Konturlinien wurden orthogonal ausgerichtete, äquidistante, geschwungene Traversen (= Profillinien) (Abstand von 96µm) auf die graue Substanz projiziert (siehe Abb. 4A). Mathematisch lag diesen Traversen ein Modell elektrischer Feldlinien auf Basis der Laplace-Gleichung zugrunde (Jones et al., 2000). Entlang dieser Traversen wurden individuelle GLI-Profile extrahiert, die die lokale laminäre Struktur des Kortex repräsentierten. Die GLI-Profile wurden auf eine gemeinsame kortikale Tiefe (0 % = äußere Konturlinie, 100 % = innere Konturlinie) normiert, um den Vergleich zwischen GLI-Profilen aus Regionen unterschiedlicher kortikaler Dicke zu erleichtern (Schleicher et al., 2009, Bludau et al., 2014).

Große Unterschiede zwischen benachbarten GLI-Profilen deuteten auf eine zytoarchitektonische Grenze hin. Dies spiegelte sich in der mathematischen Distanz zwischen diesen Profilen wider. Um die Distanzgleichung von GLI-Profilen zu vereinfachen und gleichzeitig die zentralen Eigenschaften der GLI-Profile zu erhalten, wurden für die Grenzfindung Merkmalsvektoren der GLI-Profile berechnet. Jeder GLI-Profilvektor spiegelte zehn Merkmale wider: den mittleren GLI-Wert entlang des GLI-Profils, den Schwerpunkt in x-Richtung, die Standardabweichung, die mathematische Schiefe (*Skewness*), die Wölbung (*Kurtosis*) sowie jeweils die ersten Ableitungen der zuvor genannten Merkmale (Schleicher et al., 1999, Schleicher et al., 2009, Schleicher et al., 2005).

Zur Berechnung zytoarchitektonischer Grenzen wurde die Mahalanobis-Distanz (MD) (Mahalanobis et al., 1949) zwischen zwei benachbarten Blöcken von GLI-Merkmalsvektoren bestimmt (siehe Formel 1). Zur Reduktion der mathematischen Rauschleistung und Verbesserung der SNR lokaler histologischer Einflussfaktoren wie Blutgefäßen oder histologischen Artefakten wurden mittlere Merkmalsvektoren aus Vektorblöcken benachbarter GLI-Profilvektoren für die MD-Berechnung genutzt (Schleicher et al., 1999).

Formel 1 – Mahalanobis Distanz zwischen zwei benachbarten mittleren Merkmalsvektoren

$$M_i = \sqrt{(\vec{X}_i - \vec{X}_{i+1}) \cdot C_{i,i+1}^{-1} \cdot (\vec{X}_i - \vec{X}_{i+1})}$$

$$\hat{=} M_i^2 = (\vec{X}_i - \vec{X}_{i+1}) \cdot C_{i,i+1}^{-1} \cdot (\vec{X}_i - \vec{X}_{i+1})$$

M_i = Mahalanobis – Distanz

\vec{X}_i = Mittlerer GLI – Merkmalsvektor an Position i

\vec{X}_{i+1} = Benachbarter mittlerer GLI – Merkmalsvektor

$C_{i,i+1}^{-1}$ = Inverse der Kovarianzmatrix der Merkmalswerte beider benachbarter Profilblöcke

Die MD wurde in einem dem Profillinienindex folgenden Analysefenster entlang des Kortexbandes und für die vollständige Länge der Konturlinien berechnet (=Sliding Window Protocol) (Schleicher et al., 1999, Schleicher et al., 2000, Schleicher et al., 2005). Die lokalen Einzelwerte der MD entlang des Sliding Window ergaben zusammengenommen die MD-Funktion (siehe Abb. 4D). Eine zytoarchitektonische Grenze wurde an der Position angenommen, an der die MD-Funktion lokale Maxima fand. Lokale Maxima der Funktion repräsentierten Positionen der größten mathematischen Distanz und somit stärksten zytoarchitektonischen Unähnlichkeit der jeweilig umgebenden Vektorblöcke. Die Maxima wurden mit einem Hotellings-T²-Test mit Bonferroni-Korrektur auf ihre Signifikanz getestet ($p \leq 0,001$) (Schleicher et al., 1999).

Die MD-Funktion wurde für Blockgrößen zwischen 12 und 30 Merkmalsvektoren durchgeführt (Schleicher et al., 2009, Bludau et al., 2014). Wenn lokale Maxima konsistent innerhalb einer Profillinienspanne von ± 5 Profillinien über mindestens 3 Blockgrößen auftraten, wurde die zytoarchitektonische Grenze akzeptiert (siehe Abb. 4B). Interaktive Qualitätskontrolle der Daten stellte sicher, dass akzeptierte Grenzen zytoarchitektonischen Charakteristika entsprachen und nicht durch Artefakte in den histologischen Präparaten imitiert wurden.

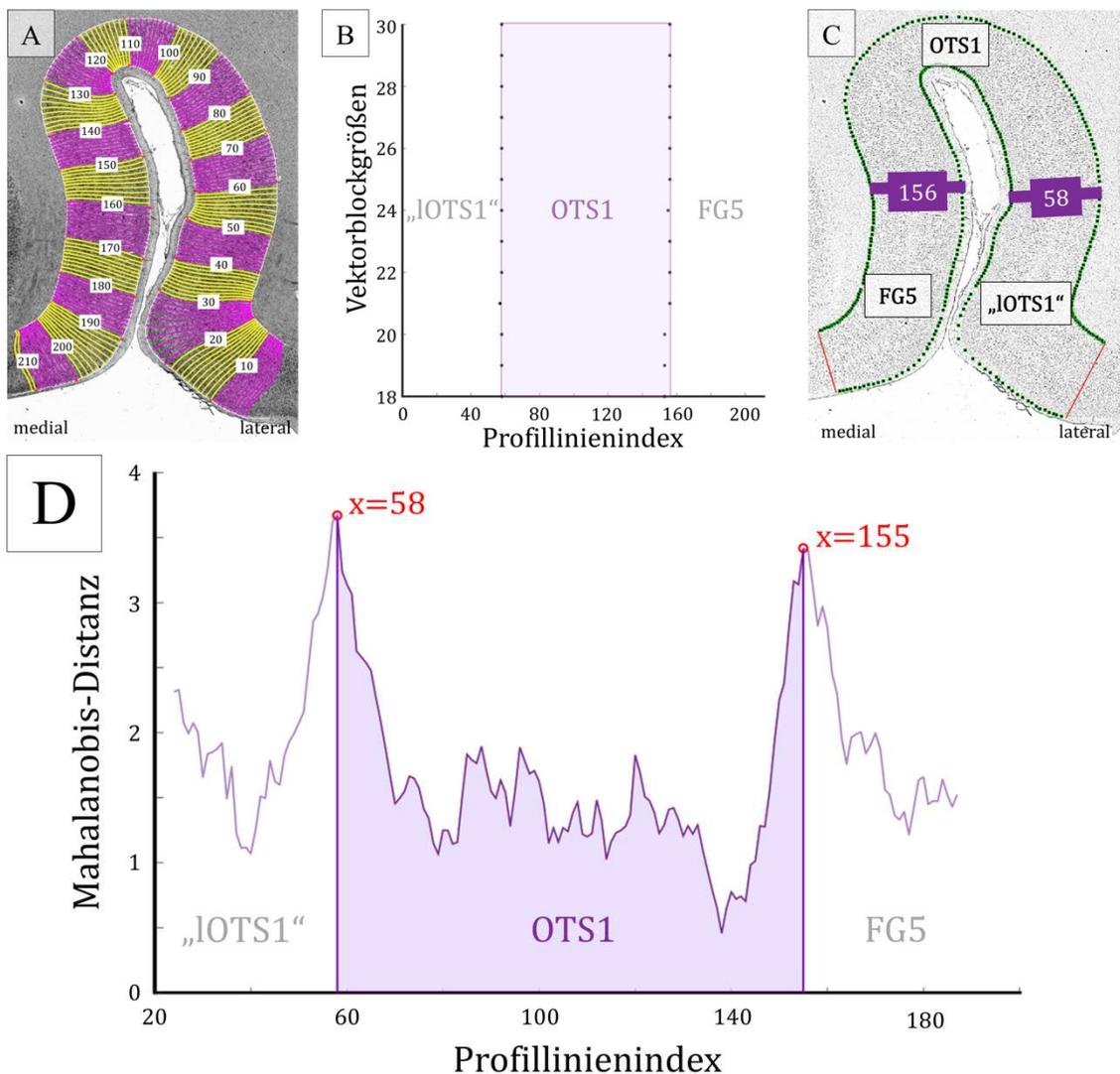


Abb. 4 – Beispiel einer GLI-basierten Detektion zytoarchitektonischer Grenzen im Hirnkortex (OTS)

(A) Eine ROI (OTS, rechte Hemisphäre, Schnitt #3451, B12; siehe Abb. 3) wurde mit projizierten Konturlinien und geschwungenen Traversen (=Profillinien) dargestellt. Entlang der Traversen wurden GLI-Profile extrahiert. Die Traversen wurden in 10er Abständen violett und gelb markiert und von lateral nach medial durchnummeriert.

(B) Lokale Maxima der MD-Funktion als Punktdiagramm für die unterschiedlichen GLI-Vektorblockgrößen für die o.g. ROI (siehe A); Wurden die lokalen Maxima für mindestens drei Blockgrößen innerhalb einer Toleranzspanne von ± 5 Profillinien bestätigt, wurde eine zytoarchitektonische Grenze akzeptiert. In diesem Fall wurden zwei zytoarchitektonische Grenzen in einer Messung detektiert, welche das neue zytoarchitektonische Areal OTS1 in dieser ROI abgrenzten (violett).

(C) Projektion der bestätigten Grenzen an den Positionen „58“ und „156“ auf den histologischen Bildausschnitt;

(D) Beispiel einer MD-Funktion für die Blockgröße 24 in der o.g. ROI (siehe A). Die Funktion ergab sich aus der Auftragung der MD gegen den Profillinienindex. Die lokalen Maxima wurden für diese Blockgröße an den Positionen „58“ und „156“ berechnet. Beide befanden sich in der Toleranzspanne der letztlichen akzeptierten Grenzen. (siehe C).

2.3 Hierarchische Clusteranalyse

Die mittels GLI-basierter Grenzfindung neu definierten zytoarchitektonischen Areale wurden untereinander und mit bereits beschriebenen Hirnarealen anhand einer hierarchischen Clusteranalyse auf zytoarchitektonische Ähnlichkeiten und Unterschiede untersucht. Für den Vergleich wurden folgende Hirnareale ausgewählt: FG1, FG2 (Caspers et al., 2013), FG3, FG4 (Lorenz et al., 2017), Ph1, Ph2, Ph3 und CoS1 (Stenger et al., 2022). Die Clusterbildung erfolgte auf Basis des Vergleichs mittlerer GLI-Profile (*mean profiles*). Dafür wurden 15 GLI-Profile aus repräsentativen Regionen (wenige histologische Artefakte und geringe kortikale Verzerrung durch Krümmung oder schrägem histologischen Anschnitt) für jedes Areal in 3 Schnitten pro Gehirnhälfte ausgewählt (45 Profile pro Areal pro Hemisphäre, 90 Profile pro Areal pro Gehirn, 900 Profile pro Areal insgesamt) und gemittelt. Die Euklidische Distanz wurde als Distanzmaß zwischen zwei Merkmalsvektoren mittlerer GLI-Profile bzw. zwischen Einzelclustern genutzt. Die Einzelcluster wurden auf Basis der *Ward-Linkage*-Methode (Ward, 1963) integriert. Eine kurze euklidische Distanz bedeutete demnach eine relative zytoarchitektonische Ähnlichkeit zweier Areale, während eine größere euklidische Distanz zytoarchitektonische Unterschiede zum Ausdruck brachte.

Die Visualisierung erfolgte mittels Dendrogramm und Multidimensionaler Skalierung (MDS). Für letztere wurde die 10-Dimensionalität der Distanzen der Merkmalsvektoren auf eine Darstellung in einem 2D Koordinatensystem reduziert und visualisiert.

2.4 Volumetrische Analyse der neuen Hirnareale

Die Signifikanz der Effekte der Hemisphärenzugehörigkeit und des Geschlechtes auf die Größe der neuen Hirnareale wurden mittels statistischer Auswertung der Arealvolumina untersucht. Das Durchschnittsvolumen eines zytoarchitektonischen Areals auf Basis der histologischen Schnitte wurde als Produkt aus der areal- und hemisphärenspezifischen Summe der Arealflächen auf den untersuchten Hirnschnitten in Pixeln $\sum A_{a(px)}$, der Fläche eines Einzelpixels A_{px} ($0,02116\text{mm} \cdot 0,02116\text{mm} = 0,0004477456\text{mm}^2$), der Dicke eines histologischen Hirnschnitts T ($= 20\mu\text{m}$ bzw. $0,2\text{mm}$) und der Distanz zwischen zwei untersuchten Hirnschnitten als Schnittanzahl s berechnet (siehe Formel 2) (Amunts et al., 2007a).

Zur Annäherung der Volumina an deren Ausmaß in den frischen, unbearbeiteten Gehirnen wurden die Volumina mit einem hirnspezifischen „Schrumpfungsfaktor“ F multipliziert. Der Schrumpfungsfaktor entspricht dem Quotienten aus frischem Hirnvolumen geteilt durch das (kleinere) Hirnvolumen nach histologischer Bearbeitung (Amunts et al., 2007a, Bludau et al., 2014). Das Frischhirnvolumen wurde anhand des Frischhirngewichts geteilt durch die mittlere Gewebedichte ($= 1,033\text{g/mm}^3$) berechnet (Bludau et al., 2014).

Für den Vergleich zwischen den Einzelgehirnen wurden die Arealvolumina zusätzlich als Anteil des individuellen gesamten Einzelhirnvolumens (V_{fb}) ausgedrückt (Bludau et al., 2014).

Formel 2 – Areal spezifisches Volumen im unbearbeiteten Gehirn (A) und hirnspezifischer Volumenanteil eines Areals (B)

$$(A) \quad V_a = \sum A_{a(px)} \cdot A_{px} \cdot T \cdot s \cdot F$$

$$(B) \quad V\varphi_a = \sum A_{a(px)} \cdot A_{px} \cdot T \cdot s \cdot F \cdot \frac{1}{V_{fb}}$$

V_a = hirnspezifisches Volumen eines neuen zytoarchitektonischen Areals im unbearbeiteten Gehirn (mm^3)

$V\varphi_a$ = hirnspezifischer Volumenanteil eines neuen zytoarchitektonischen Areals im unbearbeiteten Gehirn

$\sum A_{a(px)}$ = Summe der Flächen des neuen Areals über die Gesamtheit der kartierten Hirnschnitte (in Pixeln)

A_{px} = Fläche eines Pixels ($= 0,02116\text{mm} \cdot 0,02116\text{mm} = 0,0004477456\text{mm}^2$)

T = Dicke eines einzelnen Hirnschnitts ($0,2\text{mm}$)

s = Schnittanzahl zwischen zwei kartierten Hirnschnitten

F = Hirnspezifischer Schrumpfungsfaktor

V_{fb} = Volumen des frischen, unbearbeiteten Gehirns (mm^3)

Um zu beurteilen, ob Geschlecht (männlich vs. weiblich), Hemisphäre (links vs. rechts) oder die Merkmalskombination signifikante Einflussfaktoren auf die Arealvolumina darstellten, wurden ein Permutationstest und ein MATLAB-Tool (The MathWorks, Inc., Natick, MA, USA) angewandt (Bludau et al., 2014).

Die Nullhypothesen (H_0 (1): $Volumina(\text{männlich})_{\text{Areal } x} = Volumina(\text{weiblich})_{\text{Areal } x}$; H_0 (2): $Volumina(\text{linkshemisphärisch})_{\text{Areal } x} = Volumina(\text{rechtshemisphärisch})_{\text{Areal } x}$; H_0 (3):

Volumendifferenz links/rechts(männlich)_{Areal x} = Volumendifferenz links/rechts(weiblich)_{Areal x}; x=neues zytoarchitektonisches Areal), dass kein signifikanter Effekt der genannten Merkmale vorliegt, wurden mittels Monte-Carlo-Simulationen getestet. Hierfür wurden die berechneten Einzelwerte zufällig in zwei separate Gruppen aufgeteilt (Addierte Volumenanteile für H₀ (1) und H₀ (2), Differenzen links/rechts der addierten Volumenanteile für H₀ (3)), die Differenz der Gruppen berechnet und eine Million Mal hintereinander mit dem realen Volumenpaar verglichen. Die Tests wurden für die Einzelvolumina von FG5 und OTS1 sowie für das gemeinsame Volumen beider Areale durchgeführt. Der Effekt eines Merkmals (Hemisphäre oder Geschlecht oder Hemisphäre + Geschlecht) wurde als signifikant betrachtet, wenn der Vergleich der Gruppen mit korrekter Merkmalsverteilung in mehr als 95 % der Fälle größer ausfiel als die simulierte Zufallsverteilung (p<0,05) (Bludau et al., 2014). Die Ergebnisse wurden zur Reduktion des Typ I Fehlers einer Bonferroni-Korrektur unterzogen.

2.5 3D-Rekonstruktion und Erstellung probabilistischer Karten

Die Visualisierung der neuen Areale und ihrer interindividuellen Variabilität in den zehn untersuchten Gehirnen erfolgte mittels 3D-Rekonstruktion auf Basis der 2D-Grenzen und Erstellung probabilistischer Karten (Wahrscheinlichkeitskarten, *probability maps*, *PMAPs*).

Hierfür erfolgte die interaktive Einzeichnung der identifizierten Arealgrenzen auf jedem 30. bis 60. Hirsnschnitt der jeweiligen Gehirne im OST. Anhand der Daten im OST konnten hirn- und hemisphärenspezifische 3D-Hirnkarten für die neuen Areale rekonstruiert werden. Zur Korrektur von Verzerrungen, die durch den histologischen Fixierungsprozess entstanden waren, erfolgte eine Anpassung der hochauflösenden Flachbettscans der histologischen Hirsnschnitte an die 3D MRT-Scans, die vor der histologischen Bearbeitung angefertigt wurden (Amunts et al., 2020).

Im nächsten Schritt wurden die Karten durch lineare und nicht-lineare Transformationen für folgende stereotaktischen Referenzgehirne räumlich normalisiert: MNI Colin27 (Referenzraum des MNI basierend auf T1-gewichteten MRT-Scans eines einzelnen Gehirns) sowie ICBM152casym (Referenzraum basierend auf einem gemittelten Datensatz mehrerer Gehirne) (Evans et al., 2012, Amunts et al., 2020).

Die Superposition der zehn areal- und hemisphärenspezifischen individuellen Hirnkarten resultierte in probabilistischen Karten (Amunts et al., 2020). Die voxelspezifische Auftretenswahrscheinlichkeit drückte dabei den Anteil einzelner Gehirne aus, in denen das entsprechende Hirnareal in diesem Voxel vorzufinden war (0-100%). Die Wahrscheinlichkeit wurde mittels Farbkodierung visualisiert: Rot/Orange/Gelb bedeuteten eine hohe Auftretenswahrscheinlichkeit, Grün/Blau/Violett markierten eine niedrige

Auftretenswahrscheinlichkeit. Für die probabilistischen Karten wurden Schwerpunktkoordinaten in den oben genannten Referenzgehirnen berechnet.

Zur Einordnung der neuen Areale in den zytoarchitektonischen Kontext bereits definierter Areale wurden Maximale Wahrscheinlichkeitskarten (*maximum probability maps, MPM*) erstellt. Dafür wurde jedem Voxel das Areal mit der höchsten Auftretenswahrscheinlichkeit zugewiesen. Bei konkurrierenden gleichwertigen Auftretenswahrscheinlichkeiten wurde die Zuordnung des Voxels anhand des Vergleichs mit den direkt benachbarten Voxeln bestimmt (Eickhoff et al., 2005b). Im Falle des aFG und OTS erfolgten diese Gegenüberstellungen mit CoS1, FG3, FG4 sowie einer artifiziellen *Temporal-to-Parietal Gap Map* (Stenger et al., 2022, Lorenz et al., 2017, Amunts et al., 2020). Diese *GapMap* stellt eine „Lückenkarte“ im *Julich Brain Atlas* (Amunts et al., 2020) dar, welche durch sukzessive zytoarchitektonische Analyse des Kortex in diesen Bereichen ersetzt werden wird. Der voxelweise Wahrscheinlichkeitsvergleich zwischen den neuen Arealen und der *Gap Map* gelang durch Zuordnung eines durchschnittlichen Voxelüberlappungsanteils (etwa 35%) unter der Annahme, dass bisher unkartierte Areale den Gesetzmäßigkeiten und strukturellen Beziehungen bisheriger zytoarchitektonischer Karten folgen (Amunts et al., 2020). Mit Hilfe der MPM konnten Überschneidungen benachbarter Hirnareale vermieden werden. Die MPM repräsentieren kohärente Karten, die mit alternativen und historischen Hirnkarten vergleichbar sind und dennoch auf Auftretenswahrscheinlichkeiten beruhen.

Die Karten wurden für den *Julich Brain Atlas* (<https://julich-brain-atlas.de/>) registriert sowie im Rahmen der EBRAINS-Forschungsinfrastruktur (<https://ebrains.eu/service/human-brain-atlas>) öffentlich zugänglich gemacht.

2.6 Erstellung hochauflösender 3D-Modelle im *BigBrain 1*

Für *BigBrain 1* (B20) und *BigBrain 2* (B21) (siehe Tabelle 1) liegen im Gegensatz zu den übrigen untersuchten Gehirnen jeder einzelne verarbeitete Hirnschnitt in hochaufgelöster, digitaler Form vor. Das *BigBrain 1* Modell basiert auf 7404 digitalisierten Einzelschnitten und liefert eine isotrope Auflösung von 20µm (Amunts et al., 2020, Amunts et al., 2013). Die Kartierung der neuen Areale in diesen Gehirnen eröffnete Möglichkeiten zur weitergehenden Analyse der mikroanatomischen Struktur des aFG und OTS.

Im Rahmen dieses Projektes wurden ultrahochauflösende 3D-Darstellungen von FG5 und OTS1 im *BigBrain 1* Modell (Amunts et al., 2013) erstellt, welche detaillierten Aufschluss über Verlauf, Oberfläche und anatomische Beziehung zwischen den Arealen in hoher Auflösung lieferten. Diese Darstellungen erforderten eine Schnitt-für-Schnitt Kartierung beider Areale, welche mittels eines *Deep Learning Tools* basierend auf CNN erreicht wurde. Die CNN wurden darauf trainiert,

die neuen zytoarchitektonischen Areale in nicht-kartierten Hirnschnitten des *BigBrain 1* zu erkennen und zu kartieren (Schiffer et al., 2021). Die Methode wurde u.a. in *BigBrain 1* bereits für diverse zytoarchitektonische Areale erfolgreich durchgeführt. (Schiffer et al., 2021, Kiwitz et al., 2022, Brandstetter et al., 2021)

Ein für die *CNNs* vorbereitender Webbrowser wurde mit Kartierungsinformationen zu den neuen zytoarchitektonischen Arealen für *BigBrain 1* aus dem OST gespeist, um die Positionen der Areale auf mindestens jedem 30. bis 60. digitalisierten Hirnschnitt verfügbar zu machen. Anschließend wurden in Summe 70 (FG5: 37, OTS1: 33), arealspezifische Kartierungsaufgaben für die Abschnitte zwischen zwei vorkartierten und chronologisch aufeinanderfolgenden Hirnschnitten definiert, die einem abschnittspezifischem *CNN* gleichzeitig als Lern- bzw. Trainingsvorlage für die entsprechend zu kartierenden Hirnschnitte dienen. (Schiffer et al., 2021).

Über eine internetbasierte Schnittstelle wurden die vorgegebenen Trainings- und Kartierungsaufgaben auf dem Supercomputer *JURECA* des *Jülich Supercomputing Centre* ausgeführt (Krause und Thörnig, 2018). Die durch das Programm erstellten 2D-Karten wurden einer visuellen Qualitätskontrolle unterzogen, um den Einfluss mangelhafter Einzeichnungen auf Einzelschnitten in den 3D-Rekonstruktionen zu minimieren. Die nicht-lineare Registrierung der hochauflösenden digitalisierten Hirnschnitte sowie verfügbare Transformationen des *BigBrain 1* Modells wurden genutzt, um aus den 2D-Einzeichnungen 3D-Rekonstruktionen zu generieren (Amunts et al., 2013, Omidyeganeh et al., 2020). Durch Ausschluss einzelner Hirnschnitte entstandene Lücken wurden durch Interpolation basierend auf Laplace'schen Feldlinien gefüllt (Schober et al., 2016). Zur Glättung von Inhomogenitäten zwischen einzelnen histologischen Schnitten wurde ein 3D-Medianfilter angewandt (Schiffer et al., 2021). Visualisierungen der hochauflösenden 3D-Rekonstruktionen erfolgten frei und als Projektion auf digitalisierte 2D-Hirnschnitte des *BigBrain 1*.

2.7 Gegenüberstellung der Karten der neuen Areale und Koordinaten aus funktionellen Studien

Die funktionelle Analyse des aFG und seiner umgebenden Sulci mittels fMRT ist aufgrund von Suszeptibilitätsartefakten erschwert (Devlin et al., 2000, Rossion et al., 2024). Zur näheren Einschätzung funktioneller Eigenschaften der neuen strukturellen Areale, wurde eine 3D-Grafik erstellt, in der die neuen zytoarchitektonischen Areale mit Ergebnissen funktionell ausgerichteter Studien gegenübergestellt wurden. Hierfür wurden 3D-Rekonstruktionen der MPM der neuen Areale in eine räumliche Ansicht des ICBM152casym Referenzgehirns projiziert. Diesem Raum wurden 3D „*center of mass / center of gravity*“ Koordinaten (= Mittelpunkt / Schwerpunkt der

Aktivierung) wichtiger, topographisch nah gelegener funktioneller Einheiten aus fMRT-Studien zugefügt, die bereits häufig reproduziert werden konnten: *Occipital Face Area* (OFA) (Gauthier et al., 2000b), FFA bzw. FFA1 und FFA2 (Kanwisher et al., 1997, Pinsk et al., 2009), *Anterior Temporal Lobe Face Area* (ATL-FA) (Axelrod und Yovel, 2013), FBA bzw. FBA1 und FBA2 (Peelen und Downing, 2005, Pinsk et al., 2009), *Visual Word Form Area* (VWFA) (Cohen et al., 2000) und *Parahippocampal Place Area* (PPA) (Epstein et al., 1999). Die genannten fMRT-Aktivierungen zeigten Relevanz für die Verarbeitung zentraler visueller Reize in den Bereichen Gesichtserkennung, Körpererkennung, Erkennung von Worten und räumliche Orientierung. 16 der 18 fMRT-Koordinaten waren in acht Paare einteilbar, die funktionelle Einheiten repräsentierten, welche in beiden Hemisphären gefunden wurden. Zwei fMRT-Koordinaten wurden in nur einer Hemisphäre beschrieben: *FBA* (rechte Hemisphäre) (Peelen und Downing, 2005) und *VWFA* (linke Hemisphäre) (Cohen et al., 2000). Zusätzlich zu Koordinaten aus fMRT-Studien wurden Koordinaten von Elektrodenpositionen aus jüngeren Publikationen eingefügt, welche die funktionellen Eigenschaften des aFG und angrenzenden Sulci durch intrazerebrale DES untersucht hatten (Volfart et al., 2022, Jonas et al., 2015). Für die Grafik wurden ausschließlich Koordinaten verwendet, die im ICBM152casym Referenzgehirn vergleichbar waren (siehe Tabelle 2). Im Falle der Veröffentlichung von *Talairach*-Koordinaten erfolgte die Konvertierung für den MNI-Raum (Lacadie et al., 2008). Die Koordinaten wurden farblich kategorisiert, wobei Farbtöne der gleichen Grundfarbe eine Zugehörigkeit zum gleichen funktionellen Netzwerk anzeigten. Ziel der Grafik war die Erstellung einer umfassenden, visuellen Darstellung der Struktur-Funktions-Beziehung im Bereich des aFG.

Tabelle 2 – Übersicht über die mit den MPM der neuen zytoarchitektonischen Areale verglichenen Koordinaten aus funktionell ausgerichteten Studien

Autoren	Funktionelle Entität / Gegenstand der Studie	Koordinaten*			Referenzgehirn (original)
		x	y	z	
Gauthier et al. (2000)	<i>OFA</i> (linke Hemisphäre)	-30	-79	-6	Talairach
Gauthier et al. (2000)	<i>OFA</i> (rechte Hemisphäre)	30	-77	-6	Talairach
Kanwisher et al. (1997)	<i>FFA</i> (linke Hemisphäre)	-36	-63	-17	<i>Talairach</i>
Kanwisher et al. (1997)	<i>FFA</i> (rechte Hemisphäre)	41	-54	-18	<i>Talairach</i>
Pinsk et al. (2009)	<i>FFA1</i> (linke Hemisphäre)	-40	-55	-21	<i>Talairach</i>
Pinsk et al. (2009)	<i>FFA1</i> (rechte Hemisphäre)	40	-57	-21	<i>Talairach</i>
Pinsk et al. (2009)	<i>FFA2</i> (linke Hemisphäre)	-43	-44	-23	<i>Talairach</i>
Pinsk et al. (2009)	<i>FFA2</i> (rechte Hemisphäre)	43	-41	-22	<i>Talairach</i>
Axelrod & Yovel (2013)**	<i>ATL-FA</i> (linke Hemisphäre)	-34	-11	-35	<i>MNI</i>
Axelrod & Yovel (2013)**	<i>ATL-FA</i> (rechte Hemisphäre)	34	-10	-39	<i>MNI</i>
Peelen & Downing (2005)	<i>FBA</i> (rechte Hemisphäre)	42	-42	-25	<i>Talairach</i>
Pinsk et al. (2009)	<i>FBA1</i> (linke Hemisphäre)	-42	-55	-19	<i>Talairach</i>
Pinsk et al. (2009)	<i>FBA1</i> (rechte Hemisphäre)	41	-57	-20	<i>Talairach</i>
Pinsk et al. (2009)	<i>FBA2</i> (linke Hemisphäre)	-44	-40	-23	<i>Talairach</i>
Pinsk et al. (2009)***	<i>FBA2</i> (rechte Hemisphäre)	45	-37	-24	<i>Talairach</i>
Cohen et al. (2000)	<i>VWFA</i> (linke Hemisphäre)	-44	-57	-13	<i>Talairach</i>
Epstein et al. (1999)	<i>PPA</i> (linke Hemisphäre)	-30	-38	-12	<i>Talairach</i>
Epstein et al. (1999)	<i>PPA</i> (rechte Hemisphäre)	21	-39	-11	<i>Talairach</i>
Volfart et al. (2022)****	DES im Bereich des aFG/OTS (rechte Hemisphäre)	36	-19	-25	<i>Talairach</i>
Jonas et al. (2015)****	DES im Bereich des aFG/OTS (rechte Hemisphäre)	39	-28	-26	<i>Talairach</i>

* Alle Koordinaten wurden für die MNI Referenzgehirne angegeben. Sollte *Talairach*-Koordinaten in der Veröffentlichung angegeben worden sein, so wurden diese für die Darstellung in dieser Tabelle sowie der daraus resultierenden Grafik in MNI-Koordinaten konvertiert.

** Axelrod & Yovel (2013) gaben für die MNI-Koordinaten der *ATL Face Area* zwei verschiedene Koordinatensets abhängig von der Schnitorientierung der fMRT-Untersuchung an. Die hier angegebenen Koordinaten entsprechen den Ergebnissen aus der koronaren Schnittbildgebung.

*** Pinsk et al. (2009) gaben für die Talairach x-Koordinate von *FBA2* (rechts) einen Wert von „+434“ an. Diese Koordinate war bezogen auf Hirngrenzen des *Talairach*-Referenzgehirn im Koordinatensystem nicht realistisch und wurde für diese Arbeit auf „+43“ geändert, woraus eine MNI-Koordinate von „+45“ resultierte. Im Kontext der kontralateralen *FBA2*-Aktivierung war diese x-Koordinate realistisch.

**** Volfart et al. (2022) und Jonas et al. (2015) gaben für die *Talairach* x-Koordinaten jeweils eine Koordinatenspanne an, da mehrere Elektroden untersucht worden waren. Zur Vereinfachung wurden für diese Darstellung Mittelwerte der angegebenen Koordinatenspannen genutzt (*Talairach*: x=34 (Volfart et al., 2022) bzw. x=37 (Jonas et al., 2015))

3 Ergebnisse

3.1 Topografie der neuen Areale und Beziehung zu Nachbararealen

3.1.1 Überblick und Nomenklatur von FG5 und OTS1

Durch die statistisch reproduzierbare Grenzfindung und interaktive Kartierung wurden zwei neue zytoarchitektonische Areale auf dem aFG und innerhalb des OTS identifiziert: FG5 und OTS1. OTS1 erstreckte sich dabei über alle untersuchten Hemisphären über 720 (B08/ rechte Hemisphäre und B14/ rechte Hemisphäre) bis 1260 Einzelschnitte (B12/ rechte Hemisphäre). Rostrale und okzipitale Grenze von FG5 begrenzten über alle untersuchten Hemisphären eine Einzelschnittzahl zwischen 765 (B04/ rechte Hemisphäre) und 1245 (B20/ linke Hemisphäre). In 16 der 20 Hemisphären fand sich FG5 in mehr konsekutiven Einzelhirnschnitten als OTS1 (für eine detaillierte Übersicht der Ausdehnung der Areale in rostrokaudaler Ausdehnung siehe Tabelle 3). FG5 erstreckte sich auf der Wölbung des aFG und wurde lateral von OTS1 begleitet, welches sich in der Tiefe des OTS befand (siehe Abb. 5). Zwischen den Einzelgehirnen fand sich eine bedeutsame interindividuelle Variabilität der Arealposition (siehe Abb. 7 und Abb. 8), die sich folglich auch in den Wahrscheinlichkeitskarten der Areale (siehe 3.5) niederschlug.

Die Nomenklatur der Areale orientierte sich an wichtigen anatomischen Landmarken und der Nomenklatur früherer zytoarchitektonischer Areale, die in den *Julich Brain Atlas* integriert wurden (Amunts et al., 2020). FG5 stand für das fünfte beschriebene Areal auf dem FG. OTS1 stellte das erste beschriebene Areal im OTS dar.

FG5 und OTS1 standen in enger topografischer Beziehung zu den zuvor beschriebenen Arealen FG3, FG4 (Lorenz et al., 2017) und CoS1 (Stenger et al., 2022) (siehe Abb. 5). Eine Nachbarschaftsbeziehung zu FG1 und FG2 (Caspers et al., 2013) – den ersten, mittels der o.g. Methode entdeckten, zytoarchitektonischen Arealen des FG – bestand nicht. FG5 und OTS1 ersetzten Teile der *Temporal-to-Parietal GapMap* im *Julich Brain Atlas* (Amunts et al., 2020).

Tabelle 3 – Topografische Ausdehnung von OTS1 und FG5: rostrale und okzipitale Grenzen

Gehirn / Hemisphäre		OTS1-Grenze (okzipital) (Schnittnr.)	OTS1-Grenze (rostral) (Schnittnr.)	FG5-Grenze (okzipital) (Schnittnr.)	FG5-Grenze (rostral) (Schnittnr.)	Gesamtzahl Hirnschnitte
B01	links	#2641	#3601	#3121	#4201	7216
	rechts	#2821	#3781	#3241	#4141	
B04	links	#2941	#3721	#3151	#4081	7441
	rechts	#2761	#3721	#3196	#3961	
B06	links	#2581	#3601	#2701	#3856	7471
	rechts	#2581	#3601	#2761	#3901	
B07	links	#2341	#3241	#2821	#3901	7411
	rechts	#2521	#3481	#3061	#3901	
B08	links	#2401	#3241	#2881	#3901	7051
	rechts	#2881	#3601	#3001	#3961	
B09	links	#2941	#3901	#3061	#4201	7321
	rechts	#2701	#3601	#2941	#3901	
B12	links	#2671	#3541	#2866	#3781	6976
	rechts	#2401	#3661	#2926	#3901	
B14	links	#2401	#3286	#2506	#3646	6946
	rechts	#2506	#3226	#2626	#3586	
B20	links	#2731	#3526	#2941	#4186	7404
	rechts	#2746	#3811	#3016	#4096	
B21	links	#2596	#3481	#3061	#4096	7676
	rechts	#2536	#3661	#3241	#4426	

3.1.2 Topografie von FG5

In 19 der 20 untersuchten Hirnhemisphären befand sich die okzipitale Grenze von FG5 antero-medial zu FG3 und FG4. In der linken Hemisphäre von B09 befand sich diese Grenze anterolateral zu diesen Arealen. Eine klassische anatomische Landmarke für die Nachbarareale FG3 und FG4 stellt der MFS dar (Lorenz et al., 2017). Die Höhe des anterioren Endes dieses Sulcus entsprach grob der okzipitalen Ursprungshöhe von FG5. Aufgrund des auslaufenden MFS war typischerweise eine Reduktion der Kortexoberfläche bzw. eine Reduktion der Gyriusausdehnung in der mediolateralen Breite festzustellen.

Der Verlauf des Areals erstreckte sich in Ausdehnung von okzipital nach rostral über die Wölbung des FG. Anteile des Areals ragten interindividuell in unterschiedlichem Ausmaß in hirnoberflächennahe Bereiche der angrenzenden Sulci: OTS (lateral) und COS (medial). In Richtung rostraler Grenze zog sich FG5 in mediolateraler Ausdehnung in 17 von 20 Hirnhemisphären auf mediale Anteile des FG in Nähe des COS zurück. Teilweise schnürte sich das Areal auf einer eigenen „Kortexfalte“ innerhalb des COS ab (siehe Abb. 6A).

Okzipitomedial schloss sich das zytoarchitektonische Areal CoS1 an - ein kleines Areal, das von Stenger et al. (2022) beschrieben wurde. Rostral an CoS1 angrenzend und weiter der medialen Grenze von FG5 folgend fand sich ein weiteres Areal, welches für die Zwecke dieser Arbeit „mFG5“ (= medial von FG5) genannt wurde. Verglichen mit der Arbeit von Korbinian Brodmann lag „mFG5“ im Gebiet von BA36 (Brodmann, 1909). In lateraler Nachbarschaft zu FG5 befand sich OTS1. Die rostrale und rostrolaterale Grenze von FG5 definierte ein bisher nicht kartiertes Areal, welches vorläufig als „FG6“ (= sechstes Areal auf dem FG) bezeichnet wurde.

3.1.3 Topografie von OTS1

OTS1 erstreckte sich in der kortikalen Furche des OTS. Die posteriore Grenze des Areals lag in allen untersuchten Hemisphären weiter okzipital als die von FG5 derselben Hemisphäre, sodass es in allen untersuchten Hemisphären den letzten nach rostral auslaufenden Abschnitt von FG4 nach lateral begrenzte.

In 13 von 20 Hemisphären fanden sich kortikale Aufweitungen in der Tiefe des OTS („Kortexbänke“, siehe Abb. 6B), an denen sich das Areal topografisch orientierte. Die übrigen 7 Hemisphären wiesen keine derartigen Aufweitungen auf. Während sich das Areal häufig auf dem lateralen Arm des Sulcus in Angrenzung an FG4 entwickelte, schloss es im Arealverlauf nach rostral auf der freiwerdenden medialen Sulcuswand zu FG5 auf. In einzelnen Hemisphären fand sich OTS1 bis an die laterale Kuppe des FG heranreichend, bevor es rostral im Sulcus auslief. Häufig scherte OTS1 nach rostral auslaufend lateral von FG5 ab. Diesen Platz belegte „FG6“, an welches OTS1 rostromedial grenzte. Die rostrale Grenze von OTS1 lag im Durchschnitt weiter okzipital als die von FG5. Lateral („lOTS1“) und in einigen Hemisphären okzipital („OTS0“) zu OTS1 fanden sich zwei weitere Areale, die bisher nicht kartiert wurden und näherer Beschreibung bedürfen. In einigen Hemisphären bildete nicht „OTS0“, sondern eine Ausbreitung von FG4 die okzipitale Grenze von OTS1.

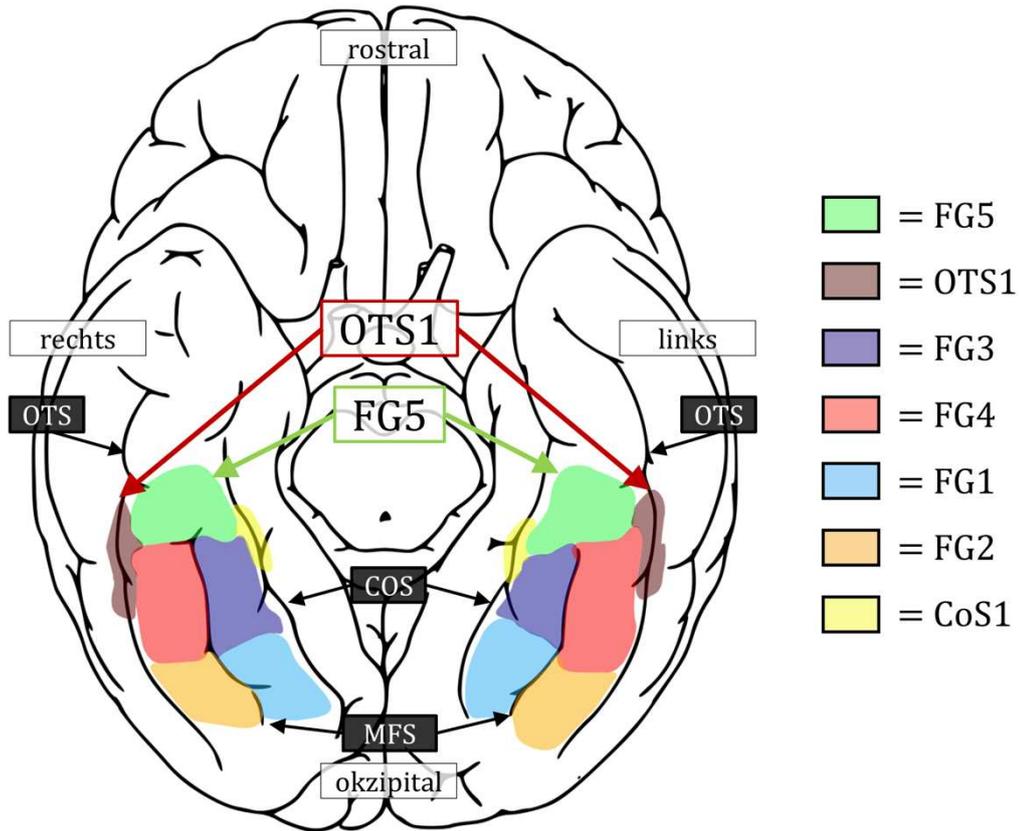


Abb. 5 – Topografie von FG5 und OTS1 im Kontext ihrer Nachbarareale

Die stilisierte 2D-Darstellung des VOTC zeigte FG5 und OTS1 im Kontext existierender Parzellierungen der Region. FG5 (grün) lag rostral des MFS und grenzte an FG3 (violett) und FG4 (rot) (Lorenz et al., 2017). Medial grenzte FG5 kurzstreckig an CoS1 (gelb) (Stenger et al., 2022), welches aufgrund seiner Lage innerhalb des COS länglich dargestellt wurde. Lateraler Nachbar war OTS1 (rostbraun), welches als Sulcusareal innerhalb des OTS ebenfalls länglich abgebildet wurde. Keines der neuen Areale hatte eine Nachbarschaftsbeziehung zu FG1 (blau) und FG2 (orange) (Caspers et al., 2013).

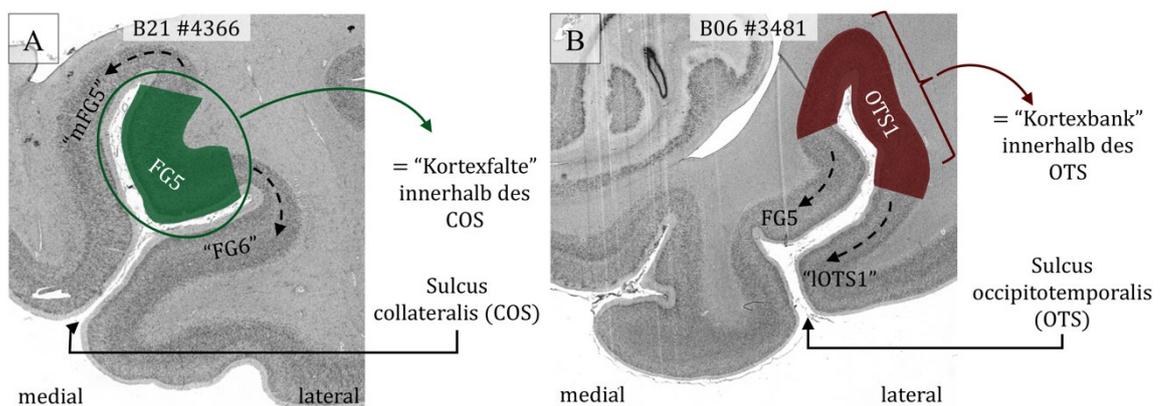


Abb. 6 – Topografische Besonderheiten von FG5 und OTS1

(A) Weit rostral gelegener koronarer Anschnitt von FG5 in der rechten Hemisphäre von B21; FG5 zog sich an rostraler Grenze in einigen der untersuchten Hirnhemisphären auf einer eigenen „Kortexfalte“ medial in den COS zurück.

(B) In der rechten Hirnhemisphäre von B06 im topographischen Verlauf von OTS1 fand sich eine kortikale Aufweitung in der Tiefe des Sulcus, an der sich OTS1 anatomisch orientierte. Ähnliche Befunde fanden sich in 12 weiteren der insgesamt 20 untersuchten Hirnhemisphären.

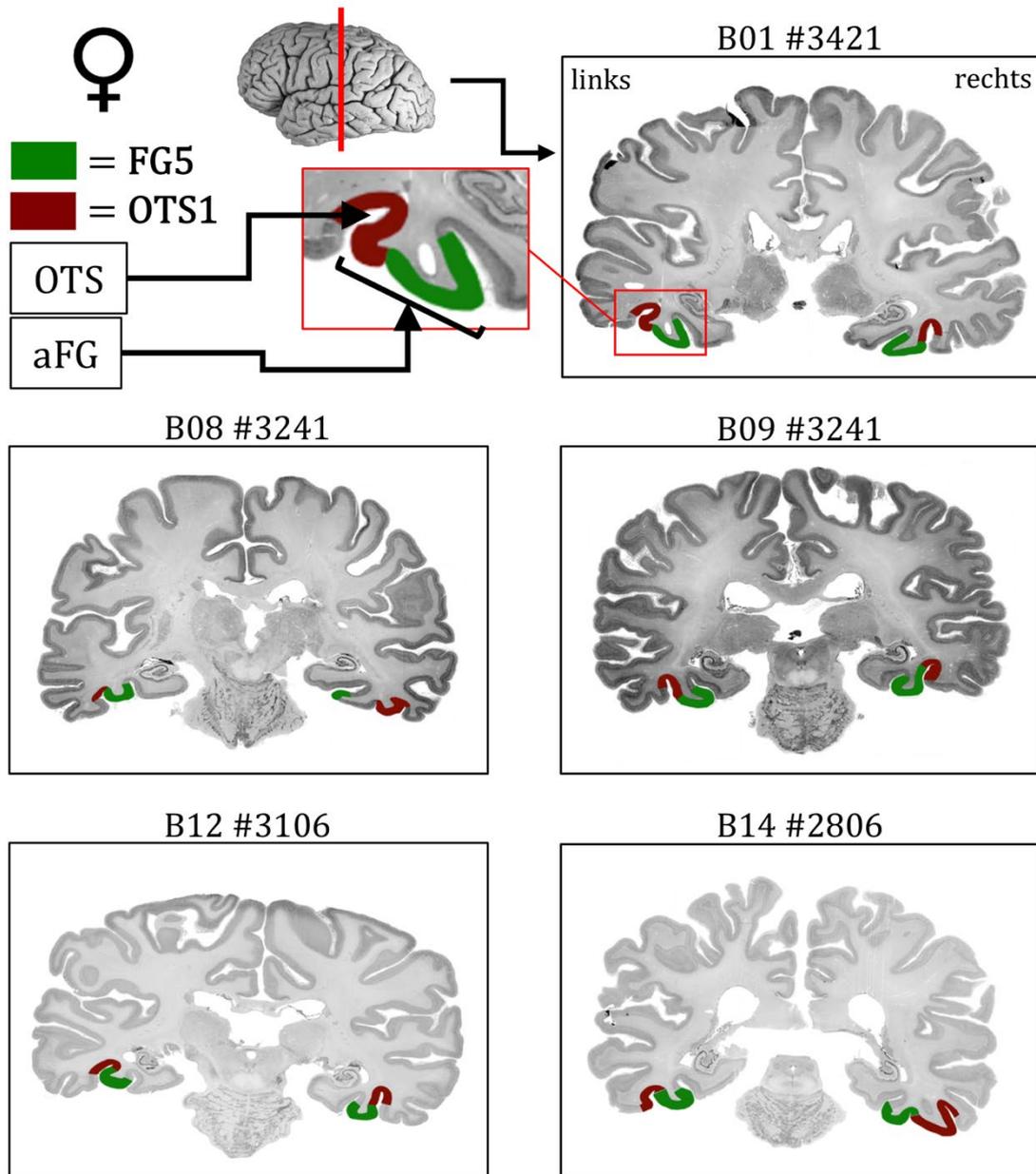


Abb. 7 – Topografie von FG5 und OTS1 in 5 weiblichen Gehirnen

Die Koronarschnitte aus den fünf untersuchten weiblichen Gehirnen zeigten die beiden neuen zytoarchitektonischen Areale auf dem aFG bzw. im OTS. FG5 wurde dunkelgrün markiert, OTS1 wurde rostbraun dargestellt. Für B01 wurde die angenäherte koronare Schnitthöhe auf eine fotografische Seitenansicht des Gehirns (links) projiziert. Die Fotografie ist vor der histologischen Weiterverarbeitung des Gehirns angefertigt worden. Die Schnitthöhe der einzelnen Koronarschnitte wurde nach der hirneindeutig größten mediolateralen Ausdehnung der Areale ausgewählt. Der Vergleich der Hirnschnitte gab Aufschluss über interindividuelle, anatomische Ähnlichkeiten und Unterschiede der neuen zytoarchitektonischen Areale.

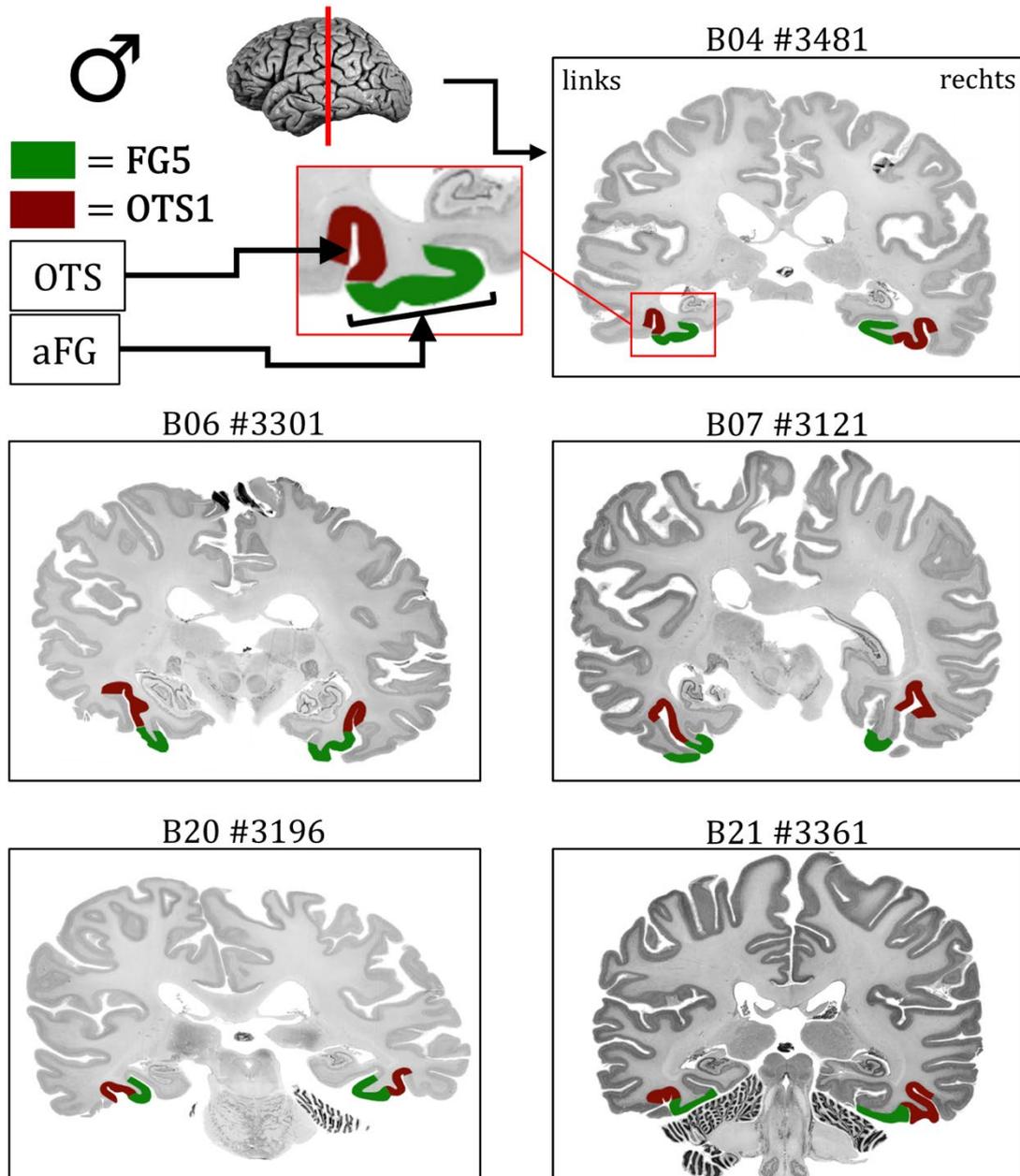


Abb. 8 – Topografie von FG5 und OTS1 in 5 männlichen Gehirnen

Die Koronarschnitte aus den fünf untersuchten männlichen Gehirnen zeigten die beiden neuen zytoarchitektonischen Areale auf dem FG bzw. im OTS. Die Farbgebung der neuen Areale entsprach Abb. 7. Für B04 wurde die angenäherte koronare Schnitthöhe auf eine fotografische Seitenansicht des Gehirns (links) projiziert. Die Fotografie ist vor der histologischen Weiterverarbeitung des Gehirns angefertigt worden. Die Schnitthöhe der einzelnen Koronarschnitte wurde nach der hirndividuell größten mediolateralen Ausdehnung der Areale ausgewählt. Der Vergleich der Hirnschnitt gab Aufschluss über interindividuelle, anatomische Ähnlichkeiten und Unterschiede der neuen zytoarchitektonischen Areale.

3.2 Mikroanatomie der neuen Areale

3.2.1 Zytoarchitektur von FG5 und OTS1

Auf zellulärer Ebene wiesen FG5 und OTS1 charakteristische, zytoarchitektonische Merkmale auf. Beide Areale zählten mit einer klassischen, laminären Sechsschichtung der Neuronen (Schichten I bis VI) zum Neokortex. Die Schicht I präsentierte sich in beiden Arealen typischerweise frei von Neuronensomata.

Die Schicht II von FG5 war im Vergleich zu OTS1 kompakt und dichter besiedelt. Dabei war Schicht II klar von der angrenzenden Schicht III abzugrenzen. Schicht III unterteilte sich in drei Unterschichten (IIIa-c). Die Schichtdickenanteile von Schicht IIIc entsprachen etwa der Größenordnung der gemeinsamen Schichtdicke IIIa+IIIb. Dabei war ein Gradient der Zellgröße entlang der kortikalen Tiefe von Schicht IIIa bis Schicht IIIc zu beobachten. Die Schicht IIIc wies mittelgroße Pyramidenzellen auf. Angrenzend befand sich eine mitteldicht besiedelte und dünne Schicht IV, die fließend in beide benachbarte Schichten überging. Charakteristikum von FG5 waren mittelgroße Zellen in der Schicht V, ohne dass eine weitere Unterteilung der Schicht auszumachen war. Die Zellen in Schicht V waren weniger dicht angeordnet als in der angrenzenden Schicht VI, jedoch dichter besiedelt als in Schicht V von OTS1. Schicht VI zeigte kleine bis mittelgroße Zellen mit größerer Zelldichte als die darüber liegende Schicht V. Die Übergänge zu Schicht V und zur weißen Substanz waren jeweils fließend.

Im Kontrast zu FG5 und weiteren Nachbararealen zeigte sich OTS1 über alle Schichten zellärmer und weniger dicht besiedelt. Dies resultierte in einem insgesamt geringeren optischen Kontrast der kortikalen Schichten. Schicht II zeigte sich in OTS1 breiter als in FG5 mit geringerer Zellgröße und -dichte und fließendem Übergang zu Schicht III. Schicht IIIc präsentierte sich in OTS1 schmäler als in FG5 und nahm ein Drittel bis ein Viertel der Gesamtschichtdicke der Schicht III ein. Die granulären Zellen in Schicht IV verteilten sich diskontinuierlicher im Vergleich zu FG5 und zeigten fließenden Übergang zu beiden angrenzenden Schichten. Die Schicht V bestand aus kleinen bis mittelgroße Zellen, die weniger dicht angeordnet waren als in Schicht VI und Schicht V von FG5. Auch in OTS1 fand sich in dieser Schicht keine Unterteilung. Die angrenzende Schicht VI zeigte im Vergleich zu Schicht V eine höhere Zelldichte. Die Grenze von Schicht VI zur weißen Substanz war klar auszumachen.

Die zytoarchitektonischen Charakteristika spiegelten sich in den mittleren GLI-Profilen der neuen Areale. Mittlere GLI-Profile und zugehörige mikroskopische Ausschnitte der Areale sind in Abb. 9 gegenübergestellt. Die Zytoarchitektur zeigte eine relative interindividuelle Variabilität, welche in Abb. 10 zur illustriert wird. Eine mittels der MD-Funktion der GLI-Profilvektoren bestimmte Grenze zwischen FG5 und OTS1 auf Basis der Zytoarchitektur der neuen Areale ist in Abb. 11 dargestellt.

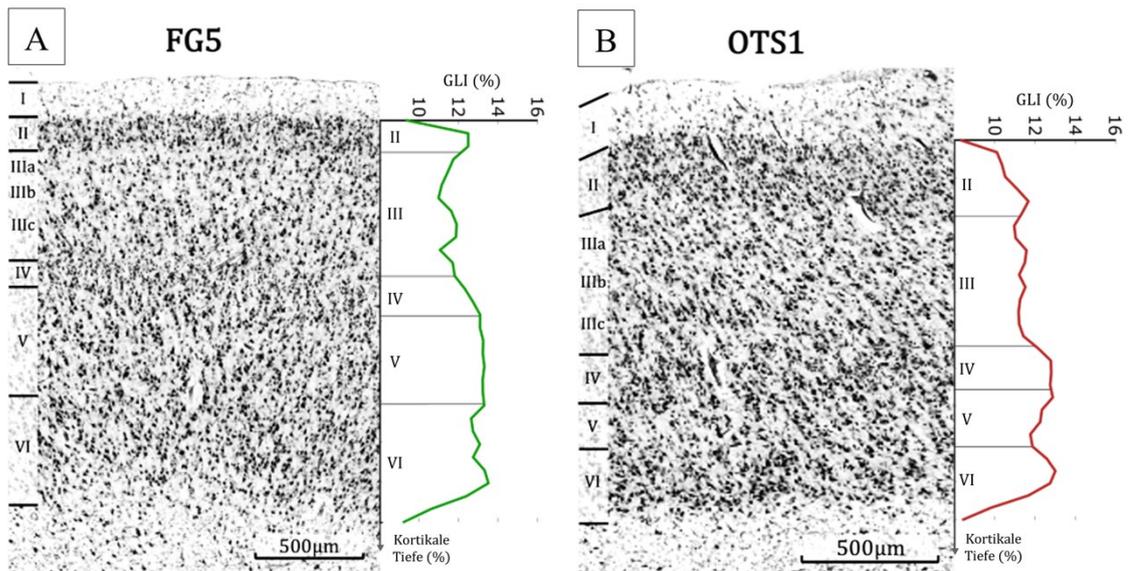
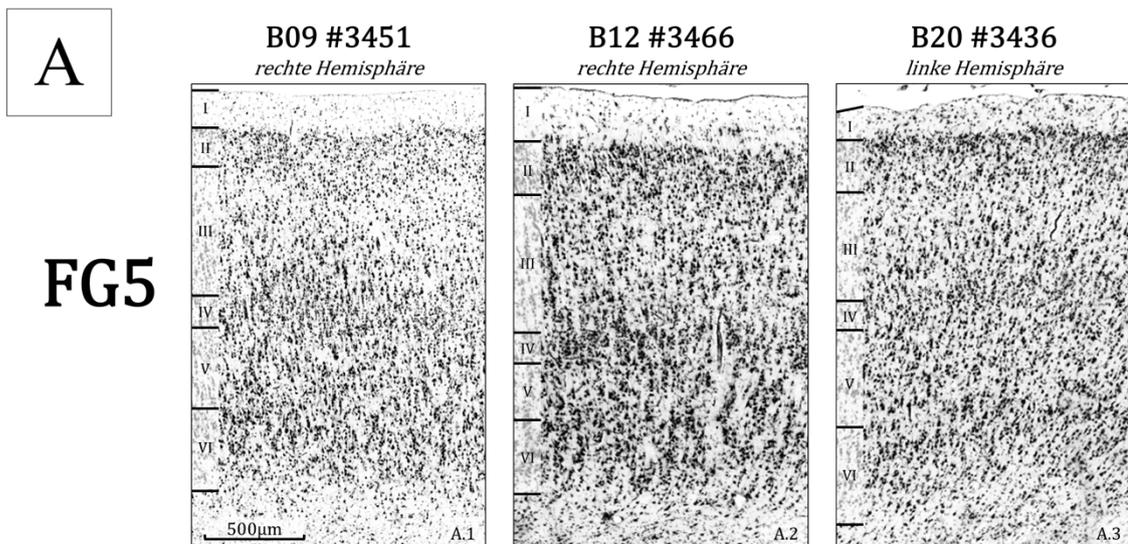


Abb. 9 – Zytoarchitektur von FG5 und OTS1 im Vergleich zu mittleren GLI-Profilen in B08

(A) Kortexausschnitt aus FG5 der linken Hemisphäre in Schnitt #3286 von B08 zur Präsentation der zytoarchitektonischen Charakteristika des Areals; Helligkeit und Kontrast wurden zur besseren Visualisierung der Zellformation angepasst. FG5 zeigte eine kompaktere Schicht II, größeres Schichtvolumenanteil der Schicht IIIc und mittelgroße Zellen in Schicht V, welche keine Unterteilung in sich zuließ. Die angrenzend projizierte mittlere GLI-Profilkurve spiegelte die zytoarchitektonischen Charakteristika entlang der kortikalen Tiefe wie bspw. ein lokales GLI-„Maximum“ über Schicht II oder ein GLI-Plateau über Schicht V.

(B) Kortexausschnitt aus OTS1 der linken Hemisphäre in Schnitt #3061 von B08; Helligkeit und Kontrast wurden angepasst. Zudem wurde eine stärkere Vergrößerung des Bildes gewählt (siehe Maßstab), um die kortikale Dicke an (A) anzugleichen. Dies hatte Auswirkung auf die Zellgrößen. OTS1 zeichnete sich durch eine lockerere und breitere Schicht II aus, eine relativ dünne Schicht IIIc und weniger dicht gelagerte positionierte Zellen in Schicht V aus. Das GLI-Profil zeigte keinen großen „Aus Schlag“ über Schicht zwei und visualisierte die geringeren Zellanteile über Schicht V v.a. im Vergleich zu FG5.



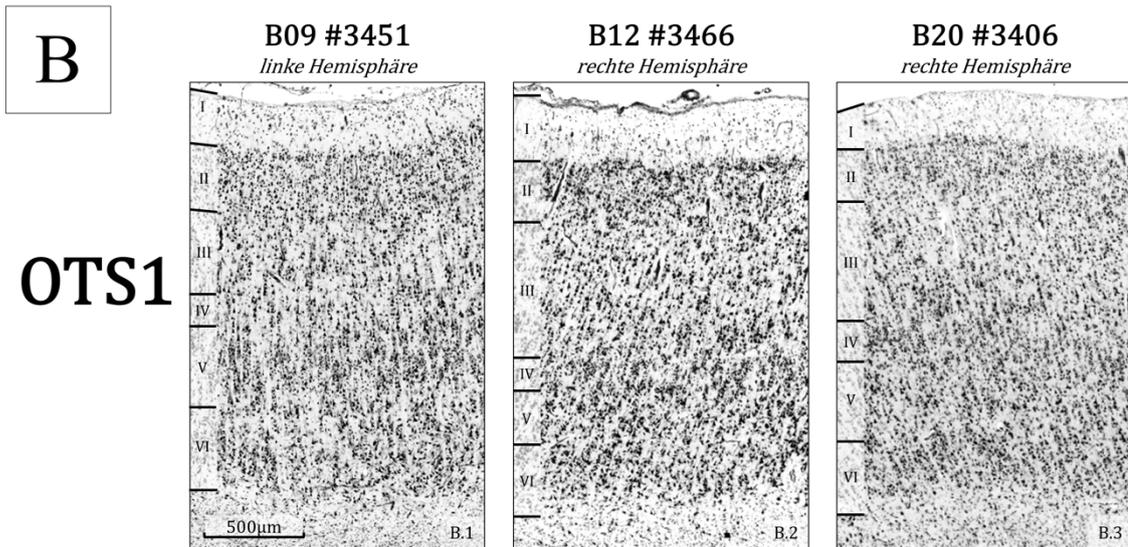
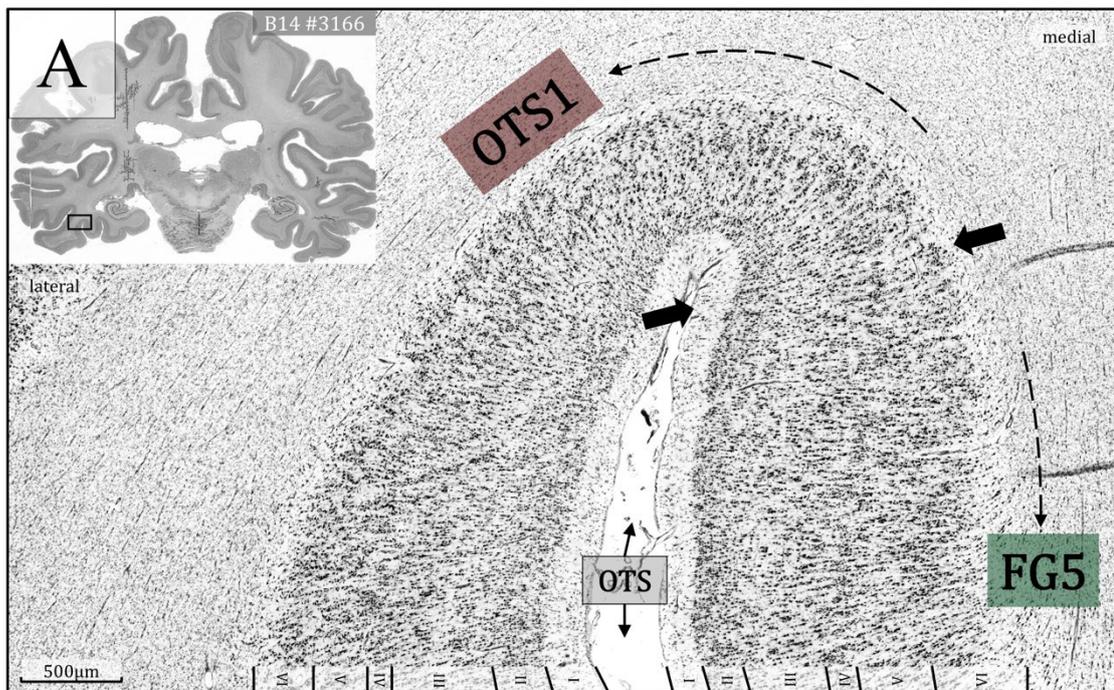


Abb. 10 – Individuelle Unterschiede der Zytoarchitektur von FG5 und OTS1 in drei Gehirnen

(A) Vergleich der Zytoarchitektur von FG5 in je einem Kortexausschnitt von B09, B12 und B20; Helligkeit und Kontrast wurden angepasst. Der Maßstab in A.1 bezieht sich auf alle in (A) dargestellten Kortexausschnitte. Während interindividuelle Unterschiede im direkten Vergleich deutlich wurden, präsentierte FG5 in allen Gehirnen charakteristische Merkmale wie eine kompakte Schicht II, einen größeren Schichtvolumenanteil der Schicht IIIc sowie mittelgroße Zellen in Schicht V. (B) Entsprechende Darstellung für OTS1; Helligkeit und Kontrast wurden angepasst. Der Maßstab in B.1 bezieht sich auf alle in (B) dargestellten Kortexausschnitte. Für OTS1 fanden sich in allen untersuchten Gehirnen inklusive B09, B12 und B20 arealspezifische, zytoarchitektonische Merkmale. Schicht II präsentierte sich breit und weniger dicht besiedelt, Schicht IIIc nahm einen kleineren Anteil der Gesamtschichtdicke ein und Schicht V war im Vergleich zu FG5 weniger dicht besiedelt.



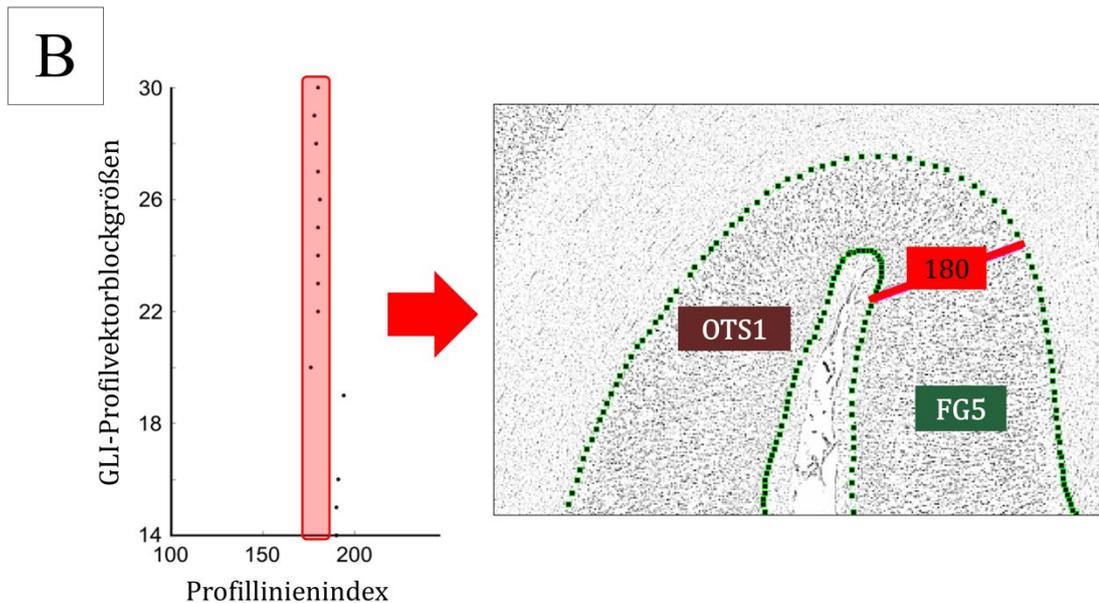


Abb. 11 – Zytoarchitektonische Grenze zwischen FG5 und OTS1

(A) Typische zytoarchitektonische Grenze auf der medialen Wand des OTS zwischen FG5 und OTS1 am Beispiel der ROI der linken Hemisphäre in Schnitt 3166 von B14; Die Gegenüberstellung der beiden Areale auf beiden Wänden des Sulcus erleichterte den zytoarchitektonischen Vergleich der einzelnen Zellschichten. Besonders die Unterschiede in Schichten II, III und V kamen zu Geltung. Helligkeit und Kontrast wurden angepasst.

(B) Der *Dotplot* der lokalen Maxima der MD-Funktionen für die unterschiedlichen GLI-Profilvektorblockgrößen visualisierte die Position der Grenze zwischen FG5 und OTS1 in diesem Schnitt. Die zytoarchitektonische Grenze, die mittels GLI-basierter Grenzfindung ermittelt wurde, lag bei Profillinienindex 180. Lokale Maxima in den MD-Funktionen der verschiedenen Blockgrößen wurden innerhalb eines für die Grenzdefinition festgelegten Toleranzbereiches von ± 5 Profillinien um Profillinie 180 für zehn Blockgrößen gemessen. In vier weiteren MD-Funktionen für Blockgrößen innerhalb einer Spanne von ± 10 Profillinien um Profillinie 180 wurden ebenfalls lokale Maxima gemessen, die jedoch keinen Einfluss auf die Grenzdefinition hatten.

3.2.2 Zytoarchitektonischer Vergleich von FG5 und OTS1 zu angrenzenden Arealen

Die okzipitomedial an die neuen Areale angrenzenden Areale FG3 und FG4 unterschieden sich von FG5 und OTS1 durch das Vorhandensein radiär angeordneter, „bündelartiger Zellstränge“ in den Schichten III und V, auch wenn diese in beiden Arealen „inkonsistent präsent“ sind. (Lorenz et al., 2017) FG5 und OTS1 zeigten diese Zellstränge nicht.

FG5 und OTS1 zeigten zudem eigene zytoarchitektonische Ähnlichkeiten und Unterschiede zu den Nachbararealen. Ein Unterscheidungsmerkmal von FG5 zu FG4 war die fehlende Unterteilung der Schicht V in Va und Vb. Schicht Vb bildete in FG4 eine klare Grenze zur angrenzenden Schicht VI (Lorenz et al., 2017), während die Schichten V und VI in FG5 fließend ineinander übergingen (siehe Tabelle 4, siehe Abb. 12A). Darüber hinaus unterschied sich FG5 von FG3 durch einen höheren Anteil der Schicht IIIc an der Gesamtschichtdicke der Schicht III sowie eine größere Zelldichte in Schicht VI (siehe Tabelle 4) (Lorenz et al., 2017). Ähnlichkeiten

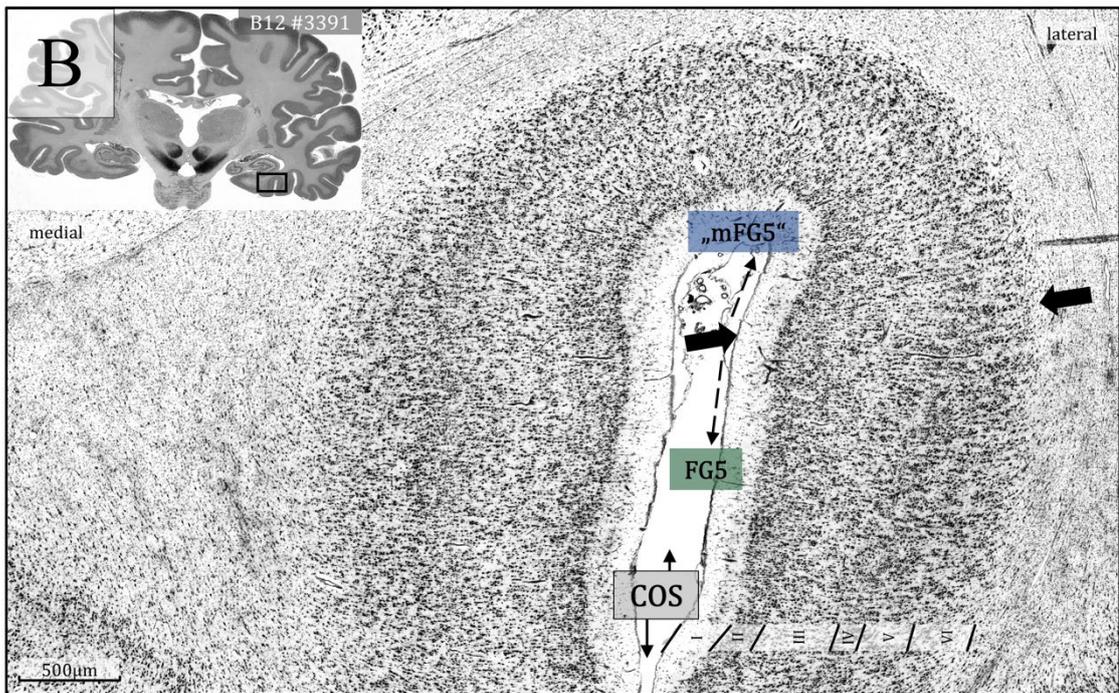
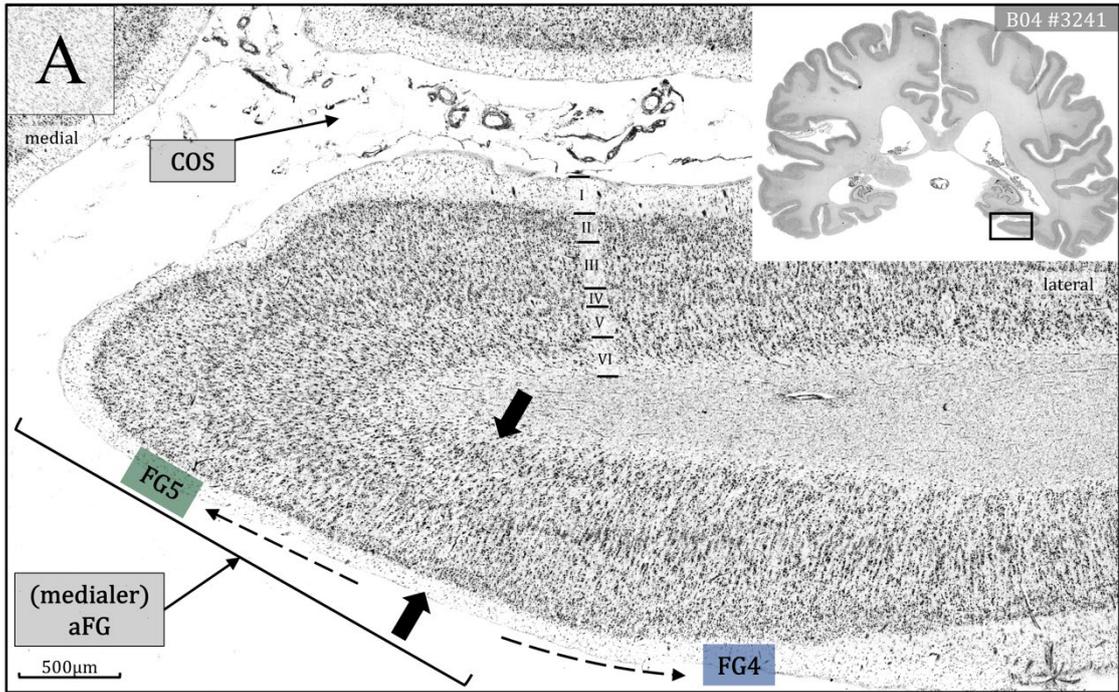
zu FG3 zeigte FG5 mit seiner kompakten und klar abgegrenzten Schicht II sowie homogen ineinander übergehenden Schichten V und VI FG3. Das Schichtverhältnis in Schicht III (IIIc=IIIa+IIIb) hingegen entspricht dem von FG4. FG5 grenzte sich von dem okzipitomedial an FG5 angrenzenden CoS1 durch eine dichte, kompaktere und klar begrenzte Schicht II, einer prominenteren Schicht IIIc mit relativ größeren Zellen sowie eine breiteren Schicht V mit größeren Pyramidenzellen ab (siehe Tabelle 4). Das Areal rostral von CoS1 und medial von FG5 – „mFG5“ – war durch eine im Kontrast zu FG5 schmalere und besonders dichte Schicht II, einer klarer abgrenzbaren, dichten Schicht IV sowie im Vergleich zu FG5 großen Zellen in Schicht V gekennzeichnet (siehe Abb. 12B). Das rostral und rostrolateral an FG5 angrenzende „FG6“ unterschied sich am deutlichsten durch eine klar abgrenzbare granuläre Schicht IV sowie einer besonders hohen Zelldichte in Schicht VI, welche sich klar von Schicht V abgrenzte (siehe Abb. 12C).

OTS1 grenzte sich okzipitomedial von FG4 durch das Fehlen bündelartiger Zellstränge in den Schichten III und V, einer fehlenden Unterteilung der Schicht V in Va und Vb, einem fließenden Übergang zwischen Schicht V und VI sowie einem deutlichen geringeren Schichtvolumenanteil von Schicht IIIc ab (siehe Tabelle 4, siehe Abb. 13A). OTS1 ähnelte FG4 wiederum aufgrund seiner breiteren, weniger dichten und fließend in Schicht III übergehenden Schicht II. Schicht IV präsentierte sich dünn und diskontinuierlich, was mit Schicht IV in FG3 vergleichbar war, an welches OTS1 selbst nicht angrenzt. Seitlich von OTS1 befand sich „IOTS1“ mit dichter besiedelten, jeweils klar abgegrenzten Schichten II, IV und VI (siehe Abb. 13B). In wenigen Hirnhemisphären okzipital an OTS1 angrenzend präsentierte „OTS0“ eine besonders dünne Schicht IIIc mit prominenteren Zellen. Schicht IV dieses Areals war deutlich abgrenzbar und die Schicht IV wies hier eine höhere Zelldichte auf als Schicht V.

Tabelle 4 – Gegenüberstellung der zytoarchitektonischen Merkmale von FG5 und OTS1 und denen von FG3, FG4 und CoS1

Kortextschicht	FG5	OTS1	FG3*	FG4*	CoS1**
II	dichte, kompakte, klare Grenze zu III (vgl. FG3)	breit, kleine Zellen, niedrige Zelldichte, fließender Übergang zu III	dichte, kompakte Schicht, klare Grenze zu III	geringere Zelldichte als in FG3, fließender Übergang zu III	geringe Zelldichte, klare Grenze zu III
III	Verhältnis: IIIa+IIIb=IIIc (vgl. FG4); mittelgroße Zellen in IIIc, ausgeprägter als OTS1	Dünne Schicht IIIc (1/3-1/4 d. Schicht), IIIa+b: kleine Zellen, geringe Dichte IIIc: kleine bis mittelgroße Zellen	IIIa=IIIb=IIIc; IIIa+b kleinen Zellen niedriger Dichte; IIIc mit mittelgroßen Zellen	IIIa+b=IIIc; IIIc \geq 1/2; IIIa+b mit wenigen kleinen Zellen IIIc mit mittelgroßen bis großen Zellen, fließender Übergang zu IV	IIIa+b: hohe dichte kleiner, teilweise mittelgroßer Zellen; IIIc: geringere Dichte kleiner und mittelgroßer Zellen, unscharfe Grenze zu IV
IV	dünne Schicht, mittlere Zelldichte (ähnlich zu FG4), Übergänge zu III und V fließend	diskontinuierlich, dünne Schicht, fließende Übergänge zu III/V	„kleine Cluster“ granularer Zellen, klar abgegrenzt	dünne Schicht granularer Zellen, mittlere Zelldichte, fließender Übergang zu V ⁴	dünne Schicht mit geringer Zelldichte, unscharfe Grenze zu V
V	mittelgroße Zellen (größer als FG3), geringe bis mittlere Zelldichte, keine Aufteilung in a+b erkennbar	Kleine bis mittelgroße Zellen, geringere Dichte als VI	Schichten V + VI homogen mit mittelgroßen Pyramidenzellen	Unterteilung in Va+b, Va: dicht, Vb: streifenähnlich zellarm; Va+b: mittelgroße Zellen, klare Grenze zu VI	dünne Schicht mit geringer Dichte kleiner Zellen
VI	fließender Übergang zu V im Kontrast zu FG4, kleine bis mittelgroße Zellen, dichter als V	fließender Übergang zu V, kleine bis mittelgroße Zellen, höhere Zelldichte als V	Schichten V + VI homogen mit mittelgroßen Pyramidenzellen	Besonders hohe Zelldichte im Vergleich zu Vb	dünne Schicht kleiner und mittelgroßer Zellen mit jedoch höherer Dichte als V; klare Grenze zur weißen Substanz
Besonderheiten		alle Schichtübergänge fließend	„dünne, bündelartige Zellstränge“ in III + V (FG3>FG4)	„dünne, bündelartige Zellstränge“ in III + V (FG3>FG4)	

*(Lorenz et al., 2017) **(Stenger et al., 2022)



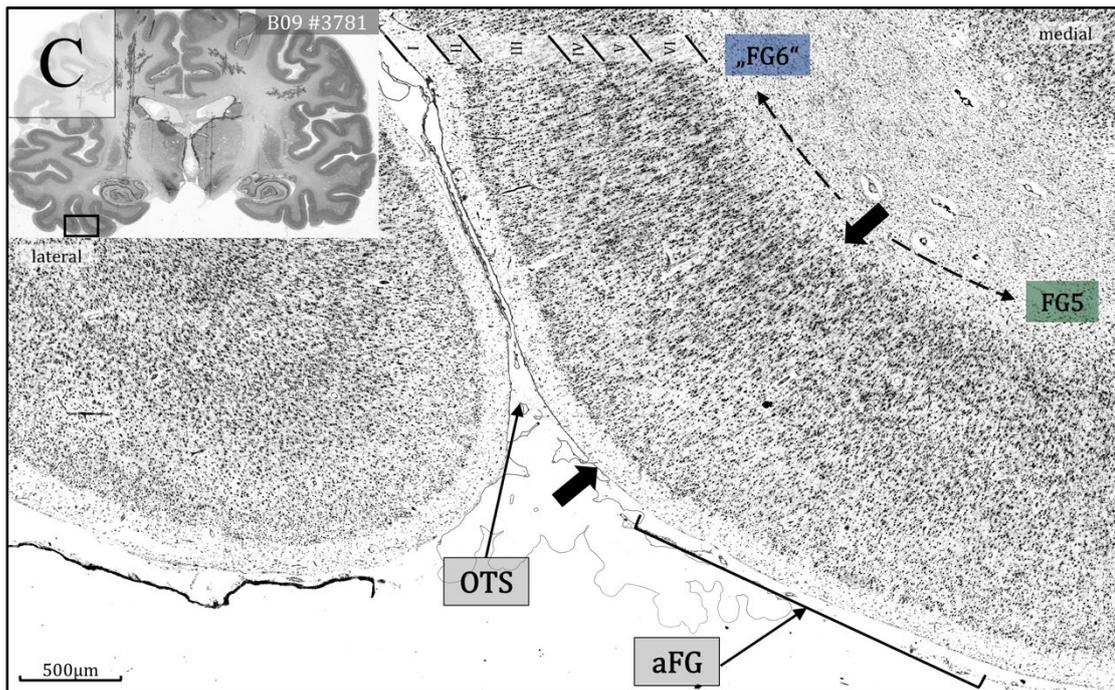


Abb. 12 – Zytoarchitektonische Grenzen von FG5 zu wichtigen Nachbararealen

(A) FG5 grenzte in der rechten Hemisphäre in Schnitt #3241 von B04 medial an FG4. Typischerweise befand sich FG5 in Nähe seiner okzipitalen Grenze am medialen Pol des Gyrus fusiformis nahe des COS. Die Grenze zwischen FG5 und FG4 war an der lokalen Verschiebung der Zytoarchitektur zu erkennen. FG5 zeigte eine kompaktere Schicht II, eine homogene Schicht V und keine Zellanordnung im Sinne bündelartiger Zellstränge in den Schichten III und V der Zellen entlang der laminären Schichten im Kontrast zu FG4.

(B) Die Grenze von FG5 zum medialen Nachbarareal „mFG5“ (hier: rechte Hemisphäre, B12, Schnitt #3391) eröffnete sich im Verlauf des Areals nach rostral. „mFG5“ war durch seine besonders dichte Schicht II, eine klar definierte Schicht IV und große Zellen in Schicht V zu erkennen.

(C) Rostral wurde der FG in allen untersuchten Gehirnen von „FG6“ übernommen. Dabei verdrängte das Areal FG5 zurück an den medialen Pol des Gyrus. Die Darstellung veranschaulichte die Grenze zwischen beiden Arealen in der linken Hemisphäre auf Schnitt #3781 in B09 in der Nähe des OTS. „FG6“ grenzte sich durch eine besonders dichte Schicht VI und eine klar abgegrenzte Schicht IV.

Helligkeit und Kontrast aller in A-C dargestellten Bildausschnitte wurden angepasst.

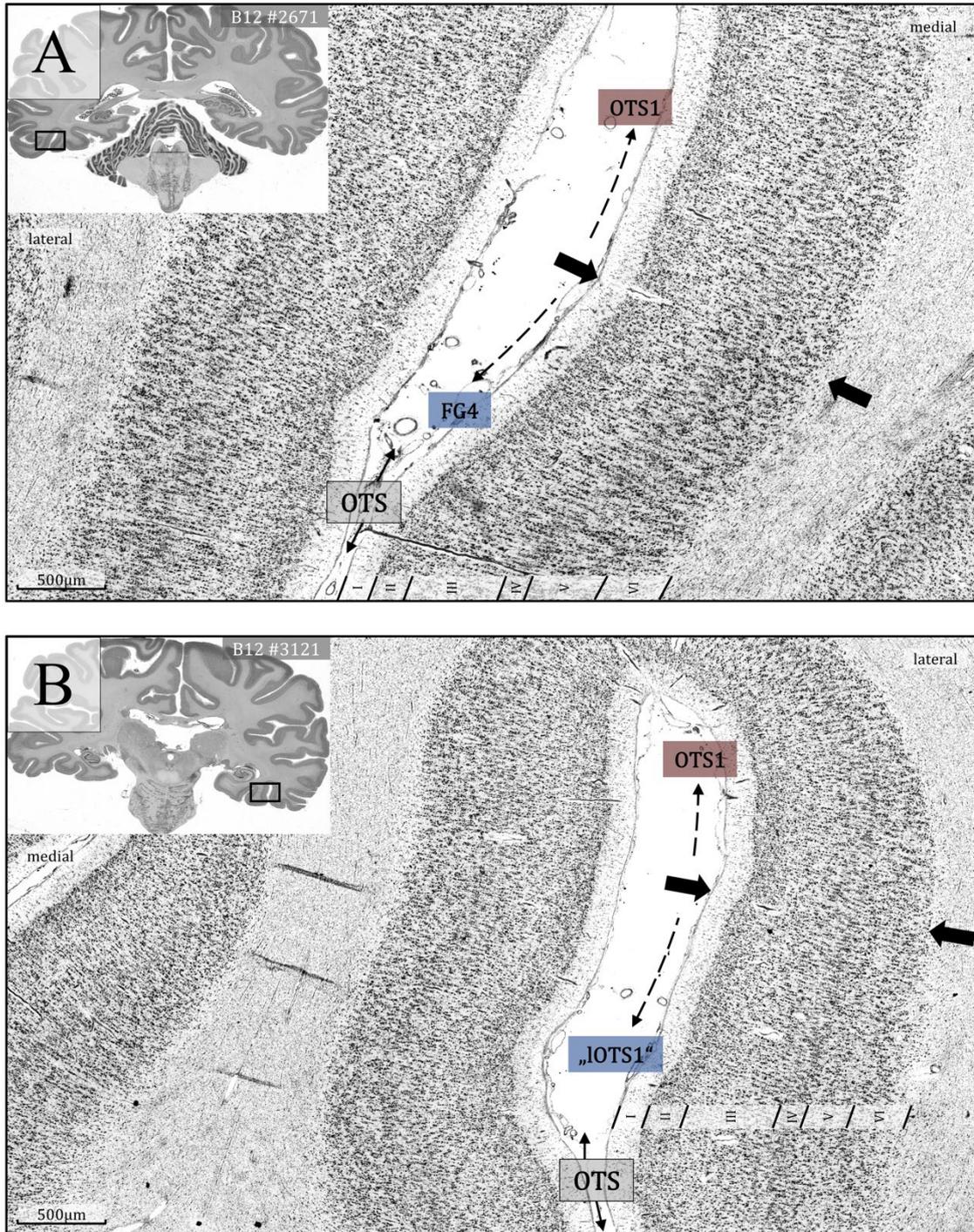


Abb. 13 – Zytoarchitektonische Grenzen von OTS1 zu wichtigen Nachbararealen

(A) Weil OTS1 im Durchschnitt weiter okzipital zu verorten war als FG5, war in allen untersuchten Hemisphären eine okzipitomediale Grenze zu FG4 zu finden. Die dargestellte Grenze zwischen den beiden Arealen (linke Hemisphäre, B12, Schnitt #2671) befand sich auf dem medialen Arm des OTS. Während OTS1 eine breite, dünn besiedelte Schicht II, eine schmale Schicht IIIc und fließende Schichtübergänge präsentierte, zeichnete sich FG4 durch eine prominente Schicht IIIc, im Verhältnis zu OTS1 größere Zellen in Schicht V und die typische „Säulenformation“ der Pyramidenzellen in den Schicht III und V aus.

(B) Das laterale Nachbarareale von OTS1 – „LOTS1“ – schloss sich auf dem lateralen Arm des OTS an das neue Areal an und war durch klar abgrenzbare Schichten II und IV und eine größere Zelldichte in Schicht VI zu erkennen.

Helligkeit und Kontrast der in (A) und (B) dargestellten Bildausschnitte wurden angepasst.

3.3 Hierarchische Clusteranalyse

Die Hierarchische Clusteranalyse gab Aufschluss über die morphologische, zytoarchitektonische Beziehung zwischen FG5, OTS1 und benachbarten Hirnarealen (FG1-4, Ph1-3, CoS1). Das Dendrogramm ist in Abb. 14 einsehbar. Die MDS-Grafik findet sich in Abb. 15.

Alle untersuchten zytoarchitektonischen Areale clusterten zunächst mit ihren jeweiligen kontralateralen Gegenstücken. Die kürzeste Euklidische Distanz wurde dabei zwischen FG2 (rechts) und FG2 (links) festgestellt.

Das OTS1-Cluster schloss zunächst zu einem eigenen Subcluster der topografisch medial angrenzenden FG3- und FG4-Paare auf. Das Subcluster von FG5 beider Hemisphären zeigte die kürzeste Euklidische Distanz zu diesem Arealcluster.

Wie bereits in Stenger et al. (2022) beschrieben formten auch in dieser Analyse die Areale des Gyrus parahippocampalis und des COS ein eigenes Cluster. Dieses schloss zum Arealcluster der Areale des mittleren und anterioren FG auf. Die größte zytoarchitektonische Unähnlichkeit wurde beim Vergleich von FG1 und FG2 mit allen anderen Einheiten festgestellt. Diese Areale zeigten zudem den größten topografischen Abstand zu FG5 und OTS1, da sie am okzipitalen Ende des FG entdeckt wurden.

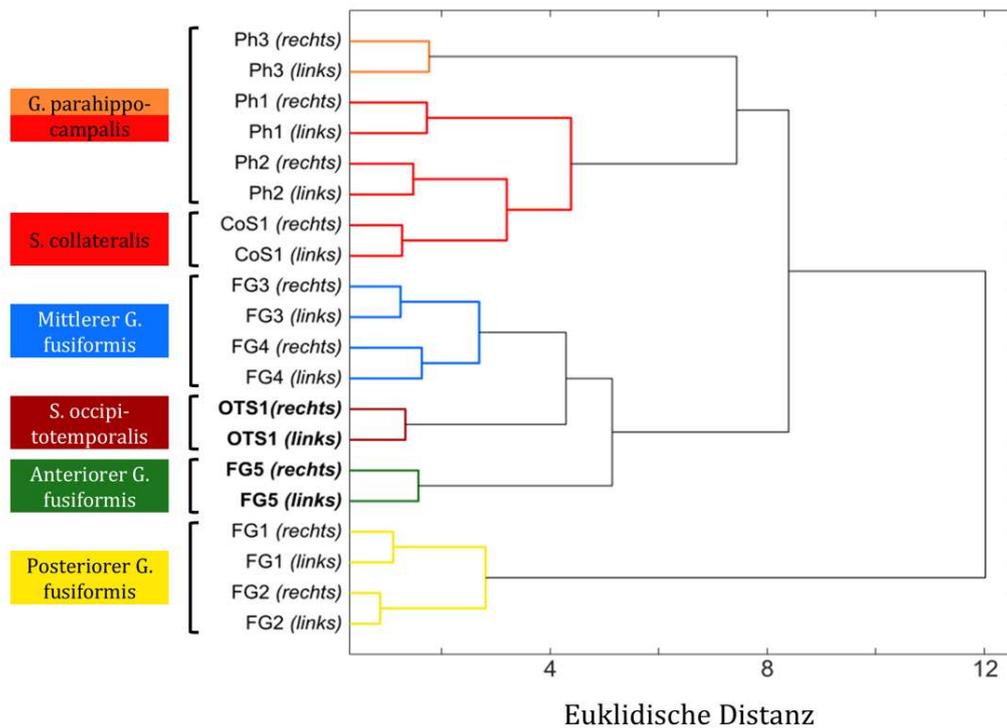


Abb. 14 – Hierarchische Clusteranalyse von FG5, OTS1 und topografisch nah gelegenen Arealen des VOTC: Dendrogramm

Das Dendrogramm veranschaulicht die Euklidische Distanz (Abszisse) zwischen zwei Merkmalsvektoren einzelner mittlerer GLI-Profile der verglichenen Areale bzw zwischen Clustern. Jedem einzelnen Areal war das kontralaterale Gegenstück das zytoarchitektonisch Nächste. OTS1 und FG5 fügten sich dem Subcluster

von FG3 und FG4 (mittlerer FG, blau) an, welchen sie topografisch nah gelegen sind. Weiterhin war das Subcluster der parahippocampalen Areale (rot/orange) zu erkennen, welches sich dem Arealcluster des mittleren und anterioren FG anschloss. Die größte Euklidische und auch topografische Distanz bestand zu FG1 und FG2. Dies spiegelte sich in der Darstellung als eigenes Subcluster (gelb).

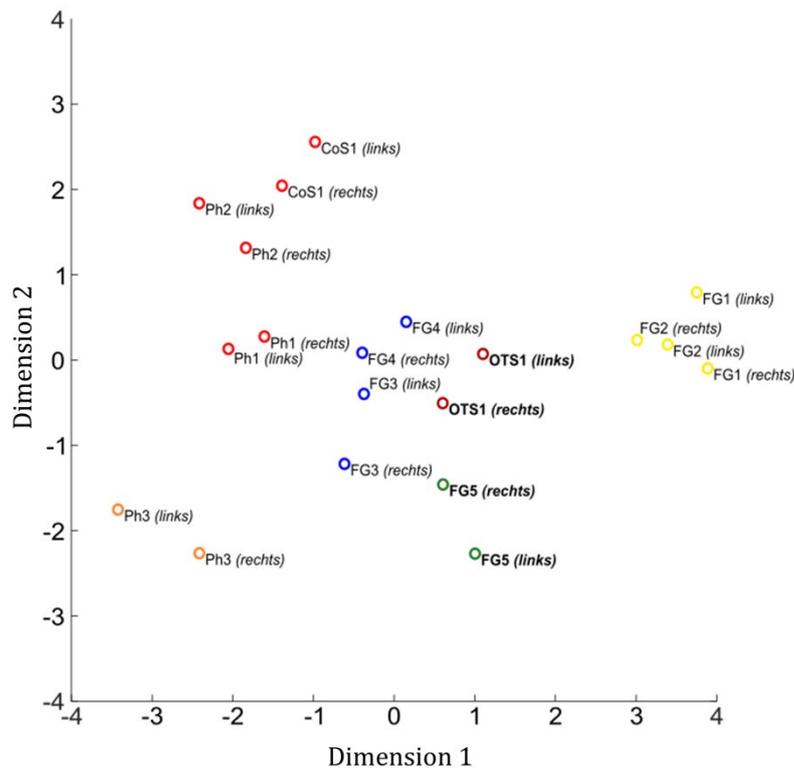


Abb. 15 – MDS-Grafik auf Basis des Datensatzes der hierarchischen Clusteranalyse

Mittels MDS gelang die Reduktion der 10-Dimensionalität der visualisierten Vektoren auf ein 2D Koordinatensystem. Während die Euklidische Distanz in dieser Abbildung nicht mehr proportional abgeleitet werden konnte, gelang die Darstellung einer räumlichen Anordnung der Cluster. Deutlich abgrenzbar zeigte sich in erster Linie das Subcluster der Areale des posterioren FG (FG1 und FG2) sowie von Ph3. Angedeutet fand sich der frühere Aufschluss von OTS1 zum Subcluster des mittleren FG (FG3 und FG4) im Vergleich zu FG5.

3.4 Volumetrische Analyse

Die Volumetrische Analyse ergab hemisphärenspezifische, schrumpfungskorrigierte Arealvolumina zwischen 589,567 mm³ (= OTS1, rechte Hemisphäre, B09) und 2589,85 mm³ (= FG5, rechte Hemisphäre, B06). Die Einzelvolumina wurden in Tabelle 5 gelistet und den Gesamthirnvolumina gegenübergestellt. OTS1 präsentierte sich durchschnittlich in beiden Hemisphären kleiner (links: 1027,454 ± 470,268 mm³, rechts 1149,904 ± 417,327 mm³) als FG5 (links: 1459,937 ± 397,783 mm³, rechts: 1348,060 ± 520,161 mm³). Die Schrumpfungsfaktoren betragen zwischen 1,513 (B09) und 2,500 (B06) (siehe Tabelle 5). Die Ergebnisse der Permutationstest zur Testung auf signifikante Effekte der Merkmale Hemisphäre, Geschlecht und Hemisphäre + Geschlecht sowie die wahren Merkmalspaare wurden in Tabelle 6 zusammengestellt. Das Merkmalspaar OTS1_{weiblich} und OTS1_{männlich} präsentierte den größten

Kontrast gegenüber der zufälligen Merkmalsverteilung ($OTS1_{\text{weiblich}} < OTS1_{\text{männlich}}$; $p=0,02831$). Die Bonferroni Korrektur ergab ein Signifikanzniveau von $p_{\text{Bonferroni}} = 0,01667$. Nach Bonferroni korrigiert zeigte keines der getesteten Merkmale einen signifikanten Effekt auf die Volumetrie von FG5, OTS1 und das gemeinsame Volumen beider Areale.

Tabelle 5 – Frischhirnvolumina* von FG5 und OTS1 nach Hirnhemisphäre und Geschlecht gegenüber den Frischhirnvolumina* der Einzelgehirne inklusive hirnindividuellem Schrumpfungsfaktor

Gehirn	V _{Gesamthirn} (mm ³)	Schrumpfungsfaktor <i>F</i>	V _{FG5 links} (mm ³)	V _{FG5 rechts} (mm ³)	V _{OTS1 links} (mm ³)	V _{OTS1 rechts} (mm ³)
B01 ♀	1308139,5	1,720	1528,2	1036,2	1324,1	799,4
B08 ♀	1178294,6	1,904	1162,8	851,2	712,2	836,9
B09 ♀	1075581,4	1,513	1554,5	1239,3	647,5	589,6
B12 ♀	1160852,7	2,149	947,9	972,8	744,6	1011,3
B14 ♀	1078488,4	2,028	1269,3	1203,3	825,7	864,1
B04 ♂	1307170,5	1,888	1387,2	916,8	781,5	1736,0
B06 ♂	1702519,0	2,500	1772,0	2589,9	1806,1	1524,9
B07 ♂	1392441,9	2,258	2385,6	1360,6	1888,2	1301,3
B20 ♂	1348837,2	1,931	1367,7	1639,3	780,9	1042,8
B21 ♂	1364825,6	1,846	1224,1	1671,2	763,9	1792,8
Durchschnitt ♀+♂			1459,9	1348,1	1027,5	1149,9
Standardabweichung ♀+♂			397,8	520,2	470,3	417,3

* auf eine Nachkommastelle gerundet

Tabelle 6 – Übersicht der wahren Merkmalspaare geordnet nach untersuchtem Merkmal und Ergebnisse der Permutationstests

(a) Merkmal <i>Hemisphäre</i>	Addierte Volumenanteile (links)	Addierte Volumenanteile (rechts)	Merkmals- differenz	p-Wert (unkorrigiert)
FG5	1,1320	1,0260	0,1060	0,39090
OTS1	0,7779	0,8787	-0,1008	0,45826
FG5 + OTS1	1,9099	1,9047	0,0052	0,98485
(b) Merkmal <i>Geschlecht</i>	Addierte Volumen- anteile_{links+rechts} (weiblich)	Addierte Volumen- anteile_{links+rechts} (männlich)	Merkmals- differenz	p-Wert (unkorrigiert)
FG5	2,0428	2,2732	-0,2303	0,34150
OTS1	1,4335	1,8796	-0,4461	0,02831
FG5 + OTS1	3,4764	4,1528	-0,6764	0,07727
(c) Merkmal <i>Hemisphäre + Geschlecht</i>	Differenz der addierten Volumenanteile_{links- rechts} (weiblich)	Differenz der addierten Volumenanteile_{links- rechts} (männlich)	Merkmals- differenz	p-Wert (unkorrigiert)
FG5	0,1947	0,0173	0,1773	0,45770
OTS1	0,0168	-0,2183	0,2351	0,39747
FG5 + OTS1	0,2114	-0,2010	0,4124	0,30918

3.5 Wahrscheinlichkeitskarten

Durch die Superposition der areal- und hemisphärenspezifischen Einzelkarten wurden PMAPs für die Referenzräume MNI Colin27 (siehe Abb. 16) sowie ICBM152casym erstellt (siehe Abb. 17). Eine Übersicht über die Schwerpunktkoordinaten beider Areale in den Referenzräumen ist in Tabelle 7 zu finden. Die Farbkodierung der PMAPs war für Areal, Hemisphäre und Referenzraum identisch und kodierte für die voxelweise Auftretenswahrscheinlichkeit und topografische interindividuelle Variabilität von FG5 bzw. OTS1 in der untersuchten Stichprobe. Eine rote bis gelbe Farbgebung stand für eine hohe Überlappung der Einzelkarten, während eine grüne bis violette Farbgebung Bereiche geringer Überlappung der Einzelkarten anzeigte.

Insgesamt war die Überlappung sowohl für die Einzelkarten OTS1 als auch für FG5 in beiden Hemisphären hoch. Die PMAPs visualisierten, dass der „Kern“ von FG5 stark an oberflächennahe Bereiche des aFG und Teiles des OTS gebunden war, während OTS1 okzipitollateral zu FG5 vorwiegend Anteile des OTS belegte. Gleichzeitig verdeutlichte die Gesamtausdehnung der Karten beider Areale inklusive Bereiche niedriger Auftretenswahrscheinlichkeit eine relevant hohe interindividuelle Variabilität der kortikalen Lokalisation. Durch die enge Nachbarschaft der

Areale wurde eine bemerkenswerte Überlappung vor allem peripherer Anteile der hemisphärenspezifischen PMAPs beobachtet.

Die erstellten MPM von FG5 und OTS1, bei denen einzelne Voxel dem Areal mit der höchsten Auftretenswahrscheinlichkeit zugeordnet wurden (siehe Abb. 18), fügten sich in eine Hirnkarte des ventralen Temporallappens mit klaren Grenzen zu den Nachbararealen FG3, FG4, CoS1 und der *Temporal-to-Parietal GapMap* des *Julich Brain Atlas* ein (Amunts et al., 2020). Die Erstellung von MPM eröffnete die Möglichkeit zum Vergleich der neuen Areale mit umliegenden zytoarchitektonischen Arealen sowie mit alternativen Hirnkarten. Die Areale wurden einer Farbe zugeordnet, die im *Julich Brain Atlas* (Amunts et al., 2020) einzigartig ist, um Verwechslungen mit anderen Arealen zu vermeiden. Die MPM bestätigte den Befund der PMAPs und visualisierte die topografischen „Kerne“ von FG5 auf dem aFG rostral des MFS (siehe Abb 18A) und OTS1 im OTS (siehe Abb. 18B). Eine geglättete Version der Karte im MNI Colin27 Gehirn, für welche Gyri und Sulci einander angeglichen wurden, deckte das volle Ausmaß der sulcalen kortikalen Ausdehnung der MPM von OTS1 auf und erleichterte zudem die Darstellung der Grenze von FG5 und CoS1 innerhalb des COS. Die in diesem Projekt erstellten PMAPs und MPM sind online im *Julich Brain Atlas* (<https://julich-brain-atlas.de/>) sowie im Rahmen der EBRAINS-Forschungsplattform (<https://ebrains.eu/service/human-brain-atlas>) verfügbar (Dietermann et al., 2025a, Dietermann et al., 2025b).

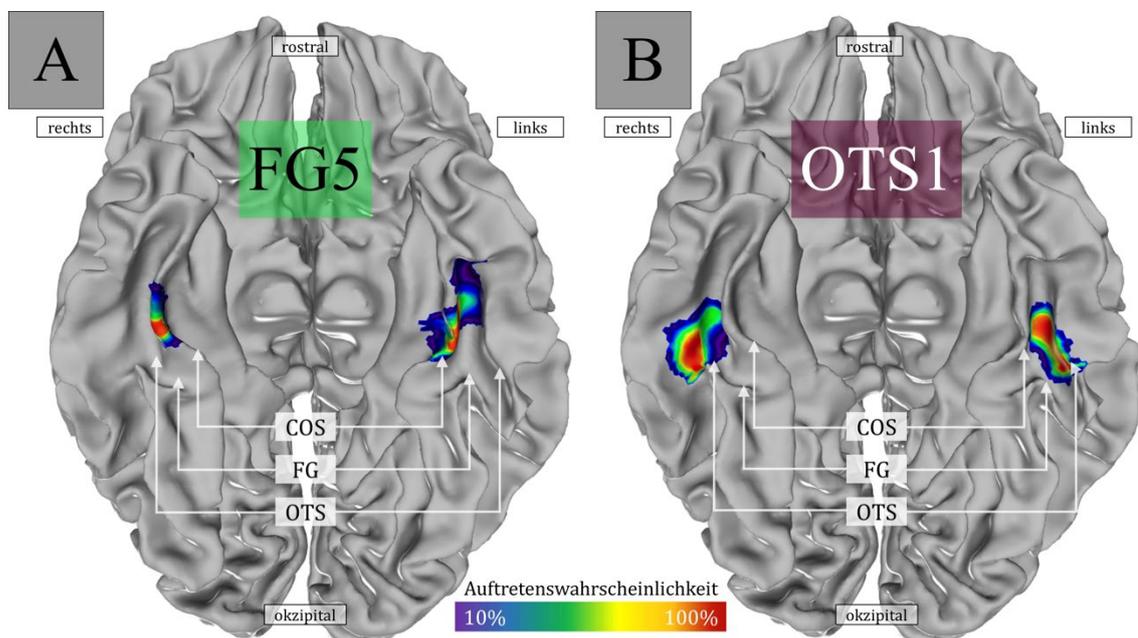


Abb. 16 – PMAPs von FG5 und OTS1 im MNI Colin 27 Referenzgehirn

(A) Ventrale Ansicht des MNI Colin27 Gehirns mit auf die Kortexoberfläche projizierten PMAPs von FG5 beidseits; Die „smooth-white-matter“ Darstellung erleichterte die Ansicht der in den Sulci (COS, OTS) liegenden Anteile des Areals. Die Farbkodierung repräsentierte die Auftretenswahrscheinlichkeit des Areals (10-100%). Eine rote Farbe signalisierte einen hohen Überlappungsanteil und entsprach gewissermaßen dem „Arealern“, welcher sich für FG5 am FG orientierte.

(B) Ventrale Ansicht des MNI Colin27 Gehirns inklusive Projektion der PMAPs von OTS1 beidseits; Die Farbkodierung der Wahrscheinlichkeit war identisch zu (A). OTS1 lag okzipitollateral zu FG5 was sich in der Gegenüberstellung der PMAPs zeigte. Anatomische Leitstruktur des Areals war der OTS.

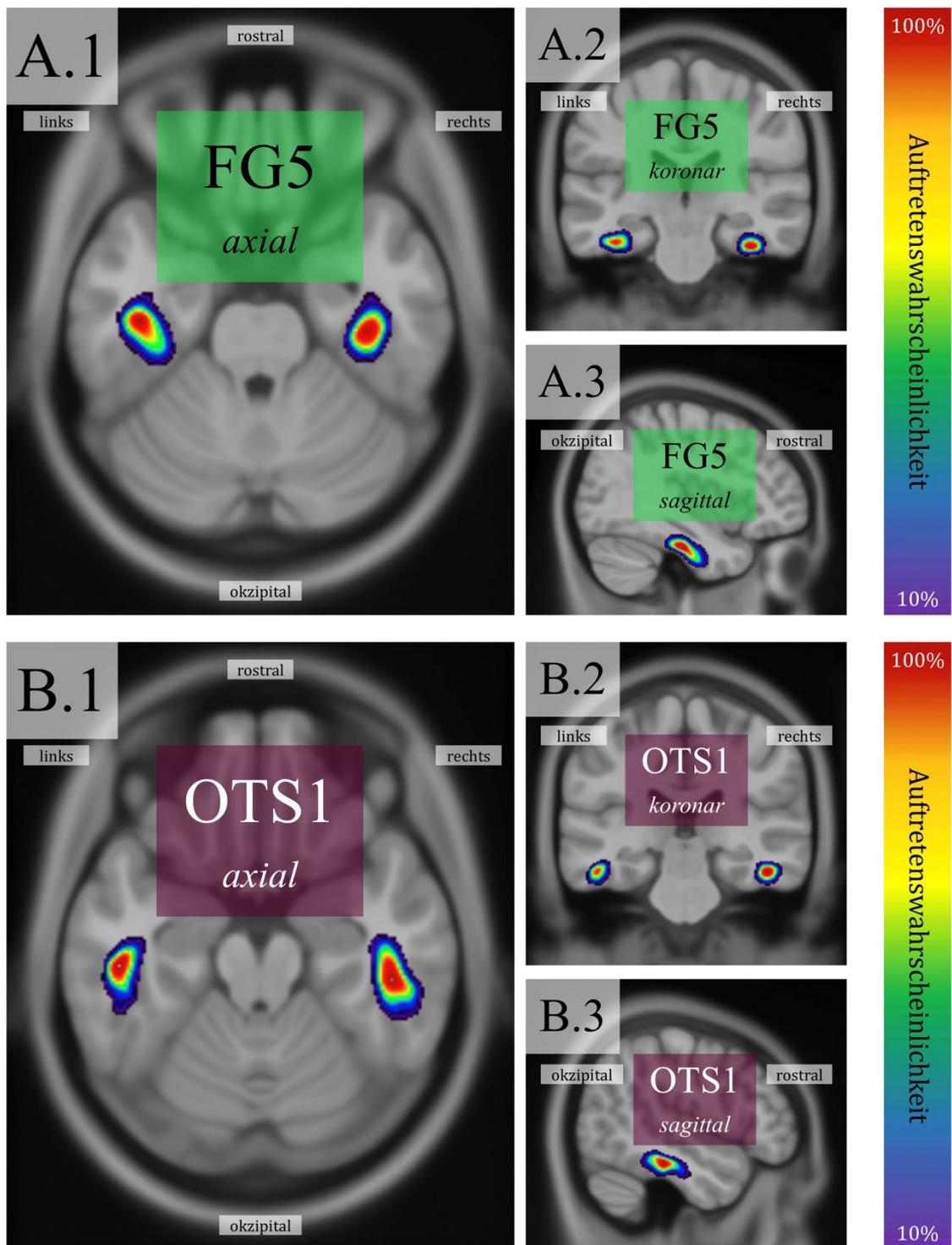


Abb. 17 – PMAPs von FG5 und OTS1 im ICBM152casym Referenzgehirn in drei anatomischen Standardebenen

(A) PMAPs von FG5 beidseits als Projektion auf die axiale (A.1), koronare (A.2) und sagittale (A.3) Ebenen des ICBM152casym Referenzraumes; Während das Referenzgehirn MNI Colin27 auf einem einzelnen Gehirn basiert, repräsentiert ICBM152casym einen gemittelten MR-Datensatz. Es zeigt weichere Konturen und einen durchschnittlicheren Referenzraum zu Ungunsten der räumlichen Auflösung. Die drei Ebenen, in denen die PMAPs dargestellt wurden, lieferten einen Eindruck der gesamt-räumlichen 3D-Ausdehnung von FG5. Die Farbkodierung entsprach Abb. 16.

(B) PMAPs von OTS1 beidseits in Projektion auf die axiale (B.1), koronare (B.2) und sagittale (B.3) Ebenen des ICBM152casym Referenzraumes; Die räumliche Ausdehnung von OTS1 und die Überlappung der Einzelkarten entsprachen in ihrer Größenordnung denen von FG5.

Tabelle 7 – Schwerpunktkoordinaten von FG5 und OTS in ausgewählten Referenzgehirnen

Areal	MNI Colin27			ICBM152casym		
	x	y	z	x	y	z
FG5 (linke Hemisphäre)	-36	-21	-26	-40	-20	-27
FG5 (rechte Hemisphäre)	39	-19	-30	39	-19	-30
OTS1 (linke Hemisphäre)	-47	-27	-20	-49	-26	-21
OTS1 (rechte Hemisphäre)	48	-28	-21	48	-28	-21

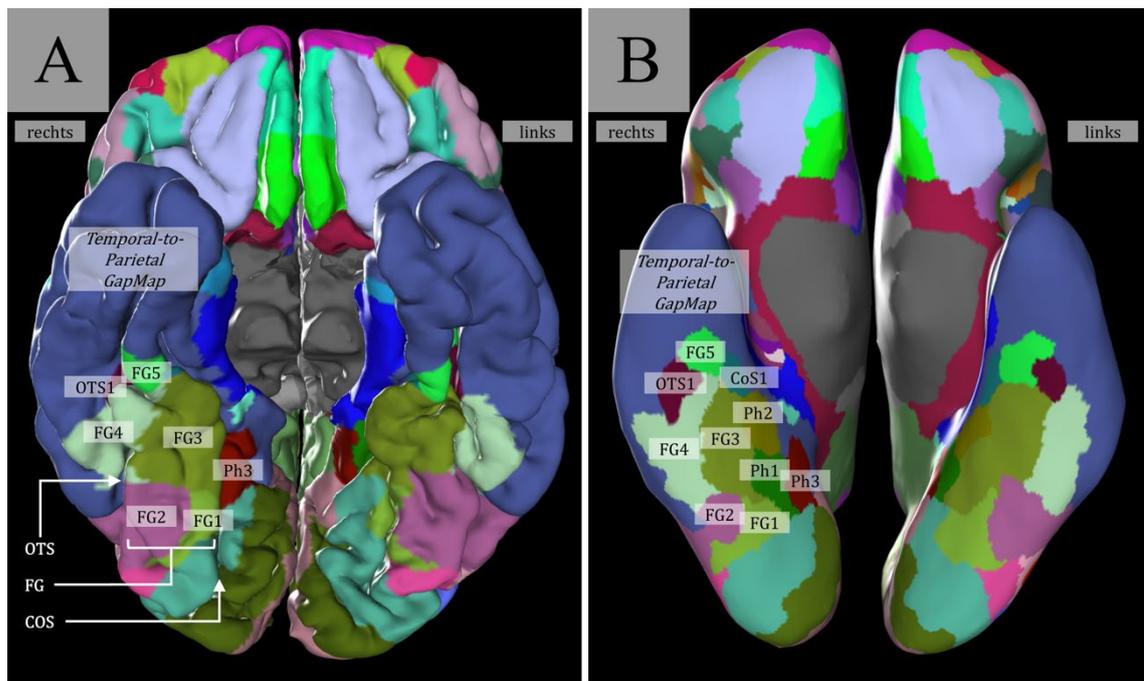


Abb. 18 – MPM von FG5 und OTS1 auf den MNI Colin27 Referenzraum projiziert

(A) Ventrale Ansicht des MNI Colin27 Referenzraums (piale Darstellung) inklusive Projektion der MPM der neuen Areale; Zur besseren Visualisierung wurde nur die rechte Hemisphäre beschriftet. Die Farbgebungen der Einzelkarten waren in beiden Hemisphären identisch (FG5 = hellgrün, OTS1 = dunkelviolet). Die Darstellung veranschaulichte die Lokalisation von FG5 auf dem aFG rostral des MFS und den angrenzenden FG3 und FG4. OTS1 verschwand beidseits nahezu vollständig im OTS. Die Nachbarschaft zur „Temporal-to-Parietal“ GapMap wurde ersichtlich, zu der die Kortextbereiche von FG5 und OTS1 vor ihrer Beschreibung zählten.

(B) Die geglättete Ansicht (*inflated map*) des MNI Colin27 Referenzraums erleichterte das topografische Verständnis der neuen Areale im Bezug zu den benachbarten Arealen. Die MPM von OTS1 wurde in seine vollständigen Ausdehnung sichtbar. Zudem wurde die Nachbarschaft von FG5 und CoS1 in der Tiefe COS aufgedeckt.

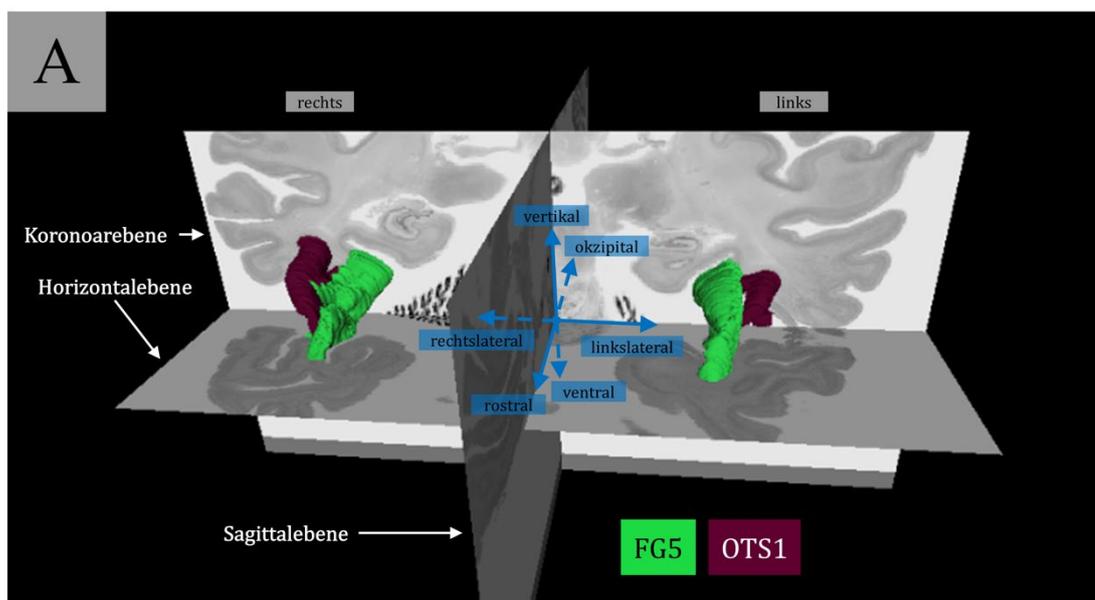
3.6 Hochauflösende 3D-Modelle im *BigBrain 1*

Die hochauflösenden 3D-Modelle von FG5 und OTS1 wurden in Projektion auf den *BigBrain 1*-Referenzraum dargestellt, wobei die Ausrichtung auf drei anatomische Standardebenen (koronar,

horizontal, sagittal) erfolgte (siehe Abb. 19). Die Schnittebenen spiegelten die vollständige Serie histologischer Einzelschnitte von *BigBrain* 1 (=B20) (koronar) bzw. deren histologische Rekonstruktion in horizontaler und sagittaler Ebene. Dies ermöglichte die detaillierte Beurteilung der Arealverläufe von FG5 und OTS1, deren 3D-Kontur und anatomischen Beziehung untereinander im direkten Vergleich zur mikroanatomischen Grundlage.

Die 3D-Modelle von FG5 spiegelten den Verlauf des Areals in beiden Hemisphären von seiner okzipitomedial gelegenen Grenze auf dem aFG, den sich in rostraler Richtung nach lateral ausdehnenden Arealkörper und die nach medial in Richtung COS abschließende rostrale Grenze wider. Besonders das rechtshemisphärische FG5-Modell zeigte im rostralen Abschnitt eine Auswölbung nach medial, was der in 3.1.2 beschriebenen und in der rechten Hemisphäre von B20 ausgeprägten rostralen „Kortexfalte“ des Areals entsprach.

OTS1 näherte sich in beiden Hemisphären aus der okzipitalen Tiefe des OTS nach rostral FG5 an und ragte bis auf laterale Anteile des aFG, wo FG5 begrenzte. In Richtung rostraler Grenze zog es sich in beiden Hemisphären wieder nach lateral zurück. In der rechten Hemisphäre ragte OTS1 weiter nach lateral als in der linken Hemisphäre. Dies zeigte sich konsistent im Vergleich zu den Daten aus der volumetrischen Analyse (siehe Tabelle 5). Im Vergleich der hemisphärenspezifischen Modellpaare zeigte sich beidseits, dass OTS1 und FG5 nach okzipital und rostral auseinanderscherten und Platz für die angrenzenden Areale schafften. Die okzipitale Schere war in diesem Gehirn deutlicher und spiegelte die Anatomie des nach okzipital größer werdenden und für FG3 und FG4 Platz schaffenden FG.



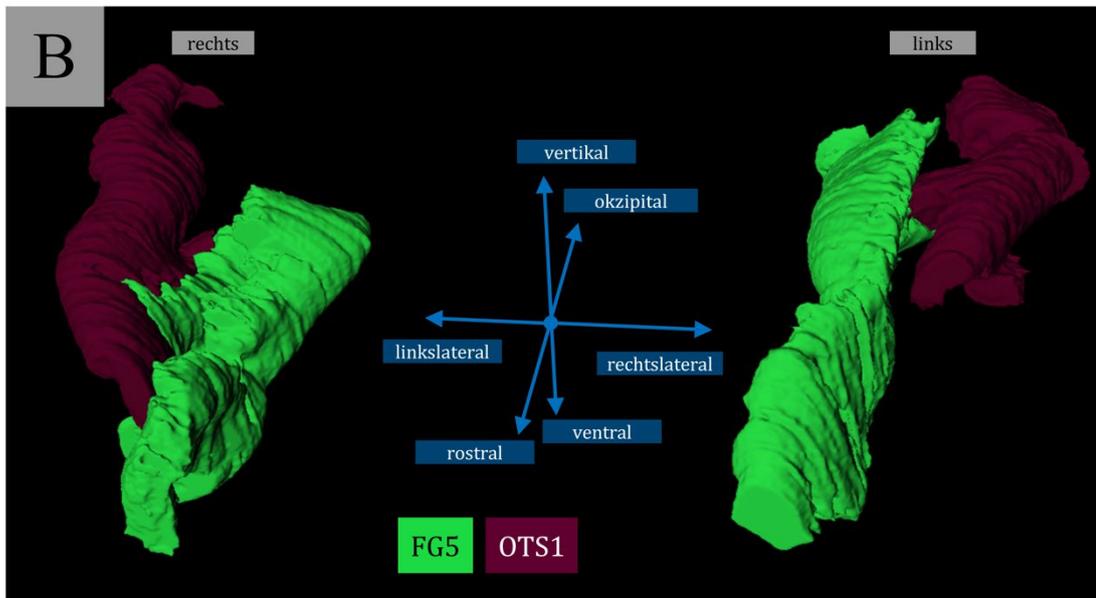


Abb. 19 – Hochauflösende 3D-Modelle von FG5 und OTS1 im *BigBrain 1*

(A) Die Projektion der hochauflösenden 3D-Arealmodelle auf die Schnittebenen von *BigBrain 1* zeigte die Arealtopografie im histologischen Kontext. Die Modelle gaben Aufschluss über die detaillierten Arealverläufe im Kontext der komplexen Kortexgyrierung des Gyrus fusiformis in B20. In Anlehnung an die Farbgebung in den MPM (siehe Abb. 14) wurden FG5 in grün und OTS1 in dunkelviolett dargestellt. (B) Die freie Nahaufnahme der Arealmodelle stellte Details der morphologischen Beziehung von FG5 und OTS1 zur Schau. FG5 entwickelte sich in seinem Verlauf von okzipital nach rostral von medialen Gyrusanteilen des FG über die gesamte Gyroskoppe zurück in den COS. OTS1 erschien in diesem Gehirn rechtshemisphärisch etwas größer. Nebst Kontaktaufnahme mit FG5 im Bereich des „Arealkörpers“ auf halber Strecke zwischen okzipitaler und rostraler Arealgrenze formte OTS1 vor allem linkshemisphärisch eine merkliche Schere zu FG5 in Richtung rostraler und okzipitaler Grenze.

3.7 Gegenüberstellung der MPM von FG5 und OTS und Koordinaten aus funktionell orientierten Studien im Bereich des FG

Die Abb. 20 zeigte die Projektion 3D-rekonstruierter MPM von FG5 und OTS1 nebst Koordinaten aus funktionell orientierten Studien im Referenzgehirn ICBM152casym. Die Schwerpunktkoordinaten aus fMRT-Studien wurden als Sphären dargestellt und farblich in Kategorien übergeordneter funktioneller Netzwerke eingeteilt: Rot und Orange kodierten für Funktionen im Bereich „Gesichtserkennung“, Blautöne kodierten für eine Funktion im Bereich „Körpererkennung“. Räumliche Orientierung (Gelb) und Sprach- bzw. Worterkennung (Pink) erhielten eigene Farben. Zwei der 20 3D-Koordinaten repräsentierten die in der x-Dimension gemittelten, intrazerebralen elektrischen Simulationsorte im Bereich des rechten aFG aus zwei unterschiedlichen Studien. Grau stand für die Stimulationsorte aus Jonas et al. (2015), Schwarz stand für die Elektroden aus Volfart et al. (2022). Beide Studien beschrieben eine transiente

Gesichtserkennungsstörung (Prosopagnosie) durch DES einzelner Elektroden im Bereich des aFG.

Die Gegenüberstellung gab Aufschluss über das topografische Verhältnis der Koordinaten aus wichtigen funktionell orientierten Studien und der Lokalisation von FG5 und OTS1. Die meisten Schwerpunktkoordinaten aus fMRT-Studien zeigten eine räumliche Distanz zu den neuen zytoarchitektonischen Arealen. Lediglich die Koordinaten für FBA2, FFA2 (Pinsk et al., 2009) und FBA (Peelen und Downing, 2005) repräsentierten Aktivierungen mit relativer Nähe zu FG5 und OTS1. Keine der Schwerpunktkoordinaten aus fMRT-Studien hatte direkten Kontakt zu den MPM der neuen Areale. Im Gegensatz dazu lagen die in x-Richtung gemittelten Stimulationsorte aus den Studien von Volfart et al. (2022) und Jonas et al. (2015) im Territorium der MPM von FG5 sowie nah an der MPM von OTS1.

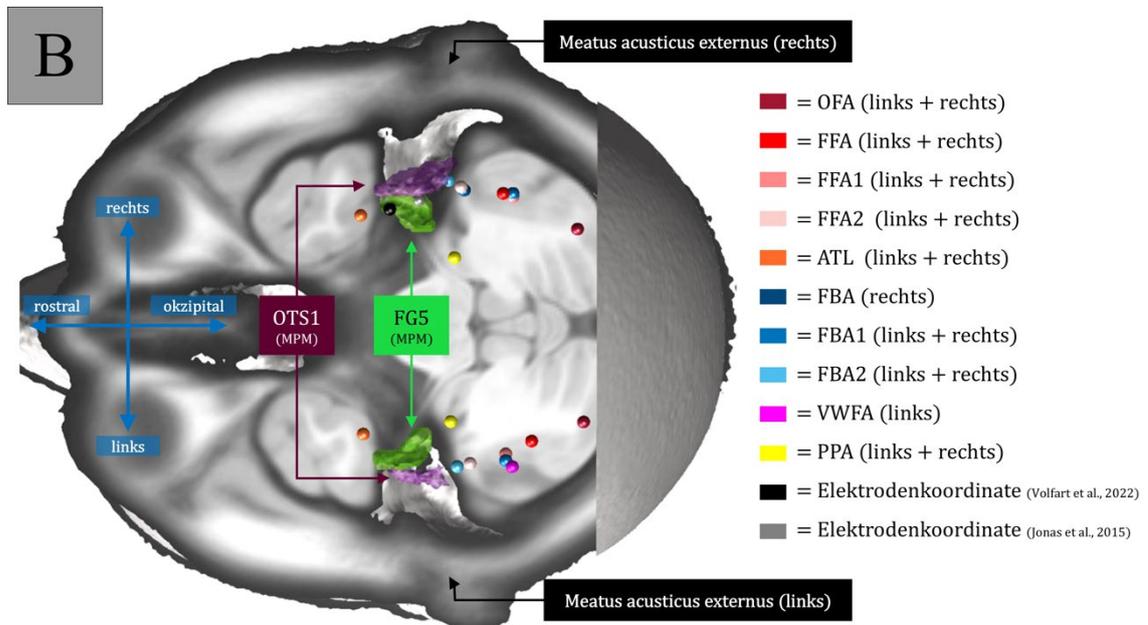
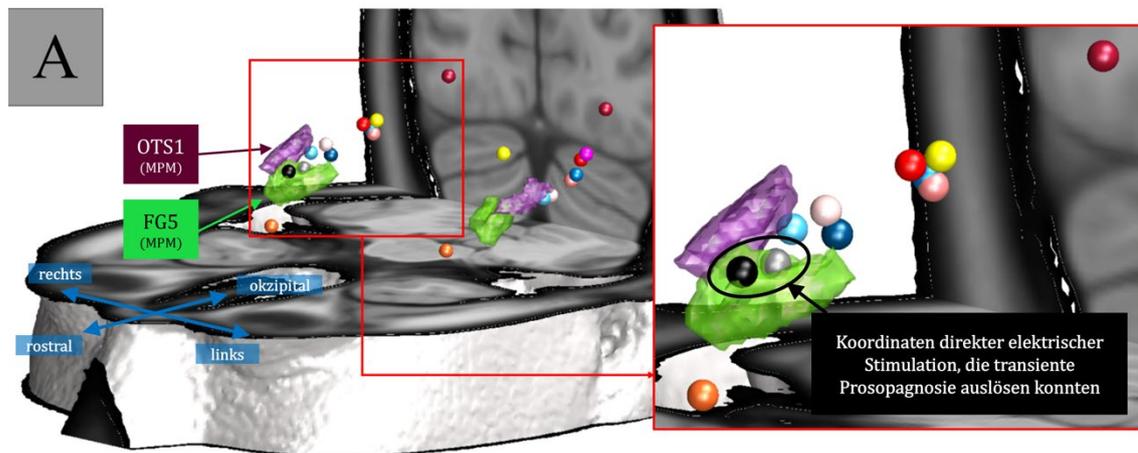


Abb. 20 – MPM von FG5 und OTS1 gegenüber Koordinaten aus funktionell orientierten Studien im ICBM152casym Referenzgehirn

(A) Die Grafik zeigte die räumliche Nähe der neuen Areale zu Orten der DES in der rechten Hemisphäre, die eine transiente Prosopagnosie auslösen konnten. Gleichzeitig reichten keine Schwerpunktkoordinaten aus fMRT-Studien räumlich an die MPM von FG5 und OTS1 heran. Deutlich wurde dies aus vertikaler Perspektive (B), welche die Verteilung der fMRT-Koordinaten in axialer Ausdehnung zur Schau stellte. Weiterhin war die Projektion der *Meatus acusticus externus* beidseits zu erkennen. Die Nähe zum aFG erschwerte die MRT-Bildgebung durch die Tendenz zur Produktion von Suszeptibilitätsartefakten.

4 Diskussion

4.1 Anatomische Einordnung der neuen Hirnkarten

4.1.1 Gegenüberstellung und Interpretation makro- und mikroanatomischer Charakteristika von FG5 und OTS1

In dieser Arbeit wurden mit FG5 und OTS1 zwei neue Hirnareale als Resultat statistisch reproduzierbarer, GLI-basierter Grenzfindung auf Basis regionaler zytoarchitektonischer Charakteristika beschrieben. Die Wahl einer neuen Nomenklatur spiegelt, dass beide Areale in ihren makro- und mikroanatomischen Eigenschaften keiner zuvor beschriebenen Einheit des VOTC entsprechen. Beide Areale wurden dabei in allen 20 untersuchten Hemisphären entdeckt. FG5 war topografisch mit der Gyrusoberfläche des aFG assoziiert, während OTS1 sich in die Furche des OTS einfügte. Die Grenze zwischen beiden Arealen hatte demnach Bezug zum lateralen Abschnitt des aFG bzw. Übergang des Gyrus zum OTS. Weitere makroanatomische Landmarken stellten die okzipitale Grenze von FG5 rostral des MFS, die „gyrale Falte“ innerhalb des COS in Richtung rostraler Grenze von FG5 sowie die „Kortexbank“ innerhalb des OTS für OTS1 dar. Die Assoziation zytoarchitektonischer Areale mit makroanatomischen Landmarken stellt keine neuroanatomische Gesetzmäßigkeit dar (Amunts und Zilles, 2015). Beispiele für die relative interindividuelle Dissoziation von Zytoarchitektur und makroanatomischen Landmarken finden sich für Areale der extrastriären Sehrinde (Malikovic et al., 2007, Malikovic et al., 2016), des inferioren Parietallappens (Caspers et al., 2006) und der Broca-Region (Amunts et al., 2004). Zytoarchitektonische Areale des posterioren und mittleren FG zeigen hingegen eine stabile topografische Beziehung zu makroanatomischen Landmarken (Lorenz et al., 2017, Caspers et al., 2013). Der MFS stellt eine verlässliche anatomische Landmarke für die Grenze von FG1 zu FG2 (Caspers et al., 2013, Weiner et al., 2014) sowie von FG3 zu FG4 (Lorenz et al., 2017) dar. Ebenso als Landmarken fungieren der OTS als laterale Grenze für FG2 und FG4 sowie der COS als mediale Grenze für FG1 und FG3 (Caspers et al., 2013, Lorenz et al., 2017). Diese Ausrichtung an makroanatomischen Landmarken im Bereich des FG findet sich auch in Studien zu anderen Modalitäten der strukturellen Hirnorganisation wie der Rezeptorarchitektur (Caspers et al., 2015) oder Myelinisierungsmustern (Glasser und Van Essen, 2011), die den VOTC untersucht haben. FG5 und OTS1 setzen dieses Muster als neue zytoarchitektonische Einheiten des FG und OTS fort, da dieselben makroskopischen Landmarken wie bereits im Falle von FG1, FG2, FG3 und FG4 zytoarchitektonische Grenzen dieser Areale anzeigen. In diesem Projekt wurde rostral von FG5 bereits ein weiteres Areal „FG6“ auf dem FG angenommen, welches interindividuell stabile zytoarchitektonische Kriterien aufzuweisen scheint. Da FG5 selbst nicht an den Temporalpol grenzt, ist anzunehmen, dass die zytoarchitektonische Analyse des FG mit dieser Arbeit nicht als

abgeschlossen und als Gegenstand zukünftiger Untersuchungen anzusehen ist. Analog zu „FG6“ ist auch eine weitere zytoarchitektonische Analyse lateral in Bereichen von „IOTS1“ sowie nach medial Richtung „mFG5“ anzustreben.

Nebst makroanatomischen Gemeinsamkeiten der neuen Areale zu Parzellierungen des mittleren FG, lassen sich auch zytoarchitektonische Charakteristika vergleichen. Eine Clusteranalyse der Areale, in der mittlere GLI-Profilvektoren mittels Euklidischer Distanz und *Ward-Linking* in Beziehung gesetzt wurden, gab Aufschluss über zytoarchitektonische Ähnlichkeiten und Unterschiede (siehe Abb. 14 und 15). Die beschriebene zytoarchitektonische Nähe von FG5 und OTS1 zum Subcluster der okzipitomedial angrenzenden FG3 und FG4 zeigte sich auf mikroanatomischer Ebene. OTS1 zeigte ähnliche Charakteristika wie FG4 in den Schichten II und III. Die Schicht IV in OTS1 präsentierte sich dünn und diskontinuierlich, was mit der Schicht IV in FG3 und ferner mit FG4 vergleichbar ist. FG5 teilt zytoarchitektonische Gemeinsamkeiten mit FG3 in den Schichten II, V und VI. Das Schichtverhältnis in Schicht III entspricht wiederum eher dem von FG4. Die genannten zytoarchitektonischen Gemeinsamkeiten der Areale erschweren das Erkennen der Grenzen in der visuellen Lichtmikroskopie. Sie stellen daher eine mögliche Ursache der Diskrepanz der vorliegenden Karten zu historischen Darstellungen der Region dar (siehe 4.1.3) und zeigen einen Vorteil der software-unterstützten Grenzfindung auf. Darüber hinaus kann die zytoarchitektonische Ähnlichkeit der neuen Areale zu FG3 und FG4 als mikroanatomische Grundlage für multimodale Aspekte der Hirnorganisation interpretiert werden (siehe 4.2). Beispielhaft weist dieser Teil der Hirnrinde enge Konnektivität zu okzipital angrenzenden Gebieten auf (Persichetti et al., 2021).

Es ist festzustellen, dass die neuen Areale sowohl auf mikro- als auch auf makroanatomischer Ebene Gemeinsamkeiten zu den okzipitomedial angrenzenden und mittels GLI-Profil-basierter Grenzfindung beschriebenen zytoarchitektonischen Arealen des FG aufweisen. Die enge Verknüpfung an makroanatomische Landmarken ist ein bemerkenswertes Charakteristikum, das von Arealen des posterioren und mittleren FG geteilt wird, keine anatomische Gesetzmäßigkeit darstellt und die neuen Areale von anderen Arealen insbesondere in Bereichen des Assoziationskortex abgrenzt. Die weitere Analyse des aFG rostral von FG5 und OTS1 ist ausstehend und wird zeigen, ob sich dieses Muster entlang des FG weiter fortsetzt.

4.1.2 Nutzen und Limitationen der Kartenmodalitäten von FG5 und OTS1

Die in diesem Projekt erstellten Kartenmodalitäten bieten einen Einblick in die Anatomie des aFG und OTS und deren räumliche Aufteilung nach zytoarchitektonischen Kriterien. Die statistisch reproduzierbare Grenzfindung auf Basis von GLI-Profilen ermöglichte eine Analyse des Kortex, die den subjektiven Fehler durch rein visuell-mikroskopische Kartierung, der die verallgemeinernde Interpretation einiger früherer zytoarchitektonischer Hirnkarten erschwert

(z.B. Brodmann, 1909, von Economo und Koskinas, 1925), deutlich reduziert. Ein weiterer Nutzen besteht in der Erstellung von 3D-Karten, die eine vergleichbare und umfassende Analyse des Hirnkortex des aFG und OTS repräsentieren. Brodmann (1909), von Economo und Koskinas (1925) und weitere konnten lediglich schematische Darstellungen ihrer Hirnkarten zur Verfügung stellen, die nur bedingt mit anderen Modalitäten der Hirnkartierung wie funktionellen Studien vergleichbar sind (Amunts und Zilles, 2007, Weiner und Zilles, 2016). Dies ist insbesondere für das Sulcusareal OTS1 von Relevanz, da historische Atlanten für viele Sulcusbereiche, die bis zu zwei Drittel der gesamten Kortexoberfläche ausmachen (Zilles et al., 1988), unzureichende Informationen liefern (Amunts und Zilles, 2007). Die vorliegenden Karten von FG5 und OTS1 wurden für etablierte Referenzräume registriert, was den interindividuellen und intermodalen Vergleich ermöglicht.

Die erstellten Karten von FG5 und OTS1 repräsentierten Meso-Karten (Amunts und Zilles, 2015), die eine neue zytoarchitektonische Aufteilung des aFG und OTS etablieren. Meso-Karten stellen jedoch nur eine Ebene der strukturellen Kortexorganisation dar. „Modul“-artige Strukturen und Mikro-Karten sind Ebenen der Kortexorganisation, die intraareale Heterogenitäten ausmachen können (Amunts und Zilles, 2015). Bisher bieten keine der historischen Hirnkarten des aFG und OTS tiefere Einsicht in diese Ebenen Kortexorganisation (z.B. von Bonin und Bailey, 1961, von Economo und Koskinas, 1925, Brodmann, 1909). Als verlässliche strukturelle Grundlage auf „Meso“-Ebene können die Karten von FG5 und OTS1 als Ausgangspunkt und Referenz für zukünftige Untersuchungen der Region dienen, die diese Ebenen der Kortexorganisation adressieren.

Die probabilistische Kartierung des aFG und OTS auf Basis von zehn Einzelgehirnen ermöglichte die Analyse von Effekten des Geschlechts und der Hemisphärenzugehörigkeit auf die Arealvolumina sowie den interindividuellen Vergleich. Während keine signifikanten Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen bzw. links- und rechtshemisphärischen Arealvolumina gefunden wurden, präsentierten FG5 und OTS1 im direkten makro- und mikroskopischen Vergleich zwischen den zehn untersuchten Gehirnen sowie in den erstellten PMAPs eine substantielle interindividuelle Variabilität. Wenn auch methodische Faktoren wie beispielsweise Effekte bei der Bildregistrierung oder Interpolations- und Filterartefakte (Amunts und Zilles, 2007) diese Variabilität beeinflussen, deckt sich dieser Befund mit Ergebnissen früherer probabilistischer, zytoarchitektonischer Kartierung im Bereich des VOTC (z.B. Lorenz et al., 2017, Caspers et al., 2013, Stenger et al., 2022) und stellt ebenso einen Fortschritt im Vergleich zu historischen Hirnkarten dar (von Economo und Koskinas, 1925, Brodmann, 1909). Wie bereits in 4.1.1 beschrieben, präsentierten sich beide neuen Areale trotz gewisser interindividueller Variabilität stabil relativ zu den Sulci, die sie umgeben. Dies kann eine funktionelle Implikation beinhalten, da vor allem die Position primär und sekundär sensorischer Hirnregionen im Gegensatz zu Arealen des Assoziationskortex durch kortikale Faltungen

vorhersagbar ist (Fischl et al., 2008) (für nähere Ausführungen zur möglichen Funktion von FG5 und OTS1 siehe 4.2). Eine Limitation der vorgestellten probabilistischen Karten von FG5 und OTS1 liegt in der Anzahl der untersuchten Gehirne. Während die Untersuchung von 20 Hemisphären in zehn Gehirnen eine deutliche Weiterentwicklung der zytoarchitektonischen Analyse des Hirnkortex im Vergleich zu historischen Hirnkarten bedeutet (z.B. Brodmann, 1909, von Economo und Koskinas, 1925), bleibt diese Größenordnung beispielsweise hinter vielen klinischen Studien zurück. Dies ist vor allem in der zeitaufwändigen, detailberücksichtigenden und datenintensiven Methode begründet (Amunts et al., 2020). Bis zur Weiterentwicklung von Methoden, die große Datenmengen zeiteffektiver und ohne relevante Einbußen in der 3D-Auflösung gewährleisten, bleibt die mikroskopische Analyse histologischer Hirnschnitte in *post mortem* Gehirnen der Goldstandard in der strukturellen Hirnkartierung (Amunts und Zilles, 2015).

Die detaillierte Analyse digitalisierter Hirnschnitte in einer Auflösung von rund $1\mu\text{m}$ in 2D Hirnschnitten bietet die notwendige Genauigkeit, um Grenzen auf Basis zytoarchitektonischer Veränderungen innerhalb der feinen Kortexschichtung mit Schichtdicken von teilweise $30\text{-}40\mu\text{m}$ (von Economo und Koskinas, 1925) zu detektieren. Die hochauflösende 3D-Darstellung in *BigBrain 1* gewährleistet durch die Schnitt-für-Schnitt-Kartierung eine ultrahohe Auflösung der Zytoarchitektur, die in alle drei räumlichen Dimensionen unterhalb dieser Größenordnung liegt. Dies stellt insbesondere in der Kartierung kleiner Areale mit geringem Einzelvolumen wie im Fall der beschriebenen FG5 und OTS1 einen Vorteil dar, da bereits geringfügige Änderungen der 3D-Arealarchitektur relevante Änderungen des Gesamtarealvolumens ausmachen können. Die 3D-Auflösung wird bei der Methode v.a. durch den geringen Anteil nicht verwertbarer Hirnschnitte und die Verwerfung von Einzeichnungen mit mangelhafter Qualität limitiert. Alternative, weniger zeitaufwändige Methoden wie hochauflösende MRT-Darstellungen von Hirnsegmenten in *post mortem* Gehirnen können die in diesem Projekt beschriebene zytoarchitektonische Kartierungsleistung bisher nicht ersetzen (Amunts und Zilles, 2015). Während hochauflösende MRT-Signale mit myeloarchitektonischen Veränderungen korrelieren können, erreicht die Bildgebung nicht die räumliche Auflösung, die für die Erkennung zytoarchitektonischer Charakteristika entlang der Kortexschichten notwendig ist (Eickhoff et al., 2005a).

Die Karten von FG5 und OTS1 spiegeln mit der Visualisierung regionaler zytoarchitektonischer Charakteristika eine Modalität der Hirnorganisation, die im Kontext weiterer Modalitäten steht (Amunts und Zilles, 2015). Die Integration von FG5 und OTS1 in den *Julich Brain Atlas* (Amunts et al., 2020) sowie in die Forschungsinfrastruktur EBRAINS (<https://ebrains.eu/service/human-brain-atlas/>) öffnet ein breit gefächertes Feld an Möglichkeiten zur weiterführenden Analyse der Areale. Neben dem direkten strukturellen Vergleich mit allen bisher mittels GLI-basierter Grenzfindung kartierten Arealen bietet sich eine Plattform für den Vergleich mit Studien zur

Hirnorganisation verschiedener Modalitäten in den drei beschriebenen Referenzgehirnen MNI Colin27, ICBM152casym und *BigBrain 1*. Dazu zählen Analysen der Konnektivität durch die Verknüpfung mit Konnektivitätsdaten basierend auf DT-MRT (=diffusion tensor MRT) Bildgebungen (Guevara et al., 2017) oder Vergleiche mit Ergebnissen aus Genexpressionsanalysen durch die Verknüpfung mit Erkenntnissen des *Allen Institute for Brain Science* via JuGEx (Bludau et al., 2018). Weitere Beispiele für Vergleichswerkzeuge sind die *BigBrainWrap Toolbox* (Paquola et al., 2021), die *FMRIB Software Library* (FSL) (Jenkinson et al., 2012) und die *Statistical Parametric Mapping* (SPM) *Anatomy Toolbox* (Eickhoff et al., 2005b), die Schnittstellen zu Daten aus funktionellen Studien ermöglichen. Auch klinische Anwendungen wie Vergleiche mit Läsionsstudien (Amunts und Zilles, 2007, Hömke et al., 2009) oder eine Verwendung als stereotaktische Karte für neurochirurgische Anwendungen sind umsetzbar. Ein weiterer Vorteil der Plattform ist die Flexibilität zur Integration weiterer Module (Amunts et al., 2020). Für zytoarchitektonische Areale des dorsolateralen präfrontalen Kortex (Bruno et al., 2022) wurde beispielsweise eine funktionelle Analyse auf Basis eines Modul-Atlas, der Informationen aus Millionen fMRT-Signalen bündelt (Dadi et al., 2020), durchgeführt. Abschließend zeigen sich deutliche methodische Vorteile der GLI-basierten Grenzfindung und probabilistischen 3D-Kartierung des aFG und OTS gegenüber visuell erstellten und in 2D festgehaltenen Karten des 20. Jahrhunderts. Die Untersuchung von zehn Gehirnen erlaubt Aussagen über die Variabilität von FG5 und OTS1 in Abhängigkeit von Geschlecht, Hemisphäre und individueller Gehirnanatomie. Während die die Stichprobe keine breite Population repräsentieren kann, so bieten die Karten doch eine bedeutsame Grundlage für zukünftige Analysen dieser Kortexregion, die beispielsweise intraareale Heterogenitäten adressieren könnten. Die Integration in den *Julich Brain Atlas* eröffnet dabei ein breites Spektrum an weiterführenden Vergleichs- und Untersuchungsmodalitäten, die näheren Aufschluss über die Hirnorganisation des aFG und OTS liefern können.

4.1.3 Vergleich der Hirnkarten von FG5 und OTS1 mit den historischen Hirnkarten von Brodmann (1909) und von Economo & Koskinas (1925)

Die zytoarchitektonischen Karten von FG5 und OTS1 gliedern sich in eine Reihe früherer struktureller Hirnkarten ein, die den VOTC inklusive des aFG und OTS beschreiben. Einige dieser Karten sind im 20. Jahrhundert entstanden, haben einen einflussreichen Status erlangt und werden bis heute zitiert und als Referenzkarten verwendet. Im Folgenden werden die Karten von FG5 und OTS1 den zwei bedeutenden historischen Hirnkarten von Brodmann (1909) und von von Economo und Koskinas (1925) gegenübergestellt.

Eine der bekanntesten zytoarchitektonischen Gehirnkarten wurde 1909 von Korbinian Brodmann veröffentlicht. Auf Brodmanns Karte projiziert ist die Position von FG5 und OTS1 nicht eindeutig

nachvollziehbar. Der schematischen Grafik nach bedeckt ein substanzialer Teil der BA36 den aFG und grenzt lateral an BA20, welche „in der Hauptsache dem *Gyrus temporalis inferior*“ entspricht (Brodmann, 1909). Dabei sprechen die Beschreibungen der BA36 als „das erste an das Archipallium anschließende Feld des Neopalliums“ und „schmale bandförmige Zone parallel dem äußeren Rande des ‘Rhinocephalon’“ gegen die Darstellung, dass BA36 tatsächlich einen substanzialen Teil des FG bedeckt und bis an den *Gyrus temporalis inferior* grenzt (Brodmann, 1909). Auf die Karten aus diesem Projekt bezogen ist nicht FG5 sondern „mFG5“ das erste Areal, welches medial an den Allokortex grenzt. Brodmanns Beschreibungen der BA36 als Areal mit „besonders abweichendem Bau“ und seiner Schichten V und VI als „mächtig entwickelt“ unterstützen diese Annahme, da „mFG5“ besonders durch große Zellen in Schicht V heraussticht und FG5 und OTS1 am ehesten keine „besonders“ abweichende Zytoarchitektur zeigen (Brodmann, 1909). Darüber hinaus geht Brodmann auf die Grenze zwischen BA20 und BA36 nicht näher ein. Der Sachverhalt, dass BA20 hauptsächlich den *Gyrus temporalis inferior* bedeckt, schließt nicht aus, dass es auch bis zum aFG reicht, was der schematischen Darstellung nach zumindest teilweise der Fall zu sein scheint. Zudem ist denkbar, dass BA36 in der schematischen Darstellung weiter auf die Gyros Oberfläche des FG reicht, da die sulcale Oberfläche des COS, in dem BA36 der Beschreibung nach mutmaßlich in der Hauptsache zu finden ist, aufgrund der Zweidimensionalität der Abbildung zu kurz kommt. Auch von Economo und Koskinas (1925) kommen zu einer ähnlichen Auswertung von Brodmanns Karte, betonten Inkongruenzen von BA36 zwischen Beschreibung und grafischer Darstellung und vermuten im Vergleich mit ihrer eigenen Karte, dass BA36 am ehesten T_{Ha} entspricht. Dieses Areal ist wiederum am ehesten mit „mFG5“ vergleichbar (siehe unten). Insgesamt entsteht der Eindruck, dass FG5 und OTS1 in Brodmanns Karte am ehesten zu BA 20 gezählt werden können und die Grenze zu BA36 derjenigen von FG5 zu „mFG5“ entspricht.

BA20 selbst ist ein weitreichendes Areal, welches okzipital auf Höhe des mittleren bis posterioren FG an BA37, rostral Richtung Temporalpol an BA38 und lateral im Bereich des *Gyrus temporalis medius* an BA21 grenzt. Brodmann nimmt keine weitere Unterteilung des Areals vor und liefert keine detaillierte Beschreibung seiner zytoarchitektonischen Charakteristika. Die Grenze von BA20 an BA37 entspricht nach groben makroskopischen Maßstäben den okzipito-medialen Grenzen von FG5 und OTS1 zu jeweils FG3 und FG4 (Lorenz et al., 2017). Allerdings konnten diese Grenzen in diesem Projekt mittels statistisch reproduzierbarer Grenzfindung klar definiert werden, während Brodmann eine unscharfe Grenze beschreibt (Brodmann, 1909). FG5 und OTS1 füllen BA20 zudem alleinig nicht aus und lassen Raum nach lateral und rostral, der weitere zytoarchitektonische Analyse erfordert.

Im Vergleich zu Brodmanns Karte des FG und der angrenzenden Sulci bietet die Karte von von Economo und Koskinas (1925) eine alternative Aufteilung und liefert eine wesentlich detailliertere Beschreibung der Zytoarchitektur. Makroskopisch betrachtet ordnen die Autoren

den aFG und OTS weitgehend einer *Area fusiformis* (=T_F) zu. Diese bedeckt große Teile des FG und grenzt in seinem mittleren bis posterioren Abschnitt okzipital an die *Area parietalis occipitotemporalis* (=P_H). Die mediale Grenze bildet eine „streifenförmige“, längliche *Area temporohippocampica* (=T_H). Rostral wird T_F von der *Area temporopolaris* (=T_G) und lateral von der *Area temporalis inferior* (=T_{E2}), die weitgehend den Gyrus temporalis inferior einnimmt, begrenzt (von Economo und Koskinas, 1925). FG5 und OTS1 befinden sich innerhalb von T_F etwa auf halber Strecke zwischen okzipitaler Grenze zu P_H, die im Gebiet von FG3 und FG4 liegt (Lorenz et al., 2017), und rostraler Grenze zu T_G. Die Begrenzungen zu T_{E2} innerhalb beziehungsweise lateral des OTS sowie zu T_H im Bereich des COS sind makroskopisch mit den Grenzen von OTS1 zu „LOTS1“ nach lateral und FG5 zu „mFG5“ vergleichbar. Aus makroanatomischer Sicht suggerieren die Karten von FG5 und OTS1 ähnlich dem Vergleich zu Brodmann (1909) auch im Vergleich zu von Economo und Koskinas (1925) eine feinere zytoarchitektonische Unterteilung des FG. Weiterhin werden die Grenzübergänge von T_F zu seinen Nachbararealen ähnlich wie bei Brodmanns Beschreibung von BA20 als unscharf beschrieben, während in diesem Projekt auf das Einzelhirn bezogen klare Grenzen berechnet werden konnten.

Auf mikroanatomischer Ebene zeigen sich in Gegenüberstellung der Areale, die mittels der GLI-basierten Grenzfindung definiert wurden, und T_F unterschiedliche Überschneidungen in der Beschreibung der Zytoarchitektur. OTS1 und T_F teilen eine unscharfe Grenze zwischen Schicht II/III, eine breite Schicht III, deren Zellen maximal eine mittlere Größe an der Grenze zu Schicht IV erreichen, und eine schmale diskontinuierliche Schicht IV, die unscharfe Grenzübergänge zu den Schichten III und V aufweist. FG5 zeigt weniger Überschneidungen mit T_F. Lediglich die Beschreibungen von Schicht IV in T_F als schmal und mit unscharfen Übergängen zu Nachbarschichten und von Schicht III als Schicht mit „gleichförmiger“ Dichtigkeit und mittelgroßen Zellen an der Grenze zu Schicht IV ähneln den Charakteristika von FG5. Einen Kontrast bilden vor allem die Schichten V und VI von T_F, die durch eine hellere Schicht Vb klar voneinander abgrenzbar sind. Diese Beschreibung deckt sich in erster Linie mit einem Charakteristikum von FG4 (Lorenz et al., 2017). Eine weitere Dissonanz zwischen T_F und den neuen Arealen stellen beschriebene radiäre Streifungen vorwiegend in Schicht III dar, die eher den Arealen FG3 und FG4 zuordenbar sind (Lorenz et al., 2017, von Economo und Koskinas, 1925). Darüber hinaus beschreiben von Economo und Koskinas durchaus variable und graduelle Aspekte der Zytoarchitektur innerhalb von T_F, die als Indikator einer bereits von den Autoren wahrgenommen feineren Unterteilung des Areals interpretiert werden könnten. Schicht II wird beispielsweise als „in ihrer Dichte (...) unregelmäßig, da etwas zell dichtere mit ganz zellarmen Stellen abwechseln“, beschrieben. Ein gradueller Veränderungsprozess entlang der Kortexwindung wird für die Zellgröße in Schicht V beschrieben, die im Verlauf von rostral nach okzipital innerhalb des Areals und darüber hinaus abnimmt (von Economo und Koskinas, 1925).

Die beschriebenen variablen und graduellen Aspekte lassen sich jedoch in der GLI-basierten Grenzsetzung im Bereich des FG nicht wie beschrieben nachvollziehen.

Über T_F hinaus zeigen seine lateral und medial angrenzenden Nachbarareale ebenso teilweise Überschneidungen mit den Ergebnissen dieses Projektes. So ist T_H durch eine „ausgeprägte“ Schicht II und „auffallend große“ Zellen in Schicht V gekennzeichnet, was sich mit den Merkmalen von „mFG5“ übereinkommt. Das lateral angrenzende Areal T_{E2} wird mit „schwächtiger“ und „zellarmer“ Schicht III sowie „kaum voneinander zu trennenden Schichten V und VI“ beschrieben, was Charakteristika von OTS1 darstellen. Schicht IV wird wiederum als „deutlich“ und „bei schwächeren Vergrößerungen (...) als recht schmaler Streif (...) gut abgegrenzt“ charakterisiert. Zudem werden große Zellen in Schicht VI beschrieben. Beide Merkmale passen zu den Merkmalen von „lOTS1“.

Die Gegenüberstellung der vorliegenden Karten von FG5 und OTS1 mit den Karten des FG von Brodmann (1909) und von Economo und Koskinas (1925) zeigt in beiden Fällen eine feinere Unterteilung des VOTC. Während beide Arbeiten den (Großteil des) FG und teilweise angrenzender Sulci weitgehend einer bis maximal zwei zytoarchitektonischen Arealen zuordnen konnten, zeigt sich in jüngeren Studien inklusive der Beschreibung von FG5 und OTS1 bereits eine Unterteilung auf sechs Areale (Caspers et al., 2013, Lorenz et al., 2017). Mit der Beschreibung einer zytoarchitektonischen Grenze von FG5 zu einem möglichen Areal „FG6“ deutet sich an, dass die zytoarchitektonische Parzellierung des FG noch nicht abgeschlossen ist und weitere Studien ausstehend sind. Bezüglich der mikroanatomischen Charakterisierung lässt lediglich die Arbeit von Economos und Koskinas‘ einen Vergleich zu. In ihrem Werk beschriebene zytoarchitektonische Charakteristika von T_F finden sich lediglich teilweise in FG5, OTS1 und deren Nachbararealen. Ansätze, die Variabilität oder graduelle zytoarchitektonische Aspekte innerhalb von T_F widerspiegeln, sind nicht direkt auf die Karten von FG5 und OTS1 übertragbar.

Gründe für die unterschiedlichen Ergebnisse der historischen Hirnkarten zu den in dieser Arbeit präsentierten Karten sind unter anderem in den bedeutend verschiedenen methodischen Ansätzen zu suchen (für Details siehe 4.1.2). Die Karten des frühen 20. Jahrhunderts beruhen auf einer kleinen Stichprobe (z.B. ein Gehirn im Fall von Brodmann (1909)) und rein visueller Inspektion. Die vorliegenden Karten von FG5 und OTS1 hingegen stellen das Ergebnis eines quantitativen und statistisch reproduzierbaren Ansatzes dar, das auf einer Stichprobe von 20 Hemisphären in zehn Gehirnen beruht und über die Erstellung probabilistischer Karten Aussagen über geschlechtsspezifische, hemisphärenspezifische und interindividuelle Aspekte der Anatomie der Areale erlaubt. Die Registrierung der Karten für den *Julich Brain Atlas* (Amunts et al., 2020) ermöglicht den Vergleich mit Parzellierungen, die ebenfalls durch statistisch reproduzierbare Grenzfindung definiert wurden, und eine multimodale Nutzung.

4.2 Entschlüsselung funktioneller Eigenschaften von FG5 und OTS1

4.2.1 Herausforderungen der funktionellen Analyse des aFG und OTS mittels fMRT

Die zytoarchitektonische Analyse des aFG und OTS erweitert nicht nur das Verständnis über die Anatomie des menschlichen ventralen Temporallappens, sondern liefert auch Informationen, die mit der Funktion dieses Teils der Hirnrinde verknüpft werden können. Zytoarchitektur an sich ist nicht nur ein grundlegendes Prinzip der mikrostrukturellen Organisation des menschlichen Gehirns (Amunts et al., 2020, Amunts und Zilles, 2015), sondern gleichzeitig mit lokalen Konnektivitätsmustern und Hirnfunktionen verknüpft (Goulas et al., 2018). Die Hypothese, dass eine zytoarchitektonische Parzellierung einer spezifischen Funktion zuordenbar ist, existiert dabei bereits seit über einem Jahrhundert (Brodmann, 1909, Vogt und Vogt, 1919). Häufig genutzte Modalitäten zur Analyse der kortikalen Hirnfunktion sind fMRT-Untersuchungen, da sie die Nachteile anderer hämodynamischer Verfahren (wie beispielsweise Strahlenbelastung und hohe Kosten bei PET-Untersuchungen) vermeiden und gleichzeitig eine sich rasch entwickelnde Untersuchungsmodalität mit hoher und stetig verbessernder räumlicher Auflösung darstellen (Feinberg und Yacoub, 2012). Inzwischen liegen fMRT-Datensätze enormen Ausmaßes vor, sodass Ansätze entwickelt wurden, diese in eigenen Atlanten zusammenzufassen und für weitere Analysen verfügbar zu machen (Dadi et al., 2020). Eine häufig beschriebene Herausforderung der fMRT-Untersuchung des aFG rostral des MFS inklusive seiner angrenzenden Sulci stellt das Auftreten von Suszeptibilitätsartefakten durch den anatomisch nahen *Meatus acusticus externus* dar (z.B. Devlin et al., 2000, Tsao et al., 2008, Axelrod und Yovel, 2013, Rajimehr et al., 2009). Dies gilt insbesondere für konventionelle *gradient-echo Echo-Planar Imaging* (EPI) Sequenzen, die eine hohe Anfälligkeit für Suszeptibilitätsartefakte aufweisen (Ojemann et al., 1997). Ferner zeigen auch Sequenzen, die für diese Art der Verzerrung korrigieren und die SNR verbessern sollen, bisher nur unzureichende Ergebnisse für den aFG (Rossion et al., 2024). Dieser Aspekt wird in Abb. 20 deutlich, die wichtige funktionelle Einheiten und Aktivierungen rostral und okzipital des aFG gegenüber den neuen Arealen FG5 und OTS1 visualisiert. Keine der dargestellten Aktivierungen reicht an die MPM der neuen Areale heran, welche anatomisch in vertikaler Projektion des Ohrkanals liegen.

4.2.2 FG5, OTS1 und Gesichtserkennung

FG5 und OTS1 gliedern sich dennoch topografisch in ein Umfeld bedeutender fMRT-Signalcluster ein, die wiederholt und häufig topografisch konsistent gemessen wurden. Führend sind gesichtsresponsive Cluster zu nennen, die neben dem *Sulcus temporalis superior* (STS)

(Hoffman und Haxby, 2000, Pitcher et al., 2011, Pinsk et al., 2009) und dem *Gyrus frontalis inferior* (Chan und Downing, 2011) v.a. auf dem VOTC lokalisiert sind (Grill-Spector et al., 2017, Duchaine und Yovel, 2015, Gauthier et al., 2000b, Kanwisher et al., 1997, Tsao et al., 2008, Axelrod und Yovel, 2013, Rajimehr et al., 2009).

Den funktionellen Clustern werden abhängig von ihrer Lokalisation unterschiedliche Aufgaben der Gesichtserkennung zugeschrieben. Der „dorsale Pfad“ (*dorsal pathway*) der Cluster des STS wird dynamischen Aspekten der Gesichtserkennung wie Mimik oder Blickrichtung zugeordnet, während der „ventrale Pfad“ (*ventral pathway*) der Cluster des VOTC mit stabilen Aspekten der Gesichtserkennung wie Identität oder Geschlecht assoziiert wird (Duchaine und Yovel, 2015). Die gesichtsresponsiven Areale des VOTC ordnen sich dabei in anterior-posterior Ausrichtung aneinander. Am weitesten okzipital gelegen ist die OFA (alternativ: *IOG-faces*) (Gauthier et al., 2000b). Weiter rostral im Bereich des posterioren und mittleren FG befindet sich die erstmals von Kanwisher et al. (1997) beschriebene FFA, die in jüngeren Studien in weitere Untereinheiten aufgeteilt werden konnte: das weiter okzipital gelegene Areal FFA1 oder auch *pFus-faces* und das weiter rostral gelegene Areal FFA2 oder auch *mFus-faces* (Pinsk et al., 2009, Grill-Spector et al., 2017). Eine weitere Gruppe gesichtsresponsiver Cluster befindet sich am rostralen Pol des VOTC im Bereich des anterioren Temporallappen (*anterior temporal lobe*, ATL-FA) rostral der Region des VOTC, die häufig von Suszeptibilitätsartefakten geplagt ist und wo FG5 und OTS1 lokalisiert sind (Rajimehr et al., 2009, Axelrod und Yovel, 2013, Nasr und Tootell, 2012, Rossion et al., 2012, Tsao et al., 2008, Pinsk et al., 2009). Im Vergleich zu den weiter okzipital gelegenen gesichtsresponsiven Clustern des VOTC präsentieren sich die Cluster der ATL-FA kleiner und topografisch weniger konsistent (Rossion et al., 2012, Rossion et al., 2024). Sie lassen sich zudem in einzelnen Studien in geringeren Stichprobenanteilen nachweisen (z.B. Rossion et al., 2012). Teilweise reichen einzelne Cluster in einzelnen Hemisphären topografisch besonders nah an die Lokalisation von FG5 und OTS1 heran (z.B. Pyles et al., 2013). Eine mögliche Erklärung für Verteilungsbreite und der geringeren Nachweisquote der ATL-FA in unterschiedlichen Studien ist die topografische Nähe zum aFG, der wie beschrieben in fMRT Untersuchungen häufig von Suszeptibilitätsartefakten geplagt ist (siehe 4.2.1). Die genannten gesichtsselektiven funktionellen Einheiten des VOTC werden nicht als singuläre Entitäten, sondern als Stufen der Informationsverarbeitung innerhalb eines organisierten Netzwerks mit konsistenten Konnektivitätsmustern beschrieben (Kessler et al., 2021, Fairhall und Ishai, 2007). Dabei konnte gezeigt werden, dass die Cluster des posterioren und mittleren FG enge Konnektivität zu frühen retinotop organisierten, visuellen Arealen aufweisen (Finzi et al., 2021). Während der aFG durchaus enge Verbindungen zu den gesichtsresponsiven Clustern des posterioren und mittleren FG im Vergleich zu rostral gelegenen semantischen Arealen unterhält (Persichetti et al., 2021), nehmen Rossion et al. (2024) an, dass der aFG keine vergleichbaren Verbindungen zu frühen

retinotop organisierten, visuellen Arealen unterhält. Hintergrund der Annahme ist ein abweichender Respons des aFG bei DES.

Für okzipital an FG5 und OTS1 angrenzende zytoarchitektonische Areale des lateralen FG konnte bereits ein topografischer Bezug zu den genannten gesichtsresponsiven fMRT-Aktivierungen hergestellt werden. So zeigt FG2 bedeutsame Überlappung mit FFA1 (Caspers et al., 2013), während FG4 mit FFA2 assoziiert wird (Lorenz et al., 2017). Dementsprechend imponiert der MFS in lateromedialer Richtung als Landmarke für sowohl eine zytoarchitektonische als auch funktionelle Grenze (Weiner et al., 2014). Bemerkenswerterweise besteht jedoch die stärkste Struktur-Funktions-Beziehung des MFS in der hohen Vorhersagewahrscheinlichkeit der Lokalisation von FFA2 an seinem anterioren Ende (Weiner et al., 2014). In diesem Projekt konnte die betreffende Region als Ursprungshöhe für FG5 mit relativer Nähe zu OTS1 identifiziert werden. Weiterhin zeigte der direkte Vergleich der Positionen von MPM der neuen Areale mit Koordinaten von FFA2, dass die räumliche Distanz zwischen den verglichenen Einheiten gering ist. Dies unterstützt die Hypothese, dass FG5 und OTS1 eine Rolle im Bereich Gesichtserkennung spielen könnten.

Letztlich liefern fMRT-Studien aufgrund der präsenten und methodisch schwer zu umgehenden Suszeptibilitätsartefakte bisher keine Ergebnisse, die eine Rolle des aFG und angrenzender Sulci im Bereich Gesichtserkennung wiederholt und konsistent nachweisen. Diese methodische Lücke lenkt den Blick auf alternative Methoden der Messung von Hirnfunktionen. In PET-Studien konnten durchaus Aktivierungen des aFG auf Gesichts-Stimuli festgestellt werden (Kuskowski und Pardo, 1999, Rossion et al., 2001, Wiser et al., 2000). Dabei zeigten sich Aktivierungen bei Präsentation eines Gesichtsstimulus stabil und unabhängig von Aufgaben zur Erinnerung der präsentierten Gesichter (Kuskowski und Pardo, 1999). Neben hämodynamischen Verfahren wurden aFG und OTS auch elektrophysiologischen Untersuchungen unterzogen. Bereits frühe intrakranielle Elektroenzephalographie-Studien (iEEG) mit stabiler SNR entlang des VOTC (Jacques et al., 2022) konnten zeigen, dass gesichtsresponsive Aktivität entlang des gesamten VOTC messbar und die in fMRT so häufig gemessene Signallücke zwischen FFA2 und ATL-FA nicht nachweisbar ist (Allison et al., 1999, Puce et al., 1999). Die Interpretation dieser Ergebnisse ist jedoch insbesondere für das Sulcusareal OTS1 limitiert, da die Elektroden in diesen Studien auf die gyrale Kortexoberfläche angebracht werden und sulcale Signale unterschätzen (Rossion et al., 2024). Eine Reihe von Untersuchungen, die dieser methodischen Unzulänglichkeit gerecht werden wollen, sind spezialisierte Stereo-Elektroenzephalographie-Untersuchungen (SEEG), bei denen die Elektroden im Hirnparenchym eingebracht werden. Die Stimuli für diese Untersuchungen wurden dabei häufig mittels *Fast Periodic Visual Stimulation* (FPVS) gesetzt. SEEG-FPVS Studien bestätigen die Ergebnisse aus älteren iEEG Studien, dass gesichtsresponsive Hirnaktivität entlang des VOTC kontinuierlich zwischen Kortexgebieten der „klassischen“ okzipitalen gesichtsresponsiven Arealen und rostralen Kortexgebieten nahe des Temporalpols

nachweisbar ist (Jonas et al., 2016, Hagen et al., 2020, Jacques et al., 2022). Im Umkehrschluss unterliegt der aFG in diesen Untersuchungen keinem abruptem Abbruch der Hirnaktivität bei visueller Stimulation durch menschliche Gesichter wie es fMRT-Studien häufig suggerieren (siehe 4.2.1). Elektroden des aFG und anterioren OTS maßen gar eine besonders selektive Aktivität für Gesichter im Vergleich zu okzipital gelegenen Elektroden (Jonas et al., 2016). Es sei erwähnt, dass iEEG Untersuchungen in ihrer räumlichen Auflösung individuell variieren und limitiert sind (Lachaux et al., 2003), was hämodynamische Verfahren wie fMRT-Untersuchung im Vergleich attraktiver macht. Zudem ist die SNR von EEG-Verfahren im menschlichen Assoziationskortex zumindest kritisch zu hinterfragen, wenn auch jüngere Studien eine hohe SNR für die Signalantwort im VOTC auf menschliche Gesichter zeigen (Jacques et al., 2022). Die genannten Ergebnisse elektrophysiologischer Untersuchungen sind folglich am ehesten als wichtige Grundsteine für zukünftige Forschungsinitiativen der funktionellen Analyse des aFG und OTS zu verstehen.

Eine weitere Untersuchungsmodalität, die in jüngeren Studien Anwendung im Bereich des aFG gefunden hat, ist die DES intrakraniell platzierter Elektroden. Die Stimulation in Bereichen des rechtshemisphärischen aFG und angrenzenden OTS hat für einzelne Elektroden in zwei Einzelfallstudien wiederholt eine transiente FIR-Störung nach sich gezogen (Volfart et al., 2022, Jonas et al., 2015). Abb. 20 präsentiert die Lokalisation der in x-Richtung gemittelten Elektrodenpositionen aus beiden Studien und zeigte, dass die Elektrodenkoordinaten (anterior-posterior Achse) jeweils im Arealgebiet von FG5 liegen und in y-Richtung ebenso auf Höhe von OTS1 lokalisiert sind. Dies untermauert die Hypothese, dass FG5 und ggf. auch OTS1 eine Funktion im Bereich der FIR übernehmen. Die Aussagekraft der genannten Studien bleibt insofern limitiert, dass bisher lediglich die rechten Hemisphären zweier Individuen mittels DES untersucht wurden. Die Untersuchung beider Hemisphären in einer größeren Stichprobe verbleibt ebenso Gegenstand zukünftiger Studien.

Die Beschränkung der genannten ersten DES-Untersuchungen auf den aFG der rechten Hemisphären ist u.a. darauf zurückzuführen, dass viele Studien eine rechtslateralisierte Antwort des VOTC auf Gesichterstimuli beschreiben (Rossion und Lochy, 2022). Dieses Erkenntnis akkumuliert sich durch Ergebnisse aus Untersuchungen unterschiedlicher Modalitäten. Läsionsstudien und Fallbeschreibungen von Patient*innen mit Läsionen im Bereich des VOTC beschreiben unter anderem das klinische Phänomen der Prosopagnosie. Dabei sind beidseitige Läsionen am verbreitetsten zu beobachten (Damasio et al., 1982) und mit einer stärkeren Ausprägung der Störung assoziiert (Barton, 2008). Während jedoch eine isoliert linkshemisphärische Läsion typischerweise keine FIR-Störung hervorruft, kann eine ähnliche rechtshemisphärische Läsion diese Störung durchaus verursachen (Cohen et al., 2019, Bouvier und Engel, 2006, Barton, 2008). Zudem ist das klinische Phänomen der Prosopagnosie nicht selten mit Gesichtsfeldausfällen im linken (oberen) Gesichtsfeld assoziiert, welche ebenso auf

rechtslaterale VOTC-Läsionen zurückgehen können (Bouvier und Engel, 2006). Auch Ergebnisse aus fMRT-Untersuchungen zeigen größere Signalamplituden im Bereich des VOTC der rechten Hemisphäre gegenüber der linken Hemisphäre (Kanwisher et al., 1997, Zhen et al., 2015). Ein vergleichbarer Befund zeigt sich in einigen (jüngeren) elektrophysiologischen Untersuchungen mittels EEG (Bentin et al., 1996, Rossion et al., 2015). Die Daten aus funktionell orientierten Studien, die eine funktionelle Rechtsdominanz des rechten VOTC im Bereich Gesichtserkennung zeigen, stellen zunächst einen Kontrast zu den in beiden Hemisphären entdeckten und in Zytoarchitektur sowie Volumen bilateral vergleichbaren FG5 und OTS1 dar. Dieser Aspekt ist ebenso potenzieller Ansatzpunkt zukünftiger Forschungsanstrengungen.

In Anbetracht der beschriebenen Ergebnisse erscheint eine Beteiligung des aFG und des angrenzenden OTS inklusive der neuen zytoarchitektonischen Areale FG5 und OTS1 an kortikalen Prozessen, die für die Erkennung und Identifizierung von Gesichtern zuständig sind, wahrscheinlich. Während fMRT-Untersuchungen bisher aufgrund von Suszeptibilitätsartefakten keine Aktivität bei Stimulation durch Gesichter im Bereich des aFG nachweisen, so zeigen sich doch im direkten Umfeld der neuen Areale wichtige funktionelle Cluster, die mit Gesichtserkennung assoziiert sind. Der aFG ist mit diesen kortikalen Arealen eng verknüpft (Persichetti et al., 2021). Des Weiteren fanden alternative hämodynamische und elektrophysiologische Untersuchungen durchaus eine Beteiligung des Kortexabschnitts, den FG5 und OTS1 belegen, im kortikalen „Netzwerk für Gesichtserkennung“. DES im Bereich von FG5 und teilweise OTS1 und seiner angrenzenden Sulci konnte die genannte Hypothese aufgrund der Auslösung transienter Prosopagnosie durch lokale Stimulation weiter erhärten. Die genaue Rolle von FG5 und OTS1 im „Netzwerk für Gesichtserkennung“ ist bisher noch unklar. Erste Hypothesen zur näheren Eingrenzung dieser Rolle, die dem aFG besonders gesichtsspezifische Neurone und eine von okzipital gelegenen, gesichtsresponsiven Arealen abweichende Konnektivität zuordnen, liegen jedoch bereits vor (Rossion et al., 2024). Insgesamt verbleiben dennoch methodische Schwächen der beschriebenen funktionellen Untersuchungsmethoden sowie an erste Hypothesen anschließende Fragen zum genauen Beitrag des aFG für zum kortikalen Gesichtserkennungs-Mechanismus, die Antworten in zukünftigen Forschungsinitiativen bedürfen. Die in diesem Projekt bereitgestellten Karten der zytoarchitektonischen Parzellierung des aFG und OTS stellen als konkrete anatomische Grundlage und Vergleichsmodalität eine Stütze für zukünftige funktionelle Studien dar.

4.2.3 Über Gesichtserkennung hinaus: Sind FG5 und OTS1 in weitere Hirnfunktionen involviert?

Die Hypothese, dass FG5 und OTS1 eine Rolle im kortikalen „Gesichtserkennungsnetzwerk“ einnehmen, schließt eine Involvierung in andere funktionelle Netzwerke nicht aus. Im Folgenden

werden alternative bzw. ergänzende und topografisch assoziierte funktionelle Konzepte aufgeführt, die für FG5 und OTS1 relevant sein könnten.

In 4.2.2 wurde dargelegt, dass „klassische“ gesichtsresponsive Areale zum Großteil okzipital des aFG gelegen sind (Grill-Spector et al., 2017). Diese Areale werden in Modellen häufig in hierarchisch organisierte Netzwerke integriert (Freiwald, 2020, DiCarlo et al., 2012), die auf Gesichtserkennung spezialisiert und auf primär visuelle Informationen des Okzipitallappens angewiesen sind. Aufgrund der Position des aFG zwischen dem Okzipitallappen einerseits und dem Temporalpol andererseits liegt die Vermutung nah, dass der aFG ebenso an zentralen funktionellen Netzwerken des (ventralen) Temporalpols beteiligt sein könnte. Während der Temporalpol mit der ATL-FA eigene gesichtsresponsive Cluster aufweist (Rajimehr et al., 2009, Axelrod und Yovel, 2013, Nasr und Tootell, 2012, Rossion et al., 2012, Tsao et al., 2008, Pinsk et al., 2009), werden ihm in der Hauptsache semantische Gedächtnisfunktionen zugeschrieben (Ralph et al., 2017, Shimotake et al., 2015, Binney et al., 2010). Einige Ergebnisse aus *Neuroimaging*-Studien zeigen in der Untersuchung des anterioren temporalen Kortex auf Aspekte semantischer Gedächtnisfunktionen durchaus Aktivierungen, die nah an die Lokalisation von FG5 und OTS1 heranreichen (Binney et al., 2010, Mion et al., 2010). Ein weiteres Argument, das eine mögliche Rolle von FG5 und OTS1 im Kontext von Gedächtnisfunktionen herausstellt, erschließt sich aus in 4.2.2 bereits beschriebenen DES-Studien (Volfart et al., 2022, Jonas et al., 2015). Die untersuchten Proband*innen präsentierten nach Stimulation der aFG- und OTS-Region und Stimuluspräsentation zusätzlich zu einer FIR-Störung auch eine event-bezogene Gedächtnisstörung, da sie sich nicht an die Stimuluspräsentation erinnern konnten. Diese Erkenntnis steht wiederum in einem gewissen Kontrast zu den Ergebnissen von Persichetti et al. (2021), die eine ausgeprägtere Vernetzung des aFG mit okzipital angrenzenden, typischerweise für Gesichtserkennung zentralen Hirnarealen anstelle rostral gelegener, mit semantischen Funktionen assoziierten Arealen zeigen.

Es existieren Erklärungsansätze, die funktionelle Aspekte zwischen den höheren visuellen Erkennungsfunktionen okzipital und den semantischen Gedächtnisfunktionen temporal auf anatomischer Höhe von FG5 und OTS1 vereinen. Ein hierarchisch organisiertes Modell der funktionellen Einordnung des aFG unterstreicht beispielsweise dessen Bedeutung für ein „Gesichtergedächtnis“. Eine Läsion an dieser Position resultiert demnach in einer bestimmten Unterform der FIR – der assoziativen Prosopagnosie (Davies-Thompson et al., 2014). Die assoziative Prognagnosie beschreibt dabei eine Störung der Zuordnung eines Gesichtsstimulus zu der Identität einer Person anhand mnestischer Informationen. Dem gegenüber steht in diesem Modell einerseits die apperzeptive Prosopagnosie, bei der die kortikale Repräsentation eines Gesichtsstimulus an sich gestört ist und die bei Läsionen „klassischer“ und weiter okzipital zu verortenden Gesichtskluster auftritt. Läsionen rostral des aFG entsprechen andererseits der personenspezifischen Amnesie, einer multimodalen Gedächtnisstörung (Davies-Thompson et al.,

2014). Rossion et al. (2022, 2024) schlagen ein alternatives Konzept für die Funktion des aFG vor, das im Gegensatz zu dem genannten hierarchischen Modell steht. Ihrem Konzept nach entsprechen die kortikalen gesichtsresponsiven Areale des VOTC – inklusive dem aFG – Neuronenpopulationen, die durch repetitive Stimulation durch menschliche Gesichter, einem in der menschlichen Umwelt besonders häufigen visuellen Reiz, gelernt haben selektiv aktiviert zu werden. Das Konzept betont den Vorteil der Sparsamkeit, da verschiedene Gesichtsidentitäten durch teilweise überlappende Neuronenformationen innerhalb der Neuronengruppierungen aufgrund eines Empfindlichkeitsgradienten entlang der anterior-posterior Achse des VOTC für semantische (anterior) bzw. visuelle Inhalte (posterior) repräsentiert werden. Die relativ konsistente interindividuelle Lokalisation der Areale ist demnach das Ergebnis der Neuronengruppierung in Abhängigkeit von Zytoarchitektur, Konnektivität und Retinotopie (Rossion, 2022, Rossion et al., 2024).

Eine weitere kategorie-spezifische Erkennungsleistung, die mit dem VOTC und dem FG assoziiert wird, ist Körper- bzw. Körperteilerkennung (Foster et al., 2022, Pinsk et al., 2009, Peelen und Downing, 2005, Schwarzlose et al., 2005, Weiner und Grill-Spector, 2010). FMRT-Studien konnten Aktivierungen im Verlauf des VOTC aufzeichnen, die spezifische Aktivität nach visueller Stimulierung durch Körper bzw. Körperteile zeigten, welche als FBA oder *OTS limbs* bezeichnet wurden (Weiner und Grill-Spector, 2010, Peelen und Downing, 2005, Schwarzlose et al., 2005, Pinsk et al., 2009). Vergleichbar zur FFA wurden für die FBA bereits Untereinheiten beschrieben: FBA1 und FBA2 (Pinsk et al., 2009). Der alternative Name der FBA verrät, dass eine topografische Beziehung zum OTS besteht. FBA (Peelen und Downing, 2005) bzw. FBA2 (Pinsk et al., 2009) zeigen dabei eine besondere topografische Nähe zu den neuen zytoarchitektonischen Arealen – insbesondere zu OTS1 (siehe Abb. 20). Weiterhin befinden sich die körperresponsiven Areale topografisch besonders nah an gesichtsresponsiven Arealen (Weiner und Grill-Spector, 2010) oder überlappen eventuell teilweise mit ihnen (Foster et al., 2022). Sowohl die topografische Nähe zum Gesichtserkennungsnetzwerk als auch die Nähe zu den zytoarchitektonischen Arealen selbst stärken das Argument, dass FG5 und OTS1 in Körper- bzw. Körperteilerkennung involviert sein könnten.

In 4.2.2 wurde beschrieben, dass Gesichtserkennung möglicherweise eine rechtslateralisierte Hirnfunktion des VOTC darstellt, obwohl sowohl FG5 als auch OTS1 bihemisphärisch mit gleichartiger Zytoarchitektur und ohne signifikante Volumendifferenz vertreten sind. Dies provoziert die Frage, ob gleichsam eine Hirnfunktion existiert, für die v.a. linkshemisphärische Areale des VOTC inklusive des aFG zuständig sind. Wie auch Abb. 20 zeigt, wurden mit der VWFA bereits linkslateralisierte fMRT-Cluster beschrieben, die besonders bei visueller Stimulierung durch Worte aktiviert werden (Cohen et al., 2000, Cohen und Dehaene, 2004, Wandell et al., 2012, Yeatman und White, 2021). Auch hier konnten in jüngeren Studien Unterregionen identifiziert werden (Lerma-Usabiaga et al., 2018, White et al., 2019). Es zeigt

sich, dass die wortresponsiven Cluster in bisherigen fMRT-Studien okzipital der neuen zytoarchitektonischen Areale in Bereichen zu verorten sind, die den zytoarchitektonischen Arealen FG4 und FG2 zuzuordnen sind (Lorenz et al., 2017). Insbesondere die genannten methodischen Schwächen von fMRT-Untersuchungen im Bereich des aFG (siehe 4.2.1) und eine starke Konnektivität des aFG sowie zytoarchitektonische Ähnlichkeit (siehe 3.3) zu okzipital angrenzenden Bereichen (Persichetti et al., 2021) lassen sich jedoch als Argumente anführen, warum eine mögliche Beteiligung der neuen zytoarchitektonischen Areale im Bereich der Verarbeitung von Wörtern und Sprache nicht außer Acht gelassen werden und weiter untersucht werden sollte.

Eine weitere visuelle Funktionskategorie, deren Aktivierungskluster ebenfalls topografisch nah gelegen und in Abb. 20 aufgeführt ist, betrifft die Verarbeitung von visuellen Informationen bezogen auf Orte oder Szenen. Die als PPA oder auch *CoS-places* bezeichnete fMRT-Aktivierung wird verlässlich im Bereich des COS bzw. Gyrus parahippocampalis gemessen (Epstein et al., 1999, Weiner et al., 2018, Nasr et al., 2011) und betrifft somit einen FG5 begrenzenden Sulcus. In früheren zytoarchitektonischen Studien wurde bereits topografische Zusammenhänge mit den zytoarchitektonischen Arealen Ph1, Ph2, Ph3 (Stenger et al., 2022), FG3 (Lorenz et al., 2017) und FG1 (Caspers et al., 2013) festgestellt. Abb. 20 präsentiert die topografische Beziehung der okzipitomedial zu FG5 und OTS1 lokalisierten PPA nach Epstein et al (1999). Letztlich ist eine Beteiligung v.a. des topografisch näheren, medialer gelegenen FG5 in Verarbeitung von visuellen Informationen bezogen auf Orte denkbar.

Insgesamt lassen sich viele der genannten Funktionen des VOTC der Verarbeitung höherer visueller Information zuordnen. Eine weitere Funktion aus dieser Gruppe betrifft die Erkennung von Objekten unterschiedlicher Eigenschaften (Gauthier und Tarr, 2016, Grill-Spector, 2003, Gauthier et al., 2000a). Auch hier ist eine Beteiligung der neuen Areale möglich.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass trotz der methodischen Herausforderungen bei der funktionellen Analyse des aFG und der angrenzenden Sulci (siehe 4.2.1 und 4.2.2) Hypothesen aufgestellt werden können, die mögliche Funktionen von FG5 und OTS1 im komplexen Kontext der bisher identifizierten strukturellen und funktionellen Hirnareale des menschlichen VOTC beschreiben. Besonders für den Bereich Gesichtserkennung verdichten sich Forschungsergebnisse, die den aFG in das „kortikale Gesichtserkennungsnetzwerk“ des VOTC einschließen. Des Weiteren wurden Beteiligungen in den Bereichen Semantik, Körper(teilerkennung, Wort-/Spracherkennung, Objekterkennung und Ortserkennung/räumliche Orientierung diskutiert. Alle genannten Hirnfunktionen spiegeln sich in topografisch eng aneinander gelegenen funktionellen Aktivierungen, die sich zum Teil möglicherweise überschneiden und den aFG und OTS umgeben (siehe Abb. 20). Bis auf semantische Gedächtnisfunktionen, welche vorwiegend mit dem anterioren Temporallappen assoziiert werden, stellen die übrigen Funktionen categoriespezifische Verarbeitungsprozesse visueller

Informationen dar. Es stellt sich somit die Frage, ob FG5 und OTS1 anatomisch in ein kortikales System eingebettet sind, dass polymodal agiert und auf verschiedene Reizeinflüsse reagieren kann. Neben dem Konzept von Rossion et al. (2022, 2024), das Aspekte der Gesichtserkennung und semantischer Funktionen vereint, existieren beispielsweise Konzepte für den lateralen VOTC, die polymodale Integration visuell-räumlicher Informationen mit höheren Assoziationen wie Sprachgeräuschen, Aktionen und Bedeutungen für die Sprachfunktion des VOTC beschreiben (Price und Devlin, 2011). Weitere Ansätze wurden entwickelt, um Inkongruenzen zwischen den untersuchten funktionellen und zytoarchitektonischen Arealen des VOTC, die einer klassischen Sicht der Eins-zu-Eins Übertragbarkeit einer funktionellen Parzellierung und seiner Funktion, in Einklang zu bringen (Weiner und Zilles, 2016, Lorenz et al., 2017). Beispielsweise ist im Falle der neuen Areale FG5 und OTS1 durchaus denkbar, dass sie die strukturelle Grundlage für ein Programm bieten, dass von mehreren (visuellen) Funktionskategorien genutzt wird. Eine alternative Erklärung ist, dass strukturelle und funktionelle Parzellierung aktuell in unterschiedlichen Größenordnungen definiert werden und beispielsweise noch feinere zytoarchitektonische Veränderungen oder gröbere Funktionskategorien herauszuarbeiten sind (Lorenz et al., 2017). Darüber hinaus sind weitere Hypothesen denkbar. Letztlich bleibt die funktionelle Einordnung der neuen zytoarchitektonischen Areale vage und Gegenstand zukünftiger Untersuchungen. Die in diesem Projekt vorgestellten Hirnkarten der neuen zytoarchitektonischen Areale tragen zur funktionellen Einordnung bei und bieten eine Grundlage für weiterführende Analysen.

5 Fazit und Ausblick

Die Ergebnisse dieser Arbeit liefern neue Erkenntnisse zur anatomischen Aufteilung des aFG und OTS und werfen zudem Fragstellungen auf, die weiterführenden Untersuchungen bedürfen. Die Beschreibung von FG5 und OTS1 auf dem aFG und OTS zeigt eine feinere zytoarchitektonische Gliederung des *Gyrus* als historische Hirnkarten und setzt ein Muster okzipital angrenzender zytoarchitektonischer Areale, die eine enge Beziehung zu makroanatomischen Landmarken aufweisen (Lorenz et al., 2017, Caspers et al., 2013), fort. Den Ergebnissen einer hierarchischen Clusteranalyse der mikroanatomischen Charakteristika dieser Areale zufolge übersetzen sich diese Ähnlichkeiten ebenso auf die mikroanatomische Ebene und stehen damit beispielsweise im Einklang mit Ergebnissen aus Konnektivitätsuntersuchungen des aFG (Persichetti et al., 2021). Die Beschreibung an FG5 und OTS1 angrenzender Kortextbereiche wie „FG6“, „mFG5“ und „lOTS1“, die sich nicht mit bisherigen Karten der Region decken und eigene zytoarchitektonische Charakteristika aufweisen, unterstreicht, dass weitere zytoarchitektonische Analysen der Region erforderlich sind. Der besondere Bezug auf mikro- und makroanatomische Ähnlichkeiten zu FG5 und OTS1 sowie Arealen des posterioren und mittleren FG könnte dabei zeigen, ob sich beschriebene Muster in diese Regionen fortsetzen.

Während die probabilistischen 3D-Karten von FG5 und OTS1 das Ergebnis eines wichtigen methodischen Fortschritts in der Geschichte der zytoarchitektonischen Kartierung darstellen, verbleiben insgesamt Fragen beispielsweise bezüglich der Analyse intraarealer Heterogenitäten und des Einschlusses größerer Studienpopulationen.

Diese Arbeit konnte weiterhin erste Fragen zur funktionellen Bedeutung von FG5 und OTS1 adressieren. Während bereits wichtige Informationen vorliegen, die eine Beteiligung in höheren visuellen Aufgaben wie Gesichts-, Körper-, Wort-, Objekt- oder Ortserkennung gegenüber semantischen Funktionen vermuten lassen, ist die Frage der funktionellen Parzellierung des aFG und OTS nicht abschließend geklärt. Weitere Untersuchungen könnten sich der Frage widmen, wie Suszeptibilitätsartefakte in fMRT-Untersuchungen des aFG mit minimalen methodischen Einbußen beispielsweise in Bereichen der SNR oder räumlichen und zeitlichen Auflösung umgangen werden können. Darüber hinaus bleibt vorerst offen, wie FG5 und OTS1 sich in ein gesamtheitliches Konzept, dass die komplexe strukturelle und funktionelle Parzellierung des VOTC erfasst, eingliedern.

Für alle genannten möglichen Ausgangspunkte zukünftiger Untersuchungen liefern die zytoarchitektonischen Karten von FG5 und OTS1 eine statistisch reproduzierbare und verlässliche strukturelle Grundlage. Sie leisten einen wertvollen Beitrag zur Aufklärung der Hirnorganisation des VOTC und ermöglichen über die Integration in den öffentlich zugänglichen *Julich Brain Atlas* (Amunts et al., 2020) die flexible und adaptive Analyse multimodaler Aspekte der Hirnorganisation, in die die neuen Areale eingebunden sind.

6 Literatur- und Quellenverzeichnis

- ALLISON, T., PUCE, A., SPENCER, D. D. & MCCARTHY, G. 1999. Electrophysiological studies of human face perception. I: Potentials generated in occipitotemporal cortex by face and non-face stimuli. *Cereb Cortex*, 9, 415-30. DOI:10.1093/cercor/9.5.415
- AMUNTS, K., ARMSTRONG, E., MALIKOVIC, A., HÖMKE, L., MOHLBERG, H., SCHLEICHER, A. & ZILLES, K. 2007a. Gender-specific left-right asymmetries in human visual cortex. *J Neurosci*, 27, 1356-64. DOI:10.1523/jneurosci.4753-06.2007
- AMUNTS, K., HAWRYLYCZ, M. J., VAN ESSEN, D. C., VAN HORN, J. D., HAREL, N., POLINE, J. B., DE MARTINO, F., BJAALIE, J. G., DEHAENE-LAMBERTZ, G., DEHAENE, S., VALDES-SOSA, P., THIRION, B., ZILLES, K., HILL, S. L., ABRAMS, M. B., TASS, P. A., VANDUFFEL, W., EVANS, A. C. & EICKHOFF, S. B. 2014. Interoperable atlases of the human brain. *NeuroImage*, 99, 525-532. DOI:10.1016/j.neuroimage.2014.06.010
- AMUNTS, K., LEPAGE, C., BORGEAT, L., MOHLBERG, H., DICKSCHEID, T., ROUSSEAU, M. E., BLUDAU, S., BAZIN, P. L., LEWIS, L. B., OROS-PEUSQUENS, A. M., SHAH, N. J., LIPPERT, T., ZILLES, K. & EVANS, A. C. 2013. BigBrain: an ultrahigh-resolution 3D human brain model. *Science*, 340, 1472-5. DOI:10.1126/science.1235381
- AMUNTS, K., MALIKOVIC, A., MOHLBERG, H., SCHORMANN, T. & ZILLES, K. 2000. Brodmann's areas 17 and 18 brought into stereotaxic space—where and how variable? *Neuroimage*, 11, 66-84. DOI:10.1006/nimg.1999.0516
- AMUNTS, K., MOHLBERG, H., BLUDAU, S. & ZILLES, K. 2020. Julich-Brain: A 3D probabilistic atlas of the human brain's cytoarchitecture. *Science*, 369, 988-992. DOI:10.1126/science.abb4588
- AMUNTS, K., SCHLEICHER, A., BÜRCEL, U., MOHLBERG, H., UYLINGS, H. B. & ZILLES, K. 1999. Broca's region revisited: cytoarchitecture and intersubject variability. *J Comp Neurol*, 412, 319-41. DOI:10.1002/(sici)1096-9861(19990920)412:2<319::aid-cne10>3.0.co;2-7
- AMUNTS, K., SCHLEICHER, A. & ZILLES, K. 2007b. Cytoarchitecture of the cerebral cortex—More than localization. *NeuroImage*, 37, 1061-1065. DOI:10.1016/j.neuroimage.2007.02.037
- AMUNTS, K., WEISS, P. H., MOHLBERG, H., PIEPERHOFF, P., EICKHOFF, S., GURD, J. M., MARSHALL, J. C., SHAH, N. J., FINK, G. R. & ZILLES, K. 2004. Analysis of neural mechanisms underlying verbal fluency in cytoarchitecturally defined stereotaxic space—The roles of Brodmann areas 44 and 45. *NeuroImage*, 22, 42-56. DOI:10.1016/j.neuroimage.2003.12.031
- AMUNTS, K. & ZILLES, K. 2007. Multimodaler Atlas des menschlichen Gehirns: Ein Weg zur integrierten Struktur-Funktionsanalyse. *e-Neuroforum*, 13, 112-121.
- AMUNTS, K. & ZILLES, K. 2015. Architectonic Mapping of the Human Brain beyond Brodmann. *Neuron*, 88, 1086-1107. DOI:10.1016/j.neuron.2015.12.001
- AXELROD, V. & YOVEL, G. 2013. The challenge of localizing the anterior temporal face area: A possible solution. *NeuroImage*, 81, 371-380. DOI:10.1016/j.neuroimage.2013.05.015
- BAILEY, P. & VON BONIN, G. 1951. The Isocortex of Man. University of Illinois. *Urbana*.
- BARTON, J. J. 2008. Structure and function in acquired prosopagnosia: lessons from a series of 10 patients with brain damage. *J Neuropsychol*, 2, 197-225. DOI:10.1348/174866407x214172
- BENTIN, S., ALLISON, T., PUCE, A., PEREZ, E. & MCCARTHY, G. 1996. Electrophysiological Studies of Face Perception in Humans. *J Cogn Neurosci*, 8, 551-565. DOI:10.1162/jocn.1996.8.6.551
- BINNEY, R. J., EMBLETON, K. V., JEFFERIES, E., PARKER, G. J. & RALPH, M. A. 2010. The ventral and inferolateral aspects of the anterior temporal lobe are crucial in semantic memory: evidence from a novel direct comparison of distortion-corrected fMRI, rTMS, and semantic dementia. *Cereb Cortex*, 20, 2728-38. DOI:10.1093/cercor/bhq019
- BLUDAU, S., EICKHOFF, S. B., MOHLBERG, H., CASPERS, S., LAIRD, A. R., FOX, P. T., SCHLEICHER, A., ZILLES, K. & AMUNTS, K. 2014. Cytoarchitecture, probability maps and functions of the human frontal pole. *Neuroimage*, 93 Pt 2, 260-75. DOI:10.1016/j.neuroimage.2013.05.052
- BLUDAU, S., MUHLEISEN, T. W., EICKHOFF, S. B., HAWRYLYCZ, M. J., CICHON, S. & AMUNTS, K. 2018. Integration of transcriptomic and cytoarchitectonic data implicates a role

-
- for MAOA and TAC1 in the limbic-cortical network. *Brain Struct Funct*, 223, 2335-2342. DOI:10.1007/s00429-018-1620-6
- BOUVIER, S. E. & ENGEL, S. A. 2006. Behavioral deficits and cortical damage loci in cerebral achromatopsia. *Cereb Cortex*, 16, 183-91. DOI:10.1093/cercor/bhi096
- BRANDSTETTER, A., BOLAKHRIF, N., SCHIFFER, C., DICKSCHEID, T., MOHLBERG, H. & AMUNTS, K. Deep learning-supported cytoarchitectonic mapping of the human lateral geniculate body in the BigBrain. Brain-Inspired Computing: 4th International Workshop, BrainComp 2019, Cetraro, Italy, July 15–19, 2019, Revised Selected Papers 4, 2021. Springer International Publishing, 22-32.
- BRODMANN, K. 1909. *Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues*, Leipzig, Barth.
- BRUNO, A., BLUDAU, S., MOHLBERG, H. & AMUNTS, K. 2022. Cytoarchitecture, intersubject variability, and 3D mapping of four new areas of the human anterior prefrontal cortex. *Front Neuroanat*, 16, 915877. DOI:10.3389/fnana.2022.915877
- 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 Struct Funct*, 220, 205-19. DOI:10.1007/s00429-013-0646-z
- CASPERS, J., ZILLES, K., EICKHOFF, S. B., SCHLEICHER, A., MOHLBERG, H. & AMUNTS, K. 2013. Cytoarchitectonical analysis and probabilistic mapping of two extrastriate areas of the human posterior fusiform gyrus. *Brain Struct Funct*, 218, 511-26. DOI:10.1007/s00429-011-80411-8
- CASPERS, S., GEYER, S., SCHLEICHER, A., MOHLBERG, H., AMUNTS, K. & ZILLES, K. 2006. The human inferior parietal cortex: cytoarchitectonic parcellation and interindividual variability. *Neuroimage*, 33, 430-48. DOI:10.1016/j.neuroimage.2006.06.054
- CHAN, A. W. & DOWNING, P. E. 2011. Faces and eyes in human lateral prefrontal cortex. *Front Hum Neurosci*, 5, 51. DOI:10.3389/fnhum.2011.00051
- COHEN, A. L., SOUSSAND, L., CORROW, S. L., MARTINAUD, O., BARTON, J. J. S. & FOX, M. D. 2019. Looking beyond the face area: lesion network mapping of prosopagnosia. *Brain*, 142, 3975-3990. DOI:10.1093/brain/awz332
- COHEN, L. & DEHAENE, S. 2004. Specialization within the ventral stream: the case for the visual word form area. *Neuroimage*, 22, 466-76. DOI:10.1016/j.neuroimage.2003.12.049
- COHEN, L., DEHAENE, S., NACCACHE, L., LEHÉRICY, S., DEHAENE-LAMBERTZ, G., HÉNAFF, M. A. & MICHEL, F. 2000. The visual word form area: spatial and temporal characterization of an initial stage of reading in normal subjects and posterior split-brain patients. *Brain*, 123 (Pt 2), 291-307. DOI:10.1093/brain/123.2.291
- DADI, K., VAROQUAUX, G., MACHLOUZARIDES-SHALIT, A., GORGOLEWSKI, K. J., WASSERMANN, D., THIRION, B. & MENSCH, A. 2020. Fine-grain atlases of functional modes for fMRI analysis. *Neuroimage*, 221, 117126. DOI:10.1016/j.neuroimage.2020.117126
- DAMASIO, A. R., DAMASIO, H. & VAN HOESEN, G. W. 1982. Prosopagnosia: anatomic basis and behavioral mechanisms. *Neurology*, 32, 331-41. DOI:10.1212/wnl.32.4.331
- DAVIES-THOMPSON, J., PANCAROGLU, R. & BARTON, J. 2014. Acquired prosopagnosia: structural basis and processing impairments. *Front Biosci (Elite Ed)*, 6, 159-74. DOI:10.2741/e699
- DEVLIN, J. T., RUSSELL, R. P., DAVIS, M. H., PRICE, C. J., WILSON, J., MOSS, H. E., MATTHEWS, P. M. & TYLER, L. K. 2000. Susceptibility-induced loss of signal: comparing PET and fMRI on a semantic task. *Neuroimage*, 11, 589-600. DOI:10.1006/nimg.2000.0595
- DICARLO, J. J., ZOCCOLAN, D. & RUST, N. C. 2012. How does the brain solve visual object recognition? *Neuron*, 73, 415-34. DOI:10.1016/j.neuron.2012.01.010
- DIETERMANN, M., MOHLBERG, H., BLUDAU, S. & AMUNTS, K. 2025a. Probabilistic cytoarchitectonic map of Area FG5 (FusG) (v7.0) [Data set]. EBRAINS. DOI:10.25493/N8GG-QPV
- DIETERMANN, M., MOHLBERG, H., BLUDAU, S. & AMUNTS, K. 2025b. Probabilistic cytoarchitectonic map of Area OTS1 (OTS) (v7.0) [Data set] EBRAINS. DOI:10.25493/4ZAW-SFU

-
- DUCHAINE, B. & YOVEL, G. 2015. A Revised Neural Framework for Face Processing. *Annu Rev Vis Sci*, 1, 393-416. DOI:10.1146/annurev-vision-082114-035518
- EICKHOFF, S., WALTERS, N. B., SCHLEICHER, A., KRIL, J., EGAN, G. F., ZILLES, K., WATSON, J. D. & AMUNTS, K. 2005a. High-resolution MRI reflects myeloarchitecture and cytoarchitecture of human cerebral cortex. *Hum Brain Mapp*, 24, 206-15. DOI:10.1002/hbm.20082
- EICKHOFF, S. B., STEPHAN, K. E., MOHLBERG, H., GREFKES, C., FINK, G. R., AMUNTS, K. & ZILLES, K. 2005b. A new SPM toolbox for combining probabilistic cytoarchitectonic maps and functional imaging data. *Neuroimage*, 25, 1325-35. DOI:10.1016/j.neuroimage.2004.12.034
- EPSTEIN, R., HARRIS, A., STANLEY, D. & KANWISHER, N. 1999. The parahippocampal place area: recognition, navigation, or encoding? *Neuron*, 23, 115-25. DOI:10.1016/s0896-6273(00)80758-8
- EVANS, A. C., JANKE, A. L., COLLINS, D. L. & BAILLET, S. 2012. Brain templates and atlases. *Neuroimage*, 62, 911-22. DOI:10.1016/j.neuroimage.2012.01.024
- FAIRHALL, S. L. & ISHAI, A. 2007. Effective connectivity within the distributed cortical network for face perception. *Cereb Cortex*, 17, 2400-6. DOI:10.1093/cercor/bhl148
- FEINBERG, D. A. & YACOUB, E. 2012. The rapid development of high speed, resolution and precision in fMRI. *NeuroImage*, 62, 720-725. DOI:10.1016/j.neuroimage.2012.01.049
- FINZI, D., GOMEZ, J., NORDT, M., REZAI, A. A., POLTORATSKI, S. & GRILL-SPECTOR, K. 2021. Differential spatial computations in ventral and lateral face-selective regions are scaffolded by structural connections. *Nat Commun*, 12, 2278. DOI:10.1038/s41467-021-22524-2
- FISCHL, B., RAJENDRAN, N., BUSA, E., AUGUSTINACK, J., HINDS, O., YEO, B. T., MOHLBERG, H., AMUNTS, K. & ZILLES, K. 2008. Cortical folding patterns and predicting cytoarchitecture. *Cereb Cortex*, 18, 1973-80. DOI:10.1093/cercor/bhm225
- FOSTER, C., ZHAO, M., BOLKART, T., BLACK, M. J., BARTELS, A. & BÜLTHOFF, I. 2022. The neural coding of face and body orientation in occipitotemporal cortex. *Neuroimage*, 246, 118783. DOI:10.1016/j.neuroimage.2021.118783
- FREIWALD, W. A. 2020. The neural mechanisms of face processing: cells, areas, networks, and models. *Curr Opin Neurobiol*, 60, 184-191. DOI:10.1016/j.conb.2019.12.007
- GAUTHIER, I., SKUDLARSKI, P., GORE, J. C. & ANDERSON, A. W. 2000a. Expertise for cars and birds recruits brain areas involved in face recognition. *Nat Neurosci*, 3, 191-7. DOI:10.1038/72140
- GAUTHIER, I. & TARR, M. J. 2016. Visual Object Recognition: Do We (Finally) Know More Now Than We Did? *Annu Rev Vis Sci*, 2, 377-396. DOI:10.1146/annurev-vision-111815-114621
- GAUTHIER, I., TARR, M. J., MOYLAN, J., SKUDLARSKI, P., GORE, J. C. & ANDERSON, A. W. 2000b. The fusiform "face area" is part of a network that processes faces at the individual level. *J Cogn Neurosci*, 12, 495-504. DOI:10.1162/089892900562165
- GLASSER, M. F. & VAN ESSEN, D. C. 2011. Mapping human cortical areas in vivo based on myelin content as revealed by T1- and T2-weighted MRI. *J Neurosci*, 31, 11597-616. DOI:10.1523/jneurosci.2180-11.2011
- GOULAS, A., ZILLES, K. & HILGETAG, C. C. 2018. Cortical Gradients and Laminar Projections in Mammals. *Trends Neurosci*, 41, 775-788. DOI:10.1016/j.tins.2018.06.003
- GRILL-SPECTOR, K. 2003. The neural basis of object perception. *Curr Opin Neurobiol*, 13, 159-66. DOI:10.1016/s0959-4388(03)00040-0
- GRILL-SPECTOR, K. & WEINER, K. S. 2014. The functional architecture of the ventral temporal cortex and its role in categorization. *Nat Rev Neurosci*, 15, 536-48. DOI:10.1038/nrn3747
- GRILL-SPECTOR, K., WEINER, K. S., KAY, K. & GOMEZ, J. 2017. The Functional Neuroanatomy of Human Face Perception. *Annu Rev Vis Sci*, 3, 167-196. DOI:10.1146/annurev-vision-102016-061214
- GUEVARA, M., ROMÁN, C., HOUENOU, J., DUCLAP, D., POUPON, C., MANGIN, J. F. & GUEVARA, P. 2017. Reproducibility of superficial white matter tracts using diffusion-weighted imaging tractography. *Neuroimage*, 147, 703-725. DOI:10.1016/j.neuroimage.2016.11.066

-
- HAGEN, S., JACQUES, C., MAILLARD, L., COLNAT-COULBOIS, S., ROSSION, B. & JONAS, J. 2020. Spatially Dissociated Intracerebral Maps for Face- and House-Selective Activity in the Human Ventral Occipito-Temporal Cortex. *Cereb Cortex*, 30, 4026-4043. DOI:10.1093/cercor/bhaa022
- HOFFMAN, E. A. & HAXBY, J. V. 2000. Distinct representations of eye gaze and identity in the distributed human neural system for face perception. *Nat Neurosci*, 3, 80-4. DOI:10.1038/71152
- HÖMKE, L., AMUNTS, K., BÖNIG, L., FRETZ, C., BINKOFSKI, F., ZILLES, K. & WEDER, B. 2009. Analysis of lesions in patients with unilateral tactile agnosia using cytoarchitectonic probabilistic maps. *Hum Brain Mapp*, 30, 1444-56. DOI:10.1002/hbm.20617
- HUSCHKE, E. 1854. *Schaedel, Hirn und Seele des Menschen und der Thiere nach Alter, Geschlecht und Race: dargestellt nach neuen Methoden und Untersuchungen*, Mauke.
- JACQUES, C., JONAS, J., COLNAT-COULBOIS, S., MAILLARD, L. & ROSSION, B. 2022. Low and high frequency intracranial neural signals match in the human associative cortex. *Elife*, 11. DOI:10.7554/eLife.76544
- JENKINSON, M., BECKMANN, C. F., BEHRENS, T. E., WOOLRICH, M. W. & SMITH, S. M. 2012. FSL. *Neuroimage*, 62, 782-90. DOI:10.1016/j.neuroimage.2011.09.015
- JONAS, J., DESCOINS, M., KOESSLER, L., COLNAT-COULBOIS, S., SAUVÉE, M., GUYE, M., VIGNAL, J. P., VESPIGNANI, H., ROSSION, B. & MAILLARD, L. 2012. Focal electrical intracerebral stimulation of a face-sensitive area causes transient prosopagnosia. *Neuroscience*, 222, 281-8. DOI:10.1016/j.neuroscience.2012.07.021
- JONAS, J., JACQUES, C., LIU-SHUANG, J., BRISSART, H., COLNAT-COULBOIS, S., MAILLARD, L. & ROSSION, B. 2016. A face-selective ventral occipito-temporal map of the human brain with intracerebral potentials. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 113, E4088-97. DOI:10.1073/pnas.1522033113
- JONAS, J. & ROSSION, B. 2021. Intracerebral electrical stimulation to understand the neural basis of human face identity recognition. *European Journal of Neuroscience*, 54, 4197-4211. DOI:10.1111/ejn.15235
- JONAS, J., ROSSION, B., BRISSART, H., FRISMAND, S., JACQUES, C., HOSSU, G., COLNAT-COULBOIS, S., VESPIGNANI, H., VIGNAL, J. P. & MAILLARD, L. 2015. Beyond the core face-processing network: Intracerebral stimulation of a face-selective area in the right anterior fusiform gyrus elicits transient prosopagnosia. *Cortex*, 72, 140-155. DOI:10.1016/j.cortex.2015.05.026
- JONES, S. E., BUCHBINDER, B. R. & AHARON, I. 2000. Three-dimensional mapping of cortical thickness using Laplace's equation. *Hum Brain Mapp*, 11, 12-32. DOI:10.1002/1097-0193(200009)11:1<12::aid-hbm20>3.0.co;2-k
- KANWISHER, N., MCDERMOTT, J. & CHUN, M. M. 1997. The fusiform face area: a module in human extrastriate cortex specialized for face perception. *J Neurosci*, 17, 4302-11. DOI:10.1523/jneurosci.17-11-04302.1997
- KESSLER, R., RUSCH, K. M., WENDE, K. C., SCHUSTER, V. & JANSEN, A. 2021. Revisiting the effective connectivity within the distributed cortical network for face perception. *Neuroimage: Reports*, 1, 100045. DOI:10.1016/j.ynirp.2021.100045
- KIWITZ, K., BRANDSTETTER, A., SCHIFFER, C., BLUDAU, S., MOHLBERG, H., OMIDYEGANEH, M., MASSICOTTE, P. & AMUNTS, K. 2022. Cytoarchitectonic Maps of the Human Metathalamus in 3D Space. *Front Neuroanat*, 16, 837485. DOI:10.3389/fnana.2022.837485
- KONKLE, T. & OLIVA, A. 2012. A Real-World Size Organization of Object Responses in Occipitotemporal Cortex. *Neuron*, 74, 1114-1124. DOI:10.1016/j.neuron.2012.04.036
- KRAUSE, D. & THÖRNIG, P. 2018. JURECA: modular supercomputer at Jülich Supercomputing Centre. *Journal of large-scale research facilities JLSRF*, 4, A132-A132.
- KRAVITZ, D. J., SALEEM, K. S., BAKER, C. I., UNGERLEIDER, L. G. & MISHKIN, M. 2013. The ventral visual pathway: an expanded neural framework for the processing of object quality. *Trends Cogn Sci*, 17, 26-49. DOI:10.1016/j.tics.2012.10.011
- KUSKOWSKI, M. A. & PARDO, J. V. 1999. The role of the fusiform gyrus in successful encoding of face stimuli. *Neuroimage*, 9, 599-610. DOI:10.1006/nimg.1999.0442

-
- LACADIE, C. M., FULBRIGHT, R. K., RAJEEVAN, N., CONSTABLE, R. T. & PAPADEMETRIS, X. 2008. More accurate Talairach coordinates for neuroimaging using non-linear registration. *Neuroimage*, 42, 717-25. DOI:10.1016/j.neuroimage.2008.04.240
- LACHAUX, J. P., RUDRAUF, D. & KAHANE, P. 2003. Intracranial EEG and human brain mapping. *Journal of Physiology-Paris*, 97, 613-628. DOI:10.1016/j.jphysparis.2004.01.018
- LERMA-USABIAGA, G., CARREIRAS, M. & PAZ-ALONSO, P. M. 2018. Converging evidence for functional and structural segregation within the left ventral occipitotemporal cortex in reading. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 115, E9981-e9990. DOI:10.1073/pnas.1803003115
- LORENZ, S., WEINER, K. S., CASPERS, J., MOHLBERG, H., SCHLEICHER, A., BLUDAU, S., EICKHOFF, S. B., GRILL-SPECTOR, K., ZILLES, K. & AMUNTS, K. 2017. Two New Cytoarchitectonic Areas on the Human Mid-Fusiform Gyrus. *Cereb Cortex*, 27, 373-385. DOI:10.1093/cercor/bhv225
- MAHALANOBIS, P. C., MAJUMDAR, D. N., YEATTS, M. W. M. & RAO, C. R. 1949. Anthropometric Survey of the United Provinces, 1941: A Statistical Study. *Sankhyā: The Indian Journal of Statistics* Vol. 9, Parts 2 & 3, 89-324.
- MALACH, R., LEVY, I. & HASSON, U. 2002. The topography of high-order human object areas. *Trends Cogn Sci*, 6, 176-184. DOI:10.1016/s1364-6613(02)01870-3
- MALIKOVIC, A., AMUNTS, K., SCHLEICHER, A., MOHLBERG, H., EICKHOFF, S. B., WILMS, M., PALOMERO-GALLAGHER, N., ARMSTRONG, E. & ZILLES, K. 2007. Cytoarchitectonic analysis of the human extrastriate cortex in the region of V5/MT+: a probabilistic, stereotaxic map of area hOc5. *Cereb Cortex*, 17, 562-74. DOI:10.1093/cercor/bhj181
- MALIKOVIC, A., AMUNTS, K., SCHLEICHER, A., MOHLBERG, H., KUJOVIC, M., PALOMERO-GALLAGHER, N., EICKHOFF, S. B. & ZILLES, K. 2016. Cytoarchitecture of the human lateral occipital cortex: mapping of two extrastriate areas hOc4la and hOc4lp. *Brain Struct Funct*, 221, 1877-97. DOI:10.1007/s00429-015-1009-8
- MEADOWS, J. C. 1974. The anatomical basis of prosopagnosia. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 37, 489-501. DOI:10.1136/jnnp.37.5.489
- MERKER, B. 1983. Silver staining of cell bodies by means of physical development. *J Neurosci Methods*, 9, 235-41. DOI:10.1016/0165-0270(83)90086-9
- MION, M., PATTERSON, K., ACOSTA-CABRONERO, J., PENGAS, G., IZQUIERDO-GARCIA, D., HONG, Y. T., FRYER, T. D., WILLIAMS, G. B., HODGES, J. R. & NESTOR, P. J. 2010. What the left and right anterior fusiform gyri tell us about semantic memory. *Brain*, 133, 3256-68. DOI:10.1093/brain/awq272
- NASR, S., LIU, N., DEVANEY, K. J., YUE, X., RAJIMEHR, R., UNGERLEIDER, L. G. & TOOTELL, R. B. 2011. Scene-selective cortical regions in human and nonhuman primates. *J Neurosci*, 31, 13771-85. DOI:10.1523/jneurosci.2792-11.2011
- NASR, S. & TOOTELL, R. B. 2012. Role of fusiform and anterior temporal cortical areas in facial recognition. *Neuroimage*, 63, 1743-53. DOI:10.1016/j.neuroimage.2012.08.031
- OJEMANN, J. G., AKBUDAK, E., SNYDER, A. Z., MCKINSTRY, R. C., RAICHLE, M. E. & CONTURO, T. E. 1997. Anatomic localization and quantitative analysis of gradient refocused echo-planar fMRI susceptibility artifacts. *Neuroimage*, 6, 156-67. DOI:10.1006/nimg.1997.0289
- OMIDYEGANEH, M., LEPAGE, C., WAGSTYL, K., SPITZER, H., DICKSCHEID, T., AMUNTS, K. & EVANS, A. Non-linear registration of 1µm Histology Sections into 3D 20µm BigBrain Space. 26th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, 2020.
- PAQUOLA, C., ROYER, J., LEWIS, L. B., LEPAGE, C., GLATARD, T., WAGSTYL, K., DEKRAKER, J., TOUSSAINT, P. J., VALK, S. L., COLLINS, L., KHAN, A. R., AMUNTS, K., EVANS, A. C., DICKSCHEID, T. & BERNHARDT, B. 2021. The BigBrainWarp toolbox for integration of BigBrain 3D histology with multimodal neuroimaging. *Elife*, 10. DOI:10.7554/eLife.70119
- PEELEN, M. V. & DOWNING, P. E. 2005. Selectivity for the Human Body in the Fusiform Gyrus. *Journal of Neurophysiology*, 93, 603-608. DOI:10.1152/jn.00513.2004
- PERSICETTI, A. S., DENNING, J. M., GOTTS, S. J. & MARTIN, A. 2021. A Data-Driven Functional Mapping of the Anterior Temporal Lobes. *J Neurosci*, 41, 6038-6049. DOI:10.1523/jneurosci.0456-21.2021

-
- PINSK, M. A., ARCARO, M., WEINER, K. S., KALKUS, J. F., INATI, S. J., GROSS, C. G. & KASTNER, S. 2009. Neural Representations of Faces and Body Parts in Macaque and Human Cortex: A Comparative fMRI Study. *Journal of Neurophysiology*, 101, 2581-2600. DOI:10.1152/jn.91198.2008
- PITCHER, D., DILKS, D. D., SAXE, R. R., TRIANTAFYLLOU, C. & KANWISHER, N. 2011. Differential selectivity for dynamic versus static information in face-selective cortical regions. *Neuroimage*, 56, 2356-63. DOI:10.1016/j.neuroimage.2011.03.067
- PRICE, C. J. & DEVLIN, J. T. 2011. The interactive account of ventral occipitotemporal contributions to reading. *Trends Cogn Sci*, 15, 246-53. DOI:10.1016/j.tics.2011.04.001
- PUCE, A., ALLISON, T. & MCCARTHY, G. 1999. Electrophysiological studies of human face perception. III: Effects of top-down processing on face-specific potentials. *Cereb Cortex*, 9, 445-58. DOI:10.1093/cercor/9.5.445
- PYLES, J. A., VERSTYNEN, T. D., SCHNEIDER, W. & TARR, M. J. 2013. Explicating the face perception network with white matter connectivity. *PLoS One*, 8, e61611. DOI:10.1371/journal.pone.0061611
- RAJIMEHR, R., YOUNG, J. C. & TOOTELL, R. B. 2009. An anterior temporal face patch in human cortex, predicted by macaque maps. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106, 1995-2000. DOI:10.1073/pnas.0807304106
- RALPH, M. A., JEFFERIES, E., PATTERSON, K. & ROGERS, T. T. 2017. The neural and computational bases of semantic cognition. *Nat Rev Neurosci*, 18, 42-55. DOI:10.1038/nrn.2016.150
- RETZIUS, G. 1896. *Das Menschenhirn: Studien in der makroskopischen Morphologie*, Stockholm, Kgl Burchdr. P. A. Norstedt und Söner.
- ROSE, M. 1927. Gyrus limbicus anterior and Regio retrosplenialis (Cortex holoprototychos quinquestratificatus): Vergleichende Architektonik bei Tier und Mensch. *Journal für Psychologie und Neurologie*, 35, 65-173.
- ROSE, M. 1928. *Die Inselrinden des Menschen und der Tiere*, Journal für Psychologie und Neurologie.
- ROSSION, B. 2022. What makes us human? Face identity recognition. *The Routledge Handbook of Semiosis and the Brain*. Routledge.
- ROSSION, B., HANSEEUW, B. & DRICOT, L. 2012. Defining face perception areas in the human brain: a large-scale factorial fMRI face localizer analysis. *Brain Cogn*, 79, 138-57. DOI:10.1016/j.bandc.2012.01.001
- ROSSION, B., JACQUES, C. & JONAS, J. 2024. The anterior fusiform gyrus: The ghost in the cortical face machine. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 158, 105535. DOI:10.1016/j.neubiorev.2024.105535
- ROSSION, B. & LOCHY, A. 2022. Is human face recognition lateralized to the right hemisphere due to neural competition with left-lateralized visual word recognition? A critical review. *Brain Structure and Function*, 227, 599-629. DOI:10.1007/s00429-021-02370-0
- ROSSION, B., SCHILTZ, C., ROBAYE, L., PIRENNE, D. & CROMMELINCK, M. 2001. How does the brain discriminate familiar and unfamiliar faces?: a PET study of face categorical perception. *J Cogn Neurosci*, 13, 1019-34. DOI:10.1162/089892901753165917
- ROSSION, B., TORFS, K., JACQUES, C. & LIU-SHUANG, J. 2015. Fast periodic presentation of natural images reveals a robust face-selective electrophysiological response in the human brain. *J Vis*, 15, 15.1.18. DOI:10.1167/15.1.18
- ROTTSCHY, C., EICKHOFF, S. B., SCHLEICHER, A., MOHLBERG, H., KUJOVIC, M., ZILLES, K. & AMUNTS, K. 2007. Ventral visual cortex in humans: cytoarchitectonic mapping of two extrastriate areas. *Hum Brain Mapp*, 28, 1045-59. DOI:10.1002/hbm.20348
- SARKISSOV, S., FILIMONOFF, I., KONONOWA, E., PREOBRASCHENSKAJA, I. & KUKUEW, L. 1955. Atlas of the cytoarchitectonics of the human cerebral cortex. *Moscow: Medgiz*, 20.
- SCHIFFER, C., SPITZER, H., KIWITZ, K., UNGER, N., WAGSTYL, K., EVANS, A. C., HARMELING, S., AMUNTS, K. & DICKSCHEID, T. 2021. Convolutional neural networks for cytoarchitectonic brain mapping at large scale. *NeuroImage*, 240, 118327. DOI:10.1016/j.neuroimage.2021.118327
- SCHLEICHER, A., AMUNTS, K., GEYER, S., KOWALSKI, T., SCHORMANN, T., PALOMERO-GALLAGHER, N. & ZILLES, K. 2000. A stereological approach to human cortical

-
- architecture: identification and delineation of cortical areas. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 20, 31-47. DOI:10.1016/S0891-0618(00)00076-4
- SCHLEICHER, A., AMUNTS, K., GEYER, S., MOROSAN, P. & ZILLES, K. 1999. Observer-independent method for microstructural parcellation of cerebral cortex: A quantitative approach to cytoarchitectonics. *Neuroimage*, 9, 165-77. DOI:10.1006/nimg.1998.0385
- SCHLEICHER, A., MOROSAN, P., AMUNTS, K. & ZILLES, K. 2009. Quantitative architectural analysis: a new approach to cortical mapping. *J Autism Dev Disord*, 39, 1568-81. DOI:10.1007/s10803-009-0790-8
- SCHLEICHER, A., PALOMERO-GALLAGHER, N., MOROSAN, P., EICKHOFF, S. B., KOWALSKI, T., DE VOS, K., AMUNTS, K. & ZILLES, K. 2005. Quantitative architectural analysis: a new approach to cortical mapping. *Anat Embryol (Berl)*, 210, 373-86. DOI:10.1007/s00429-005-0028-2
- SCHLEICHER, A. & ZILLES, K. 1990. A quantitative approach to cytoarchitectonics: analysis of structural inhomogeneities in nervous tissue using an image analyser. *J Microsc*, 157, 367-81. DOI:10.1111/j.1365-2818.1990.tb02971.x
- SCHOBER, M., AXER, M., HUYSEGOMS, M., SCHUBERT, N., AMUNTS, K. & DICKSCHEID, T. Morphing image masks for stacked histological sections using laplace's equation. *Bildverarbeitung für die Medizin 2016: Algorithmen–Systeme–Anwendungen*, 2016. Springer, 146-151.
- SCHWARZLOSE, R. F., BAKER, C. I. & KANWISHER, N. 2005. Separate face and body selectivity on the fusiform gyrus. *J Neurosci*, 25, 11055-9. DOI:10.1523/jneurosci.2621-05.2005
- SHIMOTAKE, A., MATSUMOTO, R., UENO, T., KUNIEDA, T., SAITO, S., HOFFMAN, P., KIKUCHI, T., FUKUYAMA, H., MIYAMOTO, S., TAKAHASHI, R., IKEDA, A. & LAMBON RALPH, M. A. 2015. Direct Exploration of the Role of the Ventral Anterior Temporal Lobe in Semantic Memory: Cortical Stimulation and Local Field Potential Evidence From Subdural Grid Electrodes. *Cereb Cortex*, 25, 3802-17. DOI:10.1093/cercor/bhu262
- STENGER, S., BLUDAU, S., MOHLBERG, H. & AMUNTS, K. 2022. Cytoarchitectonic parcellation and functional characterization of four new areas in the caudal parahippocampal cortex. *Brain Struct Funct*, 227, 1439-1455. DOI:10.1007/s00429-021-02441-2
- STEPHAN, H. 1975. *Allocortex*. Berlin: Springer, 35.
- TSAO, D. Y., MOELLER, S. & FREIWALD, W. A. 2008. Comparing face patch systems in macaques and humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105, 19514-19519. DOI:doi:10.1073/pnas.0809662105
- UNGERLEIDER, L. G. & HAXBY, J. V. 1994. 'What' and 'where' in the human brain. *Current opinion in neurobiology*, 4, 157-165.
- UYLINGS, H. B., ZILLES, K. & RAJKOWSKA, G. 1999. Optimal staining methods for delineation of cortical areas and neuron counts in human brains. *Neuroimage*, 9, 439-45. DOI:10.1006/nimg.1999.0417
- VOGT, C. & VOGT, O. 1919. *Allgemeinere Ergebnisse unserer Hirnforschung*, Verlag von J. A. Barth.
- VOLFART, A., YAN, X., MAILLARD, L., COLNAT-COULBOIS, S., HOSSU, G., ROSSION, B. & JONAS, J. 2022. Intracerebral electrical stimulation of the right anterior fusiform gyrus impairs human face identity recognition. *Neuroimage*, 250, 118932. DOI:10.1016/j.neuroimage.2022.118932
- VON BONIN, G. & BAILEY, P. 1961. *Pattern of the cerebral isocortex*, S. Karger.
- VON ECONOMO, C. & KOSKINAS, G. N. 1925. *Die Cytoarchitektonik der Hirnrinde des erwachsen Menschen*. [Vol. 1], Vienna.
- WANDELL, B. A., RAUSCHECKER, A. M. & YEATMAN, J. D. 2012. Learning to see words. *Annu Rev Psychol*, 63, 31-53. DOI:10.1146/annurev-psych-120710-100434
- WARD, J. H. 1963. Hierarchical Grouping to Optimize an Objective Function. *Journal of the American Statistical Association*, 58, 236-244. DOI:10.1080/01621459.1963.10500845
- WEINER, K. S. 2019. The Mid-Fusiform Sulcus (sulcus sagittalis gyri fusiformis). *Anat Rec (Hoboken)*, 302, 1491-1503. DOI:10.1002/ar.24041
- WEINER, K. S., BARNETT, M. A., WITTHOFT, N., GOLARAI, G., STIGLIANI, A., KAY, K. N., GOMEZ, J., NATU, V. S., AMUNTS, K., ZILLES, K. & GRILL-SPECTOR, K. 2018. Defining the most probable location of the parahippocampal place area using cortex-based alignment and cross-validation. *Neuroimage*, 170, 373-384. DOI:10.1016/j.neuroimage.2017.04.040

-
- WEINER, K. S., GOLARAI, G., CASPERS, J., CHUAPOCO, M. R., MOHLBERG, H., ZILLES, K., AMUNTS, K. & GRILL-SPECTOR, K. 2014. The mid-fusiform sulcus: a landmark identifying both cytoarchitectonic and functional divisions of human ventral temporal cortex. *Neuroimage*, 84, 453-65. DOI:10.1016/j.neuroimage.2013.08.068
- WEINER, K. S. & GRILL-SPECTOR, K. 2010. Sparsely-distributed organization of face and limb activations in human ventral temporal cortex. *NeuroImage*, 52, 1559-1573. DOI:10.1016/j.neuroimage.2010.04.262
- WEINER, K. S. & ZILLES, K. 2016. The anatomical and functional specialization of the fusiform gyrus. *Neuropsychologia*, 83, 48-62. DOI:10.1016/j.neuropsychologia.2015.06.033
- WHITE, A. L., PALMER, J., BOYNTON, G. M. & YEATMAN, J. D. 2019. Parallel spatial channels converge at a bottleneck in anterior word-selective cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 116, 10087-10096. DOI:10.1073/pnas.1822137116
- WISER, A. K., ANDREASEN, N., O'LEARY, D. S., CRESPO-FACORRO, B., BOLES-PONTO, L. L., WATKINS, G. L. & HICHTWA, R. D. 2000. Novel vs. well-learned memory for faces: a positron emission tomography study. *J Cogn Neurosci*, 12, 255-66. DOI:10.1162/089892900562084
- WREE, A., SCHLEICHER, A. & ZILLES, K. 1982. Estimation of volume fractions in nervous tissue with an image analyzer. *J Neurosci Methods*, 6, 29-43. DOI:10.1016/0165-0270(82)90014-0
- YEATMAN, J. D. & WHITE, A. L. 2021. Reading: The Confluence of Vision and Language. *Annu Rev Vis Sci*, 7, 487-517. DOI:10.1146/annurev-vision-093019-113509
- ZHEN, Z., YANG, Z., HUANG, L., KONG, X. Z., WANG, X., DANG, X., HUANG, Y., SONG, Y. & LIU, J. 2015. Quantifying interindividual variability and asymmetry of face-selective regions: a probabilistic functional atlas. *Neuroimage*, 113, 13-25. DOI:10.1016/j.neuroimage.2015.03.010
- ZILLES, K. & AMUNTS, K. 2009. Receptor mapping: architecture of the human cerebral cortex. *Current Opinion in Neurology*, 22, 331-339. DOI:10.1097/WCO.0b013e32832d95db
- ZILLES, K., ARMSTRONG, E., SCHLEICHER, A. & KRETSCHMANN, H. J. 1988. The human pattern of gyrification in the cerebral cortex. *Anat Embryol (Berl)*, 179, 173-9. DOI:10.1007/bf00304699
- ZILLES, K., PALOMERO-GALLAGHER, N. & AMUNTS, K. 2015a. Cytoarchitecture and Maps of the Human Cerebral Cortex. In: TOGA, A. W. (ed.) *Brain Mapping*. Waltham: Academic Press. DOI:10.1016/B978-0-12-397025-1.00207-4
- ZILLES, K., PALOMERO-GALLAGHER, N. & AMUNTS, K. 2015b. Myeloarchitecture and Maps of the Cerebral Cortex. In: TOGA, A. W. (ed.) *Brain Mapping*. Waltham: Academic Press. DOI:10.1016/B978-0-12-397025-1.00209-8

7 Danksagung

Zunächst möchte ich meiner Doktormutter, Frau Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. Katrin Amunts, meinen besonderen Dank aussprechen. Sie ermöglichte die Verfolgung und Finalisierung dieser Arbeit und bestärkte mein Interesse an den Neurowissenschaften. Dabei war sie stets eine empathische, wertschätzende und lösungsorientierte Ansprechpartnerin für mich bei jeglichen Hürden im Laufe des Projektes.

Gleichsam danke ich Frau Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. pol. Svenja Caspers für die Übernahme der Zweitbetreuung dieser Arbeit und die Einarbeitung in die zytoarchitektonische Analyse.

Darüber hinaus danke ich meinen Kolleg*innen und Wegbegleiter*innen des Cécile und Oskar Vogt Instituts für Hirnforschung.

Besonders Dr. Sebastian Bludau danke ich für seine geduldige und ausdauernde Unterstützung und hilfreichen Anregungen bei Fragen zur zytoarchitektonischen Analyse, Clusteranalyse, volumetrischen Analyse und Erstellung der Koordinatengrafik.

Diplom-Physiker Hartmut Mohlberg danke ich für die Hilfe bei der 3D-Rekonstruktion der Daten und Erstellung der Wahrscheinlichkeitskarten.

Dr. Christian Schiffer und Dr. Kimberley Lothmann danke ich für die Hilfe bei der Erstellung der hochauflösenden 3D-Rekonstruktionen der Areale im *BigBrain 1*.

Ich danke zudem Dr. Kai Kiwitz, Dr. Ariane Bruno und Dr. Kimberley Lothmann, die bei jedweden Fragen zu diesem Projekt und darüber hinaus stets offenerherzige Ansprechpartner*innen für mich waren. Des Weiteren danke ich René Hübbers, Ulrich Opfermann-Emmerich und Anna Stössel für ihre unentbehrliche Hilfe.

Ausdrücklich möchte ich mich bei meiner Familie und meinen Freund*innen bedanken. Besonders meinen Eltern Eduard und Monika Dietermann sowie meiner Schwester Karina danke ich für ihre bedingungslose, unablässige und fortwährende Unterstützung. Sie förderten mich während meines Medizinstudiums, motivierten mich für meine Arbeit als Arzt und ermutigten mich in der Finalisierung dieser Dissertation. Ebenso danke ich meinen Großeltern Karl Heinrich und Renate Wienand, die mich in meiner Persönlichkeitsentwicklung und in meinen Wertvorstellungen nachhaltig geprägt haben. Ihr habt einen besonderen Platz in meinem Herzen.