

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

**Der dorsomediale Präfrontale Kortex des Menschen:
Zytoarchitektur, funktionelle Zuordnungen und Perspektiven
für die interdisziplinäre Hirnforschung und Medizin**

Dissertation

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

vorgelegt von

Rahel Felora Possekel

2025

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

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachterin: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. hc. Katrin Amunts

Zweitgutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Alfons Schnitzler

In Liebe Heidrun Schwing,
Gunnar Possekel, Petra Possekel geb. Schwing,
Lorena Andrea Meier, Stefan Cox und Malin Mechtenberg gewidmet.

Teile dieser Arbeit werden veröffentlicht:

Datenpublikationen

Die dreidimensionalen Wahrscheinlichkeitskarten der neu definierten Areale SFG1 und 8m werden mit der kommenden Version 3.2 des interaktiven, digitalen und öffentlich zugänglichen *Julich-Brain Atlas* (Amunts et al., 2020) veröffentlicht – mit zitierfähigen DOIs. Die hochauflösenden, dreidimensionalen Rekonstruktionen ergänzen zukünftig den Datensatz des *BigBrains* (Amunts et al., 2013).

Alle Karten und Rekonstruktionen werden über Plattformen wie *EBRAINS* (<https://kg.ebrains.eu/>) und *Siibra* (<https://atlases.ebrains.eu/>) öffentlich zugänglich gemacht. Damit schaffen die Ergebnisse dieser Arbeit vielfältige und dauerhaft nutzbare Anknüpfungspunkte für weitere computergestützte Analysen und die zukünftige, interdisziplinäre Forschung im menschlichen Präfrontalen Kortex.

Zusammenfassung

Der dorsomediale Präfrontale Kortex (dmPFC) ist eine funktionell definierte Hirnregion auf der medialen Oberfläche des *Gyrus frontalis superior* (SFG). Als Teil des frontalen Assoziationskortex übernimmt er vielfältige integrative und exekutive Hirnfunktionen. Der menschliche Kortex wurde in der Vergangenheit mehrfach vollständig kartiert. Dennoch bestehen im Bereich des dmPFC Unklarheiten bezüglich der wechselseitigen Zuordnung von zytoarchitektonischen Arealen und Funktionen - bedingt durch unterschiedliche Methoden, Parzellierungen und interindividuelle Variabilität. Daher wurde im Rahmen dieser Arbeit eine neue, auf Zytoarchitektur basierende Referenz im Bereich des medialen SFG entwickelt, welche individuelle Unterschiede berücksichtigt und eine räumlich exakte Verknüpfung mit funktionellen und multimodalen Daten im stereotaktischen Raum ermöglicht.

Hierzu wurden Koronarschnitte von zehn menschlichen Gehirnen mit einer beobachterunabhängigen und softwarebasierten Methode kartiert. Dies resultierte in der Identifikation zweier zytoarchitektonischer Areale, „SFG1“ und kaudal daran angrenzend „8m“, die sich signifikant voneinander und von ihren Nachbararealen unterscheiden. Gleichzeitig weisen sie charakteristische Merkmale in allen untersuchten Gehirnen auf. Die Quantifizierung zytoarchitektonischer Unterschiede im Präfrontalen Kortex führte zur Definition von zwei Hauptgruppen, denen sich die beiden neuen Areale jeweils anschließen – trotz ihrer topografischen Nähe zueinander und gemäß ihrer unterschiedlichen Granularität. Die interindividuelle Variabilität in Bezug auf mikro- und makroanatomische Eigenschaften der beiden Areale wurde erstmals gezielt untersucht. So zeigte die Volumenanalyse beispielsweise keine signifikanten Hemisphären- oder Geschlechterunterschiede. In etablierten Standardreferenzräumen wurden dreidimensionale Wahrscheinlichkeitskarten für den *Julich-Brain Atlas* berechnet. Zudem erfolgten hochauflösende 3D-Rekonstruktionen der Areale im einzelnen *BigBrain*, wodurch ihre mikrostrukturellen Details erstmals im dreidimensionalen und makroskopischen Kontext sichtbar wurden. Eine koordinatenbasierte Literaturrecherche zu funktionellen Bildgebungsstudien identifizierte Aufgaben, die bei gesunden Probanden mit Aktivierungen in den neu definierten Arealen einhergehen. Das Areal SFG1 zeigte Beteiligung an sozialkognitiven Prozessen wie Selbstwahrnehmung, Empathie und Urteilen in sozialen Kontexten, während 8m mit Entscheidungsfindung sowie der Regulation von Aufmerksamkeit und Emotionen assoziiert war. Beide Areale lassen sich dem dmPFC zuordnen, unterscheiden sich jedoch klar in ihrer Mikrostruktur und Funktion. Diese Arbeit liefert eine präzise, reproduzierbare und dauerhaft nutzbare Referenz für die multimodale und interdisziplinäre Erforschung des dmPFC.

Summary

The *Dorsomedial Prefrontal Cortex* (dmPFC) is a functionally defined brain region located on the medial surface of the *Superior Frontal Gyrus* (SFG). As part of the frontal association cortex, it is involved in a wide range of integrative and executive functions. The human cortex has been mapped several times in the past, but uncertainties remain regarding the relationship between cytoarchitectonic areas and functions - mainly due to methodological differences, varying parcellation schemes and interindividual variability. Therefore, this thesis presents a new cytoarchitectonic reference in the medial SFG that accounts for interindividual variability and enables spatially precise alignment with functional and multimodal data in stereotaxic space.

Cytoarchitectonic brain mapping of coronal sections from ten human brains using an observer-independent, software-based method led to the identification of two distinct areas: SFG1, located rostrally, and 8m, located caudally. Both areas differ significantly from each other and from their neighboring areas, while showing consistent cytoarchitectonic features across all examined brains. Quantitative analysis of cytoarchitectonic differences revealed a two distinct major groups in the prefrontal cortex, to which the two new areas could be assigned – „SFG1“ to the rostral granular group and „8m“ to the caudal dysgranular/agranular group - despite their close topographic proximity. For the first time, interindividual variability in both micro- and macroanatomical properties was systematically analyzed in this region. For example, volume analysis revealed no significant hemispheric or sex differences. Three-dimensional probability maps and maximum probability maps were generated in standard reference spaces and will be publicly available via the *Julich-Brain Atlas*. In addition, the areas were reconstructed in high resolution based on the *BigBrain* dataset, allowing their microstructural characteristics to be visualized in 3D at different spatial scales. A coordinate-based comparison with functional neuroimaging studies allowed the identification of tasks associated with the newly defined areas in healthy participants: This revealed that SFG1 is involved in social-cognitive processes like self-reflection, empathy, and moral reasoning, whereas 8m is associated with decision-making and the regulation of attention and emotion. Both areas could be assigned to the dmPFC based on their functional and anatomical characteristics, but they differ clearly in their microstructure and functional profile. This indicates an internal heterogeneity of the dmPFC in terms of structure and function.

Together, this work offers a precise and reproducible cytoarchitectonic reference that supports multimodal and interdisciplinary research on the dmPFC.

Abkürzungsverzeichnis

3D	dreidimensional
ACC	<i>anterior cingulate cortex</i> , anteriorer cingulärer Kortex
BA	Brodmann-Areal
CA	<i>Commissura anterior</i> , vordere Kommissur
CP	<i>Commissura posterior</i> , hintere Kommissur
dmPFC	<i>dorsomedial prefrontal cortex</i> , dorsomedialer Präfrontaler Kortex
DMN	<i>Default Mode Network</i> , Ruhezustandsnetzwerk
ECN	<i>Executive Control Network</i> , exekutives Kontrollnetzwerk
engl.	englischer Begriff
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomografie
GLI	<i>Grey Level Index</i> , Grauwerte-Index
hrMRI	<i>high resolution magnetic resonance imaging</i> , hochauflösende Magnetresonanztomografie
ICBM	<i>International Consortium for Brain Mapping</i>
KI	Künstliche Intelligenz
Lam.	<i>Lamina</i> , Schicht
lat.	lateinischer Begriff
MCC	<i>midcingulate cortex</i> , mittlerer cingulärer Kortex
MFG	<i>middle frontal gyrus</i> , <i>Gyrus frontalis medius</i>
MNI	<i>Montreal Neurological Institute</i>
MRT	Magnetresonanztomografie
PCC	<i>posterior cingulate cortex</i> , posteriorer cingulärer Kortex
PFC	<i>prefrontal cortex</i> , Präfrontaler Kortex
PLI	<i>Polarized Light Imaging</i>
pm	<i>post-mortem</i> , postmortal
PZ	Pyramidenzellen
ROI	<i>region of interest</i> , Region von Interesse
rs-fMRI	<i>resting-state</i> funktionelle Magnetresonanztomografie
SFG	<i>superior frontal gyrus</i> , <i>Gyrus frontalis superior</i>

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung.....	I
Summary.....	II
Abkürzungsverzeichnis	III
Inhaltsverzeichnis.....	IV
Tabellenverzeichnis.....	VI
Abbildungsverzeichnis.....	VI
1 Einleitung	1
1.1 Definition und Lage des dorsomedialen Präfrontalen Kortex.....	1
1.2 Funktionen und funktionelle Karten der Region.....	4
1.3 Zytoarchitektur und mikroanatomische Karten	7
1.4 Stereotaktische Koordinaten und Referenzräume	12
1.5 Multimodale Untersuchungen und Atlanten.....	13
1.6 Ziele der Arbeit	15
2 Material und Methoden.....	16
2.1 Post-mortem Gehirne und histologische Aufbereitung	16
2.2 Softwarebasierte, beobachterunabhängige Kartierung.....	18
2.2.1 Detektion von zytoarchitektonischen Arealgrenzen	18
2.2.2 Clusteranalyse und Diskriminanzanalyse	22
2.3 Volumenberechnung und -analyse.....	23
2.4 Dreidimensionale Wahrscheinlichkeitskarten	24
2.5 Individuelle, dreidimensionale Rekonstruktion.....	25
2.6 Koordinatenbasierte Zuordnung funktioneller Bildgebungsdaten	26
3 Ergebnisse	27
3.1 Zytoarchitektur der neuen Areale	27
3.1.1 Zytoarchitektonische Profile und Charakteristika	27
3.1.2 Grenze zwischen den Arealen SFG1 und 8m	29
3.1.3 Grenzen zu Nachbararealen.....	30
3.1.4 Hierarchische Clusteranalyse	40
3.1.5 Diskriminanzanalyse	41
3.2 Topografie der neuen Areale	43
3.3 Volumenberechnung und -analyse.....	47

3.4 Dreidimensionale Karten der Areale SFG1 und 8m	48
3.4.1 Wahrscheinlichkeitskarten.....	48
3.4.2 Maximale Wahrscheinlichkeitskarte.....	49
3.4.3 Individuelle, hochauflösende Rekonstruktionen	50
3.5 Koordinatenbasierte Zuordnung funktioneller Bildgebungsdaten	53
4 Diskussion.....	57
4.1 Funktionelle Bedeutung der neuen Areale	57
4.2 Einordnung der neuen Areale in Bezug auf ihre Nachbarareale.....	62
4.3 Bedeutung der strukturell-funktionellen Zusammenhänge	65
4.4 Interindividuelle Variabilität	67
4.5 Vergleich mit früheren Karten der Region	75
4.6 Ausblick und weiterer Forschungsbedarf	83
4.7 Schlussfolgerungen	88
Literatur- und Quellenverzeichnis	89
Danksagung	a

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Liste der zehn untersuchten Gehirne	16
Tabelle 2: Zytoarchitektonische Charakteristika	30
Tabelle 3: Interindividuelle Variabilität der Arealvolumina	47

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Topografische Übersicht der medialen Hirnoberfläche	2
Abb. 2: Der dorsomediale Präfrontale Kortex im Julich-Brain Atlas	3
Abb. 3: Mikroanatomische Karten der Region	8
Abb. 4: Beobachterunabhängige, zytoarchitektonische Kartierung	22
Abb. 5: Zytoarchitektur der Areale SFG1 und 8m	27
Abb. 6: Grenze zwischen den Arealen SFG1 und 8m	29
Abb. 7: Grenze zwischen den Arealen SFG1 und Fp2	32
Abb. 8: Grenze zwischen den Arealen SFG1 und SFG2	33
Abb. 9: Grenze zwischen den Arealen SFG1 und p32	35
Abb. 10: Grenze zwischen den Arealen 8m und 32'	36
Abb. 11: Grenze zwischen den Arealen 8m und 8d1	37
Abb. 12: Grenze zwischen den Arealen 8m und preSMA	39
Abb. 13: Quantifizierung der zytoarchitektonischen Unterschiede	40
Abb. 14: Zytoarchitektonische interindividuelle Variabilität	42
Abb. 15: Rostrokaudaler Arealverlauf in der rechten Hemisphäre von pm21	44
Abb. 16: Nachbarschaftsbeziehungen der Areale SFG1 und 8m	45
Abb. 17: Schrumpfungskorrigierte Arealvolumina	47
Abb. 18: Dreidimensionale Wahrscheinlichkeitskarten	48
Abb. 19: Maximale Wahrscheinlichkeitskarte	50
Abb. 20: Individuelle, hochauflösende 3D-Rekonstruktionen der Areale	51
Abb. 21: Individueller Verlauf der zytoarchitektonischen Grenze	51
Abb. 22: Koordinatenbasierte Zuordnung funktioneller Bildgebungsstudien	53

1 Einleitung

1.1 Definition und Lage des dorsomedialen Präfrontalen Kortex

Der dorsomediale Präfrontale Kortex (engl.: *dorsomedial prefrontal cortex*, dmPFC) bezeichnet eine funktionell definierte Hirnregion innerhalb des Frontallappens. Gemeinsam mit orbitalen, lateralen und ventromedialen Anteilen bildet der dmPFC den Präfrontalen Kortex (engl.: *prefrontal cortex*, PFC), welcher rostral der motorischen Rinde liegt und für vielfältige exekutive und integrative Funktionen zuständig ist (Friedman & Robbins, 2022; Fuster, 2001; Jones & Graff-Radford, 2021).

Der dmPFC ist insbesondere in Funktionen involviert, die dem zielgerichteten Handeln und der Entscheidung über Änderungsbedarf dienen (Clairis & Lopez-Persem, 2023). Auch das soziale Lernen wurde mit dem dmPFC in Zusammenhang gebracht (Jimenez & Meyer, 2024).

Grundsätzlich liegt der dmPFC auf der medialen Oberfläche des *Gyrus frontalis superior* (engl.: *superior frontal gyrus*, SFG), welche die Bezeichnung *Gyrus frontalis medialis* trägt. Dieser wird hier nicht abgekürzt zur Vermeidung von Verwechslungen mit dem *Gyrus frontalis medius* (engl.: *middle frontal gyrus*, MFG), welcher sich auf der lateralen Oberfläche zwischen dem *Gyrus frontalis superior* und *Gyrus frontalis inferior* befindet. Der *Gyrus frontalis medialis* wird nach dorsal von der Mantelkante und nach ventral vom *Sulcus paracinguli* begrenzt (Desikan et al., 2006). Seine mediolateralen Begrenzungen ergeben sich durch den Hemisphärenspalt sowie das Mark. Diese makroanatomischen Verhältnisse wurden zuvor im Atlas von Duvernoy beschrieben, welcher die Darstellung der Oberflächenanatomie mit einzelnen Schnittbildern aus Präparaten und magnetresonanztomografischen (MRT-) Aufnahmen vereint. Die mediale Oberfläche des SFG wird von perforierenden Ästen der *Arteria cerebri anterior* arteriell versorgt (Duvernoy et al., 1999).

Das Muster aus Gyri und Sulci ist bei jedem Gehirn individuell (Zilles et al., 1997). Im Rahmen von automatischen Oberflächenanalysen wird der SFG zuverlässig identifiziert (Desikan et al., 2006). Im Bereich des PFC ist die Gyrfizierung des menschlichen Gehirns besonders ausgeprägt und zeigt zudem eine besonders hohe Variabilität (Zilles et al., 1988; Zilles & Palomero-Gallagher, 2015). Grundlegende Prinzipien, wiederkehrende Sulcismuster und die anatomische Variabilität der Sulci wurden zuvor beschrieben (Ono et al., 1990). Eine Übersicht über die topografischen Verhältnisse liefert die folgende Abbildung (Abb.1).

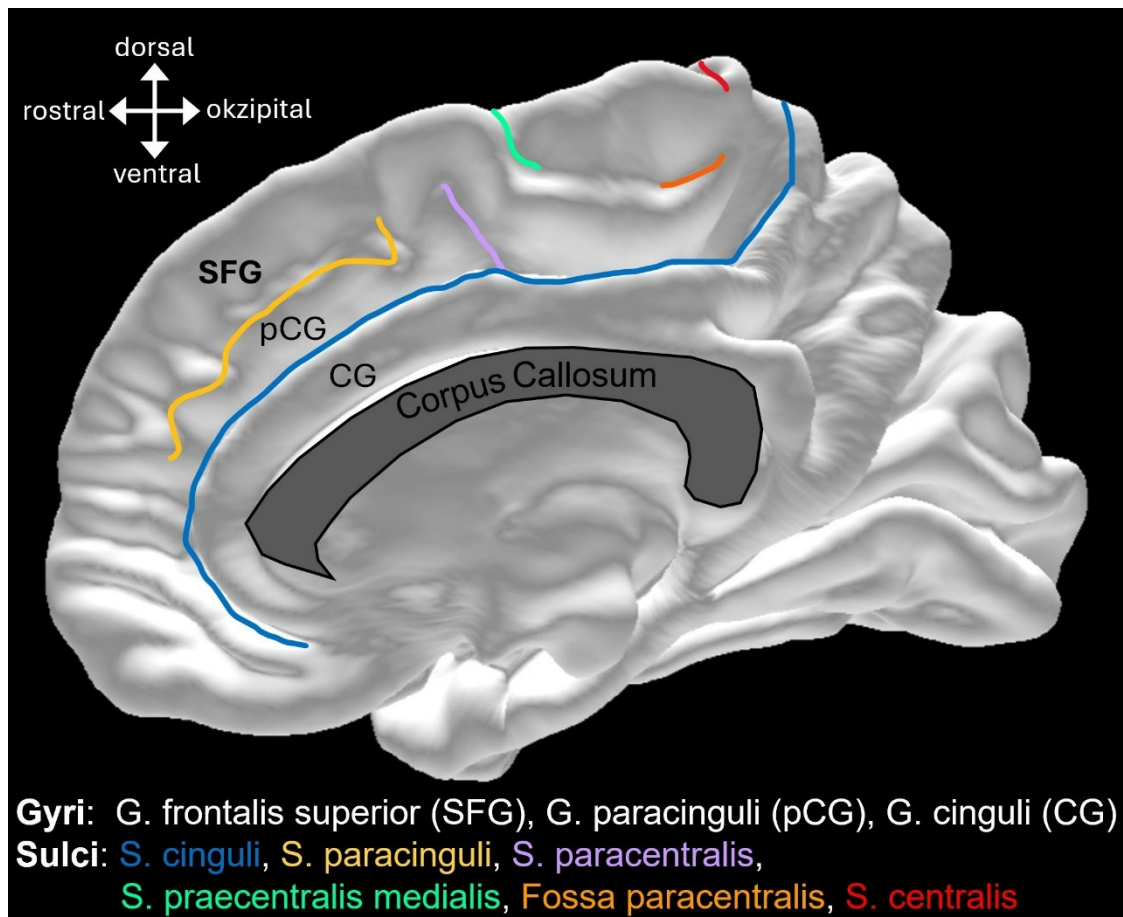


Abb. 1: **Topografische Übersicht der medialen Hirnoberfläche**

Mediale Ansicht der rechten Hemisphäre des *Julich-Brain Atlas* (Amunts et al., 2020) im *FreeSurfer (fs)-average*-Format (Fischl, 2012). Der dorsomediale Präfrontale Kortex (dmPFC) liegt auf der medialen Oberfläche des *Gyrus frontalis superior* (SFG). Screenshot aus: <https://atlases.ebrains.eu/viewer/#/>.

Der digitale, interaktive und dreidimensionale (3D) *Julich-Brain Atlas* (Amunts et al., 2020) ist öffentlich zugänglich über die *EBRAINS*-Plattform (<https://kg.ebrains.eu/>). Es handelt sich um einen probabilistischen Atlas, da anhand von Wahrscheinlichkeitskarten individuelle Unterschiede der Areale in jeweils zehn untersuchten Gehirnen zur Darstellung kommen. Die integrierten Karten basieren auf einer computergestützten Methode zum beobachterunabhängigen Kartieren zytoarchitektonischer Areale. Diese Methode ist schon seit vielen Jahren etabliert (Amunts et al., 1999; Amunts & Zilles, 2001). Inzwischen wurden über 90 Prozent des humanen Kortex kartiert (Amunts et al., 2023). Die Zytoarchitektur gilt als eine Art von Goldstandard, um anatomische Areale zu definieren, die mit den Ergebnissen anderer Modalitäten in Beziehung gesetzt werden können (Amunts & Zilles, 2015).

Auf der medialen Oberfläche des SFG weist der *Julich-Brain Atlas* eine Lücke auf, die als *GapMap Frontal 1.2* bezeichnet wird und im Rahmen dieser Studie erstmals zytoarchitektonisch erschlossen wurde (Abb.2). In der überlappungsfreien Darstellung

nimmt jedes zytoarchitektonische Areal diejenige Fläche ein, in welcher es im Vergleich zu allen anderen Arealen eine höhere Wahrscheinlichkeit hat. *GapMaps* sind bisher nicht kartierte Flächen, in denen - vereinfacht gesagt - die Wahrscheinlichkeit für alle bislang kartierten Areale 0 % beträgt. Die Außengrenzen einer *GapMap* liegen am Übergang zu Bereichen mit selbst geringfügiger Wahrscheinlichkeit ($> 0\%$) für benachbarte, bekannte Areale. Aufgrund konkurrierender Wahrscheinlichkeiten in den Randbereichen überschreiten neue Areale grundsätzlich die Außengrenzen einer ursprünglichen *GapMap*. Daher ist es erforderlich, stets sämtliche Grenzen zu bereits kartierten Nachbararealen zu analysieren.

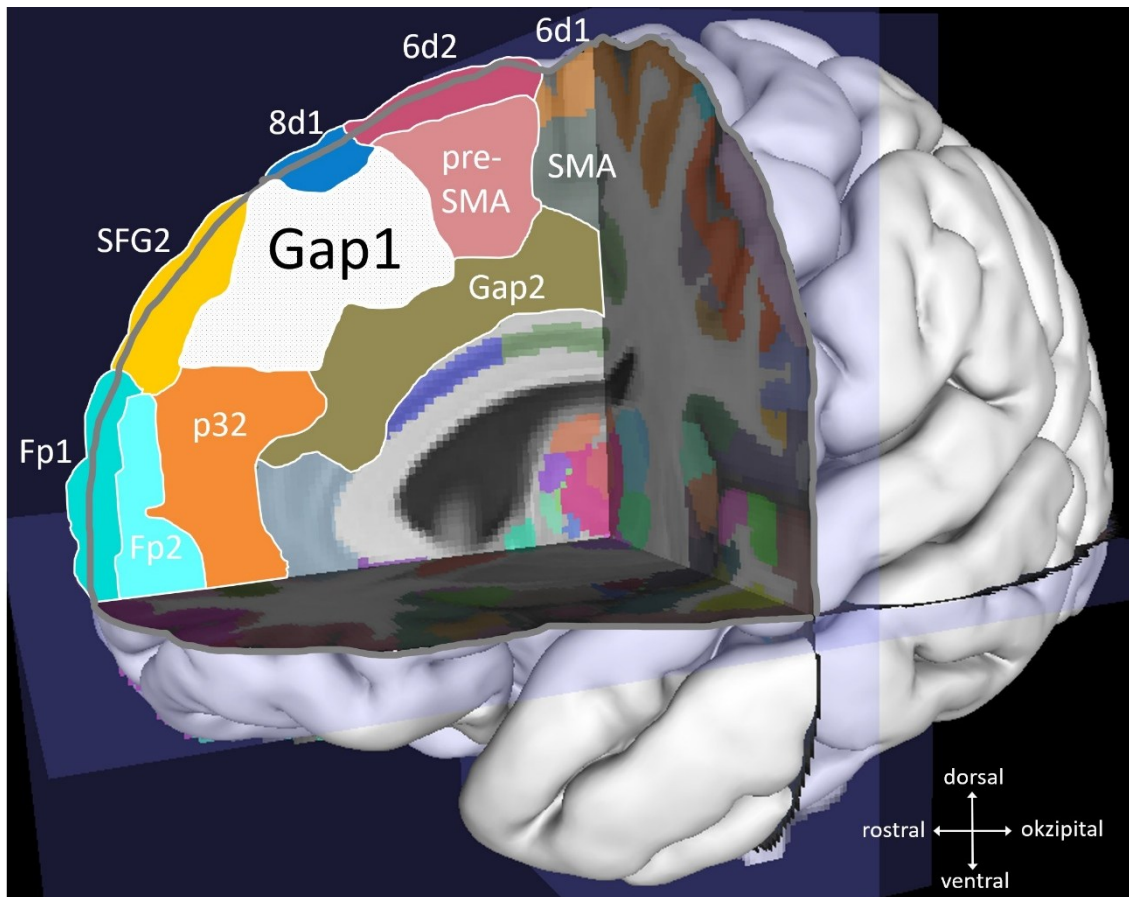


Abb. 2: Der dorsomediale Präfrontale Kortex im *Julich-Brain Atlas*

Modifizierte Bildschirmaufnahme des *Julich-Brain Atlas* (v3.1) (Amunts et al., 2023; Amunts et al., 2020), aus dem *Atlas Viewer* der *EBRAINS*-Plattform. Gap1 markiert die *GapMap Frontal 1.2* auf der medialen Oberfläche des SFG, die im Rahmen dieser Arbeit zytoarchitektonisch analysiert wurde. Gap2 markiert die *Frontal-to-occipital GapMap* im Bereich des *Gyrus cinguli*. Die bereits kartierten, umliegenden Areale sind farblich markiert und beschriftet (Bludau et al., 2014; Bruno et al., 2024; Hansel et al., 2022a; Palomero-Gallagher et al., 2019; Palomero-Gallagher et al., 2009; Ruan et al., 2018). Die virtuelle Schnittkante entlang der pialen Oberfläche ist grau nachgezeichnet worden, um die überwiegend laterale Lage der vier Areale Fp1, SFG2, 8d1 und SMA zu verdeutlichen.

Rostral der *GapMap Frontal 1.2* liegen mit etwas Abstand die Areale Fp1 und Fp2, welche gemeinsam den Frontalpol bilden (Bludau et al., 2014). Dorsal dieser *GapMap* wurde im anterioren Bereich das Areal SFG2 lokalisiert, welches gemeinsam mit lateral

liegenden Arealen den anterioren dorsolateralen PFC bildet (Bruno et al., 2022; Bruno et al., 2024). Kaudal hiervon und im posterioren Bereich dorsal an die *GapMap* angrenzend liegt das Areal 8d1, das dem posterioren dorsolateralen PFC angehört (Hansel et al., 2022a). Nach ventral wird die *GapMap* im vorderen Bereich durch das cinguläre Areal p32 (Palomero-Gallagher et al., 2019) begrenzt. Im hinteren Bereich schließt sich ventral eine zweite *GapMap* namens *Frontal-to-occipital GapMap* an. Die Grenze zwischen diesen *GapMaps* wurde entlang des *Sulcus paracinguli* gesetzt und stellt zu diesem Zeitpunkt keine nachgewiesene zytoarchitektonische Grenze dar. Kaudal grenzt der supplementärmotorische Kortex an die *GapMap Frontal 1.2* und besteht seinerseits aus den Arealen preSMA und SMA (Ruan et al., 2018). Die *GapMap* entspricht somit derjenigen Fläche, welche bisher keinem der umgebenden Areale zugeordnet wurde. Im Bereich der *GapMap Frontal 1.2* sind zytoarchitektonische Areale zu erwarten, welche als anatomisches Korrelat des funktionellen dmPFC dienen könnten. Die im Rahmen dieser Arbeit berechneten zytoarchitektonischen Karten werden in der aktuellen Version 3.1 noch nicht dargestellt, jedoch mit der nächsten Version 3.2 in Kürze veröffentlicht.

1.2 Funktionen und funktionelle Karten der Region

Es gibt verschiedene Herangehensweisen, um die Funktionen einer Hirnregion zu untersuchen. Zur Lokalisation der verschiedenen Hirnfunktionen wurden funktionelle Karten erstellt.

Als ein frühes Beispiel kann die Arbeit von Kleist genannt werden. Die funktionelle Karte ist das Resultat einer 17 Jahre dauernden Auswertung von klinischen Syndromen und Ausfallerscheinungen nach traumatischen, kriegsbedingten Hirnschäden. Hier wurden der medialen Oberfläche des SFG in rostrokaudaler Reihenfolge die Funktionen motorische Handlungsfolgen, Antrieb, Fallreaktionen und Rumpfwendungen zugeordnet (Kleist, 1934). In einer anderen Studie wurde gezeigt, dass intraoperative Elektrostimulationen im Bereich der Mantelkante rostral des motorischen Kortex zur tonischen Kontraktion der kontralateralen Rumpfmuskulatur führen (Foerster, 1931).

Viele Erkenntnisse konnten aus vergleichenden anatomischen Studien mit Säugetieren und insbesondere Affen gezogen werden, wobei sich die Neuroanatomie und auch die kognitiven Fähigkeiten je nach Spezies unterscheiden (Brodmann, 1909; Petrides et al., 2012; Semendeferi et al., 2011). Die vergleichende Anatomie deckte große Unterschiede im Bereich des PFC auf, welcher sich in der Evolution spät entwickelt hat (DeCasien et al., 2022). Der PFC ist beim Menschen größer als bei anderen Säugetieren und wird mit typisch menschlichen Funktionen in Zusammenhang gebracht (Bludau et al., 2014; Petrides & Pandya, 2004).

Zu den grundlegenden funktionellen Konzepten, denen der dmPFC heute zugeordnet wird, führten insbesondere Untersuchungen der anatomischen und der funktionellen Konnektivität:

Die anatomische Konnektivität kann beispielsweise mittels *Polarized Light Imaging* (PLI) am Präparat oder *in vivo* mittels *Fiber Tracking* untersucht werden. Anhand der anatomischen Konnektivität lässt sich die Großhirnrinde in einerseits primäre und sekundäre Rindenfelder sowie andererseits den Assoziationskortex gliedern. Die primären und sekundären sensorischen bzw. motorischen Felder verarbeiten sensorische Informationen einer einzigen Sinnesmodalität bzw. steuern die Motorik. Der Assoziationskortex hingegen verarbeitet polymodale Informationen und besitzt Afferenzen und Efferenzen zu vielen verschiedenen kortikalen Bereichen.

Der PFC ist der Assoziationskortex des Frontallappens (Fuster, 2001). Dies spiegelt sich sowohl in der evolutionären als auch in der ontogenetischen Entwicklung des Gehirns wider: Der PFC entspricht als Teil des Neokortex dem phylogenetisch jüngsten Bereich des Gehirns und auch im Laufe eines Lebens ist die Entwicklung des PFC am spätesten, nämlich erst im Alter von etwa 25 Jahren, abgeschlossen (Fair et al., 2008; Hill et al., 2010; Preuss & Wise, 2022). Zu den vielfältigen Funktionen des PFC gehören beispielsweise die Steuerung des Verhaltens, Selbstkontrolle und Zukunftsplanung und auch Problemlösen, Abstraktion, Aufmerksamkeit sowie das Bewusstsein werden im Zusammenhang mit dem PFC genannt (Badre & Nee, 2018; Dixon et al., 2017; Fuster, 2001). Zudem übernimmt der PFC Überwachungsfunktionen: Polymodale Informationen aus der Umwelt und dem inneren Erleben werden in die Handlungsplanung und Entscheidungsfindung integriert, damit das aktuelle Handeln zielorientiert angepasst werden kann (Fuster, 2001). Dies erfordert eine hohe Konnektivität mit anderen Hirnregionen.

Als Teil des PFC ist auch der dmPFC dem Assoziationskortex zuzuordnen und für die Verarbeitung polymodaler Informationen zuständig. Im Bereich des medialen PFC, der jedoch neben dem dmPFC auch den vorderen cingulären Kortex und ventromediale Regionen umfasst, beschrieb Fuster intensive Verknüpfungen mit dem limbischen System und dem Stammhirn. Läsionen des medialen PFC führten zu Desinteresse am Umfeld, Konzentrationsstörungen im Rahmen verhaltensbezogener oder kognitiver Aufgaben und Einschränkungen bei der Initiierung von Bewegungen und Sprache. Sehr große Läsionen hatten einen akinetischen Mutismus zur Folge (Fuster, 2001). Zu den Aufgaben des medialen PFC werden außerdem die Impulskontrolle und emotionales Verhalten gezählt (Badre & Nee, 2018; Dixon et al., 2017; Graf & Spitzer, 2018). Der dmPFC ist für komplexe Hirnfunktionen zuständig und hat eine große Bedeutung bei der Verarbeitung von emotionalen Prozessen, Entscheidungen und sozialen Interaktionen

(Eickhoff, Laird, et al., 2016; Ni & Li, 2021). Es wurden im Rahmen einer funktionellen Konnektivitätsanalyse zur sozialen Kognition vier Aktivierungscluster innerhalb eines definierten Volumens beschrieben, das nach Angaben der Autoren im dmPFC liegt (Eickhoff, Laird, et al., 2016).

Die funktionelle Konnektivität kann im Rahmen von Koaktivierungsstudien mit funktioneller Magnetresonanztomografie (fMRT) untersucht werden. Generell können fMRT-Studien mit (*tasked-based*) oder ohne (*resting-state, rs*) konkrete Aufgaben durchgeführt werden, um das Aktivierungsverhalten von Hirnregionen zu untersuchen. Funktionelle Netzwerke zeichnen sich durch ein kongruentes Aktivierungsverhalten sowie synchrone Aktivitätsfluktuationen der beteiligten Hirnregionen aus (Cordes et al., 2000).

Der funktionelle Atlas von Yeo et al. basiert auf *resting state* fMRT-Untersuchungen (*rs-fMRI*) an 1000 Probanden. Anhand der funktionellen Konnektivität verschiedener Regionen wurden *resting state*-Netzwerke (RSN) definiert. Damit nicht nur die großen funktionellen Netzwerke, sondern auch Unterteilungen sowie Überlappungen detailliert dargestellt werden, wurden unterschiedlich feine Parzellierungen erstellt. Der dmPFC, welcher hier als PFC_{dm} bezeichnet wird, weist eine starke funktionelle Kopplung zum posterioren cingulären Kortex (*posterior cingulate cortex, PCC*) und dem Sulcus temporalis superior auf (Yeo et al., 2011).

Der dmPFC kann als ein Subsystem des Ruhezustandsnetzwerks (engl.: *Default Mode Network, DMN*) beschrieben werden (Andrews-Hanna et al., 2010; Grodd & Beckmann, 2013). Hierbei handelt es sich um ein funktionelles Netzwerk aus Regionen, die gemeinsam in ihrer Aktivität sinken, sobald eine spezifische Aufgabe ausgeführt wird. Dahingegen steigt ihre Aktivität in Abwesenheit von Aufgaben und kognitiven Prozessen, die eine gerichtete Aufmerksamkeit erfordern (Raichle et al., 2001). Aktivitätssteigerungen zeigt das DMN insbesondere bei Achtsamkeitsübungen und beim Meditieren (Weder, 2022). Es zeigt hohe Aktivität beim Tagträumen und im leichten Schlaf, wohingegen die Aktivität im Tiefschlaf abnimmt. Dies wurde als Hinweis auf den Sitz des Bewusstseins diskutiert (Horowitz et al., 2009). Dem DMN werden Funktionen wie das verknüpfte Denken, Selbstwahrnehmung und Empathie zugeordnet (Buckner et al., 2008). Auch das episodische Gedächtnis, Selbstreflexion sowie die Antizipation von Absichten anderer und auch Vorstellungen von der Zukunft werden als Funktionen des DMN genannt (Spreng & Grady, 2010). Passend zum Konzept der anatomischen Konnektivität weist auch die funktionelle Verknüpfung des DMN eine ontogenetisch späte Entwicklung auf (Grodd & Beckmann, 2013). Dysfunktionen des DMN stehen in Zusammenhang mit verschiedenen Erkrankungen, darunter Autismus, Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Syndrom (ADHS), Schizophrenie, Morbus

Alzheimer und Morbus Parkinson (Buckner et al., 2008; Grodd & Beckmann, 2013; Menon, 2011). Kürzlich zeigte eine multimodale Meta-Analyse bei Schizophrenie-Patienten eine verringerte Aktivität bei neurokognitiven Aufgaben sowie ein verringertes Volumen der grauen Substanz im Bereich des dmPFC (Pico-Perez et al., 2022).

Der dmPFC zeigte Aktivierungen bei der Reflexion über die eigene mentale und emotionale Verfassung sowie beim Hineinversetzen in die Situation anderer (Grodd & Beckmann, 2013). Er ermöglicht zudem die Vorstellung selbstbezogener Zukunftsszenarien (Buckner et al., 2008).

Die Fülle an assoziierten Funktionen wirft die Frage auf, ob und inwiefern eine funktionelle Differenzierung innerhalb des dmPFC besteht. Zwischen funktionellen Netzwerken und zytoarchitektonischen Gegebenheiten wurden Korrelationen beschrieben. Beispielsweise weist der dmPFC im Vergleich zu anderen Hirnregionen eine geringere neuronale Dichte, jedoch Höchstwerte in Bezug auf die Synapsen- und Gliazelldichte auf: Dies untermauert seine besondere Bedeutung als intensiv vernetzte Funktionseinheit an der Spitze der funktionellen Hierarchie (Kahali et al., 2021).

1.3 Zytoarchitektur und mikroanatomische Karten

Zytoarchitektonisch ist der dmPFC dem Isokortex zuzuordnen, der den größten Anteil der menschlichen Hirnrinde ausmacht (Vogt & Vogt, 1919). Dieser ist grundsätzlich aus sechs Schichten (lat. Plural: Laminae; lat. Singular: Lamina, Lam.) aufgebaut. Diese unterscheiden sich voneinander durch die jeweils vorhandenen Zelltypen, die Zellgröße, -dichte und -verteilung sowie durch die Ausprägung der Myelinisierung. In der Vergangenheit wurden uneinheitliche Begriffe für diese Schichten verwendet sowie einzelne Schichten unterteilt oder zusammengefasst. Übersichtliche Tabellen zu den verschiedenen Begriffen und Unterteilungen finden sich in (Brodmann, 1909; von Economo & Koskinas, 1925). Die Laminae III und V enthalten Pyramidenzellen (PZ). Die Laminae II und IV werden aufgrund ihrer hohen Dichte an kleinen, runden Zellen als innere und äußere Körnerschicht bezeichnet. Lamina I enthält grundsätzlich sehr wenige Zellen, wohingegen die Lam. VI viele Zellen unterschiedlicher Morphologie aufweist (von Economo & Koskinas, 1925). Für eine eindeutige Zuordnung werden die Laminae in dieser Arbeit mit ihren römischen Ziffern von I (außen) bis VI (innen) benannt und in allen Abbildungen entsprechend markiert.

Die Zellverteilung, -dichte und -größe innerhalb einzelner Laminae ist je nach Hirnregion unterschiedlich und weist zudem individuelle Unterschiede auf. Beispielsweise bestimmt die Ausprägung und Existenz einer Lamina IV die Granularität einer Hirnregion. Als granulär werden Regionen bezeichnet, welche eine breite und zellreiche Lamina IV aufweisen. Bei dysgranulären Regionen ist diese Schicht schmaler oder unterbrochen

und agranuläre Regionen weisen keine Lamina IV zwischen den Pyramidenzellen der Laminae III und V auf. Ein Beispiel für ein agranuläres Areal ist die primärmotorische Rinde auf dem *Gyrus praecentralis*. Der Frontallappen zeigt einen rostrokaudalen Gradienten abnehmender Granularität. Die primäre, somatosensorische Rinde im Bereich des *Gyrus postcentralis* ist granulär. Eine unterschiedliche Zusammensetzung der einzelnen Laminae kann Hinweise auf funktionelle Unterschiede liefern (Betz, 1874; Brodmann, 1909). Beispielsweise wurden spezielle Riesenpyramidenzellen in der primärmotorischen Rinde entdeckt (Betz, 1874), welche als primäre Motoneuronen der Pyramidenbahn die Willkürmotorik steuern und Bewegungen regulieren. Zytoarchitektonische Unterschiede in den einzelnen Laminae wurden schon vor langer Zeit entdeckt und werden seither als Parzellierungskriterium herangezogen. Es existieren zytoarchitektonische Karten des menschlichen Gehirns, die auch den medialen Anteil des SFG abdecken (Abb.3).

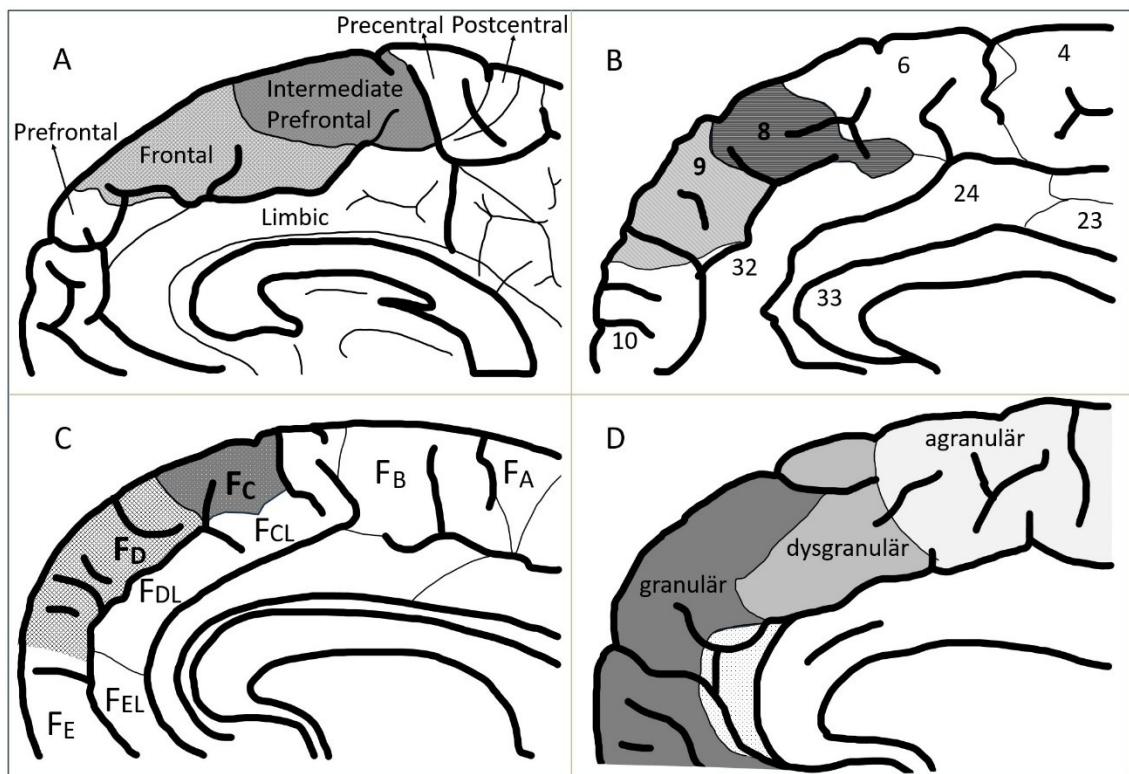


Abb. 3: Mikroanatomische Karten der Region

Ansicht der jeweils rechten Hemisphäre von medial. Die menschliche Großhirnrinde wurde bereits mehrfach zytoarchitektonisch untersucht und parzelliert. Viele historische Karten zeigen zytoarchitektonische Unterschiede im Bereich des *Gyrus frontalis medialis*: A) modifiziert aus Campbell (Campbell, 1905). B) modifiziert aus Brodmann (Brodmann, 1909). C) modifiziert aus von Economo und Koskinas (von Economo & Koskinas, 1925). D) Karte der Autoren Bailey und von Bonin (Bailey & von Bonin, 1951), Zeichnung modifiziert aus Zilles und Amunts, Seite 880 (Zilles & Amunts, 2012). Die grau unterlegte Fläche zwischen der agranulären, supplementärmotorischen Region und der frontopolaren Region liegt im ungefähren Bereich der *GapMap Frontal 1.2*.

Basierend auf lichtmikroskopischen Untersuchungen wurde Anfang des 20. Jahrhunderts erstmals eine vollständige Karte der menschlichen Großhirnrinde mit insgesamt 20 zytoarchitektonischen Arealen veröffentlicht. Auf dem medialen SFG liegen in rostrokaudaler Reihenfolge ein Präfrontales, ein Frontales und ein Intermediäres Präzentrales Areal, welches schließlich an das Präzentrale Areal auf dem *Gyrus praecentralis* grenzt (Abb. 3A) (Campbell, 1905).

Eine feinere Parzellierung, welche den Durchschnitt von 100 untersuchten Gehirnen darstellt, wurde 1907 publiziert. Es wurden auf dem *Gyrus frontalis medialis* rostral des *Gyrus praecentralis* von vorne nach hinten die *Area praefrontalis A* und *Area praefrontalis B*, *Area frontalis A*, *Area frontalis superior anterior* und *Area frontalis superior* unterschieden (Smith, 1927).

Die zytoarchitektonische Karte von Brodmann (Abb. 3B) basiert auf den lichtmikroskopischen Untersuchungen eines einzigen menschlichen Gehirns (Brodmann, 1909). Beim Menschen wurden 43 Brodmann-Areale (BA) definiert, was einer feineren Unterteilung als der von Campbell oder Smith entspricht. Zwischen dem frontopolaren Areal BA10 und dem agrulären Areal BA6 liegen BA9 und BA8, welche sich jeweils über die Mantelkante auf die laterale Oberfläche des SFG ausbreiten. Das insgesamt größere BA9 (*Area frontalis granularis*) liegt rostral vom BA8 (*Area frontalis intermedia*). Ventral grenzen beide Areale an das BA32, welches zum cingulären Kortex gehört. Mit dem Begriff des PFC bezeichnete Brodmann den granulären Kortex rostral des *Sulcus centralis*. Das dysgranuläre BA8 sowie das agruläre BA6 würden daher nicht dazugehören. Brodmann argumentierte, dass die funktionelle Spezialisierung strukturelle Unterschiede erfordert und zytoarchitektonische Unterschiede somit Hinweise auf die Funktionen zulassen (Brodmann, 1909).

Vor inzwischen 100 Jahren wurde eine Karte mit sehr detaillierten Beschreibungen der einzelnen Areale veröffentlicht, die auf den postmortalen Gehirnen von acht Erwachsenen und zwei Kindern basiert (Abb. 3C) (von Economo & Koskinas, 1925). In dieser Arbeit wurden messbare Merkmale wie beispielsweise die kortikale Dicke, die Breite einzelner Laminae sowie die Zellgröße berücksichtigt und dokumentiert. Insgesamt wurden 107 Felder definiert, die 54 Grundregionen angehören. Die *Area frontalis granularis* (FD) umfasst nach Angaben der Autoren das gesamte Areal BA9 sowie weitere lateral liegende Areale (BA45 und BA46), im Bereich derer FD verschiedene Modifikationen aufweist. Auch beschreiben die Autoren Parallelen zwischen FD und dem Frontalen Areal von Campbell. Dieses weise ähnliche Grenzen, jedoch im Gegensatz zu FD keine inneren Modifikationen auf (Campbell, 1905; von Economo & Koskinas, 1925). FD wird der *Regio frontalis* zugeordnet. Dahingegen wird die *Area frontalis intermedia* (FC), welche die Autoren in Korrelation mit BA8 setzen,

samt der zugehörigen Varianten sowie der präzentralen (FB) und der agranulären frontalen Area (FA) der *Regio praerolandica* zugeordnet. Zytoarchitektonisch zeigen die Areale FA und FB den agranulären und FD den granulären Rindentypus. Das Areal FC liegt rostral von FB und kaudal von FD und wird auch zytoarchitektonisch als Übergangsregion zwischen diesen geführt. In FC sind die Körnerzellen und Pyramidenzellen gut ausgeprägt, weshalb diesem Areal ebenfalls der granuläre Pyramidentypus zugeordnet wird. Als Varianten von FC und FD werden *die Area frontalis intermedia limbica* (FCL) und *Area frontalis granularis limbica* (FDL) in unmittelbarer ventraler Nachbarschaft von FC und FD genannt (von Economo & Koskinas, 1925).

Andere Autoren beschreiben keine scharfen zytoarchitektonischen Grenzen auf der medialen Oberfläche des SFG, sondern einen rostrokaudalen Gradienten der Granularität (Abb. 3D) (Bailey & von Bonin, 1951). Zwischen dem rostralen granulären Kortex und dem nahe des *Sulcus centralis* liegenden agranulären Kortex liegt eine dysgranuläre Region, bei der die Lamina IV schwach ausgeprägt ist (Bailey & von Bonin, 1951).

Im Laufe der Jahre wurden weitere zytoarchitektonische Karten erstellt. Anhand von 50 Hemisphären wurde - weitgehend basierend auf den Arbeiten von Brodmann - eine detaillierte Hirnkarte veröffentlicht (Sarkissov et al., 1955). An ähnlicher Position wurden die Areale 8, 9 und 10 lokalisiert. BA6 wurde unterteilt in das Areal 6a an der Grenze zum Areal 8, das Areal 6 an der Grenze zum cingulären Kortex und das Areal 6p an der Grenze zum Areal 4. Das cinguläre Areal BA32 wurde unterteilt in die Areale 24/32 in topografischer Nähe zum Frontalpol, 32/9 ventral der 9 und 32/8 ventral der 8 (Sarkissov et al., 1955).

Einen besonderen Fokus legten die Autoren Rajkowska und Goldman-Rakic auf die Erforschung von BA9 und BA46, welches ausschließlich lateral liegt. An der linken Hemisphäre von sieben Gehirnen untersuchten und kartierten sie die betreffenden sowie angrenzende Areale. Sie beschreiben individuelle Unterschiede in Bezug auf die Arealausbreitung und definierten mehrere Übergangsareale wie auch ein Areal 8/9. Die Arealzugehörigkeit von kortikalen Bereichen wurde auch auf einzelnen Serienschnitten demonstriert. Die Area 9 wurde sowohl dorsolateral als auch dorsomedial auf dem mittleren Drittel des SFG lokalisiert (Rajkowska & Goldman-Rakic, 1995a, 1995b).

Die Parzellierung nach Brodmann diente erneut als Grundlage umfassender Vergleiche mit Affengehirnen (Petrides & Pandya, 2004). Das Areal 8 liegt in diesem Atlas zwischen den Arealen 9 und 6, jedoch wird es unterteilt in 8A, welches auf dem MFG liegt, und 8B, welches den medialen und lateralen SFG einnimmt. Auf der medialen Oberfläche des SFG werden somit in rostrokaudaler Reihenfolge die Areale 10, 9 und 8B rostral des agranulären Kortex angegeben. Ventral befindet sich der *Gyrus cinguli* mit den Arealen

32 und 24. Die Autoren beschreiben zytoarchitektonische Unterschiede innerhalb der einzelnen Areale 9 und 8B. Konkret wurde bei diesen Arealen auf der medialen Seite eine schlechtere Differenzierung der Lam. IV beobachtet als lateral. Den PFC definieren die Autoren als jene große Region, die rostral des praecentralen Motorkortex liegt. Laut dieser Definition gehören die Areale 8 und 6 im Gegensatz zu Brodmanns Definition dazu.

All diese Autoren beschreiben zytoarchitektonische Unterschiede innerhalb des medialen SFG. Ihre Karten weisen Unterschiede und Ähnlichkeiten zueinander auf. Die Zytoarchitektur wurde intensiv erforscht und führte jedoch insgesamt zu einer unterschiedlichen Definition von Arealen und Subarealen. Auch die anatomischen Definitionen des PFC werden nicht einheitlich gehandhabt. Die anatomische Definition eines präfrontalen Gebiets ist nicht gleichzusetzen mit dem funktionell definierten PFC, selbst wenn hierfür der Begriff PFC verwendet wurde.

Zu diesem Zeitpunkt sind Struktur-Funktions-Beziehungen nicht eindeutig zu belegen. Für den funktionell definierten dmPFC existiert derzeit keine Referenz, die seine charakteristische Zytoarchitektur darstellt. Es soll überprüft werden, inwiefern funktionelle Konzepte und strukturelle Erkenntnisse zusammenpassen. Eine präzise Abgrenzung sowie eine eventuelle strukturelle Untergliederung des funktionellen dmPFC anhand mikroanatomischer Kriterien ist nach aktuellem Stand nicht bekannt.

Mit dem digitalen, dreidimensionalen Hirnmodell *BigBrain* (Amunts et al., 2013) existiert eine objektive Darstellung der mikro- und makroanatomischen Verhältnisse eines individuellen Gehirns. Zudem ermöglicht das *BigBrain* als Referenzgehirn einen modalitätenübergreifenden Wissenstransfer anhand stereotaktischer Angaben. Es hat eine isotrope Auflösung von 20 x 20 µm und basiert auf 7404 einzelnen Koronarschnitten. Die Ansicht kann stufenlos von makroanatomischen Verhältnissen bis zur Sichtbarkeit einzelner Laminae und Zellen vergrößert werden und es stehen Rekonstruktionen aller drei Schnittrichtungen zur Verfügung. Kontinuierlich werden weitere Anwendungen entwickelt wie beispielsweise die auf maschinellem Lernen beruhende Erkennung einzelner Laminae (Wagstyl et al., 2018), Berechnungen der kortikalen Dicke von einzelnen Arealen oder die automatisierte Auszählung von Zellen (Upschulte et al., 2022). Auch eine 3D-Rekonstruktion von in diesem individuellen Gehirn kartierten Arealen ist möglich (Schiffer et al., 2021). Im Bereich der *GapMap Frontal 1.2* wird das *BigBrain* im Rahmen dieser Arbeit erstmals zytoarchitektonisch kartiert. Über den *Knowledge Graph EBRAINS* ist der *BigBrain*-Datensatz frei zugänglich und wird in Kürze um die Erkenntnisse aus dieser Studie ergänzt (<https://kg.ebrains.eu/>).

1.4 Stereotaktische Koordinaten und Referenzräume

Im Jahre 1988 wurde ein stereotaktisches Koordinatensystem etabliert, mit dem jede Position innerhalb des menschlichen Gehirns exakt beschrieben werden konnte (Talairach & Tournoux, 1988). Hierzu wurden Hirnschnitte einer 60-jährigen Frau im stereotaktischen Raum rekonstruiert. Ausgangspunkte der Talairach-Koordinaten sind die *Commissura anterior* (CA) und *Commissura posterior* (CP), welche auf der Mittellinie jedes Gehirns eindeutig zu lokalisieren sind. Die CA-CP-Linie definiert eine die beiden Kommissuren verbindende Gerade, welche die Ausrichtung der horizontalen Ebene vorgibt und als rostro-okzipitale Achse dient. Orthogonal hierzu verlaufen ausgehend von den Kommissuren die vertikalen VCA- und VCP-Linien und bilden entlang der Mittellinie die sagittale Ebene. Anhand dieser wird auch die orthogonal zur Mittellinie stehende frontale Ebene festgelegt. Die Verwendung stereotaktischer Koordinaten macht Positionsangaben innerhalb des Gehirns messbar und zwischen verschiedenen Gehirnen vergleichbar. Sie bereicherte schon damals beispielsweise die Epilepsiechirurgie (Talairach & Szikla, 1980; Talairach et al., 1992) und ist in ihren grundlegenden Prinzipien auch heute unerlässlich für den klinischen Alltag (Fedorcsak et al., 2024; Tariq et al., 2024).

Inzwischen gibt es dreidimensionale, digitale Referenzräume, die ohne histologische Arbeiten auskommen und stattdessen auf MRT-Aufnahmen von Probanden beruhen. Im Laufe der Zeit entstand eine Vielzahl von stereotaktischen Referenzräumen, jedoch haben sich nur einige wenige als Standard etabliert. Einen Überblick hierüber lieferte Petrides (Petrides, 2018). Der *Julich-Brain Atlas* (Amunts et al., 2020) greift auf zwei gängige Referenzsysteme zurück, um multimodale Informationen verknüpfen zu können: Zu nennen ist der *Montreal Neurological Institute* (MNI) Colin27-Referenzraum, der auf 27 T1-gewichteten MRT-Aufnahmen eines Probanden basiert und dessen makroskopische Neuroanatomie mit einer Auflösung von 1 mm³ darstellt. Die gemittelten Bildintensitäten führten zu einem hohen Kontrast sowie geringem Hintergrundrauschen (Holmes et al., 1998). Funktionelle Bildgebungsstudien geben oft MNI-Koordinaten aus dem MNI152-Referenzraum an, welcher aus den MRT-Bildern von 152 Probanden berechnet wurde (Evans et al., 2012). Dieses Referenzgehirn repräsentiert daher eine große Anzahl von Probanden und ist gleichzeitig weniger detailliert als das Colin27-Referenzgehirn. Das *International Consortium for Brain Mapping* (ICBM) hat das MNI152 als Standard-Referenzraum eingeführt (Mazziotta et al., 2001).

Die Arealeinzeichnungen aus der hier vorgestellten Studie sollen mittels linearer und nicht-linearer Transformationen auf die Referenzräume Colin27 und MNI152 2009c (icbm152casym) normalisiert werden (Evans et al., 1992; Henn et al., 1997; Hömke,

2006). Auch sind Transformationen zwischen dem *BigBrain*-Raum und dem MNI-Referenzraum möglich (Amunts et al., 2013; Xiao et al., 2019). Talairach- und MNI-Koordinaten können ineinander umgerechnet werden. Hierfür gibt es verschiedene online-Skripte (z.B. <https://bioimagesuiteweb.github.io/webapp/mni2tal.html>). Auch Übertragungen zwischen der *FreeSurfer*-Oberfläche und MNI152 sind möglich (Wu et al., 2018). Über Siibra lassen sich verschiedene Templates und Referenzräume interaktiv aufrufen und sind weiterer Programmierung mittels Python zugänglich (Dickscheid et al., 2025), (<https://siibra-python.readthedocs.io/en/latest/index.html>), (<https://www.ebrains.eu/tools/siibra-python>), (<https://github.com/FZJ-INM1-BDA/siibra-python>).

Die Angabe von stereotaktischen Koordinaten im Standard-Referenzraum ermöglicht eine exakte, koordinatenbasierte Zuordnung multimodaler Daten und fördert die Vergleichbarkeit verschiedener Studien. Dies ist die Grundlage für ein modalitätenübergreifendes Verständnis und die weitere Erforschung von Struktur-Funktions-Beziehungen des dmPFC.

1.5 Multimodale Untersuchungen und Atlanten

Um verschiedene Erkenntnisse zusammenführen zu können, bestand Bedarf an Systemen, die die Integration verschiedener Informationen ermöglichen und damit ein modalitätenübergreifendes Verständnis des Gehirns fördern. Ein Konsens in Bezug auf die Parzellierung, auf den sich sowohl Grundlagenforscher als auch klinische Neurowissenschaftler berufen können, ist schwierig zu etablieren und fehlte lange Zeit. Chancen hierfür lieferten Fortschritte in der zytoarchitektonischen Kartierung, Bildverarbeitung und Computertechnik, denn diese ermöglichen Analysen auf verschiedenen räumlichen Skalen (Amunts & Zilles, 2015).

Zu den wichtigsten Herausforderungen zählen jedoch die eingeschränkte Kompatibilität verschiedener Parzellierungen und insbesondere auch individuelle Unterschiede, wenn in den zusammenzuführenden Studien unterschiedliche Gehirne bzw. Probanden untersucht worden sind. Auch die große Vielfalt zugrundeliegender Methoden, Untersuchungs- und Bewertungsstrategien erschweren multimodale Betrachtungen erheblich (Eickhoff et al., 2018).

Der frei zugängliche *FreeSurfer*-Datensatz (Fischl, 2012) umfasst Algorithmen zur Analyse von funktionellen, strukturellen und konnektiven Eigenschaften des menschlichen Gehirns. Anhand beliebiger T1-gewichteter MRT-Eingangsbilder können automatisch Modelle zu verschiedenen Modalitäten erstellt werden. Die Oberflächendarstellung des *fsaverage*-Referenzgehirns wurde bereits zur Demonstration der Topografie gezeigt (Abb.1).

Im Jahr 2016 wurde eine multimodale Parzellierung etabliert, die 180 Areale pro Hemisphäre und damit insgesamt 360 Areale aufweist. Diese unterscheiden sich in Hinblick auf ihre funktionelle Spezialisierung, Konnektivität und/oder innere topografische Organisation voneinander (Glasser et al., 2016). Aufgrund der limitierten MRT-Auflösung wurde eine noch feinere Parzellierung vermutet. Für diesen multimodalen Atlas wurden 210 gesunde, junge Erwachsene untersucht. Unter Verwendung einer Künstlichen Intelligenz (KI) wurden alle Daten zu charakteristischen Profilen der einzelnen Areale verknüpft. Hierdurch konnten zwar grundsätzlich zytoarchitektonische Karten mit Daten aus Bildgebungsstudien assoziiert werden, doch die Autoren beschreiben auch Schwierigkeiten. Beispielsweise waren fMRT-Signale bei einzelnen Individuen schwer vom Rauschen zu unterscheiden, wodurch die Software die Verwendung dieser Daten vermied. Im Bereich der medialen Oberfläche des SFG zeigt die aktuelle Version (1.0; HCP_MMP1.0) mehrere Areale, die bis auf kleinere Abweichungen der Arealgrenzen seitensymmetrisch erscheinen. Die Areale nahe der Mantelkante zeigten eine Abnahme ihrer Aktivität bei spezifischen Aufgaben. Von rostral nach kaudal zeigte sich insgesamt ein Gradient zunehmender Aktivität bei Aufgaben. Die Art der inhaltlichen Assoziation veränderte sich schrittweise von überwiegend auditorisch und visuell im rostralen Bereich zu überwiegend sensorisch und motorisch in Richtung des *Sulcus centralis*. Den medialen PFC sowie den anterioren cingulären Kortex (engl.: *anterior cingulate cortex*, ACC) beschreiben die Autoren als Regionen mit vielfältiger funktioneller Konnektivität sowie inhomogenen Aktivierungen bei vielen verschiedenen Aufgaben. Hier wurden 15 Areale unterschieden (Glasser et al., 2016). In einer anderen Arbeit wurden zwei Methoden der funktionellen Parzellierung - die globale Ähnlichkeit und lokale Gradienten - zu einer neuen Herangehensweise kombiniert. Dies erbrachte eine Parzellierung, die bisherige funktionelle Atlanten in Bezug auf die Homogenität einzelner Parzellen übertraf. Zudem waren die identifizierten Grenzen deckungsgleich mit Veränderungen der Konnektivität und ließen sich überwiegend auf bekannte zytoarchitektonische Arealgrenzen übertragen. Anhand unterschiedlicher Grenzwerte wurden Parzellierungen mit 400, 600, 800 und 1000 Arealen vorgestellt (Schaefer et al., 2018).

Beim digitalen *Julich-Brain Atlas* handelt es sich in erster Linie um das Ergebnis zytoarchitektonischer Kartierungen. Jedoch können durch die Integration in *EBRAINS* kontinuierlich weitere Informationen koordinatenbasiert hinzugefügt und abgerufen werden. Hierzu zählen neben den zytoarchitektonischen Informationen auch beispielsweise konnektive, rezeptorautoradiografische, genexpressive oder funktionelle Daten. Dies macht den Atlas dynamisch und multimodal (Amunts et al., 2020).

1.6 Ziele der Arbeit

Vor dem Hintergrund unterschiedlicher Definitionen des dmPFC und Parzellierungen der medialen Oberfläche des SFG soll im Rahmen dieser Arbeit eine verlässliche anatomische Referenz für den dmPFC geschaffen werden.

Hierfür wird die mediale Oberfläche des SFG in zehn menschlichen Gehirnen zytoarchitektonisch analysiert und parzelliert. Eine beobachterunabhängige, softwarebasierte und somit reproduzierbare Methode dient der Identifikation von zytoarchitektonischen Arealgrenzen. Eines der kartierten Gehirne wird das *BigBrain* sein. Auf dieser Basis sollen individuelle, hochauflösende Rekonstruktionen der identifizierten Areale erstellt werden, um Korrelationen zwischen mikro- und makroanatomischen Verhältnissen sichtbar zu machen. Vergleichende Analysen der zehn Gehirne sollen statistisch abgesicherte Aussagen über die neuen Areale zulassen. Individuelle Unterschiede hinsichtlich Zytoarchitektur, Topografie und Arealvolumina werden gezielt untersucht und quantifiziert. Es werden probabilistische Karten berechnet, die anstelle der *GapMap Frontal 1.2* in den *Julich-Brain Atlas* integriert werden und als öffentlich zugängliche Referenz der zukünftigen Erforschung des dmPFC dienen. Die Berechnung stereotaktischer Koordinaten in gängigen Referenzräumen soll eine präzise Zuordnung multimodaler Informationen zu den neuen zytoarchitektonischen Arealen ermöglichen. Die funktionelle Bedeutung der Areale soll im Rahmen einer koordinatenbasierten Literaturrecherche untersucht werden. Zudem wird überprüft, inwiefern bestehende mikroanatomische, funktionelle und multimodale Parzellierungen mit den neuen Karten übereinstimmen.

Ziel der Arbeit ist es, die strukturelle Organisation und darauf aufbauend die Funktionen des dmPFC besser zu verstehen. Die neuen Rekonstruktionen und Karten sollen der Öffentlichkeit zur Verfügung gestellt werden, um künftige computergestützte Analysen zu erleichtern und die interdisziplinäre Hirnforschung nachhaltig zu unterstützen.

2 Material und Methoden

2.1 Post-mortem Gehirne und histologische Aufbereitung

Zehn *post-mortem* (pm) Gehirne wurden zytoarchitektonisch untersucht (Tabelle 1). Sie lagen bereits als aufbereitete und digitalisierte Schnittserien vor. Die Methode hierzu wurde bereits detailliert beschrieben (Amunts et al., 2020). Kurz zusammengefasst: Die Gehirne wurden über das Körperspendeprogramm des Instituts für Anatomie I, Universitätsklinikum Düsseldorf und Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, gemäß den Regeln der zuständigen Ethikkommission gesammelt und bearbeitet (Studiennummer 4863 und aktualisiert 2023-2632). Bei fünf weiblichen und fünf männlichen Gehirnen besteht ein ausgeglichenes Geschlechterverhältnis. Die drei folgenden Kriterien wurden bei der Wahl der Gehirne beachtet: Das Vorliegen neurologischer oder psychiatrischer Diagnosen führte stets zum Ausschluss von der Studie. Die Gehirne wurden innerhalb von maximal 24 Stunden nach Todeszeitpunkt entnommen. Bisher unerkannte hirnstrukturelle Veränderungen wie Tumore oder Blutungen wurden zudem mittels postmortaler MRT-Untersuchung ausgeschlossen (T1-gewichtete 3D *Fast Low Angle Shot FLASH*-Sequenz, 40° Flip-Winkel, 5 ms Echozeit, 40 ms Wiederholungszeit, 1,5 Tesla Scanner von Siemens, Erlangen Deutschland).

Tabelle 1: **Liste der zehn untersuchten Gehirne**

Zu jedem der untersuchten *post-mortem* (pm) Gehirne werden das Alter (in Jahren), Geschlecht und Vorerkrankungen der Körperspender angegeben. Das Frischgewicht (in Gramm) entspricht dem Gewicht direkt nach Entnahme und der individuelle Schrumpfungsfaktor gibt das jeweilige Ausmaß der fixierungsbedingten Schrumpfung an.

Gehirn	Alter [Jahre], Geschlecht	Todesursache und Vorerkrankungen	Frisch-Gewicht [g]	Schrumpfungsfaktor
pm1	79 w	Harnblasenkarzinom	1350	1,93
pm4	75 m	Nekrotisierende Glomerulonephritis	1349	2,15
pm5	59 w	Kardiorespiratorische Insuffizienz	1142	2,06
pm6	54 m	Herzinfarkt, Colitis ulcerosa	1622	2,45
pm8	72 w	Nierenversagen	1216	1,82
pm9	79 w	Aortenklappenstenose, Linksherzinsuffizienz	1110	1,47
pm10	85 w	Mesenterialinfarkt	1046	1,67
pm11	74 m	Herzinfarkt	1381	2,05
pm20	65 m	Herzinsuffizienz, Prostatakarzinom	1392	2,02
pm21	30 m	Pneumonie, Rezidiv eines Morbus Hodgkin	1409	1,85

Die histologische Aufbereitung führt zu unterschiedlich stark ausgeprägter Schrumpfung und Verzerrung sowie mitunter zu Artefakten. Daher wurde für eine adäquate Beurteilung der späteren Hirnschnitte zunächst die ursprüngliche Makroanatomie durch folgende Maßnahmen erfasst: Erstens wurden die Gehirne unmittelbar nach der Entnahme gewogen (Frischgewicht), um eine spätere Normierung der Arealvolumina auf das jeweilige Frischvolumen zu ermöglichen. Zweitens wurde die Hirnoberfläche mit ihrem individuellen Gyrfizierungsmuster fotografisch dokumentiert. Dadurch konnten auf einzelnen Schnitten abgebildete Gyri und Sulci eindeutig zugeordnet werden und es war möglich, die exakte Ausrichtung der Schnittebene nachzuvollziehen. Drittens wurden die zu Beginn erstellten MRT-Aufnahmen für Vorher-Nachher-Vergleiche herangezogen, um aufbereitungsbedingte Veränderungen zu identifizieren und bei späteren Volumenberechnungen und der 3D-Rekonstruktion individuell zu berücksichtigen (Amunts et al., 2020).

Um histologische Präparate herzustellen, wurden die Gehirne zunächst mehrere Monate lang fixiert und dann in Paraffin eingebettet. Mit einem Schlittenmikrotom (Polycut E, Reichert-Jung, Deutschland) wurden serielle, 20 µm dünne Koronarschnitte angefertigt. Vor jedem Schnitt wurde die Oberseite des Paraffinblocks fotografiert (sog. *Blockface Images*), um Schnittartefakte wie Risse, Falten und Verzerrungen in den später digitalisierten Hirnschnitten mittels Bildbearbeitung korrigieren zu können. Die Schnitte wurden auf Objektträger übertragen und bei 37 °C gestreckt. Nach Entfernen des Paraffins wurden die Schnitte zur Färbung der Zellsomata in Silbernitrat-Entwicklerlösung nach Merker (Merker, 1983) gegeben und am Ende mit einem Deckglas versiegelt. Grundsätzlich wurde jeder 15. Schnitt auf diese Weise aufbereitet und anschließend mit einem Flachbettscanner hochauflösend (1,02 µm pro Pixel) digitalisiert. Eine Ausnahme hiervon stellen die beiden Gehirne pm20 (*BigBrain*) und pm21 dar, bei denen jeder einzelne Schnitt digital zur Verfügung steht (Amunts et al., 2013). Die Digitalisierung der Präparate ist Voraussetzung für die softwarebasierte Bildverarbeitung und Analyse (Amunts et al., 2020; Bludau et al., 2014).

2.2 Softwarebasierte, beobachterunabhängige Kartierung

2.2.1 Detektion von zytoarchitektonischen Arealgrenzen

In dieser Studie wurden die Koronarschnitte (Abb.3A) zwischen dem Frontalpol und der supplementärmotorischen Rinde berücksichtigt, um sicherzustellen, dass die Areale des dmPFC einschließlich ihrer rostralen und kaudalen Außengrenzen vollständig erfasst wurden. Dies entsprach etwa 3000 Schnittnummern pro Hemisphäre. Auf mindestens jedem 60. Schnitt, was einem maximalen Abstand von 1,2 mm entsprach, erfolgte die beobachterunabhängige, softwarebasierte Detektion von Arealgrenzen (Amunts et al., 2020; Amunts et al., 1999; Bludau et al., 2014; Schleicher et al., 1999). Kleinere Abstände wurden gewählt, wenn Artefakte oder eine tangential Schnittrichtung dies erforderlich machten. Der gesamte Kortex auf der medialen Oberfläche des SFG sowie umliegende Bereiche auf der dorsolateralen Fläche des SFG und dem (para-)cingulären Gyrus wurden in die zytoarchitektonische Analyse einbezogen. Hierdurch wurde auch auf einzelnen Schnitten eine vollständige Erfassung der Areale samt ihrer dorsalen und ventralen Außengrenzen gewährleistet.

Zunächst wurden rechteckige, zu untersuchende Ausschnitte (engl. Plural: *regions of interest*, ROIs; engl. Singular: *region of interest*, ROI) definiert und mit 1 µm Auflösung heruntergeladen (Abb.3B,C). Für die digitale Verarbeitung und Analyse der ROIs wurde das Programm *Matlab* (Version 2018b, *The MathWorks Inc.*, Natick, USA) verwendet. Die erforderlichen Skripte lagen institutsintern vor und wurden projektspezifisch angepasst.

Die Bestimmung von Arealgrenzen basiert auf der Berechnung von Grauwerten (engl.: *Grey Level Index*, GLI) (Abb.3D) (Bludau et al., 2014; Schleicher et al., 1999). Das Verhältnis von Zellkörpern zu Neuropil wurde in 16 x 16 Pixel großen Messfeldern ermittelt und gespeichert. Hieraus resultierte eine Datenmatrix mit Grauwerten für jede Position innerhalb der ROI. Der GLI korreliert mit der Volumendichte der Neuronen (Wree et al., 1982) und repräsentiert somit die arealspezifische Neuronendichte, -größe und -verteilung innerhalb der entsprechenden ROI (Schleicher et al., 1986). Durch diese Umwandlung des Bildmaterials in einen numerischen Datensatz konnten die zytoarchitektonischen Eigenschaften quantifiziert sowie folglich mathematisch und softwarebasiert untersucht werden. Zudem wurde hierdurch die große Datenmenge reduziert. Auch der Einfluss unterschiedlicher Färbeintensitäten nahm deutlich ab. Da sich die Verteilung von Endothel- und Gliazellen nicht arealspezifisch verändert, war ihr Einfluss auf die nachfolgenden vergleichenden Analysen vernachlässigbar (Schleicher et al., 1999).

In die ROIs wurden eine innere Konturlinie entlang der Rindenmarkgrenze und eine äußere Konturlinie zwischen der Lamina I und II eingezeichnet. Daraufhin fügte das Programm automatisch zahlreiche Traversen ein (Abb.3E), welche die Konturlinien miteinander verbinden und die sog. Zentrallinie auf halber Strecke zwischen den Konturlinien orthogonal schneiden. Auf Höhe der Zentrallinie haben die Traversen einen Abstand von 200 μm . Dies vermeidet periodische Schwankungen der Zelldichte, welche aus den ca. 40 μm breiten Kolumnen innerhalb des Kortex resultieren können. Um den Einfluss der Kolumnen auf die Berechnungen weiter zu reduzieren, wurden die GLI-Bilder zweifach mit einem 3 x 3 Durchschnittsfilter geglättet (Schleicher et al., 1999). Die Erstellung der krummlinigen Traversen beruht auf einem physikalischen Modell zur Berechnung von elektrischen Feldlinien (Bludau et al., 2014; Jones et al., 2000). Entlang jeder einzelnen Traverse wurde ein Profil extrahiert (Beispiel für GLI-Profil siehe Abb.5), welches basierend auf dem GLI die Zelldichte in Abhängigkeit von der kortikalen Tiefe darstellt. Die äußere Konturlinie entspricht 0 % und die innere 100 %. Durch die prozentuale Angabe der Kortextiefe ließen sich alle Profile trotz variabler Kortexdicke miteinander vergleichen. Dieser softwarebasierte Vergleich bildet die Grundlage für die beobachterunabhängige Detektion von zytoarchitektonischen Arealgrenzen innerhalb der ROI.

Die Profile wurden dabei nicht einzeln betrachtet, sondern zu unterschiedlich großen Blockweiten (10-24 Profile) zusammengefasst. Dadurch wurde der Einfluss von lokalen Auffälligkeiten wie Blutgefäßen oder Artefakten auf die Grenzdetektion minimiert, da sie typischerweise nur einzelne oder wenige benachbarte Profile betreffen. Die zytoarchitektonischen Unterschiede wurden an jeder Profilposition entlang des Kortex für die jeweilige Blockweite ermittelt (*sliding window*-Verfahren). Auf diese Weise wurde die kortikale Position der größten Änderung identifiziert und somit die zytoarchitektonische Arealgrenze detektiert. Mathematisch ermöglicht wurde der Vergleich, indem die Profile durch multivariate Merkmalsvektoren beschrieben wurden. Die zehn betrachteten Merkmale waren der mittlere GLI-Wert, die Standardabweichung, die kortikale Position des Masseschwerpunktes, die Krümmung und die Schiefe des Kortex sowie der jeweilige Differentialquotient (erste Ableitung) von jedem dieser fünf Parameter (Schleicher et al., 2009; Zilles et al., 2002).

Die zytoarchitektonische Unterschiedlichkeit wurde als Mahalanobis-Distanz (MD) (Mahalanobis et al., 1949) angegeben, da sie im Vergleich zu anderen Distanzmaßen die Variabilität von Profilen berücksichtigt und sensitiv für abrupte Änderungen des laminären Musters ist. Für Grenzen zwischen zwei zytoarchitektonischen Arealen sind abrupte Änderungen typisch und lassen sich daher zuverlässig als lokale Maxima der MD (Abb.3F) identifizieren. Graduelle Veränderungen hingegen, welche beispielsweise

durch Kortex-Krümmungen aufgrund von Gyri und Sulci und daraus resultierende Anschnittphänomene hervorgerufen werden, zeigt die MD mit deutlich geringerer Sensitivität an. Daraus ergab sich eine erwartbar niedrige Rate falsch-positiver Grenzdetectionen (Schleicher et al., 1999). Darüber hinaus mussten signifikante Maxima der MD (Hotellingscher T^2 -Test mit Bonferroni-Korrektur $p < 0,001$) für mindestens drei Blockweiten an derselben Traversennummer ermittelt werden, damit der Algorithmus eine signifikante Grenze an dieser kortikalen Position ausgab. Dies konnte anhand des für jede detektierte Grenze in der ROI erstellten Punktdiagramms (sog. Ameisenplot) überprüft und nachvollzogen werden. Hier wurden die lokalen Maxima der MD in einem Koordinatensystem aus Profilnummern (x-Achse) und Blockweiten (y-Achse) dargestellt (Abb.3G). Alle ausgegebenen Grenzen wurden daraufhin in den umliegenden Koronarschnitten kontrolliert und jeweils nur als signifikante Arealgrenze anerkannt, wenn sie auf mindestens drei benachbarten Hirnschnitten einer 60er-Reihe an der gleichen kortikalen Position detektiert wurden. Auf diese Weise wurden alle in dieser Studie beschriebenen Arealgrenzen in jeder der 20 Hemisphären untersucht und statistisch signifikant nachgewiesen. Basierend auf den beobachterunabhängig detektierten Arealgrenzen wurden die Areale in die digitalen Hirnschnitte manuell eingezeichnet (Abb.3H).

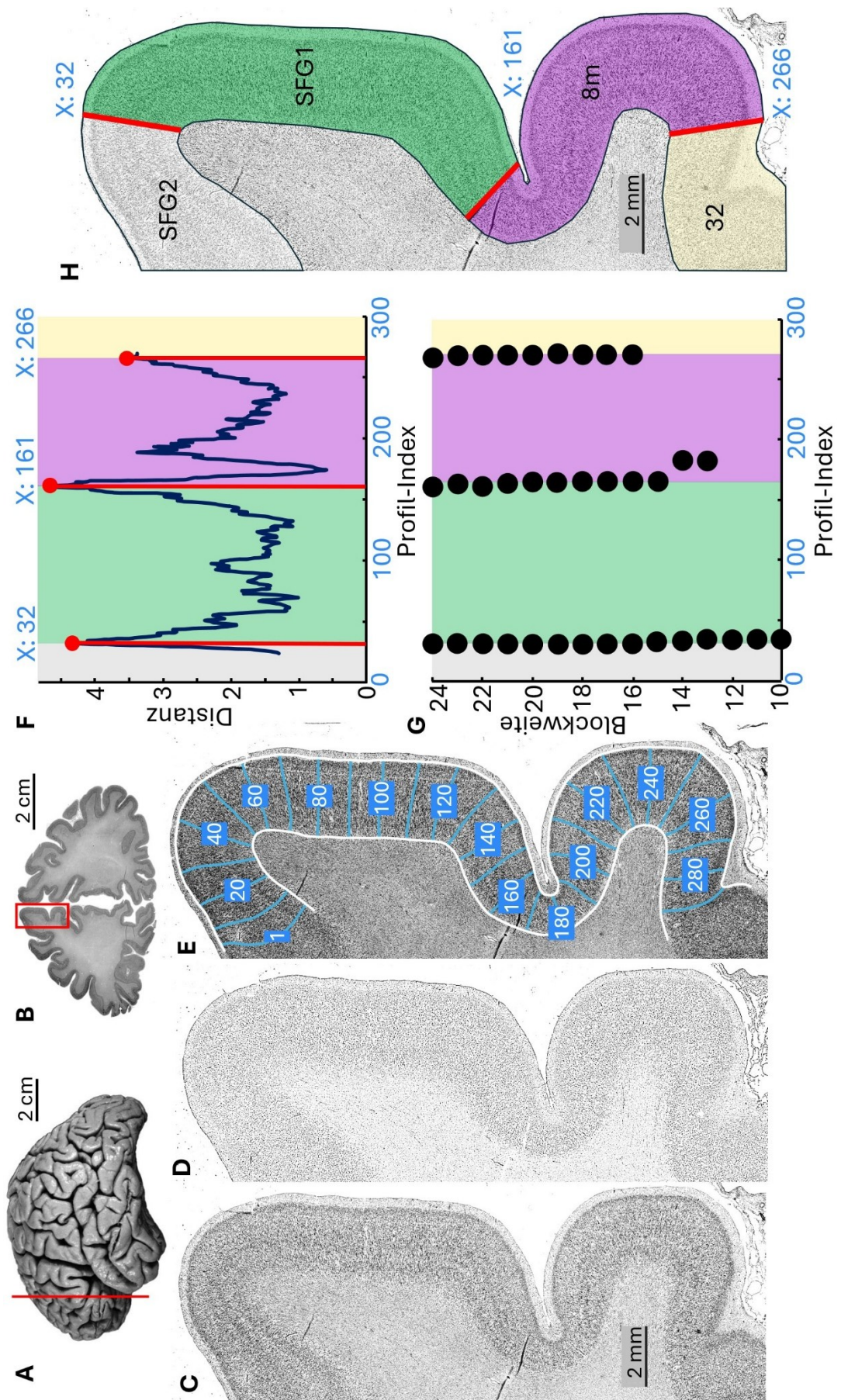


Abb. 4: Beobachterunabhängige, zytoarchitektonische Kartierung

A) Übersichtsbild des Gehirns mit roter Markierung der Schnittebene. B) Schnittpräparat mit roter Markierung der Region von Interesse (engl. *region of interest*, ROI). C) ROI in 1 µm Auflösung. D) Grauwerte (*Grey Level Index*, GLI) -Bild in invertierter Darstellung zur besseren Sichtbarkeit. E) Konturlinien in Weiß, ausgewählte Traversen in Blau. F) Mahalanobis-Distanz für eine exemplarische Blockweite zeigt drei lokale Maxima der zytoarchitektonischen Verschiedenheit. G) Ameisenplot zeigt die gleichen Maxima für viele unterschiedlichen Blockweiten. H) Eingezeichnete Grenzen und Areale entsprechend der softwarebasierten Quantifizierung zytoarchitektonischer Unterschiede.

2.2.2 Clusteranalyse und Diskriminanzanalyse

Nach Dokumentation der betrachterunabhängig detektierten Grenzen wurden die neu identifizierten Areale zytoarchitektonisch charakterisiert. Hierzu dienten die Cluster- und Diskriminanzanalyse. Aus jeder Hemisphäre wurden für jedes Areal abseits ihrer Grenzbereiche drei Hirnschnitte ausgewählt, auf denen das entsprechende Areal in orthogonal zur pialen Oberfläche stehender Schnittebene ohne größere Artefakte und bei geringer kortikaler Krümmung zur Darstellung kam. Die darin definierten ROIs bildeten somit die charakteristische Zytoarchitektur des entsprechenden Areals ab. Analog zur betrachterunabhängigen Grenzfindung wurden GLI-Werte berechnet, Konturlinien eingezeichnet und Traversen eingefügt. Aus jeder ROI wurden 15 bis 20 benachbarte Traversen manuell ausgewählt, wobei auch kleinere Artefakte ausgeschlossen wurden. Die extrahierten Profile wurden über zehndimensionale Vektoren parametrisiert, um die Zytoarchitektur mathematisch zu beschreiben.

Für die Clusteranalyse wurden die Daten eines Areals über alle 20 Hemisphären gemittelt. So konnte die durchschnittliche, charakteristische Zytoarchitektur des jeweiligen Areals mit der von anderen Arealen verglichen werden. Zum Vergleich herangezogen wurden bereits vorliegende Datensätze von Arealen, die kortikalen Regionen nahe den neuen Areale angehören. Hierzu zählen die Areale des Frontalpol (Bludau et al., 2014), des anterioren dorsolateralen PFC (Bruno et al., 2022; Bruno et al., 2024), des posterioren dorsolateralen PFC (Hansel et al., 2022a, 2022b, 2022c, 2022d) und des supplementärmotorischen Kortex (Ruan et al., 2018). Aufgrund der nicht abgeschlossenen Kartierung im Bereich des cingulären Kortex sind in die Analyse hierzu keine Daten eingeflossen. Zur Berechnung der jeweils kleinsten Varianzvergrößerung wurde die Ward-Methode herangezogen (Ward Jr, 1963). Die beiden ähnlichsten Datensätze wurden zu einem Cluster zusammengefasst und erneut mit den restlichen Daten verglichen. Dies wurde fortgeführt, bis alle eingeschlossenen Areale einen gemeinsamen Cluster bildeten. Die Unterschiedlichkeit der eingeschlossenen Areale wurde mit der euklidischen Distanz als Abstandsmaß quantifiziert. Je geringer die euklidische Distanz zwischen zwei Arealen ist, desto geringer sind die

zytoarchitektonischen Unterschiede (Schleicher et al., 1999). In der Darstellung als Dendrogramm lässt sich die euklidische Distanz zwischen den jeweiligen Arealen und Clustern auf der x-Achse ablesen.

Die Diskriminanzanalyse basiert auf denselben Daten, jedoch wurden sie diesmal nicht arealbezogen gemittelt. Stattdessen wurde innerhalb eines Streudiagramms ein Datenpunkt pro Hemisphäre und Areal vergeben, sodass jedes Areal mit 20 Einzelwerten zur Darstellung kam. Die kanonischen Varianz-Scores (auf der x- und der y-Achse) geben die statistische Abweichung der Daten zueinander in zwei Dimensionen an. Die räumliche Distanz von Daten im Streudiagramm entspricht der Unterschiedlichkeit der analysierten Merkmale. Auf diese Weise konnte die zytoarchitektonische Variabilität der Areale über alle 20 Hemisphären hinweg festgestellt und quantifiziert werden. Entsprechend vorher definierter Gruppen wurden Zentroide berechnet und als Ellipsen im Diagramm dargestellt. Die Berechnung von Diskriminanzwerten, welche auf der linearen Kombination der gemessenen Merkmalsvektoren basieren, verstärkte die Trennung einzelner Gruppen (Bludau et al., 2014). Die Größe einer Ellipse stellt die zytoarchitektonische Varianz innerhalb dieser Gruppe dar und die Abstände verschiedener Ellipsen zueinander entsprechen der Unterschiedlichkeit der zugrundeliegenden Datensätze (Bludau et al., 2014).

2.3 Volumenberechnung und -analyse

Das individuelle Frischgewicht der Gehirne (in Gramm) wurde zur Berechnung des Frischvolumens (in mm³) durch die mittlere spezifische Dichte 1,033 g/mm³ dividiert (Kretschmann & Wingert, 1971). Aus dem Verhältnis vom ursprünglichen Frischvolumen (Dividend) zum histologischen Volumen (Divisor) ergibt sich der präparatspezifische Schrumpfungsfaktor (Tabelle 1). Die auf der beobachterunabhängigen Kartierung beruhenden Arealeinzeichnungen wurden virtuell übereinandergeschichtet. Dann wurde das jeweilige Arealvolumen pro Hemisphäre anhand der Cavalieri-Formel berechnet.

$$V = n \cdot T \cdot x \cdot y \cdot \Sigma A_i \cdot F$$

- V Arealvolumen [mm³]
- n Anzahl der Schnitte zwischen den Arealeinzeichnungen (normalerweise 60)
- T Schnittdicke (20 µm)
- x; y Länge und Breite des Pixels (21,2 µm)
- ΣA_i Summe der Arealfläche in Pixeln in allen eingezeichneten Schnitten
- F individueller Schrumpfungsfaktor des jeweiligen Gehirns

Die eingezeichnete Fläche [Anzahl Pixel] wurde für jede Hemisphäre und jedes Areal summiert und mit der Länge und der Breite eines Pixels (jeweils 0,02116 mm) multipliziert. Diese Fläche [mm²] wurde dann sowohl mit der Schnittdicke [0,02 mm] als auch der Anzahl der Schnitte zwischen den jeweiligen Einzeichnungen multipliziert, was das histologische Arealvolumen [mm³] ergab. Die Multiplikation mit dem individuellen Schrumpfungsfaktor führte zum schrumpfungskorrigierten Volumen des jeweiligen Areals. Um die Vergleichbarkeit der Arealvolumina in den unterschiedlich großen Gehirnen zu gewährleisten, wurde das schrumpfungskorrigierte Arealvolumen durch das Frischvolumen des jeweiligen Gehirns dividiert. Hieraus ergab sich dann das normalisierte schrumpfungskorrigierte Arealvolumen (Amunts et al., 2007; Bludau et al., 2014), welches in Promille am Gesamthirnvolumen angegeben wird.

Die statistische Signifikanz von geschlechter- und seitenbezogenen Unterschieden wurde mit einem paarweisen Permutationstest untersucht. Die Nullhypothese war, dass keine signifikanten Volumenunterschiede existieren. Zunächst wurden die Werte korrekt der rechten bzw. linken Hemisphäre zugeordnet und gemittelt. Die Differenz der Mittelwerte wurde verglichen mit den Mittelwertdifferenzen aus zufälliger Stichprobenverteilung auf die beiden Gruppen, welche eine Million Mal mittels Monte-Carlo-Simulation wiederholt wurde. Um die Nullhypothese mit einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ zu widerlegen, musste die Mittelwertdifferenz der wahren Hemisphärenzugehörigkeit größer sein als 95 % der Differenzen aus den zufälligen Permutationen. Analog dazu erfolgte die Untersuchung auf Geschlechterunterschiede mit den Gruppen „weiblich“ und „männlich“ (Bludau et al., 2014).

2.4 Dreidimensionale Wahrscheinlichkeitskarten

Anhand der postmortalen MRT-Aufnahmen vor der histologischen Aufbereitung war rückwirkend eine rechnerische Korrektur der aufbereitungsbedingten Verzerrung und Schrumpfung möglich: Die digitalisierten Hirnschnitte wurden mit dem dreidimensionalen MRT-Datensatz verglichen und durch lineare und nicht-lineare Transformationen an diesen angepasst. Durch Überlagerung der Einzelschnitte wurde jedes Gehirn virtuell 3D-rekonstruiert (Amunts et al., 2020; Bludau et al., 2014).

Um die Vergleichbarkeit der zehn Gehirne zu gewährleisten und die Berechnung von Wahrscheinlichkeitskarten zu ermöglichen, wurden die individuellen Rekonstruktionen auf zwei gängige Referenzräume MNI Colin27 und MNI152 2009c (icbm152casym) normalisiert. Hierfür kamen lineare und nicht-lineare elastische Transformationen zum Einsatz (Amunts et al., 2020). Auf Grundlage der Arealeinzeichnungen auf den digitalisierten Hirnschnitten wurden dreidimensionale Rekonstruktionen der einzelnen Areale pro Hemisphäre berechnet (Amunts et al., 2020). Für beide Referenzräume

wurden Wahrscheinlichkeitskarten (engl. *probability maps*, *pmaps*) berechnet, welche die interindividuelle Variabilität der Areale hinsichtlich Lokalisation und Ausdehnung berücksichtigen (Amunts et al., 2020).

Die individuell unterschiedliche Lage der Areale wird als Farbverlauf dargestellt. Hierbei markiert das rote Zentrum Bereiche hoher Wahrscheinlichkeiten für das Areal (>90%), wohingegen blaue Randbereiche niedrige Wahrscheinlichkeiten (>0%) darstellen. Für eine überlappungsfreie Darstellung mehrerer Areale in einem Referenzgehirn wurde zusätzlich eine Maximale Wahrscheinlichkeitskarte (engl. *maximum probability map*, MPM) erstellt. Jedem einzelnen Voxel wurde das Areal der höchsten Wahrscheinlichkeit für diese Position zugeordnet. Im Falle gleich hoher Wahrscheinlichkeit für mehrere Areale wurden umliegende Voxel für die Vorhersage berücksichtigt (Amunts et al., 2020; S. Eickhoff et al., 2005).

Dank der Normalisierung auf Standard-Referenzräume konnten die exakten Abmessungen in Form stereotaktischer Koordinaten bestimmt werden. Die Schwerpunktkoordinaten wurden für weitere Untersuchungen benötigt.

2.5 Individuelle, dreidimensionale Rekonstruktion

Eines der kartierten Gehirne war das *BigBrain*, bei dem nicht jeder sechzigste, sondern jeder einzelne seiner 7404 Koronarschnitte aufbereitet und digitalisiert worden ist (Amunts et al., 2013).

Zur Berechnung von ultrahochaufgelösten Karten der neuen Areale im *BigBrain* wurde eine Künstliche Intelligenz mit den beobachterunabhängig kartierten, eingezeichneten Koronarschnitten trainiert. Die KI berechnete zweidimensionale Vorhersagen für die dazwischenliegenden sowie rostral und kaudal anschließenden Hirnschnitte. Dieses auf maschinellem Lernen beruhende Kartierungswerkzeug arbeitet mit *Convolutional Neural Networks* (CNN) (Schiffer et al., 2021) und wurde bereits für andere Areale angewandt (Brandstetter et al., 2021; Kiwitz et al., 2022). Über eine hierfür etablierte Internetschnittstelle (Schiffer et al., 2021) wurden die Trainingsschnitte und Aufgaben an den Supercomputer *JURECA-DC* am *Jülich Supercomputer Centre* übermittelt, welcher die großen Datenmengen verarbeiten kann (Krause & Thörnig, 2018). Hierbei wurden die Hirnschnitte in Intervalle aus maximal 100 Schnitten segmentiert. Pro Intervall wurde dann eine Aufgabe für ein eigenes KI-Modell erstellt. Dadurch konnte die Komplexität der einzelnen Aufgaben reduziert werden, während mehr Aufgaben gestellt und von mehreren KI-Modellen bearbeitet wurden.

Einzelne Hirnschnitte, die aufgrund von Artefakten keine adäquate Vorhersage für Arealeinzeichnungen zuließen, wurden von den Berechnungen ausgeschlossen. Die resultierenden Lücken wurden im Rahmen der späteren Transformation der Daten in

den dreidimensionalen *BigBrain*-Raum korrigiert (Amunts et al., 2013). Die berechneten hochauflösenden Karten wurden mit einem 3D-Medianfilter (11x11x11 Voxel) geglättet, um den Einfluss von eventuellen Transformations- und Segmentierungsfehlern zu minimieren. Zur Entfernung des übrigen Rauschens wurde für das finale Volumen die größte zusammenhängende Komponente pro Hemisphäre angenommen.

2.6 Koordinatenbasierte Zuordnung funktioneller Bildgebungsdaten

Mittels Literaturrecherche nach funktionellen Bildgebungsstudien wurden Aufgaben identifiziert, welche mit Aktivierungen innerhalb der probabilistischen Karten der in dieser Studie neu identifizierten Areale SFG1 und 8m einhergehen.

In einem explorativen Ansatz wurde hierzu unter mehreren Suchbegriffen wie „dmPFC“, „BA 8“, „Area 9“, „medial superior frontal gyrus“, „dorsomedial“, „medial prefrontal“ in Kombination mit „fMRI“, „function“ und „MNI“, „coordinates“ und „functional imaging“ eine *PubMed*-Recherche im Mai 2023 durchgeführt. Im April 2024 war die Berechnung der probabilistischen Karten und stereotaktischen Koordinaten abgeschlossen, sodass die in den funktionellen Bildgebungsstudien angegebenen stereotaktischen Koordinaten mit den Schwerpunktkoordinaten der Areale SFG1 und 8m verglichen werden konnten. Hierfür musste teilweise eine Konvertierung in den MNI152-Referenzraum vorgenommen werden (<https://bioimagesuiteweb.github.io/webapp/mni2tal.html>). Die Koordinaten wurden dann in der Software *mricon* (<https://people.cas.sc.edu/rorden/mricon/index.html>) mit den probabilistischen Karten überlagert, um ihre Lage innerhalb der Areale SFG1 und 8m zu überprüfen.

Das Kriterium zur Aufnahme einer Studie war, dass Koordinaten aufgeführt wurden, welche bei gesunden Probanden aktiviert wurden und innerhalb der pmaps von SFG1 und 8m liegen. Von initial 47 Treffern mussten 39 Studien ausgeschlossen werden, da sie beispielsweise keine Koordinaten aufführten oder die angegebenen Koordinaten für ein Patientenkollektiv galten bzw. außerhalb der pmaps lagen. Im August 2024 wurden ergänzend weitere funktionelle Bildgebungsstudien koordinatenbasiert mittels *Dictionary of Functional Modes for brain imaging*, DiFuMo (<https://parietal-inria.github.io/DiFuMo/>) (Dadi et al., 2020) identifiziert. Die Ergebnisse dieser Untersuchung wurden im MNI152-Referenzraum mittels *Matlab* (Version 2018b, *The MathWorks Inc.*, Natick, USA) in einem dreidimensionalen Modell visualisiert (https://github.com/INM-1-FZJ-Cytoarchitecture/Figure_Template_Brain_with_coords?tab=readme-ov-file).

3 Ergebnisse

3.1 Zytoarchitektur der neuen Areale

3.1.1 Zytoarchitektonische Profile und Charakteristika

Die beobachterunabhängige, softwarebasierte Kartierung der *GapMap Frontal 1.2* führte zur Identifikation von zwei zytoarchitektonischen Arealen, SFG1 und 8m, die hier das erste Mal beschrieben werden. Sowohl die Grenze zwischen ihnen als auch die Grenzen zu ihren Nachbararealen wurden statistisch signifikant nachgewiesen. Diesen Ergebnissen liegen zytoarchitektonische Unterschiede zugrunde. Die Zytoarchitektur der beiden Areale wurde mittels *Grey Level Index* (GLI) quantifiziert. Somit spiegelt sich die arealspezifische Zytoarchitektur in den charakteristischen GLI-Profilen wider. Auch kann sie lichtmikroskopisch betrachtet werden.

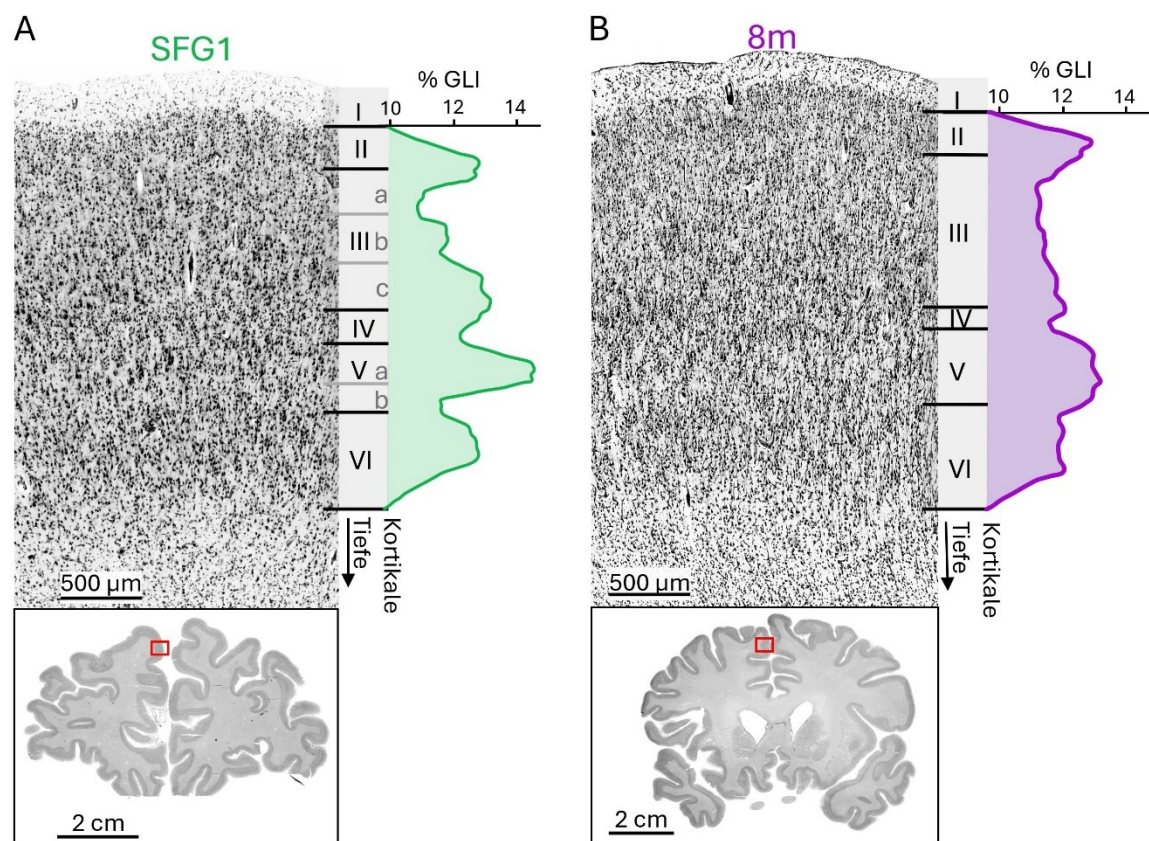


Abb. 5: **Zytoarchitektur der Areale SFG1 und 8m**

Charakteristische Zytoarchitektur und GLI-Profil der beobachterunabhängig identifizierten Areale A) SFG1 und B) 8m im direkten Vergleich. Neben einem exemplarischen lichtmikroskopischen Ausschnitt werden die Laminae und das GLI-Profil angegeben. Die Herkunft des jeweiligen Ausschnitts kann anhand der untenstehenden Koronarschnitte nachvollzogen werden: Linke Hemisphäre, Gyrus frontalis medialis, A deutlich rostral von B.

Zytoarchitektur des Areals SFG1

Das Areal SFG1 zeigt ein charakteristisches GLI-Profil, aus dem sich zytoarchitektonische Charakteristika ableiten lassen. Die Lamina II ist breit und weist eine hohe Zelldichte auf. Innerhalb der Lamina III gibt es einen deutlichen Gradienten hinsichtlich der Zellgröße und -dichte, sodass der Übergang zwischen der dicht gepackten Lamina II und der zellarmen Lamina IIIa trennscharf imponiert. Die Laminae IIIb und IIIc enthalten mittelgroße Pyramidenzellen und unterscheiden sich durch die besonders hohe Zelldichte in der Lamina IIIc. Als schmales, durchgehendes Band zwischen den Pyramidenzellen in der Lamina IIIc und V ist die Schicht IV stets zu identifizieren. Auch die Schicht V lässt sich unterteilen in eine zellreiche Va, welche zudem auffällig große Pyramidenzellen enthält, und eine zellarme Vb. Die Lamina VI zeigt eine hohe Zelldichte aus polymorphen Zellen, welche einen starken Kontrast an der Rindenmarkgrenze ergeben.

Zytoarchitektur des Areals 8m

Das Areal 8m ist dadurch gekennzeichnet, dass insgesamt kleine bis mittelgroße Pyramidenzellen vorliegen und die einzelnen Schichten in sich homogen erscheinen. Das GLI-Profil zeigt relativ geringe Schwankungen. Die breite Lamina II hebt sich kaum ab von der mit kleinen bis mittelgroßen Pyramidenzellen durchsetzten Lamina III. Innerhalb der Lamina III zeigt sich ein schwacher Gradient steigender Grauwerte und damit der Zellzahl bzw. Zelldichte, der keine Unterteilung der Lamina rechtfertigt. Die sehr schmale Lamina IV wird stellenweise durch Pyramidenzellen der Schichten III und V unterbrochen. In der Lamina V zeigt sich eine homogene Verteilung mittelgroßer Pyramidenzellen. Die locker gepackten, kleinen polymorphen Zellen der Lamina VI verursachen eine unscharfe Rindenmarkgrenze.

Die beiden Areale weisen deutliche zytoarchitektonische Unterschiede zueinander auf. Insgesamt handelt es sich bei SFG1 um ein granuläres und bei 8m um ein dysgranuläres Areal.

3.1.2 Grenze zwischen den Arealen SFG1 und 8m

Die Unterscheidung von zwei Arealen innerhalb der *GapMap Frontal 1.2* basiert darauf, dass in allen zehn Gehirnen genau eine Grenze statistisch signifikant über mehrere Koronarschnitte detektiert wurde. Die laminären Veränderungen an dieser Grenze werden an einem exemplarischen Koronarschnitt demonstriert (Abb.6).

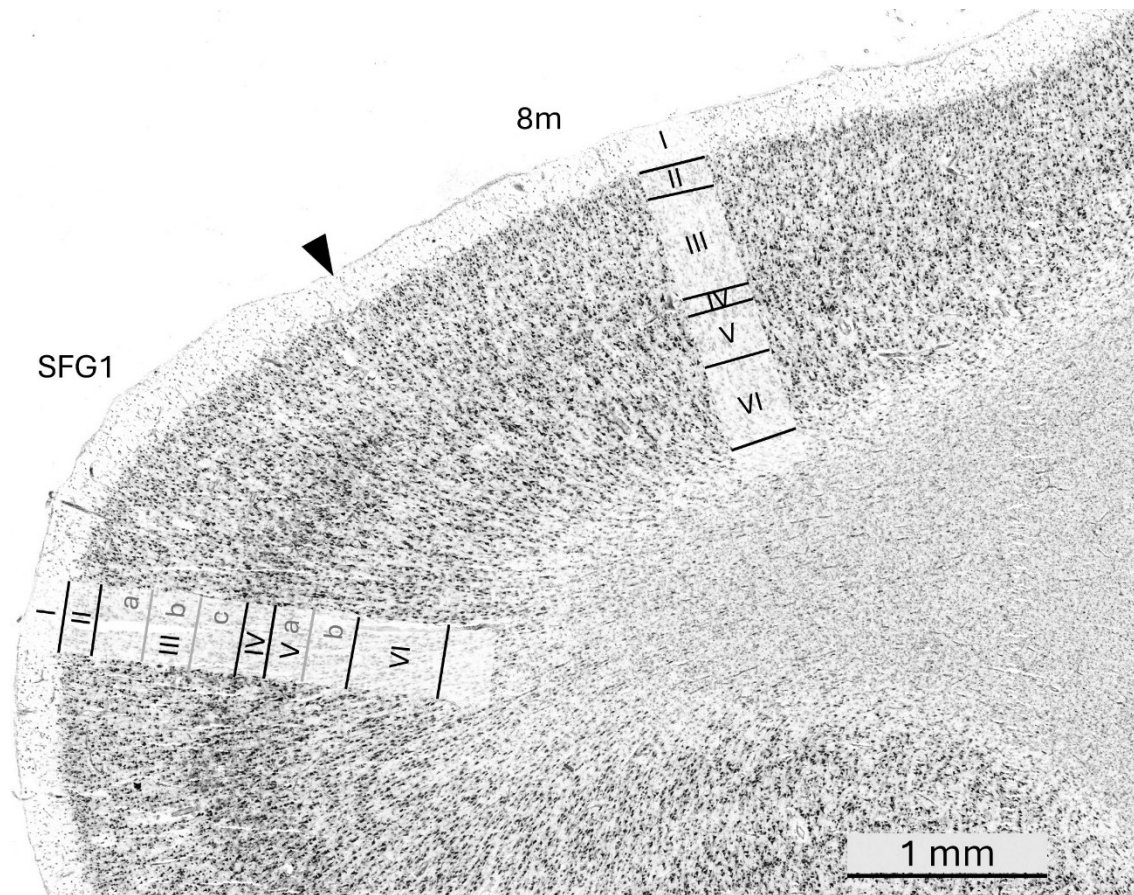


Abb. 6: **Grenze zwischen den Arealen SFG1 und 8m**

Die zytoarchitektonische Grenze zwischen den beiden Arealen ist mit einem schwarzen Pfeil markiert. An dieser Stelle ändert sich die Zytoarchitektur abrupt. Das Areal SFG1 weist im Vergleich zum Areal 8m eine breitere Lamina IV sowie unterteilbare Pyramidenzellschichten auf. Innerhalb der Areale wurden jeweils die Laminæ beschriftet. Die Bildschirmaufnahme stammt aus der institutsinternen Software *Online Section Tracer*. Diese Software ermöglicht die virtuelle Mikroskopie und das Herunterladen von ROIs für die Analysen. Der Maßstab ist der unteren rechten Ecke zu entnehmen.

Die Grenze zwischen den beiden neuen Arealen SFG1 und 8m ist gekennzeichnet durch eine abrupte Veränderung der Zytoarchitektur. Durch die im Vergleich zu 8m zellarme Lamina IIIa im Areal SFG1 entsteht ein stärkerer Kontrast zwischen den Schichten II und III beim Areal SFG1 als bei dem Areal 8m. Bei hoher Vergrößerung präsentieren sich die erheblich größeren Pyramidenzellen in SFG1 als wichtiges Unterscheidungsmerkmal der beiden Areale. Beim Areal SFG1 ist aufgrund eines deutlichen Gradienten bezüglich der Zellgröße und Zelldichte eine Unterteilung der Schichten III (a, b, c) und V (a, b) möglich. Hierbei erscheinen die oberflächliche Schicht IIIa sowie die tiefe Schicht Vb

jeweils als zellarmes „helles“ Band (insb. bei niedriger Vergrößerung). Dahingegen weist das Areal 8m eine eher homogene Zellverteilung in den Schichten III und V auf. Die Lamina IV ist im Areal SFG1 sehr viel deutlicher zu erkennen, da sie sich zuverlässig von den Schichten III und V abhebt. In Areal 8m wird die Schicht IV stellenweise von Pyramidenzellen der Laminae III und V unterbrochen und erscheint insgesamt schmaler. Die Lamina VI stellt auch ein Unterscheidungsmerkmal der beiden Areale dar, weil sie im Areal SFG1 zellreicher und damit dunkler ist und größere polymorphe Zellen enthält als im Areal 8m. Durch diesen stärkeren Kontrast zur weißen Substanz erscheint die Rindenmarkgrenze im Areal SFG1 schärfer.

Zusammenfassend zeigt SFG1 eine Unterteilung der Laminae III und V und eine kräftige Lamina IV, wohingegen die Laminae des Areals 8m eher homogen erscheinen und Lamina IV schwach ausgeprägt ist.

3.1.3 Grenzen zu Nachbararealen

Die Außengrenzen der kartierten Region wurden beobachterunabhängig detektiert und statistisch signifikant nachgewiesen. Die neu identifizierten Areale SFG1 und 8m weisen jeweils eine signifikant unterschiedliche Zytoarchitektur im Vergleich zu ihren Nachbararealen auf (Tabelle 2). Lichtmikroskopisch lassen sich die zytoarchitektonischen Unterschiede zwischen den neu identifizierten Arealen und ihren jeweiligen Nachbararealen erkennen (Abb.7-12). Statistisch signifikante Grenzen bestehen zu den Arealen Fp2 (Bludau et al., 2014), SFG2 (Bruno et al., 2024), p32 (Palomero-Gallagher et al., 2019), 32' (bisher nicht kartiert und publiziert), 8d1 (Hansel et al., 2022a), preSMA (Ruan et al., 2018).

Tabelle 2: **Zytoarchitektonische Charakteristika**

Übersicht der zytoarchitektonischen Charakteristika je nach Zellschicht (lat.: Lamina, Lam.) für die Areale SFG1 und 8m sowie ihre Nachbarareale Fp2 (Bludau et al., 2014), SFG2 (Bruno et al., 2024), p32 (Palomero-Gallagher et al., 2019), 32' (noch nicht kartiert), 8d1 (Hansel et al., 2022a), preSMA (Ruan et al., 2018)

Areal	Zytoarchitektonische Charakteristika der einzelnen Laminae I-VI
SFG1	II: Breit und zell dicht, scharfe Grenze zur Lam. III III: Unterteilbar, Lam. IIIa geringe Zelldichte, Lam. IIIb mittelgroße bis große Pyramidenzellen (PZ), Lam. IIIc große PZ und hohe Zelldichte IV: Schmal, deutlich von Lam. III und Lam. V abgrenzbar, granulär V: Große PZ, Unterteilung in eine zellreiche Lam. Va und eine zellarme Lam. Vb VI: dunkel und komprimiert, hohe Zelldichte, scharfe Rindenmarkgrenze
8m	I: Kein Unterscheidungsmerkmal: jeweils homogen zellarm II: Sehr breit; unscharfer Übergang zur Lamina III III: Kleine bis mittelgroße PZ, keine Unterteilung IV: Schlecht abgrenzbar, wird teilweise von PZ unterbrochen, dysgranulär V: Kleine bis mittelgroße PZ, schwacher PZ-Gradient, keine Unterteilung VI: Schmal, enthält kleine polymorphe Zellen

Fp2	II: hohe Zelldichte, scharfe Abgrenzung zu Lam. III III: PZ-Gradient von mittelgroßen PZ zu großen PZ in der Tiefe der Lam. III IV: Breit, hohe Zelldichte, deutlich abgrenzbar, granulär V: unterteilbar, Lam. Va hohe Zelldichte kleine bis mittelgroße PZ, Lam. Vb weniger zell dicht mit mittelgroßen PZ VI: Breit, hohe Zelldichte, scharfe Rindenmarkgrenze
SFG2	II: Sehr breit und zell dicht; unscharfer Übergang zur Lam. III III: Unterteilbar, Lam. IIIa und IIIb geringe Zelldichte, Lam. IIIc mittelgroße PZ IV: schmal, deutlich sichtbar, granulär V: PZ größer als in Lam. III, keine Unterteilung VI: Breit und prominent, zell dicht
p32	II: Breit und zell dicht; scharfe Trennung von Lam. III III: unterteilbar, Lam. IIIa geringe Zelldichte mittelgroße PZ, IIIb größere PZ und höhere Zelldichte, Lam. IIIc große PZ überschreiten teils die Grenze zur Lam. IV IV: schlecht abgrenzbar, dysgranulär V: PZ-Gradient, unterteilbar in zellreiche Lam. Va und locker gepackte Lam. Vb VI: Zelldicht und dunkel, Markübergang unscharf
8d1	II: Zellreich, deutliche Trennung der Schichten II und III III: PZ-Gradient, unterteilbar in dicht gepackte Lam. IIIa mit kleinen PZ, zellarme und schmale Lam. IIIb und schmale, dicht gepackte Lam IIIc mit mittelgroßen bis großen PZ IV: schwach ausgeprägt, diskontinuierlich, dysgranulär V: unterteilbar in zellreiche Lam.Va und zellarme Lam.Vb, streifenförmige Anordnung der PZ VI: deutliche Abgrenzung vom Mark
32'	II: Zellreich, breit, scharfe Trennung von der Lam. III III: deutlicher PZ-Gradient, unterteilbar, große PZ in der Tiefe der Lam. III IV: Schwach ausgeprägt, dysgranulär V: unterteilbar in Lam. Va mit dicht gepackten, großen PZ und lockere Lam. Vb VI: Kleine Zellen, unscharfe Rindenmarkgrenze
preSMA	II: Unscharfe Grenze zur Lam. III III: Kleine PZ, homogen verteilt IV: Nicht vorhanden, agranulär V: Kleine bis mittelgroße PZ mit geringer Zelldichte VI: schwach ausgeprägt, geringe Zelldichte

Rostrale Grenze von Areal SFG1

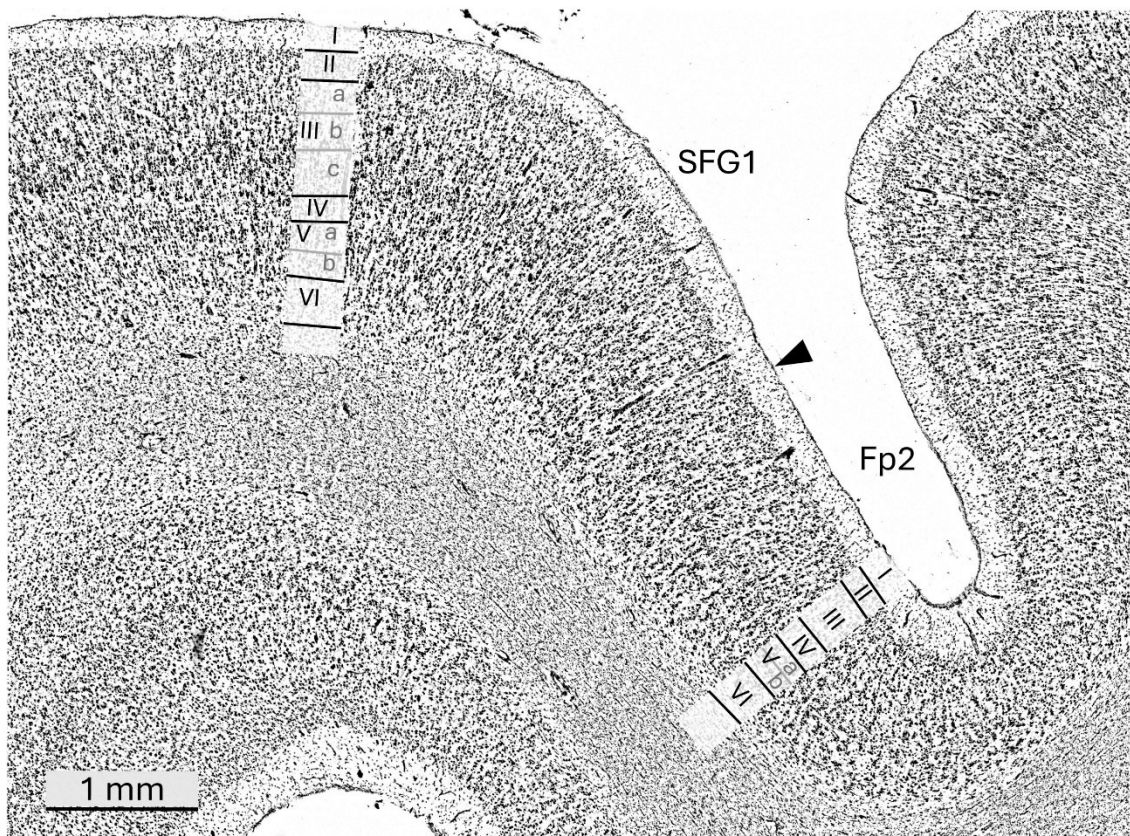


Abb. 7: **Grenze zwischen den Arealen SFG1 und Fp2**

Beobachterunabhängig detektierte, zytoarchitektonische Grenze (schwarzer Pfeil) zwischen den Arealen SFG1 und Fp2. Exemplarische ROI von einem Koronarschnitt im Bereich der rostralen Grenze von SFG1. Die Laminae sind beschriftet und der Maßstab wird angegeben. Die Bildschirmaufnahme stammt aus der institutsinternen Software *Online Section Tracer*.

Die Zytoarchitektur der Areale SFG1 und Fp2 (Bludau et al., 2014) unterscheidet sich hinsichtlich der Zellgröße und der Zellverteilung in den sechs Schichten. Das Areal SFG1 weist eine weniger deutliche Abgrenzung der Schichten I, II und III auf als das Areal Fp2. Die Lamina II ist beim Areal SFG1 schmaler als beim Areal Fp2. Die Pyramidenzellen der Schicht III sind im Areal Fp2 kleiner als im Areal SFG1. Die Lamina IV ist in beiden Arealen deutlich vorhanden und erscheint im Areal SFG1 etwas schmaler als bei Fp2. In Lamina V weisen die Pyramidenzellen hinsichtlich ihrer Größe und Packungsdichte einen ähnlichen Gradienten auf. Sie sind im Areal SFG1 insgesamt größer und dafür etwas weniger dicht gepackt als in Fp2 und die Unterteilung der Lamina V in eine zellreiche Va und eine zellarme Vb ist im Areal SFG1 deutlicher. Die Lamina VI weist in beiden Arealen eine hohe Zelldichte auf, sodass eine deutliche Abgrenzung zum Mark besteht.

Dorsale Grenze von SFG1

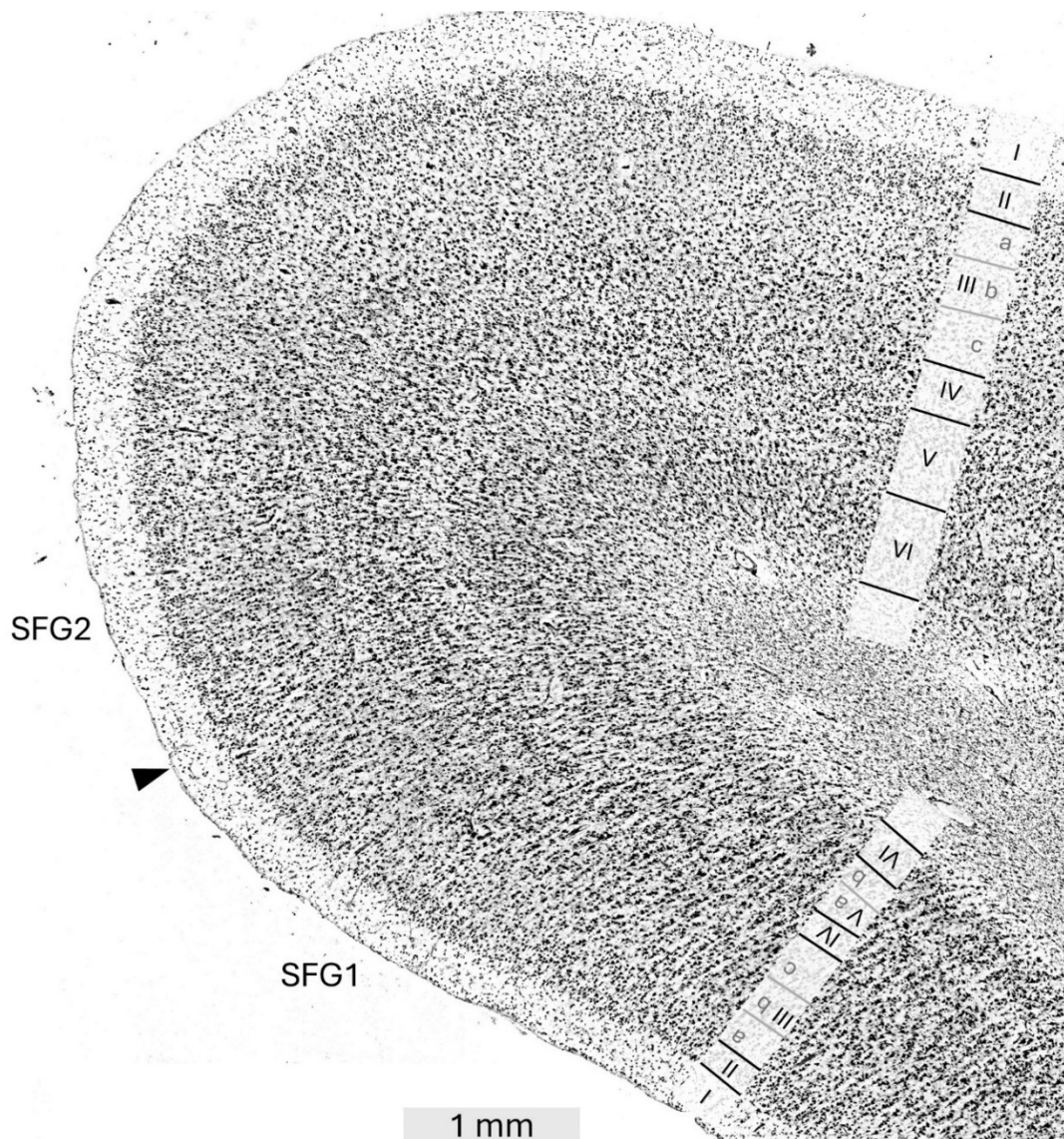


Abb. 8: **Grenze zwischen den Arealen SFG1 und SFG2**

Beobachterunabhängig detektierte, zytoarchitektonische Grenze (schwarzer Pfeil) zwischen den Arealen SFG1 und SFG2. Exemplarische ROI von einem Koronarschnitt im Bereich der dorsalen Grenze von SFG1. Die Laminae sind beschriftet und der Maßstab wird angegeben. Die Bildschirmaufnahme stammt aus der institutsinternen Software *Online Section Tracer*.

Die Zytoarchitektur der Areale SFG1 und SFG2 (Bruno et al., 2024) weist viele Gemeinsamkeiten auf (Abb.8). Dennoch ergaben die feinen, zytoarchitektonischen Unterschiede statistisch signifikante Grenzdetectionen, die sich in allen zehn Gehirnen bestätigten. Beide Areale zeigen eine breite und dichte Lamina II, welche sich im Areal SFG1 etwas deutlicher von der Lamina III abhebt als im Areal SFG2. Die Lamina III ist in beiden Arealen dreischichtig. Die Schicht IIIa präsentiert sich jeweils mit einer niedrigen Zelldichte, in der Schicht IIIb liegen kleine Pyramidenzellen, welche im Areal SFG2 etwas dichter gepackt sind als im Areal SFG1, und die zellreiche Schicht IIIc

enthält jeweils mittelgroße Pyramidenzellen. Stets lässt sich in beiden Arealen eine deutliche Lamina IV identifizieren. Im Areal SFG2 ist diese Schicht breiter. Das wichtigste Unterscheidungsmerkmal findet sich in der Lamina V, da sich diese im Areal SFG1 deutlicher in eine zellreiche Schicht Va und eine zellarme Schicht Vb unterteilen lässt und größere Pyramidenzellen enthält als im Areal SFG2. Die Lamina VI ist in beiden Arealen breit und weist eine hohe Zelldichte auf, wodurch eine scharfe Rindenmarkgrenze gebildet wird.

Ventrale Grenze von Areal SFG1

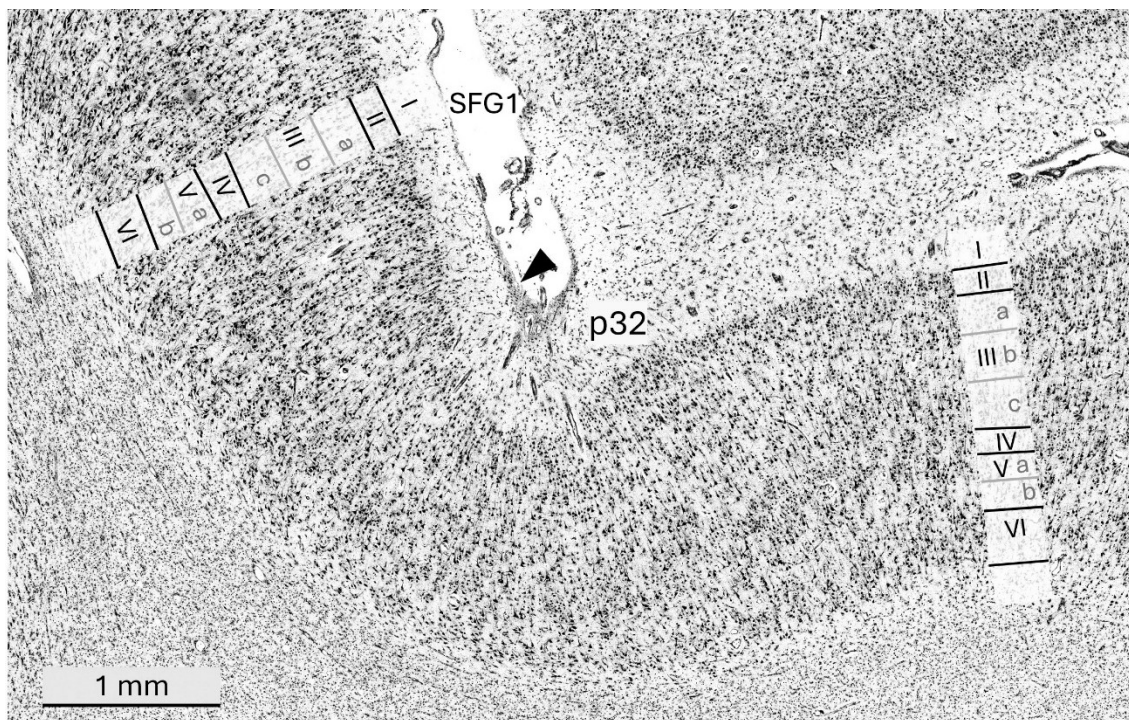


Abb. 9: **Grenze zwischen den Arealen SFG1 und p32**

Beobachterunabhängig detektierte, zytoarchitektonische Grenze (schwarzer Pfeil) zwischen den Arealen SFG1 und p32. Exemplarische ROI von einem Koronarschnitt im Bereich der ventralen Grenze von SFG1. Die Laminae sind beschriftet und der Maßstab wird angegeben. Die Bildschirmaufnahme stammt aus der institutsinternen Software *Online Section Tracer*.

Die Zytoarchitektur der Areale SFG1 und p32 (Palomero-Gallagher et al., 2019) weist einerseits Gemeinsamkeiten und andererseits einige charakteristische Unterschiede auf. Die grundsätzlich in beiden Arealen zeldichte und prominente Lamina II erscheint in SFG1 etwas kräftiger. Die Pyramidenzellen in den Laminae III und V weisen einen deutlichen Gradienten auf, sodass diese Schichten sich in beiden Arealen unterteilen lassen. Hierbei ist Lamina IIIa zellarm und deutlich von der dichten Lamina II abzugrenzen. Lamina IIIb weist bei einer ähnlichen Zellpackungsdichte etwas größere Pyramidenzellen auf. Die mittelgroßen bis großen Pyramidenzellen der Lamina IIIc sind besonders dicht gepackt. Im direkten Vergleich der beiden Areale ist der Kontrast zwischen zellarmen und zellreichen Schichten im Areal SFG1 größer. Als wesentliches Unterscheidungsmerkmal dient die Lamina IV, welche im Areal SFG1 stärker differenziert und breiter ist als im Areal p32. Deutlich erscheinen die Pyramidenzellen der Lamina V und insbesondere der dicht gepackten Lamina Va im Areal SFG1 größer. Grundsätzlich sind die polymorphen Zellen der Lamina VI in beiden Arealen dicht gepackt, doch im direkten Vergleich wirkt die Lamina VI im Areal SFG1 zellreicher und aufgrund der Zellkörperfärbung dunkler.

Ventrale Grenze von Areal 8m

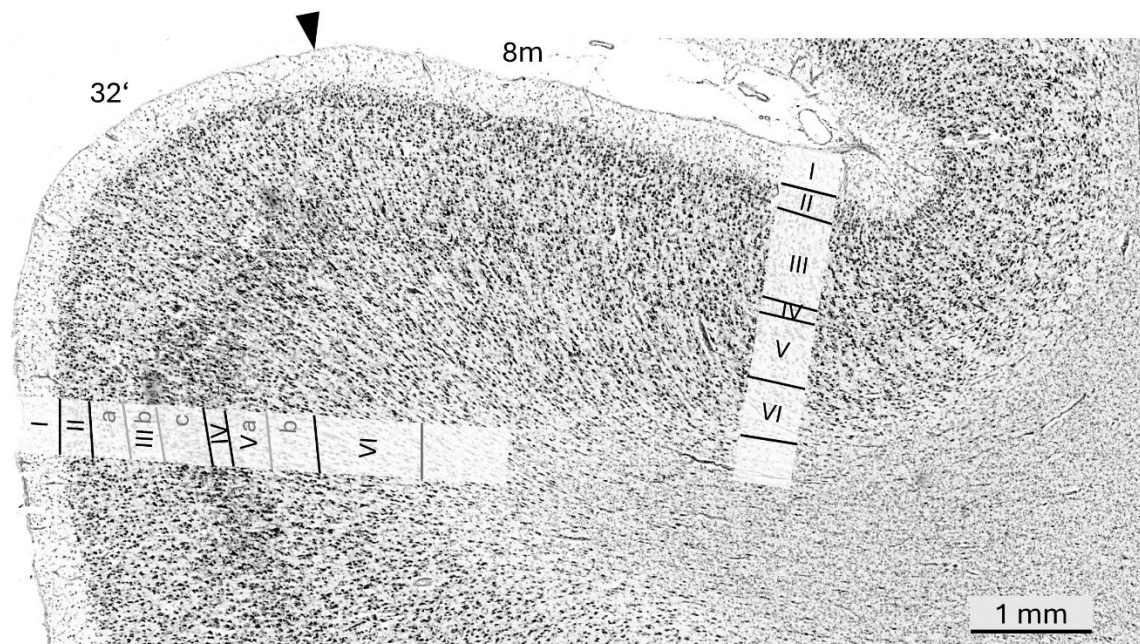


Abb. 10: **Grenze zwischen den Arealen 8m und 32'**

Beobachterunabhängig detektierte, zytoarchitektonische Grenze (schwarzer Pfeil) zwischen den Arealen 8m und 32'. Exemplarische ROI von einem Koronarschnitt im Bereich der ventralen Grenze von 8m. Die Laminae sind beschriftet und der Maßstab wird angegeben. Die Bildschirmaufnahme stammt aus der institutsinternen Software *Online Section Tracer*.

Es bestehen sehr deutliche zytoarchitektonische Unterschiede zwischen dem Areal 8m und seinem ventralen Nachbarareal. Die beobachterunabhängige Kartierung des cingulären Kortex ist noch nicht abgeschlossen. Daher ist das Areal 32' derzeit Teil der *Frontal-zu-okzipitalen GapMap* (Amunts et al., 2023). Zum Areal 32' liegen jedoch rezeptorautoradiografische Daten und Bewertungen der cingulären Parzellierung vor (Palomero-Gallagher et al., 2009). Beide Areale präsentieren eine zellreiche und breite Lamina II. Die Grenze zur Lamina III ist im cingulären Areal etwas schärfer. Die deutlich größeren und insbesondere in der tiefen Lamina III und der oberflächlichen Lamina Va dicht gepackten Pyramidenzellen des cingulären Areals 32' sind das wichtigste Unterscheidungsmerkmal der beiden Areale. Das Areal 8m enthält kleinere Pyramidenzellen, die innerhalb der Schichten III und V homogen verteilt sind. Dies fällt schon bei geringer Vergrößerung auf. In beiden Arealen ist die Lamina IV schwach ausgeprägt und nur bei hoher Vergrößerung zu identifizieren. Die Lamina VI enthält in beiden Arealen eher kleine Zellen und weist eine unscharfe Grenze zur weißen Substanz auf. Im Areal 8m erscheint diese Schicht schmäler.

Dorsale Grenze von Areal 8m

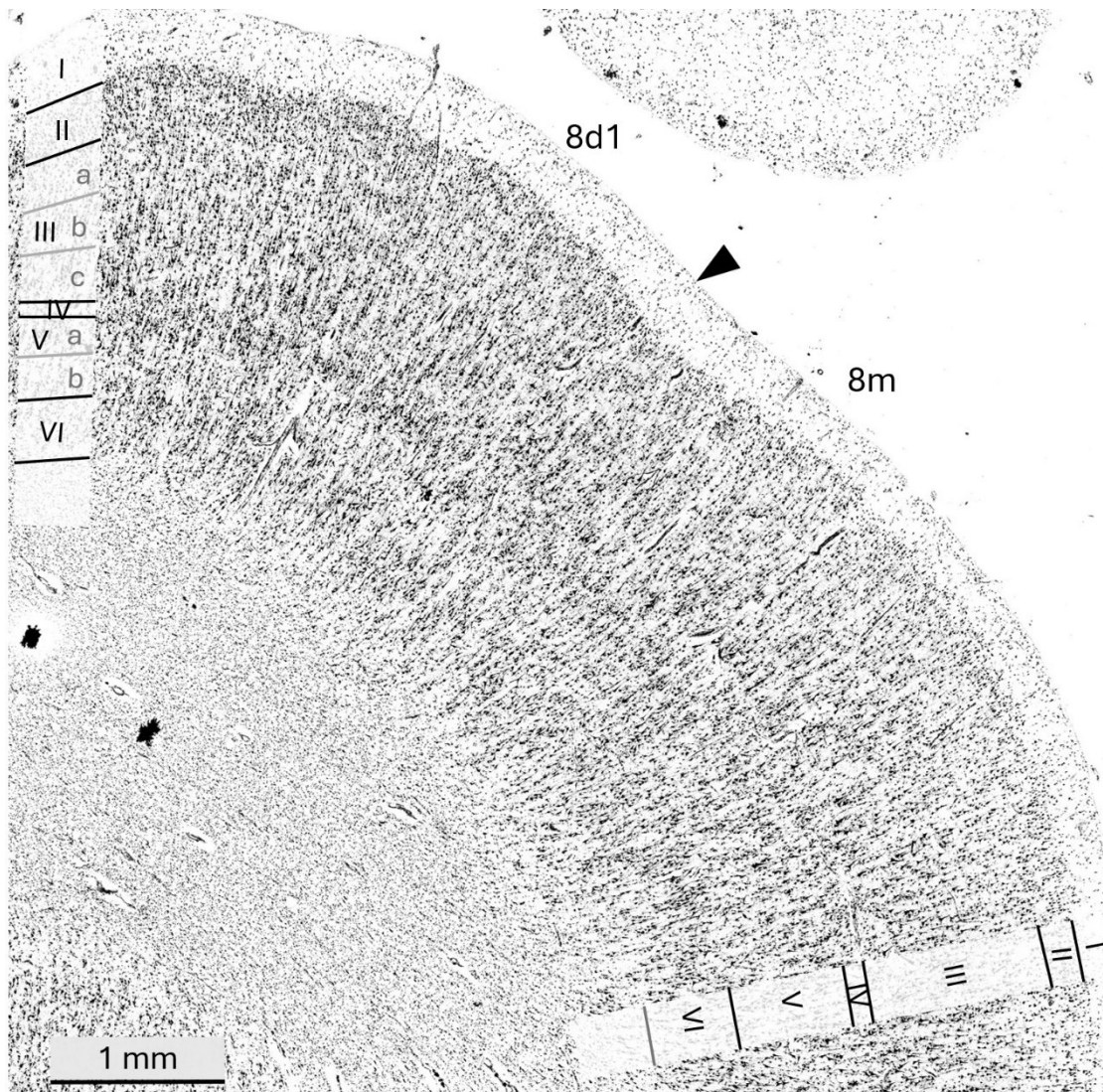


Abb. 11: **Grenze zwischen den Arealen 8m und 8d1**

Beobachterunabhängig detektierte, zytoarchitektonische Grenze (schwarzer Pfeil) zwischen den Arealen 8m und 8d1. Exemplarische ROI von einem Koronarschnitt im Bereich der dorsalen Grenze von 8m. Die Laminae sind beschriftet und der Maßstab wird angegeben. Die Bildschirmaufnahme stammt aus der institutsinternen Software *Online Section Tracer*.

Die Areale 8m und 8d1 (Hansel et al., 2022a) unterscheiden sich aufgrund mehrerer zytoarchitektonischer Kriterien. Die Lamina II ist im Areal 8d1 zellreicher und erscheint aufgrund der Zellkörperfärbung dunkler als im Areal 8m. Die Grenze zwischen der Schicht II und III ist im Areal 8d1 etwas schärfer. Die Lamina III ist in beiden Arealen die breiteste Schicht. In dem Areal 8d1 lässt sie sich unterteilen in eine Lamina IIIa mit kleinen Pyramidenzellen, eine zellarme und schmale Lamina IIIb sowie eine zellreiche Lamina IIIc, in der sich viele mittelgroße Pyramidenzellen befinden. Eine wichtige Gemeinsamkeit der beiden Areale ist die schwach ausgeprägte und stellenweise unterbrochene Lamina IV. Als besonders deutliches Unterscheidungsmerkmal dient die

Unterteilbarkeit der Lamina V. Hier zeigt das Areal 8d1 eine streifenförmige Anordnung mittelgroßer Pyramidenzellen in der zellreichen oberflächlichen Lamina Va und der zellarmen, tiefer liegenden Lamina Vb. Dahingegen weisen die insgesamt kleineren Pyramidenzellen des Areals 8m eine homogene Verteilung innerhalb der Laminae III und V auf. Dezentere Unterschiede finden sich auch in der Lamina VI, da diese im Areal 8m kleinere polymorphe Zellen sowie eine geringere Dichte beinhaltet. Die Rindenmarkgrenze erscheint im Areal 8d1 etwas schärfer.

Kaudale Grenze von 8m

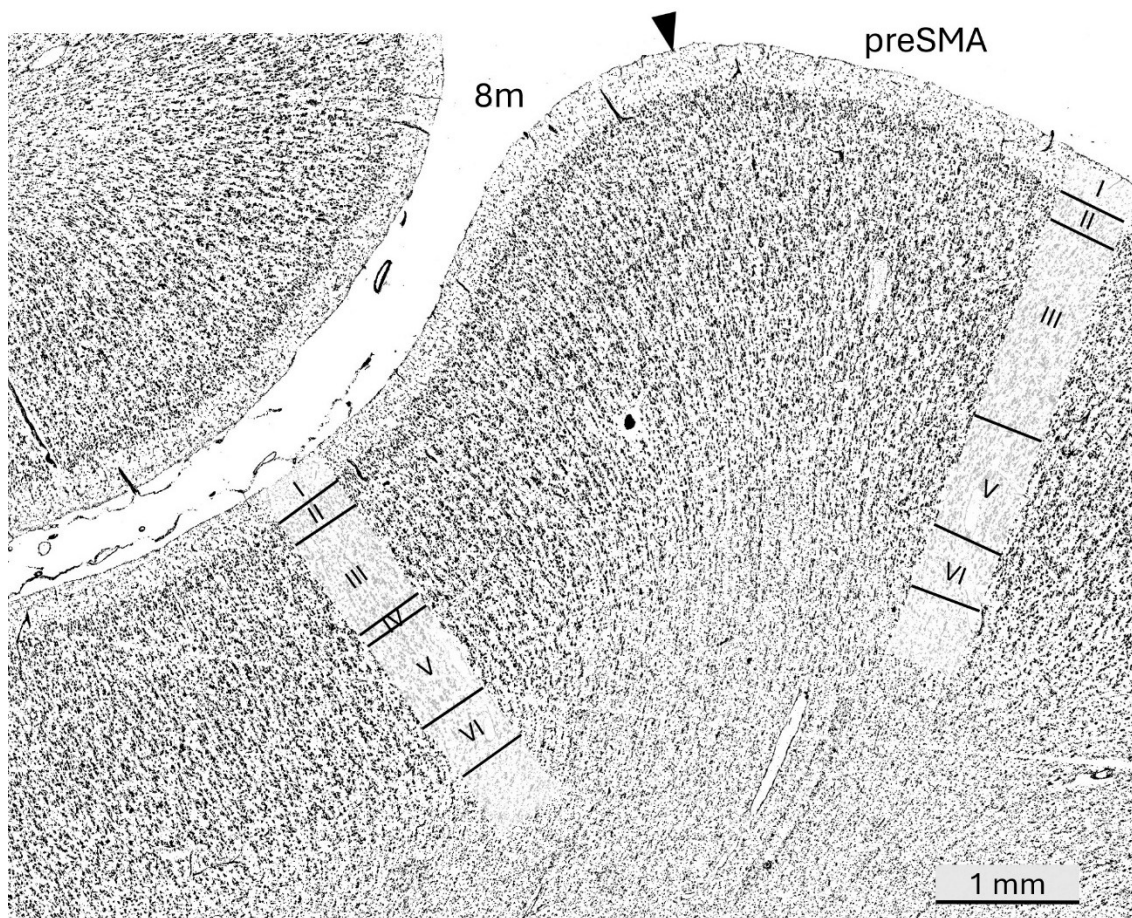


Abb. 12: **Grenze zwischen den Arealen 8m und preSMA**

Beobachterunabhängig detektierte, zytoarchitektonische Grenze (schwarzer Pfeil) zwischen den Arealen 8m und preSMA. Exemplarische ROI von einem Koronarschnitt im Bereich der kaudalen Grenze von 8m. Die Laminae sind beschriftet und der Maßstab wird angegeben. Die Bildschirmaufnahme stammt aus der institutsinternen Software *Online Section Tracer*.

Die Areale 8m und preSMA (Ruan et al., 2018) weisen inspektorisch eine hohe zytoarchitektonische Ähnlichkeit zueinander auf. Eindeutige, zytoarchitektonische Unterschiede führten jedoch zur sicheren Abgrenzung der beiden signifikant verschiedenen Areale. Die Lamina II ist ähnlich breit und dicht und zeigt einen im Vergleich zu anderen Arealen verschwommenen Übergang zur Lamina III. Die Lamina III wirkt in sich homogen, weil kein deutlicher Gradient in Bezug auf Größe oder Dichte der Pyramidenzellen vorliegt. Die Pyramidenzellen sind in beiden Arealen eher klein. Als Unterscheidungsmerkmal dient die Lamina IV, welche sich nur im Areal 8m als schmales, diskontinuierliches Band identifizieren lässt. Zwischen den Pyramidenzellen der Laminae III und V befinden sich im Areal preSMA hingegen keine granulären Zellen. Die Lamina V ist im Areal preSMA weniger zell dicht als im Areal 8m. Sie enthält in beiden Arealen kleine Pyramidenzellen und wird nicht weiter unterteilt. Die Lamina VI ist in beiden Arealen ähnlich schwach ausgeprägt und enthält kleine polymorphe Zellen.

3.1.4 Hierarchische Clusteranalyse

Nachdem statistisch signifikante Arealgrenzen detektiert und charakteristische zytoarchitektonische Profile der Areale berechnet worden sind, wurde eine hierarchische Clusteranalyse zur Quantifizierung der mikroanatomischen Ähnlichkeit bzw. Verschiedenheit der einzelnen Areale zueinander durchgeführt. Die Ergebnisse der Clusteranalyse werden als Dendrogramm dargestellt (Abb.13): An der y-Achse stehen die berücksichtigten Areale. Die x-Achse gibt die euklidische Distanz als Maß für die zytoarchitektonische Verschiedenheit der Areale an.

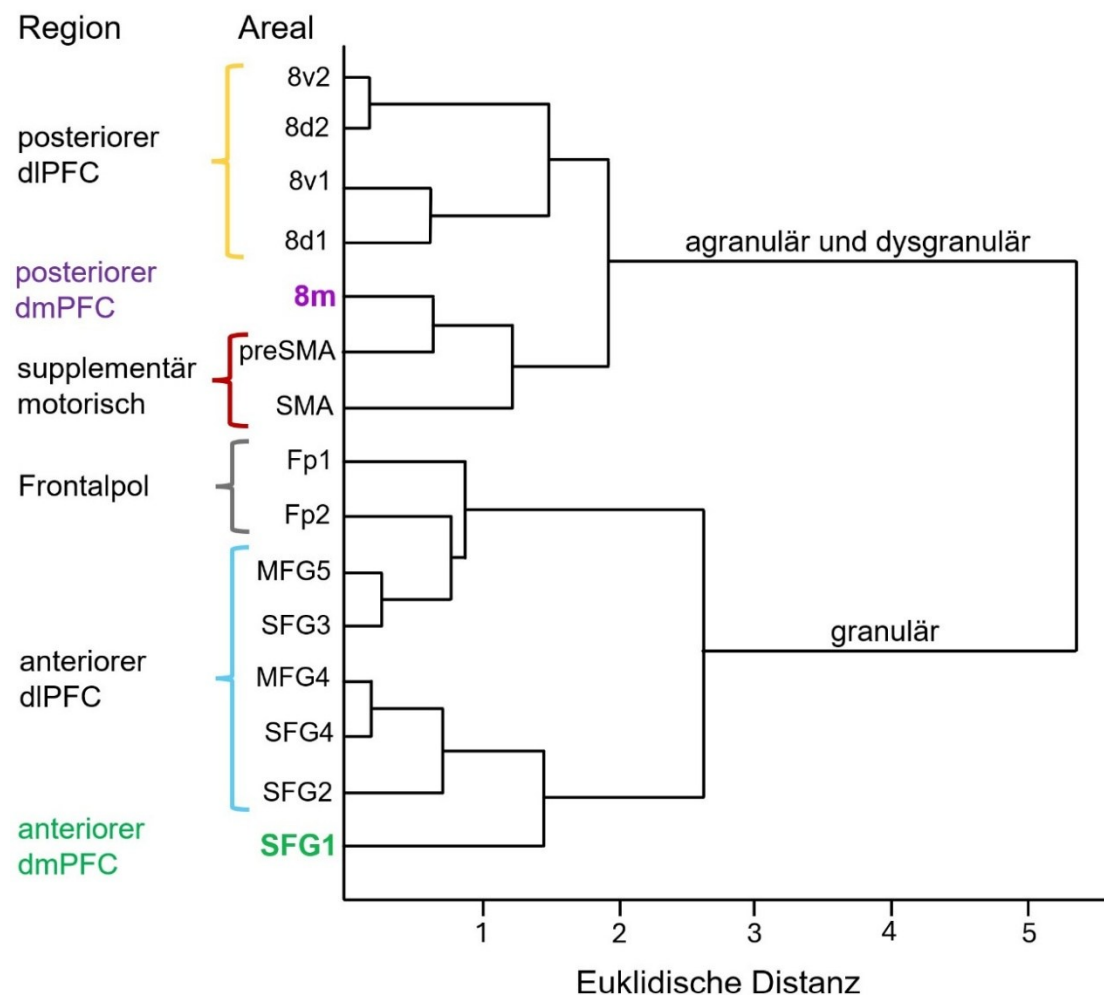


Abb. 13: **Quantifizierung der zytoarchitektonischen Unterschiede**

Das Ergebnis der hierarchischen Clusteranalyse zeigt das Ausmaß der zytoarchitektonischen Unterschiede von einzelnen Arealen (y-Achse) anhand der euklidischen Distanz (x-Achse). Je ausgeprägter die zytoarchitektonische Verschiedenheit ist, desto größer ist die euklidische Distanz. Hervorgehoben sind die beiden neu identifizierten Areale SFG1 (Grün) und 8m (Violett). Zudem wurden folgende Areale berücksichtigt: Die anterioren dorsolateralen Areale SFG2, SFG3, SFG4, MFG4, MFG5 (Bruno et al., 2024), der Frontalpol, welcher aus den Arealen Fp1 und Fp2 besteht (Bludau et al., 2014), die posterioren dorsolateralen Areale 8d1, 8d2, 8v1, 8v2 (Hansel et al., 2022a, 2022b, 2022c, 2022d) sowie die supplementärmotorischen Areale preSMA und SMA (Ruan et al., 2018).

Die kleinste euklidische Distanz zum Areal 8m weist das Areal preSMA (Ruan et al., 2018) auf. Gemeinsam clustern die beiden Areale mit dem Areal SMA. Als nächstes schließen sich dieser Cluster und der Cluster um die Areale 8d1, 8d2, 8v1 und 8v2 zusammen (Hansel et al., 2022a, 2022b, 2022c, 2022d).

Das Areal SFG1 clustert als erstes mit dem Areal SFG2, welches seinerseits eine noch kleinere euklidische Distanz zu den Arealen MFG4 und SFG4 aufweist (Bruno et al., 2024). Die nächstgrößere euklidische Distanz besteht zu dem Cluster um die Areale Fp1, Fp2 (Bludau et al., 2014), MFG3 und SFG3 (Bruno et al., 2024), von denen die Areale MFG3 und SFG3 zueinander die kleinste euklidische Distanz aufweisen.

Insgesamt präsentieren sich in dieser Clusteranalyse zwei unterschiedliche Hauptgruppen, denen jeweils eines der Areale SFG1 und 8m angehört. Die euklidische Distanz zwischen diesen beiden Clustern sowie auch zwischen den Arealen 8m und SFG1 entspricht mit über 5 dem höchsten Wert, der im Rahmen dieser Analyse berechnet wurde. Die maximale euklidische Distanz innerhalb der Hauptgruppe um SFG1 ist mit ca. 2,6 etwas größer als die von 8m zu den Arealen 8d1, 8d2, 8v1 und 8v2 (< 2).

3.1.5 Diskriminanzanalyse

Im Rahmen der Diskriminanzanalyse wurde die interindividuelle Variabilität der Zytoarchitektur von Areal SFG1 und 8m untersucht und als jeweils eigene Dichteellipse im Streudiagramm dargestellt (Abb.14). Der kanonische Varianz-Score auf den Achsen des Diagramms gibt die statistische Abweichung der Einzeldaten vom Durchschnitt aller einbezogenen Daten in zwei Dimensionen an. Distanzen quantifizieren zytoarchitektonische Unterschiede. Auch Daten von umliegenden Arealen sind in die Analyse eingeflossen. Die Nachbarareale wurden entsprechend der zuvor berechneten Cluster und ihrer Topografie gruppiert.

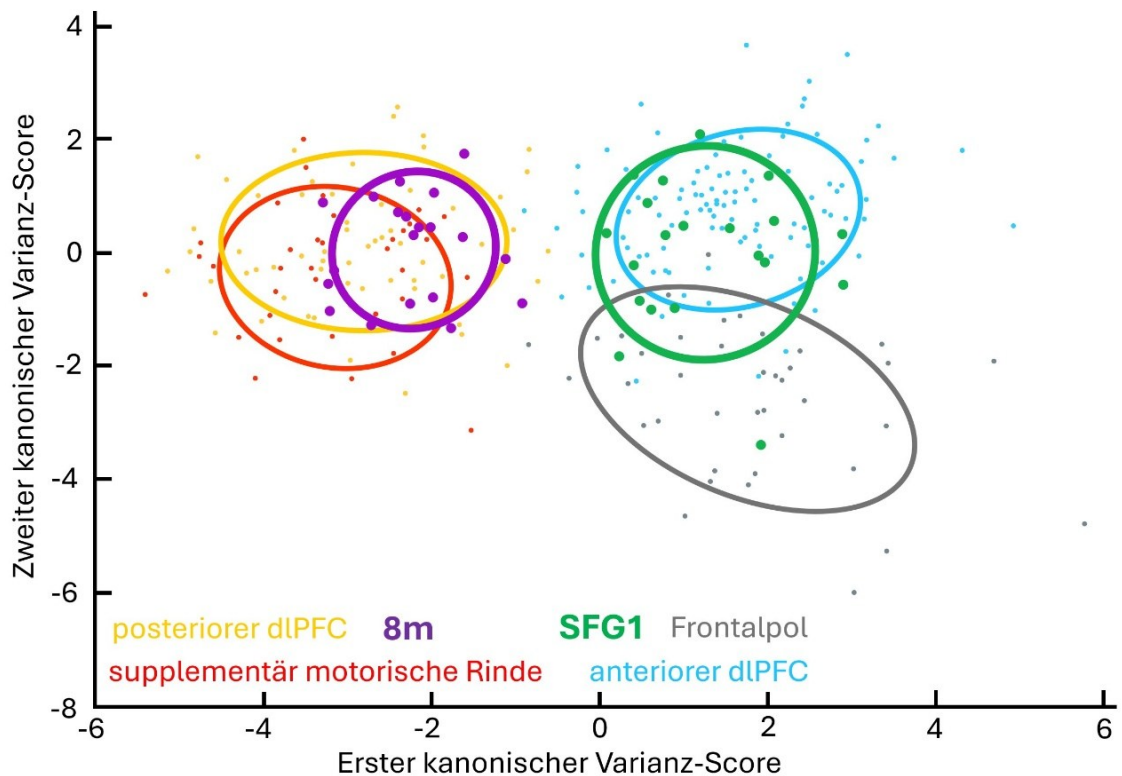


Abb. 14: **Zytoarchitektonische interindividuelle Variabilität**

Ergebnis der Diskriminanzanalyse. Der kanonische Varianz-Score quantifiziert die Abweichung vom Durchschnitt aller Daten ($x=0$ und $y=0$). Jeder Datenpunkt entspricht den gemittelten GLI-Profilen eines Areals pro Hemisphäre. Je weiter Datenpunkte auseinander liegen, desto unterschiedlicher sind die zugrundeliegenden GLI-Profile, welche wiederum die Zytoarchitektur des jeweiligen Areals widerspiegeln. Violett: 8m; Grün: SFG1; Gelb: posteriorer dIPFC bestehend aus den Arealen 8d1, 8d2, 8v1 und 8v2 (Hansel et al., 2022a, 2022b, 2022c, 2022d); Rot: mediale, supplementär motorische Rinde bestehend aus den Arealen preSMA, SMA (Ruan et al., 2018); Grau: Frontalpol mit den Arealen Fp1 und Fp2 (Bludau et al., 2014); Blau: anteriorer dIPFC bestehend aus den Arealen SFG2, SFG3, SFG4; MFG1, MFG2, MFG4, MFG5, SFS1, SFS2 (Bruno et al., 2022; Bruno et al., 2024).

Der Datensatz des Areals 8m ergibt die kleinste Ellipse und zeigt somit im Vergleich zu der größeren Ellipse des Areals SFG1 eine geringere Streuung der einzelnen Datenpunkte. Es besteht keine Überschneidung zwischen den Ellipsen des Areals 8m und SFG1. Der Datensatz des Areals 8m überschneidet sich zu großen Anteilen mit dem Datensatz der posterioren dorsolateralen PFC-Areale 8d1, 8d2, 8v1 und 8v2 (Hansel et al., 2022a, 2022b, 2022c, 2022d) sowie dem der supplementär motorischen Areale preSMA und SMA (Ruan et al., 2018). Es gibt Überschneidungen der Datensätze von Areal SFG1 und den anterioren dorsolateralen PFC-Arealen SFG2, SFG3, SFG4, MFG1, MFG2, MFG4, MFG5, SFS1, SFS2 (Bruno et al., 2022; Bruno et al., 2024) sowie den frontopolaren Arealen Fp1 und Fp2 (Bludau et al., 2014). Die größte Ellipse und damit die größte Streuung einzelner Datenpunkte zeigt der Frontalpol, bestehend aus den Arealen Fp1 und Fp2 (Bludau et al., 2014).

3.2 Topografie der neuen Areale

Die Areale SFG1 und 8m liegen auf der medialen Oberfläche des *Gyrus frontalis superior*, welche auch als *Gyrus frontalis medialis* bezeichnet und durch die Mantelkante zum restlichen SFG begrenzt wird. Zu den wichtigsten makroskopischen Landmarken auf den untersuchten Koronarschnitten gehören abgesehen von der Mantelkante noch der *Sulcus (para-)cinguli* und in rostrokaudaler Richtung dienen der Frontalpol, das Vorderhorn der beiden Seitenventrikel und die *Commissura anterior* als Orientierungspunkte.

Die Areale SFG1 und 8m überschreiten die Mantelkante in 5 von 20 Hemisphären. Meistens liegt die dorsolaterale Grenze zu Nachbararealen genau an oder leicht medial der Mantelkante. Der *Sulcus paracinguli* ist zwar in allen 20 Hemisphären vorhanden, jedoch nur in 11 von 20 Hemisphären von rostral nach kaudal durchgängig. Die Grenzen zum cingulären Kortex liegen häufig in der Tiefe des *Sulcus paracinguli*. Dieser Sulcus wird durch das Areal SFG1 in 5 von 20 Hemisphären und durch das Areal 8m in 6 von 20 Fällen nach ventral überschritten. Cinguläre Areale überschreiten ihn selten nach dorsal und reichen in 4 von 20 Hemisphären bis auf den SFG. Das Areal 8m reicht in einer der 20 Hemisphären bis in den *Sulcus cinguli*. Der vorderste Anschnitt der Seitenventrikel findet sich in 8 von 10 Gehirnen auf Schnitten, welche das Areal 8m abbilden. In einem der Gehirne ist auf dieser Schnittebene sowohl das Areal SFG1 als auch das Areal 8m zu sehen und in dem übrigen Gehirn liegen beide neuen Areale rostral dieser Schnittebene. In 2 von 10 Gehirnen ist das Areal 8m auf Höhe der *Commissura anterior* zu sehen.

Die eingezeichneten Schnitte wurden zu Schnittbildreihen für einzelne Hemisphären angeordnet, um den topografischen Verlauf der neuen Areale zu verdeutlichen (Abb.15).

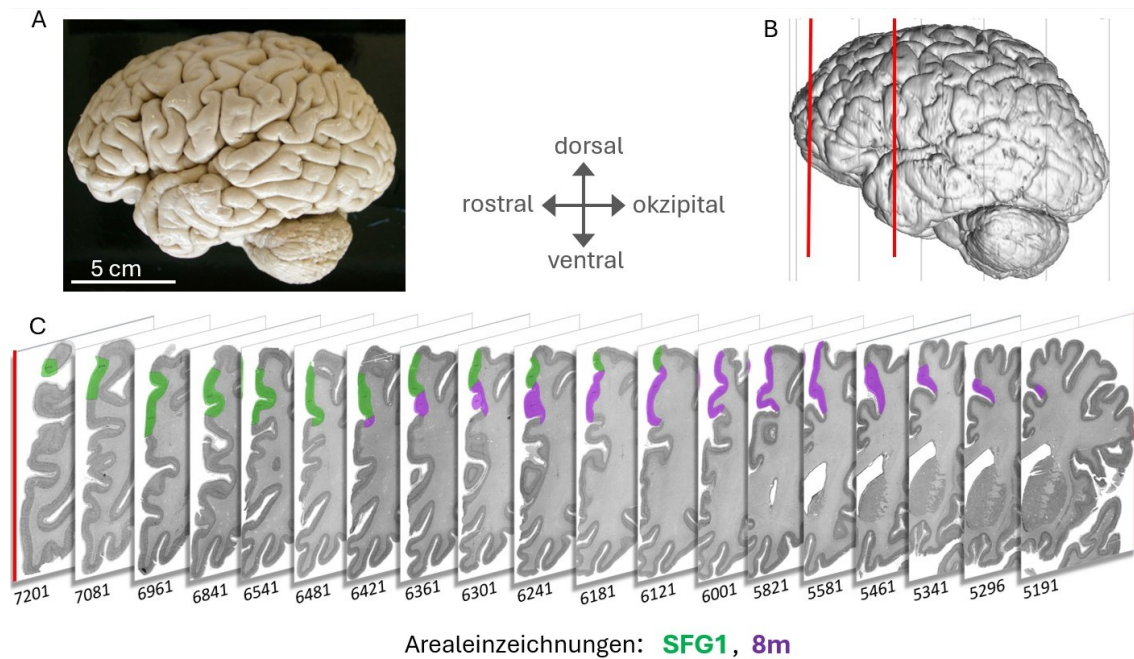


Abb. 15: Rostrokaudaler Arealverlauf in der rechten Hemisphäre von pm21

Die zentral dargestellten Richtungspfeile gelten für die gesamte Abbildung. **A:** Foto des Gehirns pm21 unmittelbar nach Entnahme mit Maßstab (5 cm), Ansicht von links lateral, Bild stammt aus der institutsinternen Software *BrainCollection*. **B:** Virtuelle Rekonstruktion des Gehirns pm21 nach histologischer Aufbereitung auf Grundlage der einzeln digitalisierten 7666 Koronarschnitte, Ansicht von links lateral (Schnittnummer 1 befindet sich am Okzipitalpol, nach rostral steigende Schnittnummern), rot markiert sind die Ebenen der Schnittnummern 7201 und 5191, modifizierter Screenshot aus der *BrainCollection*. **C:** Schnittbildreihe der rechten Hemisphäre von pm21 mit Einzeichnungen der Areale SFG1 und 8m, Ansicht von mediokaudal. Beide Areale liegen auf dem *Gyrus frontalis medialis*, wobei 8m kaudal von SFG1 liegt. Auf der Schnittnummer 7201 (rote Markierung links) beginnt das vordere Areal SFG1 nahe der Mantelkante und zeigt im rostrokaudalen Verlauf eine zunehmende dorsoventrale Ausdehnung. Dorsal überschreitet es die Mantelkante nicht und ventral zeigt es eine teilweise sulcusüberschreitende Ausbreitung in Richtung des Cingulums. Auf Schnittnummer 6421 beginnt das hintere Areal 8m und verdrängt das Areal SFG1 in kaudaler Richtung von ventral nach dorsal, bis es ab Schnittnummer 6001 für über 500 Schnitte den gesamten *Gyrus frontalis medialis* bedeckt. Auch das Areal 8m zeigt in diesem Gehirn keine Überschreitung der Mantelkante nach dorsolateral. Es reicht ventral bis in den cingulären Sulcus und endet auf dem Koronarschnitt Nummer 5191 (rote Markierung rechts). In dieser Hemisphäre weisen die Areale zusammen eine rostrokaudale Ausdehnung von 2010 Koronarschnitten auf, was bei einer Schnittdicke von 20 µm etwa 40,2 mm in dem durch histologische Aufbereitung geschrumpften Gehirn entspricht. Die rostrokaudale Ausdehnung des Areals 8m beträgt in diesem exemplarischen Gehirn bei 1230 Koronarschnitten etwa 24,6 mm und die des Areals SFG1 bei 1080 Schnitten etwa 21,6 mm. Auswertungen wie diese wurden für alle zehn Gehirne gemacht. Im Sinne der Übersichtlichkeit wurden für die Abbildung wenige Schnitte ausgewählt. Diese sind nicht äquidistant, damit insbesondere der topografische Verlauf am Anfang und am Ende der Areale nachzuvollziehen ist. Screenshots einzelner Hirnschnitte samt eigens vorgenommener Arealeinzeichnungen stammen aus der institutsinternen Software *Online Section Tracer*.

Die beiden neuen Areale werden von Nachbararealen und teilweise *GapMaps* umgeben. Auch die Nachbarschaftsverhältnisse sowie die Lage und Konfiguration gemeinsamer Grenzen unterscheiden sich individuell. Die Nachbarschaftsbeziehungen werden nachfolgend dargestellt (Abb.16).

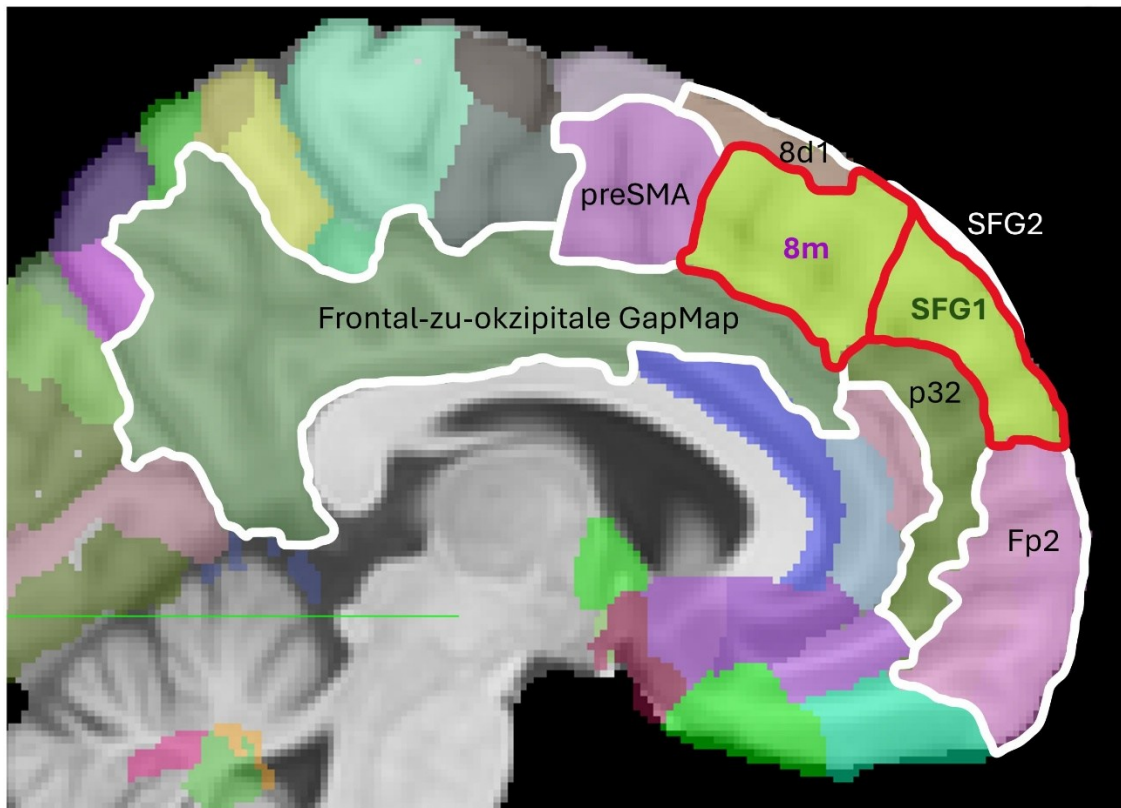


Abb. 16: **Nachbarschaftsbeziehungen der Areale SFG1 und 8m**

Übersicht über die Nachbarschaftsbeziehungen der Areale SFG1 und 8m in der medialen Ansicht der linken Hemisphäre im *Julich-Brain Atlas* (Amunts et al., 2020). Rechts im Bild ist der Frontalpol, unten links im Bild ist das Kleinhirn angeschnitten. Es handelt sich um eine vorläufige, geschätzte Einzeichnung der Areale SFG1 und 8m in die rot umrandete, ehemalige *GapMap Frontal 1.2*, um die Nachbarschaftsverhältnisse zu verdeutlichen. Die nächste *Julich-Brain Atlas* Version 3.2 wird von dieser Abbildung aufgrund konkurrierender Wahrscheinlichkeiten für die Areale SFG1 und 8m und ihre Nachbarareale abweichen. Erst mit der Veröffentlichung wird die Topografie der maximalen Wahrscheinlichkeit endgültig zu beurteilen sein. In den zehn untersuchten Gehirnen wird das Areal SFG1 rostral durch die Areale des Frontalpol (Bludau et al., 2014), dorsal durch das dorsolaterale Areal SFG2 (Bruno et al., 2024), ventral durch das cinguläre Areal p32 (Palomero-Gallagher et al., 2019) und kaudal durch das dorsomediale PFC-Areal 8m begrenzt. Dorsolateral von 8m befindet sich das dorsolaterale PFC-Areal 8d1 (Hansel et al., 2022a), ventral an 8m grenzt das cinguläre Areal 32' (Palomero-Gallagher et al., 2009), welches derzeit Teil der *Frontal-to-occipital GapMap* ist. Kaudal schließt sich an das Areal 8m das zur supplementärmotorischen Rinde gehörende Areal preSMA (Ruan et al., 2018) an. Diese Nachbarschaftsbeziehungen unterliegen individuellen Unterschieden und es ist zu betonen, dass die beiden neuen Areale in einzelnen Gehirnen auch weitere Nachbarschaftsbeziehungen aufweisen. Statistisch signifikant und für alle untersuchten Gehirne zutreffend sind jedoch nur die hier abgebildeten Nachbarschaftsbeziehungen.

Die Areale SFG1 und 8m füllen die *GapMap Frontal 1.2* komplett aus und werden in der kommenden Atlasversion 3.2 ihre Außengrenzen überschreiten. Das vordere Areal SFG1 hat rostral eine Grenze mit dem Areal Fp2 (Bludau et al., 2014). Bei einem Gehirn (pm21) besteht diese Nachbarschaftsbeziehung nur über 120 Schnitte, sodass für die beobachterunabhängige Detektion der Grenze kleinere Abstände als jeder 60. gewählt werden mussten. Die dorsale Grenze des Areals SFG1 befindet sich in allen zehn Gehirnen zwischen den Arealen SFG1 und SFG2 (Bruno et al., 2024). Ventral reicht das

Areal SFG1 stets an den cingulären Kortex, insbesondere an das Areal p32 (Palomero-Gallagher et al., 2019).

Die Grenze zwischen den Arealen SFG1 und 8m verläuft über mehrere Koronarschnitte und liegt grundsätzlich im ähnlichen Bereich wie die Grenze zwischen den dorsolateralen Arealen SFG2 (Bruno et al., 2024) und 8d1 (Hansel et al., 2022a) sowie im Bereich des Übergangs zwischen dem ACC und MCC (Palomero-Gallagher et al., 2019; Palomero-Gallagher et al., 2009). Individuell und je nach exakter Schnittrichtung unterscheidet sich der rostrokaudale Grenzverlauf. In 14 der 20 Hemisphären kommt der rostrale Bereich des Areals 8m ventral von SFG1 zur Darstellung, in 4 Fällen dorsal davon und in 2 Hemisphären trennt er das Areal SFG1 in seinen kaudalen Abschnitten in einen dorsalen und ventralen Anteil.

Eine Grenze zwischen den Arealen 8m und 8d1 ist in allen zehn Gehirnen nachweisbar und liegt stets im Bereich der Mantelkante, wobei leichte Abweichungen nach medial oder lateral beobachtet wurden. Ventral grenzt das Areal 8m an das Areal 32', welches in der aktuellen Version 3.1 des *Julich-Brain Atlas* (Amunts et al., 2023; Amunts et al., 2020) Teil der *Frontal-to-occipital GapMap* ist und noch nicht abschließend kartiert wurde. In wenigen Gehirnen besteht Kontakt zwischen den Arealen SFG1 und 32' oder 8m und p32. Hierbei handelt es sich jedoch nicht um zytoarchitektonische Grenzen, die den statistischen Anforderungen entsprechen. Daher wurden sie nicht als statistisch signifikante Grenzen aufgeführt. Kaudal wird das Areal 8m in allen zehn untersuchten Gehirnen von dem Areal preSMA (Ruan et al., 2018) begrenzt. Medial der Areale befindet sich die *Fissura longitudinalis* und lateral ist ausschließlich weiße Substanz.

3.3 Volumenberechnung und -analyse

Das Arealvolumen von 8m und SFG1 wurde für jede Hemisphäre berechnet und nach dem individuellen Schrumpfungsfaktor korrigiert (Abb.17) (Tabelle 3).

Schrumpfungskorrigiertes Volumen

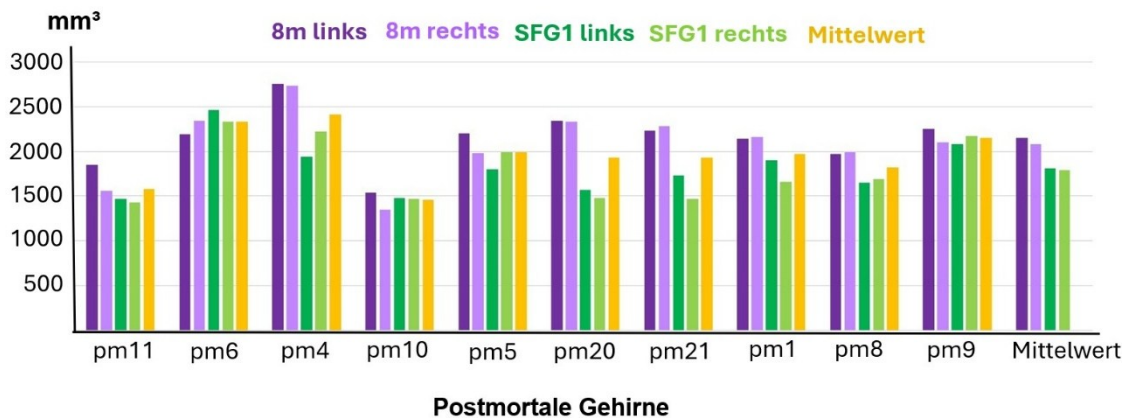


Abb. 17: **Schrumpfungskorrigierte Arealvolumina**

Das Balkendiagramm zeigt die korrigierten Arealvolumina [mm³] von SFG1 und 8m für jedes der zehn postmortalen (pm) Gehirne. Zusätzlich wurden Mittelwerte für jedes Gehirn und für die gesamte Stichprobe berechnet.

Tabelle 3: **Interindividuelle Variabilität der Arealvolumina**

Mittelwerte der schrumpfungskorrigierten Arealvolumina [mm³] ± Standardabweichung der Areale 8m und SFG1

	Linke Hemisphäre	Rechte Hemisphäre
SFG1	1807,7 ± 305,9	1792,1 ± 354,9
8m	2148,3 ± 320,2	2071,6 ± 392,3

Der Mittelwert der schrumpfungskorrigierten Volumina von Areal 8m ist mit über 2000 mm³ größer als der von Areal SFG1 (< 2000 mm³). Die Differenz der Mittelwerte in beiden Hemisphären beträgt im Falle von Areal SFG1 weniger als 20 mm³ und im Falle von Areal 8m weniger als 80 mm³. Hierbei ist der Mittelwert des Arealvolumens von SFG1 in der linken Hemisphäre größer als rechts, wohingegen der des Areals 8m auf der rechten Seite größer ist als links. Die Standardabweichung liegt stets zwischen 300 und 400 mm³ und ist in der rechten Hemisphäre jeweils größer als in der linken.

Zur statistischen Analyse von Geschlechter- und Hemisphärenunterschieden wurde ein paarweiser Permutationstest durchgeführt. Hier bestätigten sich die Nullhypothesen, dass es keine signifikanten Geschlechterunterschiede und auch keine signifikanten Hemisphärenunterschiede gibt ($p > 0,05$).

3.4 Dreidimensionale Karten der Areale SFG1 und 8m

3.4.1 Wahrscheinlichkeitskarten

Es wurden dreidimensionale Wahrscheinlichkeitskarten (engl.: *probability maps*, *pmaps*) berechnet, welche die Lage und Ausdehnung von SFG1 und 8m im stereotaktischen Raum unter Berücksichtigung individueller Unterschiede abbilden (Abb.18). Die *pmaps* werden in Kürze als Datenpublikationen veröffentlicht über den *Knowledge Graph* der *EBRAINS*-Plattform (<https://kgebrains.eu/>). Sie können dann im dreidimensionalen Hirnmodell, dem *Julich-Brain Atlas* (Amunts et al., 2020) (<https://www.ebrains.eu/tools/human-brain-atlas>) Version 3.2, angezeigt werden.

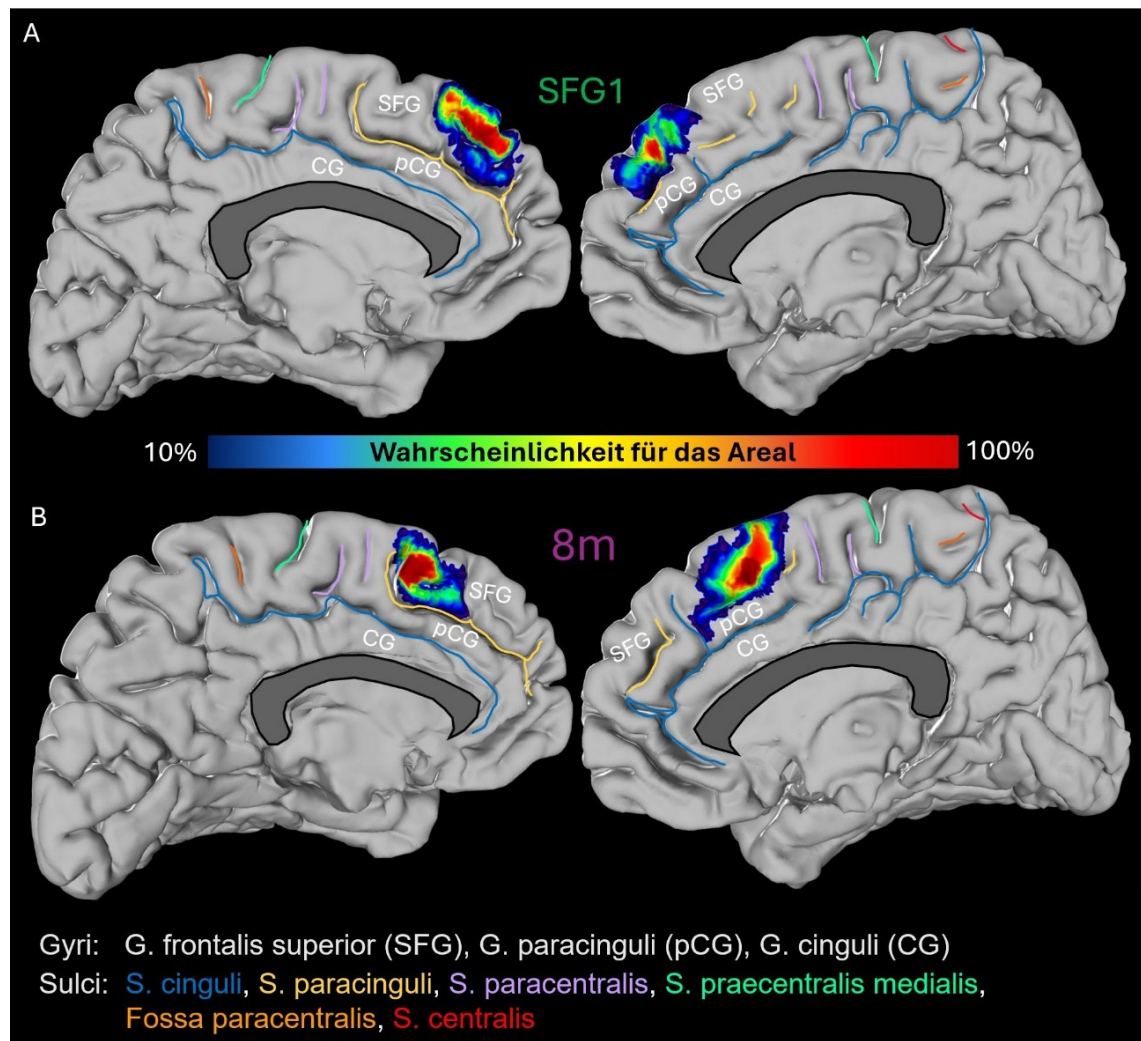


Abb. 18: **Dreidimensionale Wahrscheinlichkeitskarten**

Wahrscheinlichkeitskarten (engl.: *probability maps*, *pmaps*) der neu identifizierten Areale in Ansicht von medial. Jeweils in Grau dargestellt ist die mediale Oberfläche des Colin27 Referenzgehirns. Im Farbverlauf von Dunkelblau zu Rot steigt die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen des jeweiligen Areals (Farbskala im Bild). Das *Corpus callosum* wurde als dunkelgrauer Balken markiert. A) *pmaps* des Areals SFG1 - die linke Hemisphäre ist links, die rechte rechts. B) *pmaps* des Areals 8m. Die Gyri und Sulci des Referenzgehirns Colin27 wurden markiert gemäß (Zilles & Palomero-Gallagher, 2015).

Das Areal SFG1 kommt innerhalb des Referenzgehirns Colin27 ausschließlich auf der medialen Oberfläche des SFG vor. In der linken Hemisphäre zeigt die *pmap* einen großen Bereich hoher Wahrscheinlichkeiten (rot) nahe der Mantelkante. Die Bereiche niedrigerer Wahrscheinlichkeiten (blau) umgeben diesen Kernbereich. In wenigen Gehirnen breitet sich das Areal SFG1 bis in den *Sulcus paracinguli* aus. Die rechte Hemisphäre zeigt einen kleineren roten Kernbereich des Areals SFG1. In dieser Hemisphäre zeigt sich eine ähnliche rostrocaudale Ausdehnung des Areals SFG1 im stereotaktischen Raum. Mit einer geringen Wahrscheinlichkeit (blau und grün) überschreitet das Areal SFG1 die Mantelkante des Referenzgehirns. Es wurden Koordinaten für zwei Referenzräume, MNI152 und Colin27, berechnet. Die stereotaktischen Koordinaten der höchsten Wahrscheinlichkeit für das Areal SFG1 im MNI152 Referenzraum lauten:

x -5; y 53; z 31 (links) und **x 7; y 53; z 32** (rechts).

Auch das Areal 8m liegt hauptsächlich auf der medialen Oberfläche des SFG des Referenzgehirns. Das Areal 8m schließt sich kaudal an SFG1 an. Die Bereiche der höchsten Wahrscheinlichkeit sind rund bis oval und werden von Bereichen niedrigerer Wahrscheinlichkeit umgeben. In der linken Hemisphäre des Referenzgehirns zeigt das Areal 8m keine Überschreitung der Mantelkante, jedoch reicht es mit einer geringen Wahrscheinlichkeit im rostralen Bereich bis über den *Sulcus paracinguli*. Die rechte Hemisphäre weist im Vergleich zur linken einen größeren Bereich hoher Wahrscheinlichkeiten für das Areals 8m auf. Die höchste Wahrscheinlichkeit für das Areal 8m befindet sich im MNI152 Referenzraum an den stereotaktischen Koordinaten: **x -5; y 28; z 49** (links) und **x 7; y 31; z 47** (rechts).

3.4.2 Maximale Wahrscheinlichkeitskarte

Die *pmaps* benachbarter Areale überlappen sich innerhalb eines Gehirns aufgrund der Berücksichtigung seltener Lagevarianten. Dem gegenüber steht die Maximale Wahrscheinlichkeitskarte (engl.: *maximum probability map*, MPM), welche die Topografie der Areale SFG1 und 8m innerhalb des Referenzgehirns MNI Colin27 überlappungsfrei darstellt (Abb.19). Dieses Referenzgehirn basiert auf der Anatomie eines Individuums und weist eine hohe Genauigkeit der makroskopischen Landmarken auf. Seine Gyri und Sulci wurden beschrieben und benannt (Zilles & Palomero-Gallagher, 2015), was die eindeutige Zuordnung von makroskopischen Landmarken im Bereich der MPM ermöglicht. In der MPM werden die makroskopischen Lagebeziehungen der untersuchten Areale dargestellt – sowohl zueinander als auch zu makroanatomischen Strukturen. Die MPM wird in die nächste Version 3.2 des öffentlich zugänglichen *Julich-Brain Atlas* (Amunts et al., 2020) integriert.

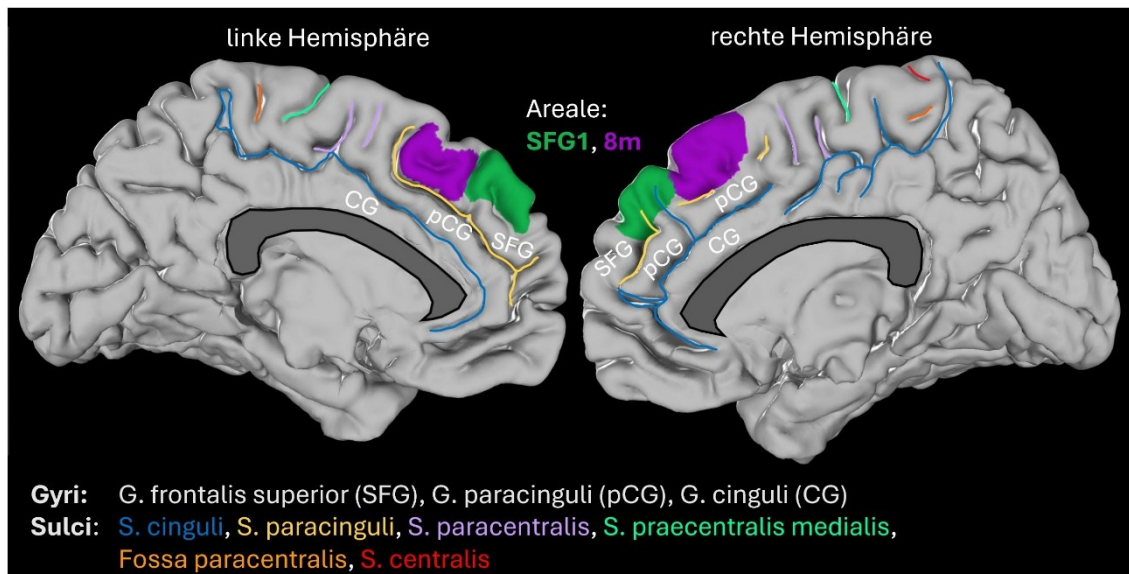


Abb. 19: **Maximale Wahrscheinlichkeitskarte**

Maximale Wahrscheinlichkeitskarte (engl.: *maximum probability map, MPM*) der Areale SFG1 und 8m, Ansicht von medial. Die MPM beider Areale liegen ausschließlich auf der medialen Oberfläche des SFG und haben eine länglich-ovale Form. Im Bereich der MPM ist die Wahrscheinlichkeit für das jeweilige Areal höher als für alle anderen kartierten Areale, die im *Julich-Brain Atlas* bisher (Amunts et al., 2023) vorliegen. Das *Corpus callosum* wurde als dunkelgrauer Balken markiert. Die Gyri und Sulci des Referenzgehirns Colin27 wurden gemäß (Zilles & Palomero-Gallagher, 2015) markiert.

Die MPM beider Areale liegen auf der medialen Oberfläche des SFG und damit überwiegend dorsal des *Sulcus paracinguli* und medial der Mantelkante. Das Areal 8m grenzt kaudal an das Areal SFG1 an und ist im stereotaktischen Raum etwas größer als das Areal SFG1. Im Bereich der Mantelkante hat das Areal 8m links eine kleinere Wahrscheinlichkeit als dorsal angrenzende Areale, in der rechten Hemisphäre jedoch eine größere. Im Referenzgehirn endet das Areal 8m deutlich rostral des *Sulcus paracentralis*. Rostral des Areals SFG1 liegt auch im Colin27 Referenzgehirn der Frontalpol.

3.4.3 Individuelle, hochauflösende Rekonstruktionen

Die Areale SFG1 und 8m wurden im *BigBrain* (Amunts et al., 2013) kartiert und mit einer hohen Auflösung von 20 µm dreidimensional rekonstruiert (Abb.20, 21). Die Daten werden über den *Knowledge Graph* der *EBRAINS*-Plattform und das *BigBrain*-Template im *Siibra Explorer* frei zugänglich sein (<https://www.ebrains.eu/tools/human-brain-atlas>). Hier können die Arealrekonstruktionen interaktiv betrachtet werden. Es können verschiedene Perspektiven, Vergrößerungen sowie die Position der dargestellten Schnittebenen frei gewählt werden. Zur genaueren Inspektion des Kortex können die Areale ein- oder ausgeblendet werden. Auch eine dreidimensionale oder zweidimensionale Darstellung der Areale auf einzelnen (virtuellen) Schnitten ist für alle drei Ebenen möglich.

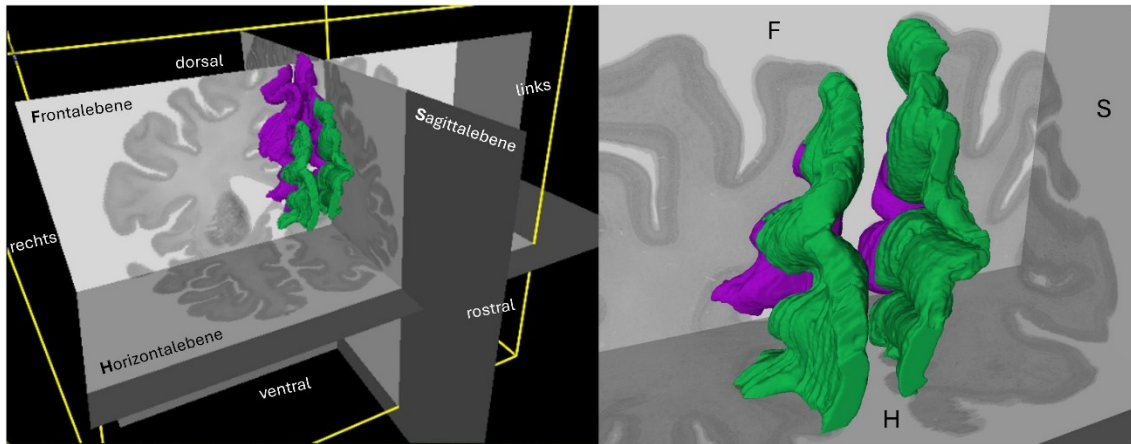


Abb. 20: Individuelle, hochauflösende 3D-Rekonstruktionen der Areale

Die Areale SFG1 (grün) und 8m (violett) wurden mit hoher Auflösung im *BigBrain* (Amunts et al., 2013) dreidimensional rekonstruiert, Ansicht von vorne-oben-rechts. Die Areale liegen nicht als zweidimensionale Fläche auf der Oberfläche des Gehirns, sondern haben eine dreidimensionale Form, welche von einer variablen kortikalen Dicke und einer individuellen, von Gyri und Sulci geprägten Oberflächenstruktur abhängt. Im *BigBrain* haben beide Areale ihre dorsale Grenze im Bereich der Mantelkante. Kleinere, horizontal verlaufende Sulci ziehen sich innerhalb des *Gyrus frontalis medialis* durch die Areale SFG1 und 8m. Ihre ventrale Grenze liegt im Bereich des *Sulcus paracinguli*. Die Dreidimensionalität der Areale kann auf mikroskopischer Ebene nachvollzogen werden. An beliebiger Position kann die Ansicht bis zur Sichtbarkeit der einzelnen Laminae vergrößert und somit die Mikroanatomie in allen drei Schnittebenen betrachtet werden. Die Bildschirmaufnahme stammt aus der institutsinternen Anwendung *BigBrain-Viewer*.

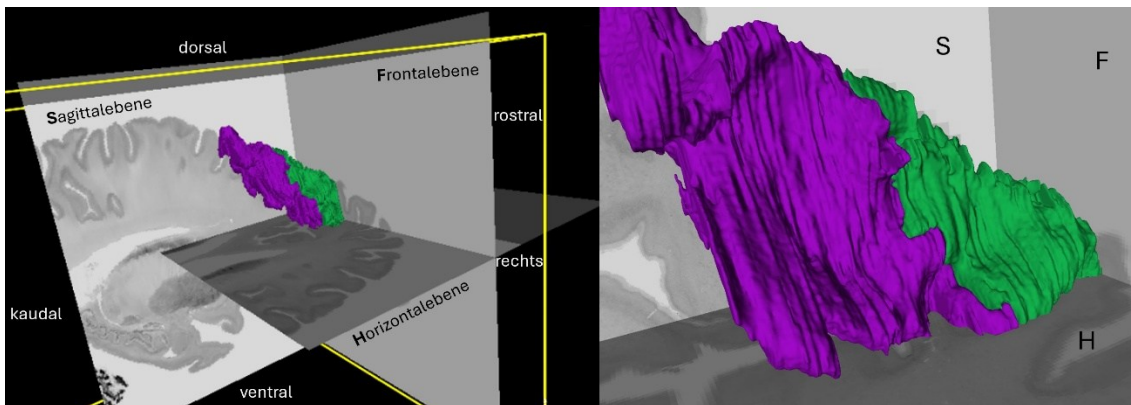


Abb. 21: Individueller Verlauf der zytoarchitektonischen Grenze

Ansicht von hinten-oben-rechts der hochauflösenden 3D-Rekonstruktion der Areale SFG1 (grün) und 8m (violett) im *BigBrain* (Amunts et al., 2013). Die mikroskopischen und makroskopischen Eigenschaften der Grenze zwischen den Arealen SFG1 und 8m können dreidimensional betrachtet und untersucht werden. Auf einzelnen, virtuellen Schnitten zeigt sich die charakteristische Zytoarchitektur auch nahe der Grenze in allen drei Ebenen. Die Grenze ist nicht geradlinig, sondern weist viele kleinere und größere Ausbuchtungen zugunsten eines der beiden Areale auf. Sie verläuft schräg zur Frontalebene und die beiden Areale haben eine länglich-ovale Form. Daher liegt das Areal SFG1 auf Horizontalschnitten rostral des Areals 8m und auf Frontalschnitten dorsal hiervon. In diesem Gehirn konnte keine makroskopische Landmarke identifiziert werden, welche den Verlauf der Grenze bestimmt. Die Bildschirmaufnahme stammt aus der institutsinternen Anwendung *BigBrain-Viewer*.

Die hochauflösenden, dreidimensionalen Rekonstruktionen der Areale stellen die mikro- und makroanatomischen Verhältnisse objektiv und exakt für dieses individuelle Gehirn dar. Beliebig kann zwischen Übersichts- und Detailaufnahmen gewechselt werden. Die

hohe Auflösung des *BigBrains* ermöglicht eine Inspektion der Zytoarchitektur innerhalb und außerhalb der Areale sowie an ihren Grenzen. Dadurch liegt jeweils eine vollständige Schnittbildreihe in allen drei Ebenen vor. Insgesamt kann die Dreidimensionalität der Areale und der exakte Verlauf ihrer gemeinsamen Grenze im Raum sowohl auf makroskopischer als auch auf mikroskopischer Ebene nachvollzogen werden.

3.5 Koordinatenbasierte Zuordnung funktioneller Bildgebungsdaten

Auf Grundlage der stereotaktischen Koordinaten konnten aufgabenbezogene Aktivierungen im Bereich der probabilistischen Karten von Areal 8m und SFG1 identifiziert werden (Abb. 22).

Funktionelle Bildgebungsstudien:

- Adamczyk, 2017
- Schilbach, 2006
- Johnson, 2002
- Tremel, 2016
- Skerry, 2014
- Hutchinson, 2014
- Szameitat, 2010
- Roberts, 2017
- Venkatraman, 2009
- Murakami, 2015
- Grodd, 2013
- Grodd, 2013
- Addis, 2007

Areale:

SFG1 8m

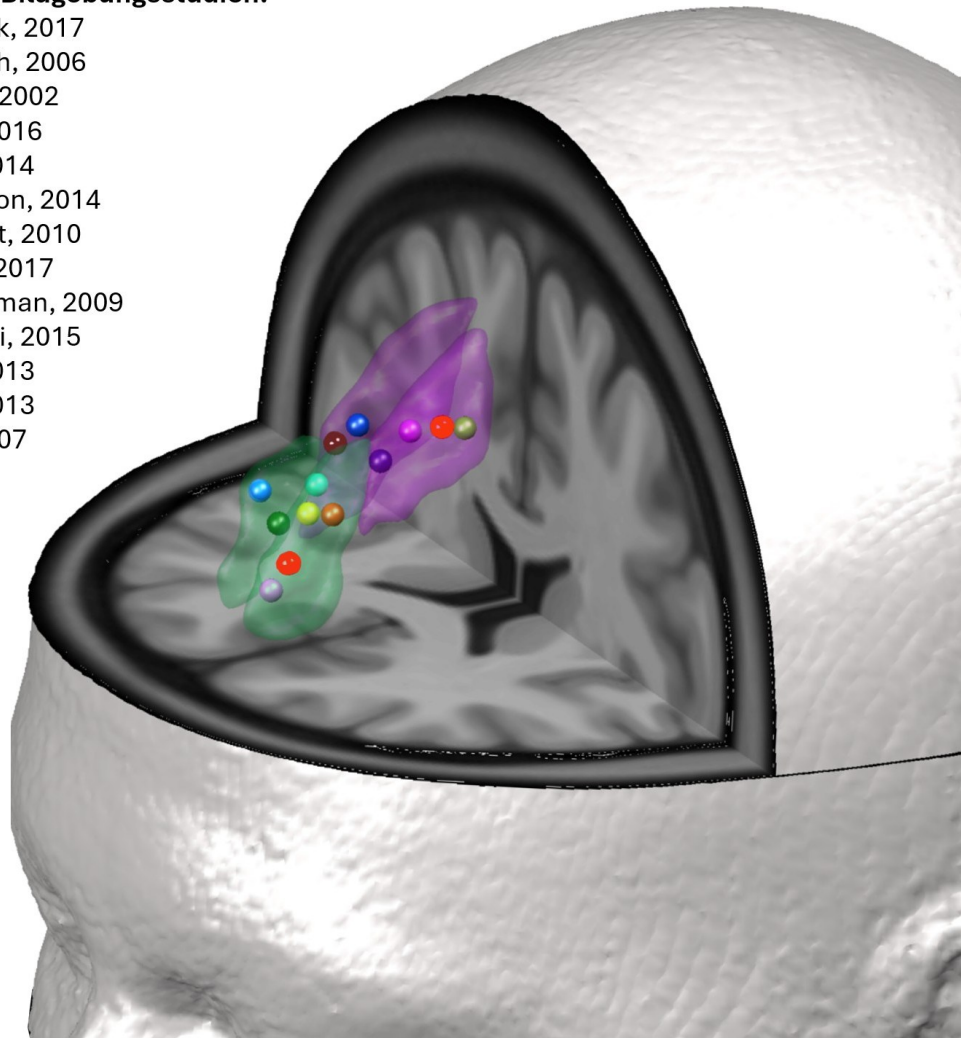


Abb. 22: **Koordinatenbasierte Zuordnung funktioneller Bildgebungsstudien**

Gemeinsame Ansicht der Arealoberflächen von SFG1 (transparent grün) und 8m (transparent violett) in beiden Hemisphären sowie den Koordinaten aus funktionellen Bildgebungsstudien. Die einfarbigen Kugeln repräsentieren stereotaktische Koordinaten, die in der jeweiligen funktionellen Studie eine Aktivitätssteigerung zeigten (Adamczyk et al., 2017; Addis et al., 2007; Hutchinson et al., 2014; Johnson et al., 2002; Murakami et al., 2015; Roberts et al., 2017; Schilbach et al., 2006; Skerry & Saxe, 2014; Szameitat et al., 2010; Tremel et al., 2016; Venkatraman et al., 2009). Aus einer Studie wurden zwei Koordinaten übernommen (Grodd & Beckmann, 2013). Bildschirmaufnahme vom dreidimensionalen Modell.

Areal SFG1

Aktivitätssteigerungen innerhalb des Areals SFG1 wurden in mehreren Studien aufgeführt (Adamczyk et al., 2017; Addis et al., 2007; Johnson et al., 2002; Schilbach et al., 2006; Skerry & Saxe, 2014).

Eine fMRT-Studie an 18 gesunden Männern legte dar, dass der vordere mediale PFC bei sozialer Interaktion in seiner Aktivität steigt. Insbesondere zeigte die Koordinate eine Aktivitätssteigerung, wenn der Proband persönlich in die soziale Interaktion eingebunden war. Die aktivierte Koordinate liegt im anterioren Bereich von SFG1 (Schilbach et al., 2006).

An vier Frauen und sieben Männern wurde mittels fMRT nachgewiesen, dass kognitive Prozesse zur Selbstreflexion zu Aktivierungen im Bereich des medialen SFG führen. Hierzu mussten die Probanden Entscheidungsfragen zur eigenen Persönlichkeit und ihren Fähigkeiten bzw. in der Kontrolle zu allgemein Bekanntem mit Ja oder Nein beantworten (Johnson et al., 2002).

Eine fMRT-Studie zum Humorverständnis an 25 Patienten mit chronischer Schizophrenie wurde mit 20 gesunden Probanden kontrolliert. Insgesamt zeigten die Patienten ein eingeschränktes Humorverständnis im Vergleich zu gesunden Probanden, welches mit einer geringeren Aktivität des dorsomedialen SFG einherging. Die zitierte Koordinate wurde bei den gesunden Erwachsenen aktiviert, wenn diese hohe Werte dafür vergeben haben, wie witzig und verständlich eine Aussage für sie war (Adamczyk et al., 2017).

Auch die Studie von Addis et al. zeigte Aktivierungen, die mit der probabilistischen Karte von SFG1 korrelieren. Es handelt sich um eine fMRT-Studie an 16 Gesunden, bei der die Probanden sich vergangene Ereignisse aus ihrem Leben und zukünftige Zukunftsszenarien mit einem ihnen bekannten konkreten Objekt vorstellen sollten. Es wurde herausgefunden, dass der dmPFC beim Vorstellen der eigenen Zukunft sowie beim Erinnern der eigenen Vergangenheit aktiv ist. Die angegebenen Talairach-Koordinaten wurden für diese Darstellung in MNI152-Koordinaten umgerechnet (Addis et al., 2007).

Eine andere Studie untersuchte mittels fMRT, welche kortikalen Bereiche aktiviert werden, wenn gesunde Probanden sich die emotionale Lage eines fiktiven Charakters anhand von Kontext-Informationen herleiten. Die Probanden konnten die Emotionen also nicht anhand von Mimik oder Gestik ablesen, sondern hatten ausschließlich situationsbezogene Informationen zur Verfügung. In dieser Studie wurden mehrere Koordinaten aktiviert, die innerhalb des Areals SFG1 liegen. Die dargestellte Koordinate liegt schon etwas weiter in Richtung der Grenze zum Areal 8m (Skerry & Saxe, 2014).

Areal 8m

Es wurden funktionelle Bildgebungsstudien identifiziert, welche Aktivitätssteigerungen innerhalb der probabilistischen Karte von Areal 8m angeben (Hutchinson et al., 2014; Szameitat et al., 2010; Tremel et al., 2016; Venkatraman et al., 2009).

Eine fMRT-Studie mit 20 Erwachsenen über neuronale Aktivitätsmuster bei der Entscheidungsfindung zeigte, dass der dmPFC und insbesondere die dargestellte Koordinate im Rahmen von Prozessbewertungen aktiviert wurde. Prozesse müssen laufend bewertet werden, um Entscheidungen und damit das eigene Handeln im Kontext der Umgebung anpassen zu können. Die angegebenen Talairach-Koordinaten wurden vor Integration in die Abbildung in MNI-Koordinaten umgerechnet. In dieser Studie kommen keine Koordinaten vor, die sich dem Areal SFG1 zuordnen lassen (Tremel et al., 2016).

Eine Studie an 18 gesunden, jungen Erwachsenen ergab bilaterale Aktivitätssteigerungen im Bereich des medialen SFG, wenn fröhliches Lachen wahrgenommen und als solches erkannt wurde. Zu den weiteren Lachgeräuschen, die den Probanden präsentiert worden sind, gehörten höhnisches Lachen und emotionsloses Lachen, welches durch Kitzeln ausgelöst worden ist. Die aktivierte Koordinate liegt innerhalb des Areals 8m (Szameitat et al., 2010).

Die Auswertungen einer Meta-Analyse ergaben eine funktionelle Differenzierung innerhalb des medialen PFC im Rahmen von Entscheidungsprozessen. Der Entscheidungsprozess wurde eingeteilt in eine strategische Phase, eine Entscheidungsphase und eine Kontrollphase. Die metaanalytische Schwerpunktkoordinate für die Entscheidungsphase liegt innerhalb des Areals 8m (Venkatraman et al., 2009).

Eine Studie an 26 gesunden Erwachsenen untersuchte die Aktivität von Hirnarealen beim Erinnern an Ereignisse aus der eigenen Biografie und bei Aufmerksamkeitsübungen. Die aktivierte Koordinate liegt innerhalb des Areals 8m (Hutchinson et al., 2014).

Areal SFG1 und 8m

Für beide Areale 8m und SFG1 werden die folgenden Studien aufgeführt (Grodd & Beckmann, 2013; Murakami et al., 2015; Roberts et al., 2017).

Die fMRT-Studie von Roberts et al. basiert auf der Untersuchung von 22 jungen, gesunden Erwachsenen. Die Autoren haben die Aktivität von Regionen innerhalb verschiedener funktioneller Netzwerke untersucht, während die Probanden sich verschiedene Zukunftsszenarien vorstellen sollten. Die hier genannte Koordinate innerhalb des DMN befindet sich an der Grenze zwischen den Arealen 8m und SFG1 und weist eine leicht höhere Wahrscheinlichkeit für das Areal 8m auf. An dieser Koordinate wurde eine reduzierte Aktivität, aber gleichzeitig eine verstärkte Kopplung mit dem Aufmerksamkeitsnetzwerk nachgewiesen, wenn sich die Probanden eine Zukunft vorstellen sollten, die nicht zu ihrem bekannten sozialen Umfeld passte (inkongruente Bedingung der Studie) (Roberts et al., 2017).

Eine Studie an 21 Erwachsenen ohne neurologische oder psychiatrische Erkrankungen untersuchte mittels fMRT, welche Hirnregionen für die Kontrolle von Emotionen zuständig sind. Den Probanden wurden emotional belastende Bilder gezeigt und vor jedem Bild wurde vorgegeben, ob die Emotionen unterdrückt oder achtsam beobachtet werden sollen oder ob nur das Bild betrachtet werden soll. Nach jedem Bild sollten die Probanden auf einer Skala von 1-9 ihre emotionale Regung angeben. Die Studie diente der Unterscheidung neuronaler Prozesse bei zwei verschiedenen Mechanismen zur Emotionskontrolle: Verdrängung und Achtsamkeit. Die Suffizienz der Regulation negativer Emotionen wurde anhand der Aktivität der Amygdala überprüft. Die achtsame Methode regulierte die negativen Emotionen suffizient mit einer verstärkten Aktivität des dmPFC. Die dargestellte Koordinate liegt auf der Grenze zwischen den beiden Arealen SFG1 und 8m und weist eine etwas höhere Wahrscheinlichkeit für das Areal SFG1 auf (Murakami et al., 2015).

Die Übersichtsarbeit über Ruhezustandsnetzwerke von Grodd und Beckmann gibt MNI-Koordinaten für verschiedene funktionelle Netzwerke an. Es werden zwei Koordinaten aus dieser Arbeit angegeben, da jeweils eine von ihnen auf das Areal SFG1 und das Areal 8m zutrifft. Die Koordinate innerhalb des Areals SFG1 wurde dem DMN zugeteilt und die Koordinate innerhalb von 8m dem Exekutiven Kontrollnetzwerk (engl.: *Executive Control Network*, ECN) (Grodd & Beckmann, 2013).

4 Diskussion

4.1 Funktionelle Bedeutung der neuen Areale

Im Rahmen dieser Arbeit wurde die *GapMap Frontal 1.2* (Amunts et al., 2023) vollständig erschlossen. Sie wird in der nächsten Version 3.2 des *Julich-Brain Atlas* (Amunts et al., 2020) (<https://www.ebrains.eu/tools/human-brain-atlas>) ersetzt durch die beiden neu identifizierten Areale, SFG1 und 8m. Beide Areale liegen auf der medialen Oberfläche des *Gyrus frontalis superior*. Die zytoarchitektonischen Analysen zeigen, dass sich die Areale trotz ihrer topografischen Nähe deutlich voneinander unterscheiden. Sie wurden basierend auf ihren Schwerpunktkoordinaten funktionell untersucht. Die Identifikation von Aufgaben, die in funktionellen Bildgebungsstudien mit einer Aktivitätssteigerung innerhalb der Areale einhergingen, lässt Rückschlüsse auf die funktionelle Bedeutung der neuen Areale zu.

Funktionen des Areals SFG1

Das Areal SFG1 scheint insbesondere für kognitive Prozesse zuständig zu sein, die der sozialen Interaktion, Empathie und Selbstwahrnehmung dienen (Adamczyk et al., 2017; Johnson et al., 2002; Schilbach et al., 2006; Skerry & Saxe, 2014). Sich in andere hineinzuversetzen, erfordert das Nachvollziehen ihrer mentalen Situation und Perspektive, was als *Theory of Mind* bezeichnet wird (Vollm et al., 2006). Diese Fähigkeit erlernen Kinder erst im dritten bis vierten Lebensjahr. Hier lässt sich ein Bezug herstellen zu der ontogenetisch späten Entwicklung des DMN und PFC (Fair et al., 2008; Grodd & Beckmann, 2013; Hill et al., 2010).

Die Bedeutung des Areals SFG1 für das Humorverständnis bei Gesunden belegt im Hinblick auf die geringere Aktivität bei Schizophrenie-Patienten eine Assoziation zu dieser Erkrankung (Buckner et al., 2008; Grodd & Beckmann, 2013; Xu et al., 2019). Das Aktivitätsverhalten von Areal SFG1 lässt darauf schließen, dass es für die Reflexion eigener Fähigkeiten sowie die Antizipation zukünftiger Ereignisse relevant ist (Addis et al., 2007; Johnson et al., 2002; Roberts et al., 2017).

Die genannten Funktionen des Areals SFG1 widersprechen nicht seiner Zugehörigkeit zum DMN, da in Abwesenheit von konkreten kognitiven Aufgaben die Gedanken normalerweise durch vergangene Ereignisse, Zukunftsszenarien oder die Reflexion des eigenen Verhaltens und Erlebens wandern (Graf & Spitzer, 2018; Murakami et al., 2015; Raichle et al., 2001). Auch soziales Lernen findet in Abwesenheit von Aufgaben statt (Jimenez & Meyer, 2024). Explizit wurde benannt, dass das DMN eine wichtige Bedeutung für das Vorstellen der eigenen Zukunft sowie die kognitive Flexibilität hat (Roberts et al., 2017). Auch die Aktivitätssteigerungen bei der Emotionskontrolle durch

Achtsamkeit belegt die Zugehörigkeit des Areals SFG1 zum DMN, welches bekanntermaßen bei Achtsamkeitsübungen aktiv ist (Murakami et al., 2015; Weder, 2022). Abschließend liegen für das DMN angegebene stereotaktische Koordinaten innerhalb der probabilistischen Karte des Areals SFG1 (Grodd & Beckmann, 2013). Somit ist das Areal SFG1 sowohl topografisch als auch funktionell Teil des Ruhezustandsnetzwerks (DMN).

Funktionen des Areals 8m

Innerhalb des Areals 8m wurden Aktivierungen in Bezug auf die Regulation von Aufmerksamkeit, Verhalten und Emotionen (Hutchinson et al., 2014; Murakami et al., 2015) nachgewiesen. Das Areal 8m übernimmt zentrale Aufgaben bei der Entscheidungsfindung (Tremel et al., 2016; Venkatraman et al., 2009) und zeigt Aktivitätssteigerungen beim Einschätzen der emotionalen Lage anderer (Szameitat et al., 2010). Somit trägt auch das Areal 8m zur sozialen Interaktion bei.

Es hat den Anschein, dass die Funktionen des Areals 8m einen etwas geringeren Abstraktionsgrad erfordern als die des Areals SFG1. Beispielsweise müssen für die Einordnung verschiedener Lachgeräusche zwar ebenfalls bisherige Erfahrungen berücksichtigt werden, jedoch ist im Gegensatz zur Antizipation zukünftiger Ereignisse keine Kreativität gefragt, denn es gibt exakt drei anstatt unbegrenzte Möglichkeiten zum Lösen der Aufgabe. In den assoziierten Funktionen des Areals 8m zeigt sich zudem ein stärkerer Bezug zu motorischen Handlungen, da diese zeitnah auf eine getroffene Entscheidung folgen. Genauso gibt das Ausmaß der Kontrolle von Emotionen und Trieben das weitere Handeln vor.

Als Teil des dmPFC wurde das Areal 8m bisher dem Ruhezustandsnetzwerk (DMN) zugeordnet (Andrews-Hanna et al., 2010; Raichle et al., 2001; Venkatraman et al., 2009). Doch die assoziierten Funktionen der Selbstkontrolle und Entscheidungsfindung lassen vermuten, dass das Areal 8m durchaus Aktivitätssteigerungen bei kognitiven Aufgaben zeigt. Ein Vergleich der zugrundeliegenden Koordinaten ergab, dass das Areal 8m dem exekutiven Kontrollnetzwerk (ECN) angehört (Grodd & Beckmann, 2013). Dieses Netzwerk ist für zielgerichtetes Handeln und kognitiv fordernde Aufgaben zuständig (Uddin et al., 2019). Auch bei den assoziierten Funktionen von Areal 8m handelt es sich überwiegend um exekutive Funktionen (Hutchinson et al., 2014; Tremel et al., 2016; Venkatraman et al., 2009).

Komplexe Aktivierungsmuster bei Funktionen der Areale SFG1 und 8m

Für die Funktionen beider Areale SFG1 und 8m müssen Informationen aus der Umwelt, persönliche Erfahrungen sowie das innere Erleben gleichzeitig berücksichtigt werden. Ein Informationsaustausch mit vielen anderen Hirnregionen ist hierfür wichtig, da die Verarbeitung einzelner Sinnesmodalitäten in spezialisierten primären und sekundären

Rindenfeldern stattfindet. Eine polymodale Informationsverarbeitung ist für den Assoziationskortex typisch (Fuster, 2001). Anhand ihrer funktionellen Eigenschaften lässt sich die Zugehörigkeit der Areale SFG1 und 8m zum Assoziationskortex belegen. Diese Zugehörigkeit bringt Herausforderungen mit sich, die bei der Beurteilung von Struktur-Funktions-Beziehungen als Limitation berücksichtigt werden sollten:

So handelt es sich bei vielen der genannten Funktionen um Hirnleistungen, die eine Rekrutierung mehrerer Regionen gleichzeitig erfordern (Addis et al., 2007; Hutchinson et al., 2014; Roberts et al., 2017; Tremel et al., 2016). Dementsprechend wurden abgesehen von den hier angegebenen Koordinaten aus funktionellen Bildgebungsstudien meist viele weitere Regionen bei der jeweiligen Aufgabe aktiviert. Insbesondere wurden für das episodische Gedächtnis vier zentrale Netzwerkregionen identifiziert und die Aktivierung der Koordinate innerhalb des Areals 8m wurde eher beiläufig aufgeführt, ohne dass der mediale SFG diesen Netzwerkregionen zugeordnet wurde (Hutchinson et al., 2014).

Mit der Begründung, dass sogenannte höhere Hirnfunktionen eine Gesamtleistung mehrerer Regionen sind, lehnte Fuster die Zuordnung spezifischer Funktionen innerhalb des Assoziationskortex ab (Fuster, 2001). Die zugeordneten Funktionen sollten tatsächlich nicht als spezifische Eigenleistung der Areale SFG1 und 8m angesehen werden. Vielmehr zeigten die beiden Areale aufgabenspezifisch eine Aktivitätssteigerung und tragen zu den jeweiligen Funktionen bei.

Präzision durch stereotaktische Koordinaten

Der Vergleich der Koordinaten mit funktionellen Aktivierungen ergab auch Befunde, bei denen Aktivierungen innerhalb des Areals 8m zu finden waren, jedoch dem benachbarten Areal preSMA zugeordnet wurden (Tremel et al., 2016).

Weitere Beispiele zeigen, dass unterschiedliche anatomische Zuordnungen getroffen wurden und der Begriff des dmPFC nicht anhand von präzisen stereotaktischen Koordinaten definiert wurde: Eine der Studien benannte zwischen dem dorsomedialen und dem ventromedialen PFC noch einen mittleren medialen PFC, der Teile der Areale SFG1 und Fp2 abdeckt (Skerry & Saxe, 2014). Anstatt eines mittleren medialen PFC wurde in einer anderen Arbeit die gleiche Stelle als anteriorer medialer PFC bezeichnet (Grodd & Beckmann, 2013). Szameitat et al. erwähnten einen anterioren und posterioren rostralen medialen Frontalcortex, ohne diese Begriffe anhand von makroanatomischen Abgrenzungen oder zugehörigen MNI-Koordinaten zu definieren (Szameitat et al., 2010). In der Übersichtsarbeit von Grodd wurden unter dem Begriff dmPFC die Areale 24, 32ac, 10p und 9 zusammengefasst und die Autoren merkten hierzu an, dass die Arealangaben aufgrund ungenauer Grenzen als Schätzung zu betrachten sind (Grodd & Beckmann, 2013). Teilweise wurden mehrere Brodmann-Areale als mögliches anatomisches

Korrelat zu einer einzigen Koordinate aufgeführt, beispielsweise die Areale BA10, BA9 und BA8 für eine Koordinate innerhalb des Areals SFG1 (Adamczyk et al., 2017).

Diese Beispiele zeigen, dass die anatomische Zuordnung funktioneller Aktivierungen von präzisen zytoarchitektonischen Karten profitieren kann. Man kann aus dieser Untersuchung die weitere Erkenntnis gewinnen, dass ein namentlicher Vergleich von Arealen in verschiedenen Studien nicht ausreicht, sondern die stereotaktischen Koordinaten für eine angemessene Beurteilung der Arealzugehörigkeit einzelner Aktivierungen ausschlaggebend sind. Koordinatenbasiert konnten die beiden neuen Areale SFG1 und 8m eindeutig spezifischen Hirnfunktionen und funktionellen Systemen zugeordnet werden. Von den neuen Karten im stereotaktischen Raum können auch zukünftige Bildgebungsstudien profitieren, da hiermit die exakte Lage einer Koordinate innerhalb oder außerhalb des jeweiligen Areals eindeutig festgestellt werden kann.

Repräsentativität durch große Datenmengen

Für die übersichtliche Darstellung von aufgabenspezifischen Aktivierungen innerhalb der Areale konnte nur eine begrenzte Anzahl von funktionellen Bildgebungsstudien berücksichtigt werden. Dies limitiert die Beurteilbarkeit der Arealfunktionen, da die angegebenen Studien nicht die Gesamtheit aller fMRT-Studien mit Aktivierungen im Bereich der Areale SFG1 und 8m abbilden können. Auf der anderen Seite erhöht dieses Vorgehen die Präzision funktioneller Bezüge und macht greifbar, dass die beiden Areale bei sehr konkreten Aufgaben Aktivitätssteigerungen zeigen. Zudem wurde hierbei die Anwendbarkeit der neuen Karten beispielhaft demonstriert. Die Karten können zukünftig für koordinatenbasierte Vergleiche mit beliebigen weiteren Studien herangezogen werden. Sie eignen sich als anatomische Referenz für eine koordinatenbasierte funktionelle Meta-Analyse, welche die statistische Aussagekraft von Struktur-Funktions-Beziehungen noch einmal deutlich erhöhen würde. Es existieren funktionelle und multimodale Atlanten, welche sich auf große Datenmengen aus funktionellen Untersuchungen stützen. Die Wahrscheinlichkeitskarten lassen sich auch mit diesen statistisch höherwertigen Arbeiten überlagern:

Beispielsweise bildet der Atlas von Yeo et al. die *resting state*-Netzwerke von 1000 Personen ab. Die Parzellierung mit 17 Regionen ist im Bereich der Areale SFG1 und 8m nicht seitensymmetrisch. SFG1 gehört in der linken Hemisphäre zum Netzwerk N15 *Default B*, während das Areal 8m links dem Netzwerk N12 *Control B* zuzuordnen ist. In der rechten Hemisphäre nimmt das Netzwerk N15 nur einen schmalen Streifen entlang der Mantelkante ein. Hier gehört das Areal SFG1 zum Netzwerk N12, das Areal 8m jedoch zum Netzwerk N8 *Salience / Ventral Attention B* (Yeo et al., 2011). Variabilitätsanalysen zur Größe der Areale SFG1 und 8m zeigten hingegen keine signifikanten Hemisphärenunterschiede und ließen eine seitendifferente Zugehörigkeit

zu funktionellen Netzwerken nicht erwarten. Ob die Areale je nach Hemisphäre funktionelle Unterschiede aufweisen, sollte weiter untersucht werden.

Ein anderes Beispiel ist der multimodale Atlas von Glasser und Kollegen. Dieser zeigt auf der medialen Oberfläche des SFG ähnlich große Areale wie SFG1 und 8m. Das Areal 9m entspricht topografisch etwa dem Areal SFG1. Im Vergleich zu seinem dorsolateralen Nachbarareal weist das Areal 9m weniger Myelin und eine andere funktionelle Konnektivität auf. Unmittelbar kaudal grenzt hieran das Areal 8BM, welches topografisch dem Areal 8m entsprechen könnte. Das Areal 8BM sei im Vergleich zu seinen dorsolateralen und posterioren Nachbararealen stärker in Prozesse des Arbeitsgedächtnisses involviert. 8BM habe im Vergleich zu 9m mehr Myelin, eine andere funktionelle Konnektivität und zeige in verschiedenen Testreihen, wie auch in Bezug auf das Arbeitsgedächtnis, Aktivitätssteigerungen anstatt Deaktivierungen (Glasser et al., 2016). Unter der Annahme, dass das Areal SFG1 dem Areal 9m und das Areal 8m dem Areal 8BM in etwa entspricht, liefern diese Erkenntnisse weitere Belege dafür, dass die beiden Areale sich sowohl strukturell als auch funktionell deutlich voneinander unterscheiden. Koordinaten innerhalb des Areals SFG1 wurden dem DMN zugeordnet, Koordinaten innerhalb des Areals 8m hingegen dem ECN (Grodde & Beckmann, 2013). Die Aktivitätssteigerungen von 8BM im Gegensatz zu Deaktivierungen des Areals 9m (Glasser et al., 2016) können ein weiterer Hinweis auf diese unterschiedliche Zugehörigkeit zu funktionellen Netzwerken sein.

Moderne und multimodale Parzellierungen auf Grundlage von großen Datensätzen helfen bei der Erforschung von Struktur-Funktions-Beziehungen. Die modalitätenübergreifende Untersuchung der Areale SFG1 und 8m wird anhand der neuen Karten im stereotaktischen Raum möglich. Ein großer Vorteil für den weiteren Erkenntnisgewinn besteht in der Integration der Karten in den *Julich-Brain Atlas* (Amunts et al., 2020), denn neue Informationen unterschiedlicher Modalitäten können zentral auf der *EBRAINS*-Plattform verknüpft und gespeichert werden.

Zusammenfassend wurden hier zwei unterschiedliche Herangehensweisen zur Untersuchung der Arealfunktionen demonstriert – die Suche nach assoziierten Funktionen anhand von funktionellen Bildgebungsstudien sowie die Berücksichtigung von großen Bevölkerungsdatensätzen. In (Genon et al., 2018) wird die Kombination genau dieser beiden Ansätze als wegweisend beschrieben, um die Rolle einzelner Areale und Netzwerke für das menschliche Verhalten systematisch zu untersuchen und immer besser zu verstehen.

4.2 Einordnung der neuen Areale in Bezug auf ihre Nachbarareale

Organisation in zwei Hauptgruppen

Die Clusteranalyse diente dazu, die charakteristische und über zehn Gehirne gemittelte Zytoarchitektur der neuen Areale SFG1 und 8m miteinander sowie mit der Zytoarchitektur umliegender Areale zu vergleichen.

Die besonders große euklidische Distanz zwischen den Datensätzen der beiden neuen Areale impliziert große zytoarchitektonische Unterschiede. Die Areale SFG1 und 8m grenzen unmittelbar aneinander und gehören dennoch jeweils einem der beiden Hauptcluster an: Der Cluster um SFG1 umfasst die Areale des anterioren dorsolateralen PFC sowie den Frontalpol, wohingegen das Areal 8m mit den posterioren dorsolateralen PFC-Arealen und der supplementärmotorischen Rinde clustert.

Somit legen die Ergebnisse eine grundsätzliche Trennung des PFC in eine zytoarchitektonische Hauptgruppe rostral der SFG1-8m-Grenze und eine eigene Hauptgruppe kaudal dieser Grenze nahe. Die zytoarchitektonische Ähnlichkeit innerhalb der Hauptgruppen wurde quantifiziert und in dieser Konstellation erstmals statistisch nachgewiesen. Insbesondere unterscheiden sich die beiden Hauptgruppen durch ihre Granularität. Die rostrale Hauptgruppe umfasst ausschließlich granuläre Kortexareale. Die kaudale beinhaltet dagegen dysgranuläre und agranuläre Areale.

Gewichtung der Granularität und Mittelstellung des Areals 8m

Drei Zonen abnehmender Granularität vom Frontalpol in Richtung des Gyrus praecentralis wurden von vielen Autoren beschrieben (Bailey & von Bonin, 1951; Betz, 1874; Brodmann, 1909; Campbell, 1905; Sarkissov et al., 1955; von Economo & Koskinas, 1925).

Dass die kaudale Hauptgruppe, bestehend aus dysgranulären und agranulären Arealen, jedoch in sich ähnlicher ist als die granuläre Hauptgruppe, ist ein neuer Befund und wurde erstmals in dieser Form quantifiziert und nachgewiesen.

Auf die großen zytoarchitektonischen Unterschiede zwischen dem granulären Areal SFG1 und dem dysgranulären Areal 8m gibt es frühe Hinweise in der Literatur. An der Grenze zwischen dem vorderen, granulären Areal FD und dem hinteren, dysgranulären Areal FC unterscheiden die Autoren von Economo und Koskinas zwei Regionen: Die agranulären Areale FA und FB wurden gemeinsam mit dem dysgranulären Areal FC zur *Regio praerolandica* zusammengefasst, während die granulären Areale FD und FE der *Regio frontalis* zugeordnet wurden (von Economo & Koskinas, 1925). Die historischen Zeichnungen von Campbell zeigen an ähnlicher Position eine Grenze zwischen der

Frontal Area und der *Intermediate Precentral Area* (Campbell, 1905). Weil die Granularität ein sehr prägnantes Kriterium ist und möglicherweise für diese Parzellierung entscheidend war, könnte dies ein sehr früher Hinweis auf die nun statistisch belegte zytoarchitektonische Verschiedenheit der Areale SFG1 und 8m sowie die Ähnlichkeit von 8m zur prämotorischen Rinde sein.

Weitere historische Quellen nennen den Begriff „intermediär“ im Zusammenhang mit dem dysgranulären Kortex zwischen granulären und agranulären Regionen. So wurde beispielsweise das Areal FC als *Area frontalis intermedia* bezeichnet (von Economo & Koskinas, 1925). Eine Mittelstellung des Areals 8m zwischen granulären und agranulären Regionen wurde im Rahmen dieser Studie in Bezug auf seine Topografie und Granularität grundsätzlich bestätigt. Jedoch weist das Areal 8m keineswegs ähnliche euklidische Distanzen, sondern eine viel größere Ähnlichkeit zu den agranulären und dysgranulären Arealen auf als zu den granulären. Entgegen der These clustert es sogar mit den agranulären Arealen, bevor es sich seinem dysgranulären, dorsolateralen Nachbarareal 8d1 zytoarchitektonisch anschließt.

Dies zeigt, dass die Granularität zwar eine wichtige Rolle bei der zytoarchitektonischen Organisation der untersuchten Areale spielt, die Berücksichtigung weiterer messbarer Kriterien jedoch darüberhinausgehend zum Erkenntnisgewinn beiträgt. Vor diesem Hintergrund ist es nachvollziehbar, dass die zytoarchitektonische Grenze zwischen den Arealen 8m und preSMA trotz der statistisch überprüften geringen strukturellen Unterschiede zuverlässig anhand der Granularität dokumentiert wurde (Brodmann, 1909; Campbell, 1905; Sarkissov et al., 1955; von Economo & Koskinas, 1925).

Ausprägung zytoarchitektonischer Unterschiede

Dahingegen sind für die dorsalen Grenzen von SFG1 zu SFG2 und von 8m zu 8d1 in früheren zytoarchitektonischen Arbeiten keine Korrelationen zu finden, möglicherweise aufgrund fehlender Unterschiede in der Granularität (Bailey & von Bonin, 1951; Brodmann, 1909; Campbell, 1905; Petrides & Pandya, 2004; Rajkowska & Goldman-Rakic, 1995b; Sarkissov et al., 1955; von Economo & Koskinas, 1925).

Hierzu ist zunächst zu betonen, dass es sich um statistisch signifikante Grenzen handelt, die beobachterunabhängig in zehn von zehn Gehirnen nachgewiesen worden sind. Anhand der Clusteranalyse wird jedoch deutlich, dass an diesen Grenzen feine Unterschiede vorherrschen, die statistisch zwar erkannt und als signifikante Grenze eindeutig sind, jedoch im Hinblick auf die zwei Hauptgruppen deutlich geringere euklidische Distanzen verursachen.

Diese Tatsache, dass zytoarchitektonische Unterschiede verschieden stark ausgeprägt sind, führte zu Uneinigkeit darüber, wie fein der menschliche Kortex zytoarchitektonisch

parzelliert werden sollte (Brodmann, 1909; Campbell, 1905; von Economo & Koskinas, 1925). Beispielsweise wurde die postulierte Ähnlichkeit von FD und seinen Subtypen (von Economo & Koskinas, 1925) für alle anterioren dorsolateralen PFC-Areale sowie SFG1 anhand ihrer geringen euklidischen Distanzen zueinander bestätigt. Genau genommen zeigt sich für die gesamte posteriore Hauptgruppe sogar eine noch geringere euklidische Distanz als für die anteriore granuläre Hauptgruppe. Demnach könnten die Areale FD und FA der Autoren von Economo und Koskinas gemeinsam heterogener sein als ihre Areale FB und FC und tatsächlich beschreiben diese Autoren eine große Ähnlichkeit der Areale FC und FB (von Economo & Koskinas, 1925).

Anhand der erstellten GLI-Profile ist das Ausmaß zytoarchitektonischer Unterschiede messbar und konnte in dieser Arbeit statistisch untersucht werden. Analysen wie die hierarchische Clusteranalyse lagen für das Gebiet der Areale SFG1 und 8m bisher nicht vor und liefern neue Erkenntnisse. Dies bedeutet einen großen Fortschritt im Vergleich zu früheren Parzellierungen, für die nach subjektivem Ermessen zytoarchitektonische Grenzen definiert wurden. Dies führte einerseits möglicherweise zur Überbewertung des Kriteriums der Granularität und andererseits blieben Grenzen mit feineren zytoarchitektonischen Unterschieden unberücksichtigt.

Die zytoarchitektonische Ähnlichkeit von SFG1 zu seinen rostralen und dorsalen Nachbararealen Fp2 und SFG2 sowie von 8m zu seinen dorsalen und kaudalen Nachbararealen 8d1 und preSMA kann Hinweise auf funktionelle Gemeinsamkeiten liefern. Diese sollten zukünftig weiter erforscht werden.

Bedeutung der Grenze zu dorsolateralen Nachbararealen

Die zytoarchitektonischen Unterschiede von SFG1 und 8m zu ihren jeweiligen dorsolateralen Nachbararealen sind, wie die Clusteranalyse zeigt, sehr fein. Dennoch sind diese Unterschiede statistisch signifikant, da die Grenze zwischen den Arealen SFG1 und SFG2 sowie den Arealen 8m und 8d1 zuverlässig in allen untersuchten Gehirnen beobachterunabhängig detektiert wurde. Im Bereich der Mantelkante des SFG weisen die älteren Parzellierungen wie zuvor angesprochen keine zytoarchitektonische Grenze auf (Bailey & von Bonin, 1951; Brodmann, 1909; Campbell, 1905; Petrides & Pandya, 2004; Rajkowska & Goldman-Rakic, 1995b; Sarkissov et al., 1955; von Economo & Koskinas, 1925). Einige funktionelle und multimodale Darstellungen hingegen zeigen eine Grenze zwischen medialen und lateralen Arealen auf dem SFG (Glasser et al., 2016; Yeo et al., 2014). Beide Areale 9m und 8BM werden in der Arbeit von Glasser et al. von ihren dorsolateralen Nachbararealen 9a und 9p bzw. 8BL aufgrund von unterschiedlichem Aktivierungsverhalten abgegrenzt (Glasser et al., 2016). Sie scheint daher insbesondere eine funktionelle Bedeutung zu haben.

In der Literatur finden sich Hinweise auf funktionelle Unterschiede zwischen dem medialen und lateralen PFC. Beispielsweise wurde beschrieben, dass das überwiegend medial liegende Areal Fp2 für soziale Kognition und die Verarbeitung von Emotionen zuständig ist, während das überwiegend lateral liegende Areal Fp1 eher bei der Kognition und dem Arbeitsgedächtnis involviert ist (Bludau et al., 2014). Fuster verortete im lateralen PFC insbesondere die Handlungsplanung, das Arbeitsgedächtnis und die Vorhersage von Geschehnissen, was ebenfalls kognitiven Leistungen entspricht (Fuster, 2001). Einen weiteren Hinweis lieferten Geyer und Turner, indem sie medial die Verarbeitung von Belohnung, Affekt und Motivation, lateral jedoch kognitive Leistungen wie die Verhaltenssteuerung, Sprache und Kontrolle von Bewegungen nachwiesen (Geyer & Turner, 2013). Durch Prozesse innerhalb des medialen PFC konnten Emotionen nachhaltig durch Achtsamkeit reguliert werden, während der laterale PFC bei der aktiven Verdrängung von Emotionen aktiviert wurde (Murakami et al., 2015). Zusammenfassend lässt sich hieran belegen, dass im Präfrontalen Kortex medial eher emotionale und lateral eher kognitive Verarbeitungen stattfinden. Die Areale SFG1 und 8m liegen medial und sind in Funktionen involviert, die eine emotionale Verarbeitung erfordern (Adamczyk et al., 2017; Johnson et al., 2002; Murakami et al., 2015; Schilbach et al., 2006; Skerry & Saxe, 2014; Szameitat et al., 2010). Im Vergleich zum dorsolateralen PFC haben sie durch ihre mediale Lage eine größere topografische Nähe zum limbischen System.

4.3 Bedeutung der strukturell-funktionellen Zusammenhänge

Zusammenfassend handelt es sich bei den Arealen SFG1 und 8m um zwei Areale, die unmittelbar nebeneinander liegen und dennoch sowohl strukturell als auch funktionell große Unterschiede aufweisen. Zytoarchitektonisch schließen sie sich unter Berücksichtigung der umliegenden Areale jeweils einer von zwei Hauptgruppen an. Ihre zytoarchitektonische Grenze trennt den granulären vom dysgranulären Kortex auf der medialen Oberfläche des SFG und wurde in dieser Hinsicht vielfach in historischen Arbeiten trotz unterschiedlicher Untersucher, Präparate und Methoden beschrieben. Funktionelle Unterschiede bestehen insbesondere im erforderlichen Abstraktionsgrad sowie der Nähe zu motorischen Handlungsfolgen. Zudem scheinen die Areale SFG1 und 8m zwei unterschiedlichen funktionellen Netzwerken anzugehören.

Aus den funktionellen Erkenntnissen zu den Arealen SFG1 und 8m lassen sich Vermutungen zu Struktur-Funktions-Beziehungen ableiten: Möglicherweise korrelieren im PFC der Grad der Granularität und der Grad der funktionellen Abstraktion. Vielleicht korreliert die topografische Nähe zum limbischen System mit dem Grad der emotionalen

Verarbeitung oder die topografische Nähe zum supplementärmotorischen Kortex mit dem Grad des funktionellen Bezugs zur Handlungsvorbereitung und Motorik. Auf Grundlage der betrachteten funktionellen Studien ist keine dieser Vermutungen ausreichend belegt. Dies sollte in zukünftigen Forschungsprojekten untersucht werden und auch dann ist fraglich, inwiefern von strukturell-funktionellen Korrelationen auf Kausalzusammenhänge geschlossen werden kann.

Das Prinzip, dass eine funktionelle Spezialisierung mit einer entsprechenden strukturellen Differenzierung einhergeht, gilt für einzelne Zellen gleichermaßen wie für ganze Organe. Für Gehirnnareale stellte bereits Brodmann die These auf, dass zytoarchitektonische Unterschiede maßgeblich für unterschiedliche Funktionen sind (Brodmann, 1909). Vor dem Hintergrund dieser These erscheint eine strukturelle und funktionelle Spezialisierung der Areale SFG1 und 8m wahrscheinlich. Die zuvor als *GapMap Frontal 1.2* bezeichnete Hirnregion ist in sich heterogen. Sie lässt sich sowohl strukturell als auch funktionell unterteilen.

Zum jetzigen Zeitpunkt lässt sich nicht ausreichend erklären, wie molekulare Mechanismen und die Informationsverarbeitungen auf Zellebene zu komplexen kognitiven Funktionen führen. Es können Struktur-Funktions-Beziehungen hergestellt werden, die zu einem besseren Verständnis der Organisation des menschlichen Gehirns und seiner Funktionsweisen beitragen. Eine moderne Übersichtsarbeit zeigt, wie die weitere Untersuchung solcher Zusammenhänge erfolgen kann (Paquola et al., 2022): Hierbei würden dimensions- und modalitätenübergreifende Modelle eine große Rolle spielen und es sei zu erwarten, dass zytoarchitektonische Erkenntnisse die Analyse maßgeblich bereichern.

Die Arbeit mit dem hochaufgelösten, dreidimensionalen *BigBrain* (Amunts et al., 2013) und die Integration der Daten in den öffentlich zugänglichen *Julich-Brain Atlas* (Amunts et al., 2020) sind daher wichtige Schritte für ein besseres Verständnis strukturell-funktioneller Zusammenhänge.

4.4 Interindividuelle Variabilität

Die interindividuelle Variabilität wurde in Bezug auf verschiedene Dimensionen untersucht. Hierzu gehören die Zytoarchitektur der neuen Areale, ihre Volumina, der Bezug der Areale zu Nachbararealen und makroskopischen Landmarken sowie die Variabilität im Raum.

Zytoarchitektonische Variabilität

Die Diskriminanzanalyse diente der Untersuchung und Quantifizierung der zytoarchitektonischen Variabilität. Diese wurde für die Areale SFG1 und 8m erstmals untersucht. Sie ist anhand des kanonischen Varianz-Scores messbar und lässt sich im Streudiagramm mit den Daten von bereits kartierten Nachbarareale visualisieren und vergleichen.

Das Areal SFG1 ist zytoarchitektonisch variabler als das Areal 8m. Wenn man die funktionelle Bedeutung und die Granularität der Areale berücksichtigt, lässt sich hieraus die Vermutung ableiten, dass die interindividuelle Variabilität der Zellarchitektur mit dem Abstraktionsgrad der kognitiven Funktionen korreliert.

Für diese These spricht, dass Kreativität, die Verarbeitung von Emotionen und im weiteren Sinne die Persönlichkeit hoch individuell sind. Tatsächlich zeigen die Areale des Frontalpol (Bludau et al., 2014) eine noch größere zytoarchitektonische Variabilität und gleichzeitig eine noch stärker ausgeprägte Granularität als das Areal SFG1. Die zytoarchitektonische Variabilität der anterioren dorsolateralen PFC-Areale entspricht in etwa der des Areals SFG1 (Bruno et al., 2024). Zusammengenommen zeigt sich für die Areale des Frontalpol, des anterioren dIPFC und SFG1 eine größere Variabilität als für die Areale 8m, 8A-D (Hansel et al., 2022a, 2022b, 2022c, 2022d) und der supplementärmotorischen Rinde (Ruan et al., 2018).

Gegen die These spricht, dass die agranulären Areale preSMA und SMA (Ruan et al., 2018) funktionell einen besonders großen Bezug zur Motorik haben und dennoch eine größere Variabilität der Zytoarchitektur aufweisen als das Areal 8m. Das Zentroid des Areals 8m ist kleiner als das der Areale 8A-D (Hansel et al., 2022a, 2022b, 2022c, 2022d). Mögliche Gründe für eine größere oder kleinere zytoarchitektonische Variabilität können derzeit nicht abschließend beurteilt werden. Es gibt Hinweise darauf, dass granuläre Areale im PFC eine größere zytoarchitektonische Variabilität aufweisen. Es wäre interessant zu untersuchen, ob Areale primärer Sinnesmodalitäten oder die primärmotorische Rinde in verschiedenen Individuen zytoarchitektonisch ähnlicher sind als Areale des Assoziationskortex. Dies kann weiter untersucht werden, denn die zytoarchitektonischen Daten von SFG1 und 8m stehen nun für künftige Analysen mit beliebigen weiteren Arealen zur Verfügung.

Ein weiteres wichtiges Ergebnis der Diskriminanzanalyse ist die Bestätigung der beiden Hauptgruppen, welche in der Clusteranalyse bekannt geworden sind: Die Zentroide der granulären Areale überlagern sich und liegen abseits der Zentroide von agrulären und dysgranulären Arealen, welche untereinander große Überschneidungen aufweisen. Die granuläre Hauptgruppe, welche im Vergleich zur anderen Hauptgruppe bei der Clusteranalyse eine größere Heterogenität der einzelnen Areale zeigte, weist auch eine größere interindividuelle Variabilität der zugehörigen Areale auf. Dies belegt unter Berücksichtigung individueller Unterschiede die hohe Relevanz der Grenze zwischen den Arealen SFG1 und 8m sowie ihrer jeweiligen Zugehörigkeit zu einer der beiden zytoarchitektonischen Hauptgruppen, welche sich insbesondere durch den Grad der Granularität voneinander unterscheiden.

Das Zentroid des Areals SFG1 überschneidet sich zu großen Teilen mit dem Zentroid der anterioren dIPFC-Areale. Dies bestätigt die anhand der Clusteranalyse vorgenommene zytoarchitektonische Einordnung des Areals.

Die große zytoarchitektonische Ähnlichkeit von Areal 8m zu den Arealen 8A-D (Hansel et al., 2022a, 2022b, 2022c, 2022d) sowie zu den Arealen preSMA und SMA (Ruan et al., 2018) wird sowohl in der Clusteranalyse als auch in der Diskriminanzanalyse deutlich. Bei der Clusteranalyse zeigt das Areal 8m eine größere Ähnlichkeit zu den Arealen preSMA und SMA als zu den Arealen des posterioren dIPFC. In der Diskriminanzanalyse fällt hingegen auf, dass die Ellipse des Areals 8m fast vollständig innerhalb der größeren Ellipse der Areale 8A-D liegt, während die Ellipse von preSMA und SMA nur einen geringeren Anteil der Datenpunkte von 8m abdeckt. Die Areale 8A-D weisen eine größere zytoarchitektonische Variabilität auf als die supplementärmotorischen Areale. Unter Berücksichtigung individueller Unterschiede bettet sich 8m gut in den Datensatz der Areale 8A-D ein. Ein Vergleich der Durchschnittswerte ergibt jedoch eine etwas größere Ähnlichkeit zu den Arealen der supplementärmotorischen Rinde.

Die neuen Erkenntnisse zur zytoarchitektonischen Variabilität können nicht mit vorhandener Literatur zum dmPFC verglichen werden, weil diese Auswertungen erstmals für die Areale SFG1 und 8m gemacht wurden. Lediglich bestehen Hinweise auf individuelle Unterschiede wie beispielsweise innerhalb des Areals 9 (Rajkowska & Goldman-Rakic, 1995b). Mit der Diskriminanzanalyse wurde Evidenz für das Ausmaß zytoarchitektonischer Unterschiede in individuellen Gehirnen geliefert. Dies bedeutet einen großen Fortschritt im Vergleich zu früheren Arbeiten. Die Stichprobengröße von zehn Gehirnen resultiert aus dem hohen Arbeitsaufwand des Kartierens und kann als Limitation der Analysen angesehen werden.

Variabilität der Arealvolumina

In früheren Arbeiten wurde beschrieben, dass einige Areale je nach Hemisphäre und Geschlecht unterschiedlich groß sind und dies die Aussagekraft von Größenangaben limitieren kann (Betz, 1874; von Economo & Koskinas, 1925). Anstatt mögliche Unterschiede als Limitation zu akzeptieren, wurden diese für die beiden neuen Areale gezielt untersucht. Die Areale SFG1 und 8m haben in allen 20 Hemisphären unterschiedliche Volumina. Dies wurde individuell unter Berücksichtigung des präparatspezifischen Schrumpfungsfaktors berechnet und statistisch ausgewertet. Da auch die Gesamthirnvolumina unterschiedlich sind, wurden die relativen schrumpfungskorrigierten Volumina den Berechnungen und statistischen Auswertungen zugrunde gelegt.

Das Areal SFG1 weist eine größere zytoarchitektonische Variabilität und gleichzeitig ein geringeres mittleres Volumen auf als das Areal 8m. Im Rahmen der Volumenanalyse wurden für beide Areale keine signifikanten Seiten- oder Geschlechterunterschiede nachgewiesen. Da die Volumina der Areale SFG1 und 8m erstmals berechnet und statistisch analysiert wurden, existieren zu diesen Arealen keine Daten aus der Literatur zum Vergleich. Einige Autoren haben die topografische Ausdehnung von Arealen auf der medialen Oberfläche des SFG beschrieben (Petrides & Pandya, 2004; von Economo & Koskinas, 1925). Dennoch ist ein Vergleich mit diesen Größenangaben nicht vielversprechend, da die Außengrenzen unterschiedlich definiert worden sind und beispielsweise keine Grenze im Bereich der Mantelkante beschrieben wurde. Zudem scheint in diesen Arbeiten keine Schrumpfung berücksichtigt worden zu sein.

In einigen neueren Arbeiten wurden die Volumina von präfrontalen und supplementärmotorischen Arealen auf Seiten- und Geschlechterunterschiede untersucht. Es wurden keine signifikanten Unterschiede beschrieben für mesial liegende Areale, die rostral und kaudal an SFG1 und 8m angrenzen. Hierzu zählen die Areale des Frontalpols (Bludau et al., 2014) und der supplementärmotorischen Rinde (Ruan et al., 2018). Im Bereich des anterioren dIPFC wurden teilweise signifikante Unterschiede beobachtet (Bruno et al., 2022), jedoch nicht für Areale des anterioren (Bruno et al., 2024) oder posterioren (Hansel et al., 2022a) dIPFC auf dem *Gyrus frontalis superior* und damit in direkter Nachbarschaft zu den Arealen SFG1 und 8m. Vor dem Hintergrund dieser Ergebnisse waren geschlechter- oder seitendifferente Volumina der Areale SFG1 und 8m eher nicht zu erwarten.

Das Ergebnis, dass die Volumina der beiden neuen Areale keine signifikanten Geschlechterunterschiede aufweisen, kann Folgendes bedeuten: Wahrscheinlich hatte eine stärkere oder geringere Ausprägung der Areale für kein Geschlecht einen evolutionären Vorteil. Unter der Annahme, dass zytoarchitektonische Areale für

spezifische Aufgaben zuständig sind, könnte es bedeuten, dass die Funktionen der Areale SFG1 und 8m bei Männern und Frauen gleichermaßen ausgeprägt sind. Da Frauen ein geringeres Gesamtvolumen des Kortex und dafür einen im Durchschnitt höheren Gyrfizierungsindex aufweisen (Zilles & Palomero-Gallagher, 2015), wurde das relative Arealvolumen den Berechnungen zugrunde gelegt.

Aufgrund der geringen und nicht-signifikanten Seitenunterschiede ist nicht von einer Hemisphärendominanz auszugehen, wie sie beispielsweise bei Sprachleistungen (Amunts et al., 1999) oder der Händigkeit bekannt ist. Unklar bleibt jedoch, ob die Funktionen der Areale SFG1 und 8m seitengleich vertreten sind und wie stark bzw. in welcher Form Informationen aus dem jeweiligen Areal zwischen den Hemisphären ausgetauscht werden. Wie intensiv die Areale interhemisphärisch vernetzt sind, kann koordinatenbasiert im Rahmen von zukünftigen Konnektivitätsstudien untersucht werden. Anhand der präzisen Karten im stereotaktischen Raum können weitere funktionelle Auswertungen vorgenommen werden, um beispielsweise die funktionelle Bedeutung eines Areals in der rechten versus linken Hemisphäre zu vergleichen.

Variabilität in Bezug auf makroanatomische Landmarken

Nicht nur das Volumen der Areale SFG1 und 8m, sondern auch ihre genaue Lage und Beziehung zu makroskopischen Landmarken variieren zwischen den Gehirnen. Die Untersuchung aller zwanzig Hemisphären zeigt, dass beide Areale überwiegend ortsständig auf dem *Gyrus frontalis medialis* liegen, sich ihre Ausdehnung jedoch individuell unterscheidet – in rostraler, kaudaler, dorsolateraler und ventraler Richtung. Die Mantelkante scheint eine wichtige makroskopische Landmarke darzustellen: Sie wird von den medialen Arealen SFG1 und 8m sowie ihren dorsolateralen Nachbararealen nur geringfügig überschritten. Ein dorsolaterales Überschreiten der beiden Areale SFG1 und 8m kommt vor, bleibt jedoch eher die Ausnahme. Auch der *Sulcus paracinguli* stellt eine auffällige Landmarke dar, da die ventralen Arealgrenzen häufig in seiner Tiefe verlaufen.

Insgesamt zeigt sich jedoch: Nicht nur die Lage der Areale, sondern auch die makroskopischen Landmarken selbst unterliegen individuellen Unterschieden hinsichtlich ihrer Form, Ausprägung und Lokalisation. Eine konsistente topografische Zuordnung der beiden zytoarchitektonischen Areale zu makroanatomischen Landmarken ließ sich – abgesehen vom medialen SFG als grober Rahmen – nicht identifizieren. Auch die Grenze zwischen SFG1 und 8m konnte keiner makroskopischen Landmarke eindeutig zugeordnet werden.

Einige Arbeiten verfolgen den Ansatz, dass die kleinen und sehr variablen tertiären Sulci als Landmarken für kortikale Funktionen dienen könnten. Hierzu wurden im Bereich des

lateralen PFC umfassende Analysen durchgeführt (Miller, D'Esposito, et al., 2021; Miller, Voorhies, et al., 2021). Auch die mediale Oberfläche des SFG weist kleinere, variable Sulci auf. Diese verlaufen regelmäßig innerhalb der neuen Areale und überschreiten teils auch deren gemeinsame Grenze. In der Literatur wurden sie zwar erwähnt oder abgebildet, jedoch nicht systematisch benannt (Ono et al., 1990; Zilles & Palomero-Gallagher, 2015). Am ehesten handelt es sich um variable Seitenäste des *Sulcus paracinguli*, welche in Richtung Mantelkante ziehen (Ono et al., 1990; Ten Donkelaar et al., 2018).

Die Bestimmung der Arealgrenzen in dieser Arbeit basierte auf abrupten zytoarchitektonischen Veränderungen im Kortex. Die resultierenden Arealrekonstruktionen und Wahrscheinlichkeitskarten zeigen eine sulcusüberschreitende Topografie sowie eine ausgeprägte interindividuelle Variabilität im stereotaktischen Raum. Dies belegt, dass makroanatomische Strukturen im Bereich des dmPFC eher nicht zur Vorhersage zytoarchitektonischer Grenzen geeignet sind.

Diese Einschätzung wird durch aktuelle Studien gestützt, wie beispielsweise zu Arealen im anterioren dlPFC (Bruno et al., 2024) oder in der supplementärmotorischen Rinde (Ruan et al., 2018), die ebenfalls eine eher geringe Übereinstimmung von makroskopischer Morphologie und mikrostruktureller Organisation beschreiben.

Parallel dazu finden sich in der älteren Literatur bereits Hinweise auf diese Diskrepanz: Schon Brodmann formulierte, dass makroanatomische Landmarken, wie der cinguläre Sulcus, keine verlässliche Abgrenzung zytoarchitektonischer Areale ermöglichen (Brodmann, 1909). Von Economo und Koskinas beschreiben, dass die Grenzen der frontalen Areale oft quer zu den Gyri und überwiegend unabhängig von Sulci verlaufen (von Economo & Koskinas, 1925). Sie verweisen dabei auch auf Betz, der bereits postulierte, dass die kortikale Gliederung nicht wie zuvor auf Basis makroskopischer Landmarken, sondern nur anhand des histologischen Rindenaufbaus sinnvoll zu bestimmen sei (Betz, 1874). Weitere Autoren geben an, dass Sulci nur in wenigen Fällen mit Arealgrenzen übereinstimmen und daher nicht als allgemeingültige Orientierungspunkte für die Mikrostruktur des Kortex geeignet sind (Zilles et al., 1997).

Tatsächlich gibt es einzelne Ausnahmen, in denen zytoarchitektonische Areale der Großhirnrinde stark mit makroskopischen Landmarken assoziiert sind. Hierzu zählen beispielsweise die primäre Sehrinde in unmittelbarer Nähe zum *Sulcus calcarinus*, die primär motorische Rinde auf dem *Gyrus praecentralis* und die primär sensorische Rinde auf dem *Gyrus postcentralis*. Diese Beispiele zeigen, dass makroanatomische Landmarken vor allem in primären kortikalen Regionen eine stärkere funktionelle und strukturelle Relevanz besitzen. Im Assoziationskortex hingegen – wie im medialen PFC – trifft dies in der Regel nicht zu.

Variabilität in Bezug auf Nachbarschaftsverhältnisse

Da die Lage von Arealen, makroskopischen Landmarken und zytoarchitektonischen Grenzen individuellen Unterschieden unterliegt, ist auch der Bezug zu Nachbararealen in den einzelnen Gehirnen nicht identisch.

In den zehn Gehirnen bestehen für das Areal SFG1 signifikante Grenzen zu den Arealen SFG2 (Bruno et al., 2024), Fp2 (Bludau et al., 2014), p32 (Palomero-Gallagher et al., 2019) und 8m. Das Areal 8m hat in allen zehn Gehirnen statistisch signifikante Grenzen zu den Arealen 8d1 (Hansel et al., 2022a), preSMA (Ruan et al., 2018), SFG1 und Areal 32', welches Teil der *Frontal-to-occipital GapMap* im *Julich-Brain Atlas*, Version 3.1 (Amunts et al., 2023; Amunts et al., 2020) ist. Je nach Ausdehnung der Areale SFG1 und 8m wurden gelegentlich Grenzen zu weiteren Arealen der prämotorischen, cingulären oder frontopolaren Rinde gefunden. Den statistischen Anforderungen an eine signifikante Arealgrenze wurden jedoch nur die Grenzen zu den dargestellten Nachbararealen gerecht.

Da in verschiedenen Arbeiten mit leicht voneinander abweichenden Stichproben gearbeitet wurde (insgesamt stehen 23 *post-mortem* Gehirne digital zur Verfügung), existierten mitunter keine Einzeichnungen für die Nachbarareale. Mit den angegebenen Quellen konnten die Nachbarareale anhand der zytoarchitektonischen Profile und Kriterien jedoch zuverlässig erkannt werden. Ergebnisse wie diese fördern das Verständnis für die mikro- und makroanatomische Organisation des menschlichen Gehirns und werden hiermit für die Areale SFG1 und 8m erstmals veröffentlicht. Ob sich die Nachbarschaftsverhältnisse im Standardreferenzraum unter Berücksichtigung der Wahrscheinlichkeiten für umliegende Areale bestätigen, welche teilweise in anderen zehn Gehirnen kartiert wurden, ist mit der nächsten Version des *Julich-Brain Atlas* (Amunts et al., 2020) abzuwarten.

Variabilität der Areale im stereotaktischen Raum

Jedes Gehirn ist anders. Daher wurden die Daten der Einzelgehirne auf Standard-Referenzräume normalisiert. Wahrscheinlichkeitskarten (*pmaps*) berücksichtigen individuelle Unterschiede im stereotaktischen Raum und zeigen häufige und seltene Lagevarianten. Für die individuell kartierten Areale SFG1 und 8m existieren nun erstmals dreidimensionale probabilistische Karten und stereotaktische Schwerpunktkoordinaten. Die Schwerpunktkoordinaten benennen die Position mit der höchsten Wahrscheinlichkeit für das jeweilige Areal und eignen sich als Grundlage für weitere Untersuchungen wie multimodale Meta-Analysen. Unter Berücksichtigung individueller Unterschiede zeigte sich klar, dass das Areal SFG1 rostral von 8m liegt. Die jeweiligen Koordinaten unterscheiden sich in der linken und rechten Hemisphäre nur geringfügig (Koordinaten y und z). Dies spricht gemeinsam mit den Ergebnissen der Volumenanalyse für eine gewisse Seitensymmetrie im Bereich des dmPFC.

Die *pmaps* können in verschiedenen Standard-Referenzräumen angezeigt werden. Alle vier *pmaps* zeigen eine ausgeprägte interindividuelle Variabilität im stereotaktischen Raum. Diese ist für die verschiedenen Areale nicht gleich. Sie lässt sich quantifizieren, indem das Verhältnis aus Bereichen mit hoher Wahrscheinlichkeit und der Gesamtfläche der *pmap* ermittelt wird. Für das Areal SFG1 zeigte sich rechts eine stärker ausgeprägte Variabilität als links und für das Areal 8m links eine stärkere als rechts. Dies unterstreicht, dass stets mehrere Gehirne kartiert werden müssen, um verlässliche Aussagen treffen zu können. Zudem kann im Rahmen weiterer Untersuchungen die Variabilität anderer Areale im stereotaktischen Raum mit der von SFG1 und 8m verglichen werden. Möglicherweise können zukünftig Faktoren identifiziert werden, die mit einer größeren oder kleineren Variabilität einhergehen.

Für die gemeinsame Darstellung mehrerer Areale wurde eine maximale Wahrscheinlichkeitskarte (MPM) berechnet, die an jeder kortikalen Position das Areal der höchsten Wahrscheinlichkeit darstellt. Hier zeigen SFG1 und 8m eine weitestgehend seitensymmetrische Ausdehnung auf dem *Gyrus frontalis medialis* ohne unerwartete Ausläufer oder Einschlüsse anderer Areale. Dem stereotaktisch eindeutig definierten Gebiet der MPM einzelner Areale können multimodale Informationen zugeordnet werden. Der öffentliche Zugang zu den dreidimensionalen Karten bietet Potential für weitere Analysen und Forschungsprojekte mit den Arealen SFG1 und 8m.

Individuelle, hochauflösende 3D-Rekonstruktion

Die probabilistischen Karten bilden die Arealtopografie von zehn Individuen ab und sind für diese repräsentativ. Sie zeigen im Wesentlichen makroanatomische Eigenschaften der Areale SFG1 und 8m. Besonders hervorzuheben sind daher die hochauflösenden 3D-Rekonstruktionen im individuellen *BigBrain* (Amunts et al., 2013). Diese ermöglichen ein dreidimensionales Verständnis für die mikro- und makroanatomischen Verhältnisse der beiden neuen Areale.

Die Lage der Areale kann an jeder Position nicht nur auf den ursprünglich kartierten Koronarschnitten, sondern auch auf virtuell rekonstruierten Horizontal- und Sagittalschnitten in 20 µm Auflösung eingesehen werden. Gleichzeitig können die Areale in ihrem räumlichen Kontext detailliert untersucht werden, da ihre Oberfläche dreidimensional berechnet wurde (Schiffer et al., 2021). So konnte ein besseres Verständnis von den Arealen SFG1 und 8m sowie ihren jeweiligen Arealgrenzen erreicht werden: Schon während des Kartierens konnte die exakte Position im Gehirn besser dreidimensional nachvollzogen werden aufgrund der interaktiven, dreidimensionalen Ansicht des *BigBrains* und der ergänzenden Berücksichtigung anderer Schnittebenen. Auf der anderen Seite ergänzen die neuen Rekonstruktionen auch den *BigBrain*-Datensatz. Dies ist ein wichtiger Schritt für die weitere Erforschung des menschlichen Gehirns. Das *BigBrain* könnte schon bald vollständig und lückenlos kartiert sein und somit weitere wertvolle Einblicke in die dreidimensionale mikro- und makroanatomische Organisation des Gehirns geben.

Verknüpfung mit Informationen unterschiedlicher Modalitäten und ein Wissenstransfer zwischen dem *BigBrain* und anderen Standard-Referenzräumen sind möglich (Paquola et al., 2021; Xiao et al., 2019). Schon jetzt eröffnen die vielfältigen Anwendungen und Analyse-Werkzeuge viele neue Möglichkeiten für die Erforschung der beiden Areale SFG1 und 8m sowie den Vergleich mit anderen Arealen, die bereits als hochauflösende Rekonstruktionen in den *BigBrain*-Datensatz integriert worden sind. Beispielsweise können KI-basiert die einzelnen Laminae im gesamten Kortex erkannt und zugeordnet werden (Wagstyl et al., 2020; Wagstyl et al., 2018). Es ist zu erwarten, dass weitere KI-basierte Anwendungen für derzeit ungeahnte, neue Datenanalysen und Auswertungen entstehen. Die integrierten Areale SFG1 und 8m können dann mit diesen zukünftigen Werkzeugen weiter untersucht werden.

4.5 Vergleich mit früheren Karten der Region

Da die Funktionen und die Zytoarchitektur des menschlichen Gehirns schon früh Gegenstand der Forschung waren, bietet die Literatur viele Arbeiten, welche die Region des *Gyrus frontalis medialis* behandeln. Zwar sind softwarebasiertes Arbeiten, statistische Auswertungen großer Datenmengen und die Quantifizierung individueller Unterschiede erst mit technischen Fortschritten möglich geworden. Dennoch können Ähnlichkeiten und Unterschiede der verschiedenen Parzellierungen diskutiert und Plausibilitäten gefunden werden. Von evolutionär bedingten Unterschieden des Gehirns ist in dieser vergleichsweise kurzen Zeitspanne schließlich nicht auszugehen.

Topografie

Nach der auf Läsionsstudien basierenden funktionellen Parzellierung von Kleist wurden dem medialen Anteil von Feld 8, welcher topografisch etwa dem Areal 8m entsprechen sollte, ausschließlich „Fallreaktionen“ zugeordnet (Kleist, 1934). Wahrscheinlich ist hiermit das Verhindern eines Sturzes durch eine adaptierte motorische Reaktion gemeint. Heute weiß man, dass die Haltemotorik über die Vestibulariskerne, das Kleinhirn und den primärmotorischen Kortex verschaltet ist. Einen Sturz abzufangen, geschieht überwiegend reflektorisch. Die Existenz komplexer polysynaptischer Reflexe (wie der ipsilaterale Beuge- und kontralaterale Streckreflex) spricht gegen eine Involvement des Assoziationskortex und somit auch des Areals 8m, welches für vielfältige integrative Hirnfunktionen zuständig ist. Möglicherweise lagen dieser Zuordnung anhand von Symptomen nach Kopfschussverletzungen weitaus größere Läsionen als isolierte Schäden des nachgewiesenermaßen recht kleinen Areals 8m zugrunde. Im ungefähren Bereich des Areals SFG1 wurde der psychomotorische Antrieb verortet (Kleist, 1934), was in etwa dem Funktionsspektrum aus Motivation und Aufmerksamkeit entspricht. Dennoch können kriegsbedingte Kopfverletzungen und damit einhergehende psychische Traumata sicherlich in geringer Abhängigkeit von der konkreten Lokalisation der Hirnverletzung zu einer Antriebsminderung führen.

Ein Vergleich der topografischen Verhältnisse mit früheren zytoarchitektonischen Karten ergibt, dass auch andere Hirnforscher auf dem medialen SFG zwischen den Regionen des Frontalpols und dem agranulären Kortex zwei Areale anhand ihrer zytoarchitektonischen Charakteristika unterschieden haben. Brodmann definierte hier BA9 und kaudal anschließend BA8 (Brodmann, 1909), was im Rahmen von Sarkisovs Revision bestätigt wurde (Sarkisov et al., 1955). Petrides hat diese Nomenklatur beibehalten und beschrieb die Area 9 sowie kaudal daran angrenzend die Area 8B (Petrides & Pandya, 2004). Die Autoren von Economo und Koskinas beschrieben ihr

Areal FD als Korrelat zu BA9 und FC als Korrelat zu BA8 (von Economo & Koskinas, 1925).

Die Ergebnisse dieser Studie stehen grundsätzlich in Einklang mit den genannten Quellen, da exakt eine Binnengrenze innerhalb der *GapMap Frontal 1.2* (Amunts et al., 2023) nachgewiesen wurde. Diese scharfe Grenze wurde aufgrund abrupter Änderungen des laminären Musters in allen zehn Gehirnen detektiert. Somit wurde ein Übergangsareal zwischen den Arealen SFG1 und 8m, so wie es Rajkowska und Goldman-Rakic zwischen der medialen 9 und 8 definiert haben (Rajkowska & Goldman-Rakic, 1995b), im Rahmen dieser Studie nicht beobachtet. Auch sprechen die Daten gegen graduelle zytoarchitektonische Veränderungen (Bailey & von Bonin, 1951).

Ein Ausbreiten der 9 bis tief in den cingulären Sulcus wurde bereits in einer früheren Quelle beschrieben (Rajkowska & Goldman-Rakic, 1995b). Viele der früheren Karten zeigen ebenfalls eine klare Grenze innerhalb des cingulären und paracingulären Sulcus (Brodmann, 1909; Sarkissov et al., 1955; von Economo & Koskinas, 1925).

Ein großer Unterschied besteht darin, dass keine der aufgeführten Quellen eine Grenze im Bereich der Mantelkante beschreibt. Beispielsweise wurde das Areal FD zwar als ein sehr großes und in sich heterogenes Areal mit mehreren Subtypen beschrieben, doch auf der medialen Oberfläche des SFG wurde genau wie auf seiner lateralen Oberfläche die Grundformation des Areals FD und somit keine unterschiedliche Differenzierung dokumentiert. Ähnliches gilt für das mantelkantenüberschreitende Areal FC (von Economo & Koskinas, 1925). Das Areal 8 wurde in den Arbeiten von Petrides zwar in eine 8A und 8B unterteilt, ihre Grenze liegt jedoch im Bereich des *Sulcus frontalis superior*, sodass 8B sowohl medial als auch lateral zu liegen kommt (Petrides & Pandya, 2004). Diese Diskrepanz lässt sich unter detaillierter Betrachtung der zytoarchitektonischen Kriterien auf eine hohe Bewertung der Granularität in früheren Arbeiten zurückführen.

Grundsätzlich ist ein rein topografischer Vergleich der neuen Areale mit den historischen Karten nicht ausreichend, um in der Literatur beschriebene Korrelate zu den neuen Arealen zu finden. Die Limitationen historischer Karten führen zu Kompatibilitätsproblemen untereinander und mit den Ergebnissen dieser Studie. Hierfür sollen drei Gründe genannt und anhand von Beispielen ausgeführt werden.

Erstens gibt es mitunter große individuelle Unterschiede in Bezug auf makroskopische Landmarken und zytoarchitektonische Grenzen (Zilles & Amunts, 2013; Zilles & Palomero-Gallagher, 2015). Auf die variable Anzahl, Größe und Konfigurationen von Gyri und Sulci führte schon Rajkowska et al. Abweichungen der Arealtopografie in den verschiedenen historischen Atlanten zurück (Rajkowska & Goldman-Rakic, 1995b). Die historischen Karten basieren auf der Untersuchung unterschiedlicher Gehirne, die

zwangsläufig eine individuelle Anatomie aufwiesen. Dem Atlas von Brodmann liegt beispielsweise nur ein menschliches Gehirn zugrunde (Brodmann, 1909). Selbst wenn Präparate mehrerer Individuen untersucht worden sind, führten verallgemeinernde Aussagen über die Areale zur Vernachlässigung der interindividuellen Variabilität (Rajkowska & Goldman-Rakic, 1995b; Sarkissov et al., 1955; von Economo & Koskinas, 1925). Die topografische Variabilität des Areals 9 wurde zwar bemerkt, jedoch nicht quantifiziert (Rajkowska & Goldman-Rakic, 1995b).

Zweitens sind die historischen Arbeiten oft nicht reproduzierbar, weil die damals untersuchten Präparate nicht mehr vorliegen und die unterschiedlichen Fixations- und FärbeprozEDUREN teilweise nicht beschrieben worden sind. Im Hinblick auf Fortschritte in der histologischen Aufbereitung und Technik (Amunts & Zilles, 2015) ist es plausibel, dass die damaligen Untersuchungsmethoden und technischen Ressourcen uneinheitlich waren und nicht den heutigen entsprechen. Zudem begründet sich die geringe Reproduzierbarkeit darin, dass Parzellierungen auf Basis einer rein visuellen Inspektion maßgeblich vom Erfahrungsschatz und den individuellen Einschätzungen der inzwischen verstorbenen Untersucher abhängen. Selbst unter Berücksichtigung messbarer Kriterien wie der Dicke einzelner Laminae oder der Zellgröße wurde formuliert, dass die Definition von Arealgrenzen stets einer gewissen Willkür des Untersuchers unterliegt (von Economo & Koskinas, 1925).

Drittens handelt es sich bei den meisten historischen Karten um händisch gezeichnete Parzellierungen der von außen sichtbaren Hirnoberfläche (Brodmann, 1909; Campbell, 1905; von Economo & Koskinas, 1925). Hierbei ist die Arealtopografie in der Tiefe der Sulci nicht zu erkennen, obwohl diese einem großen Anteil des Isokortex entsprechen und insbesondere der PFC einen hohen Gyrfizierungsindex aufweist (Zilles et al., 1988). Die Diskrepanz zwischen früheren, zweidimensionalen Karten und den in Wahrheit dreidimensionalen Arealen führt zu Kompatibilitätsproblemen. Beispielsweise müsste sich eine Zuordnung der Areale 8m und SFG1 zu der Oberflächeneinzeichnung von Campbell auf ungenaue Erwägungen nach Augenmaß stützen (Campbell, 1905). Diese Limitation nannten auch die Autoren von Economo und Koskinas, als sie ihr Areal FC zum Teil der *Area paecentralis intermedia* und zum Teil der granulären Formation des Stirnhirns nach Campbell zuordneten (von Economo & Koskinas, 1925). Andere Autoren haben die Problematik der zweidimensionalen Oberflächendarstellungen erkannt und Einzeichnungen auf einzelnen Hirnschnitten vorgenommen und publiziert (Rajkowska & Goldman-Rakic, 1995b). Dennoch handelt es sich bei diesen Darstellungen um die Anatomie individueller Gehirne, die nicht repräsentativ für andere Gehirne sind. An dieser Stelle lässt sich erneut ein Bezug zur ersten Limitation herstellen. Es fehlen für eine valide Überprüfung der jeweiligen Topografie Angaben von stereotaktischen

Koordinaten im standardisierten Raum, auf den sich die dreidimensionale Anatomie aller Gehirne normalisieren lässt.

Die Limitationen historischer Karten haben das Studiendesign dieser Arbeit maßgeblich beeinflusst. Zum einen wurden die Areale in zehn Gehirnen kartiert, um individuelle Unterschiede explizit zu untersuchen und in den Ergebnissen darzustellen. Zweitens sind die Arbeiten aufgrund genauer Beschreibungen der histologischen Aufbereitung und softwarebasierten Analyse reproduzierbar und die archivierten Dauerpräparate sowie das digitalisierte und öffentlich verfügbare *BigBrain* liegen weiterhin vor. Zur dritten Limitation historischer Arbeiten ist zu betonen, dass die neuen Karten dreidimensional im stereotaktischen Raum angegeben werden und die Kartierung auf einer beobachterunabhängigen, statistischen Auswertung zytoarchitektonischer Unterschiede beruht. Die sehr detaillierte Darstellung der Areale innerhalb eines individuellen Gehirns ergänzt die repräsentativen und dafür im Vergleich weniger genauen Wahrscheinlichkeitskarten, sodass zu den beiden neuen Arealen Aussagen über grundlegende Prinzipien sowie konkrete Details möglich sind. Auch ist im Vergleich zu den Limitationen historischer Atlanten zu erwähnen, dass die öffentlich zugänglichen, virtuellen Rekonstruktionen im *BigBrain* maßgeblich zur Reproduzierbarkeit dieser Studie beitragen: Die Zytoarchitektur kann an jeder kortikalen Position innerhalb und außerhalb der Areale SFG1 und 8m jederzeit neu untersucht werden. Der digitale Zugang über *EBRAINS* und *Siibra* (Dickscheid et al., 2025) (<https://www.ebrains.eu/tools/siibra-python>) ermöglicht im Gegensatz zu den historischen, analogen Zeichnungen ein translationales und interaktives Arbeiten.

Zytoarchitektur

Die Zytoarchitektur der beiden neuen Areale wurde durch die Berechnung von GLI-Profilen quantifiziert. Dies ermöglichte statistische Aussagen zur Unterschiedlichkeit im Vergleich zu anderen Arealen und Individuen. Aus den GLI-Profilen wurden zudem zytoarchitektonische Charakteristika der Areale SFG1 und 8m abgeleitet, welche Vergleiche zu den subjektiven Beschreibungen der Zytoarchitektur in früheren Arbeiten zulassen. Möglicherweise lassen sich auf diese Weise Gemeinsamkeiten und damit frühe Hinweise auf die beiden neuen Areale finden. Leider wurden nur in wenigen Arbeiten die detaillierten zytoarchitektonischen Charakteristika, anhand derer jene Parzellierungen getroffen wurden, benannt.

Brodmann beschrieb, dass die von ihm zur frontalen Hauptregion zusammengefassten Brodmann-Areale 8, 9, 10, 11, 44, 45, 46 und 47 zueinander ähnlich sind und sich insbesondere durch die Existenz der Lamina IV von den agranulären Brodmann-Arealen 4 und 6 unterscheiden (Brodmann, 1909). Auch die kürzlich definierten Areale SFG1,

8m, Fp2 (Bludau et al., 2014), SFG2 (Bruno et al., 2024) und 8d1 (Hansel et al., 2022a) weisen stets eine Lamina IV auf. Dies trifft nicht für das kaudal an 8m angrenzende Areal preSMA zu, welches dem BA6 zuzuordnen ist und somit auch nicht Brodmanns frontaler Hauptgruppe angehört (Ruan et al., 2018). Auch die Autoren von Economo und Koskinas erwähnten die Lamina IV rostral des von ihnen beschriebenen Areals FB (von Economo & Koskinas, 1925).

Frühe Hinweise auf das Areal SFG1

In topografischer Korrelation mit dem Areal SFG1 definierte Brodmann das BA9, welches aufgrund seiner Granularität als *Area frontalis granularis* bezeichnet wurde (Brodmann, 1909). Andere Autoren kritisierten an Brodmanns Ausführungen, dass das Areal BA9 im menschlichen Gehirn nicht konkret beschrieben wurde. Immerhin für das Affengehirn habe Brodmann eine Unterteilung der Lamina V beschrieben, die sich mit ihren Untersuchungen des menschlichen Gehirns deckt (von Economo & Koskinas, 1925). Auch das neue Areal SFG1 zeigt eine deutliche Lamina IV und eine Unterteilung der Lamina V. Viele weitere Kriterien ihres Areals FD passen zu den in dieser Studie definierten Charakteristika von SFG1: Hierzu gehört eine deutliche horizontale Streifung, welche sich schon bei geringer Vergrößerung erkennen lässt. Es besteht ein hoher Kontrast zwischen den Laminar II und III sowie eine Unterteilbarkeit der Lamina III anhand der zunehmenden Größe und Packungsdichte der Pyramidenzellen von außen nach innen. Zudem wurden für das Areal FD eine deutliche innere Körnerschicht, recht große Pyramidenzellen in der Lamina Va und eine scharfe Rindenmarkgrenze beschrieben - genau wie für das neue Areal SFG1. Der einzige Unterschied in den zytoarchitektonischen Kriterien besteht darin, dass die Lamina VI des Areals FD in eine dichte VIa und eine lockere VIb unterteilt wurde (von Economo & Koskinas, 1925), was für das Areal SFG1 nicht beobachtet wurde.

Petrides und Pandya beschrieben für das Areal 9 eine dichte Lamina II, was auf das Areal SFG1 ebenfalls zutrifft. Die äußeren Anteile der Lamina III wurden in Areal 9 als „relativ dicht“ beschrieben und die inneren als „etwas lockerer“, jedoch mit großen Pyramidenzellen in der Tiefe der Schicht III (Petrides & Pandya, 2004). In dieser Quelle wurde demnach auch eine Untergliederung der Lamina III vorgenommen, allerdings aufgrund eines gegensätzlichen Gradienten der Zelldichtevertellung im Vergleich zum Areal SFG1. Aus der Beschreibung ergibt sich nicht, worauf sich die Angabe „relativ“ bezieht. Das GLI-Profil von SFG1 zeigt hiervon abweichend eine zunehmende Zelldichte innerhalb der Lamina III von außen nach innen. Große Pyramidenzellen in der Tiefe der Lamina III liegen passend zu der Beschreibung des Areals 9 auch in SFG1 vor.

Im Vergleich zum lateral liegenden Areal 46 wurde für das Areal 9 eine schlechtere Differenzierung der Lamina IV angegeben.

Die Autoren Rajkowska und Goldman-Rakic beschrieben in Zusammenhang mit dem Areal 9 eine inhomogene Verteilung und Größe der Pyramidenzellen in den Schichten III und V (Rajkowska & Goldman-Rakic, 1995b). Passend zum GLI-Profil des Areals SFG1 wurden große Pyramidenzellen in den Laminae IIIc und V beschrieben. Das laterale Areal 46 weise eine schärfere horizontale Abgrenzbarkeit der einzelnen Schichten auf als Areal 9 und die Lam. IV sei in Areal 46 deutlicher ausgeprägt. Das Areal SFG1 zeigt eine gut ausgeprägte Lamina IV. Die neuen Daten schließen es keineswegs aus, dass andere Areale eine noch deutlichere Lamina IV und horizontale Streifung aufweisen.

Zusammenfassend zeigen sich große Ähnlichkeiten der zytoarchitektonischen Kriterien von Areal SFG1 zu historischen, zytoarchitektonischen Beschreibungen topografisch korrelierender Areale. Diese sind die medialen Bereiche von BA9 (Brodmann, 1909), FD (von Economo & Koskinas, 1925) und 9 (Petrides & Pandya, 2004; Rajkowska & Goldman-Rakic, 1995b; Sarkissov et al., 1955). Die rostrale Grenze von SFG1 zum Areal Fp2 entspricht am ehesten den Grenzen zwischen FD und FE (von Economo & Koskinas, 1925), BA9 und BA10 (Brodmann, 1909), 9 und 10 (Rajkowska & Goldman-Rakic, 1995b) sowie 9 und Fp2 (Bludau et al., 2014). Die Arbeiten von Campbell zeigen an dieser Stelle hingegen keine Grenze (Campbell, 1905).

Frühe Hinweise auf das Areal 8m

Kaudal angrenzend an BA9 lokalisierte Brodmann das BA8, welches aufgrund zytoarchitektonischer Kriterien den Namen *Area frontalis intermedia* erhielt (Brodmann, 1909). An diese Nomenklatur schlossen sich die Autoren von Economo und Koskinas an, indem sie ihr Areal FC ebenfalls als *Area frontalis intermedia* bezeichneten und es sowohl topografisch als auch zytoarchitektonisch als Übergangsformation zwischen dem granulären und dem agranulären Kortex deklarierten (von Economo & Koskinas, 1925). Eine Mittelstellung des dysgranulären Areals 8m zwischen ganulären und agranulären Arealen erscheint stimmig, jedoch zeigte die Clusteranalyse eine besonders große Ähnlichkeit zum Areal preSMA trotz Unterschieden in der Granularität. Die damalige Gruppierung zu Regionen ähnlicher Zytoarchitektur weicht von den quantifizierten Ergebnissen der Clusteranalyse ab.

Die folgenden zytoarchitektonischen Kriterien treffen sowohl für 8m als auch für die sog. Mittelformation FC zu (von Economo & Koskinas, 1925). Im Gegensatz zum rostral angrenzenden Areal SFG1 bzw. FD besteht zwischen den einzelnen Laminae, insbesondere zwischen den Schichten II und III sowie im Bereich der Rindenmarkgrenze,

eine schlechtere Abgrenzbarkeit. Die Areale FC sowie auch 8m wirken aufgrund der kaum ausgeprägten horizontalen Schichtung eher in sich homogen. Die Lamina III ist breit und beinhaltet bei geringerer Zelldichte mittelgroße Pyramidenzellen. Eine schmale und teilweise unterbrochene Lamina IV ist vorhanden und die Lamina V wird nicht weiter unterteilt. Abweichend von den Charakteristika des Areals 8m beschrieben die Autoren für das Areal FC größere Pyramidenzellen als in der rostral angrenzenden Region FD sowie eine Unterteilbarkeit der Lam. III und Lam. VI im Areal FC (von Economo & Koskinas, 1925).

Die Area 8B von Petrides und Pandya wurde als ein Areal mit einer schlecht ausgeprägten Lamina IV und gruppiert auftretenden großen Pyramidenzellen beschrieben (Petrides & Pandya, 2004). Der Aspekt der Dysgranularität stimmt zwischen diesem Areal 8B und dem neuen Areal 8m überein.

Die kaudale Grenze des Areals 8m zum Areal preSMA wurde in der Literatur bereits beschrieben. Sie entspricht etwa der Grenze zwischen den Arealen BA8 und BA6 (Brodmann, 1909; Sarkissov et al., 1955) bzw. FC und FB (von Economo & Koskinas, 1925) sowie der Grenze zwischen preSMA und Areal 8 (Ruan et al., 2018). Zwischen den Arealen FC und FB wurden große Ähnlichkeiten beschrieben, welche dazu führten, dass die Areale einer gemeinsamen Region zugeordnet wurden. Die Grenze wurde durch das Auftreten einer Lamina IV definiert (von Economo & Koskinas, 1925). Dies passt zu den Ergebnissen dieser Studie.

Zusammenfassend ergeben sich viele Gemeinsamkeiten aus dem Vergleich zytoarchitektonischer Kriterien des Areals 8m mit denen topografisch korrelierender Areale aus früheren Arbeiten. Hierzu zählen die Areale BA8 (Brodmann, 1909), FC (von Economo & Koskinas, 1925) und 8 (Petrides & Pandya, 2004; Sarkissov et al., 1955).

Dorsale und ventrale Begrenzungen

In den früheren Arbeiten wurde im Bereich der Mantelkante keine zytoarchitektonische Grenze definiert. Daher ist nicht zu eruieren, ob die genannten Kriterien sich auf mediale oder laterale Anteile der historischen Areale beziehen. Dies limitiert die Vergleichbarkeit der zytoarchitektonischen Kriterien.

Die hier angewandte Methode zur Grenzdetektion kann zuverlässig komplexe und feine Unterschiede der Zytoarchitektur identifizieren, da viele verschiedene zytoarchitektonische Kriterien im GLI-Wert berücksichtigt werden (Schleicher et al., 1999). Die zytoarchitektonischen Unterschiede der Areale SFG1 und SFG2 sowie der Areale 8m und 8d1 sind statistisch signifikant, da die entsprechende Grenze beobachterunabhängig und konsistent über alle zehn Gehirne nachweisbar war. Die Grenze wurde bereits durch andere Untersucher in teilweise anderen Gehirnen

nachgewiesen (Bruno et al., 2024; Hansel et al., 2022a). Da die Clusteranalyse jedoch feine zytoarchitektonische Unterschiede zu den dorsolateralen Nachbararealen zeigte, welche mit den Mikroskopen und Aufbereitungsmethoden des 20. Jahrhunderts möglicherweise schlecht zu sehen waren, kann diesbezüglich keine Kritik an den historischen Karten formuliert werden. In der Literatur finden sich sogar teilweise Hinweise auf zytoarchitektonische Unterschiede zwischen medialen und lateralen Anteilen von Areal 9 und FD, welche jedoch nicht als grenzgebend bewertet wurden (Rajkowska & Goldman-Rakic, 1995a; von Economo & Koskinas, 1925). Auch wurden geringe Unterschiede im Sinne einer lateral deutlicheren und medial schwächeren Ausprägung der Lamina IV in den Arealen 9 und 8B erwähnt (Petrides & Pandya, 2004). Dies ist kongruent zu den Ergebnissen dieser Studie, da das laterale Areal SFG2 eine breitere Lamina IV zeigt als das Areal SFG1, welches medial liegt.

Die ventralen Grenzen beider Areale SFG1 zu p32 und 8m zu 32' wurden im Rahmen dieser Arbeit mit einem beobachterunabhängigen und reproduzierbaren Verfahren nachgewiesen. Die jeweilige ventrale Grenze wurde auch in historischen Arbeiten beschrieben. Hierbei wurde jedoch nicht immer zwischen den zwei verschiedenen cingulären Arealen unterschieden. Brodmann definierte beispielsweise ein nicht weiter unterteiltes BA32 ventral von BA8 und BA9 (Brodmann, 1909). In den Arbeiten von Rajkowska und Goldman-Rakic wurde eine Grenze zwischen den Arealen 9 und 32 auf Grundlage mikroskopischer Untersuchungen definiert (Rajkowska & Goldman-Rakic, 1995b). Andere Arbeiten jedoch lassen Korrelationen zu den Arealen p32 und 32' (Palomero-Gallagher et al., 2019; Palomero-Gallagher et al., 2009) vermuten: Als Subregionen der Areale FC und FD wurden die limbischen Formationen FCL und FDL definiert (von Economo & Koskinas, 1925). In einer anderen Arbeit wurde das cinguläre Nachbarareal in eine 32/8 und 32/9 unterteilt (Sarkissov et al., 1955).

Beurteilung

Es ist bemerkenswert, dass viele Parallelen zwischen den quantifizierten Charakteristika der beiden neuen Areale und den damals subjektiv beschriebenen Arealen zu finden sind. Dies spricht für eine hohe Präzision der zytoarchitektonischen Beschreibungen in früheren Arbeiten und für eine adäquate Berücksichtigung zytoarchitektonischer Gegebenheiten im GLI-Profil. Auch scheint die charakteristische Zytoarchitektur, welche für zehn verschiedene Individuen nachgewiesen wurde, für weitere, bereits vor vielen Jahren untersuchte Gehirne repräsentativ zu sein.

4.6 Ausblick und weiterer Forschungsbedarf

Ein großer Teil dieser Arbeit ist der Grundlagenforschung zuzuordnen, da die Ergebnisse auf Daten von Personen ohne neurologische oder psychiatrische Diagnosen basieren. Aus den Kenntnissen über die exakte Lokalisation, die Zytoarchitektur und funktionelle Bedeutung der Areale SFG1 und 8m ergeben sich vielfältige Möglichkeiten für weitere Forschungsprojekte. Zu den beiden Arealen liegen probabilistische Karten vor, die individuelle Unterschiede sowie die Wahrscheinlichkeit für Nachbarareale berücksichtigen. Sie können als verlässliche anatomische Referenz dienen und bieten Möglichkeiten zur weiteren Erforschung der neuen Areale. Die stereotaktischen Koordinaten ermöglichen weitere Untersuchungen und können zum Vergleich der Anatomie mit weiteren Gehirnen genutzt werden. Auch existieren nun hochauflösende dreidimensionale Rekonstruktionen, die das Verständnis von Makro- und Mikroanatomie verbessern und für zukünftige Analysen herangezogen werden können.

Weitere Grundlagenforschung

Als erstes großes Anwendungsgebiet ist die weitere Grundlagenforschung zu nennen. Beim *Julich-Brain Atlas* (Amunts et al., 2020) handelt es sich um einen interaktiven und multimodalen Atlas, der kontinuierlich ergänzt wird. Zu den neuen Arealen 8m und SFG1 können koordinatenbasiert weitere Daten erhoben und in den Atlas integriert werden. Zur weiteren Untersuchung von Struktur-Funktions-Beziehungen bietet sich eine groß angelegte, koordinatenbasierte Meta-Analyse an. Für die Zuordnung funktioneller Daten existieren verschiedene Datenbanken und Werkzeuge (J. Caspers et al., 2014; Dadi et al., 2020; Eickhoff et al., 2012; Eickhoff, Nichols, et al., 2016; S. B. Eickhoff et al., 2005; Fischl, 2012) und weitere wie das *Brain-Cockpit* (<https://brain-cockpit.tc.humanbrainproject.eu/>). Zudem könnte man für die Areale SFG1 und 8m eine Studie wie die von Schäfer et al. durchführen, um Korrelationen zwischen Struktur und Funktion nachzuweisen (Schaefer et al., 2018).

Neben der Erhebung und Auswertung von funktionellen Daten können viele weitere Modalitäten zu den Arealen SFG1 und 8m untersucht werden. Eine Übersichtsarbeit führt die technischen Möglichkeiten für einen interoperablen Zugang zu neuen Erkenntnissen auf (Zachlod et al., 2023). Zur Integration in den multimodalen Atlas eignen sich beispielsweise Daten aus Rezeptorautoradiografien (Palomero-Gallagher & Zilles, 2018), Genexpressionsanalysen (Bludau et al., 2018) oder Konnektivitätsanalysen (Richter et al., 2019). Ein Vergleich mit myeloarchitektonischen Karten (Vogt, 1910) und konnektivitätsbezogenen Befunden zu den Arealen 8 und 9 (Petrides & Pandya, 2004) oder dem PFC (Fuster, 2001) ist vielversprechend, da

Faserbahnen häufig mit funktionellen und zytoarchitektonischen Parzellierungen korrelieren (Van Essen & Glasser, 2014). Es sollte herausgefunden werden, ob die Konnektivität der einzelnen Areale mit den jeweiligen funktionellen Netzwerken korreliert, denen sie angehören. Hierfür könnten beispielsweise Ergebnisse zur strukturellen Konnektivität des ECN herangezogen werden, welche *in vivo* mittels diffusionsgewichteter MRT erhoben wurden (Shen et al., 2020). Auch ein Vergleich mit Daten aus 3D *Polarized Light Imaging* (PLI) (Axaer et al., 2011) bietet sich für die arealspezifischen Untersuchungen an.

Die im Rahmen dieser Studie durchgeführten Analysen können um weitere Daten ergänzt werden. Beispielsweise sollte die Clusteranalyse nach Abschluss der Kartierungsarbeiten der *Frontal-to-occipital GapMap* um die cingulären Areale ergänzt werden. Es wurde eine große Ähnlichkeit von den Arealen SFG1 und 8m zu ihren cingulären Nachbararealen p32 und 32' beobachtet, welche im Rahmen einer Clusteranalyse überprüft und quantifiziert werden könnte. Frühe Hinweise auf diese Ähnlichkeit finden sich in der Literatur: Die Autoren von Economo und Koskinas deklarierten die Areale FDL und FCL als limbische Formationen der Areale FD und FC (von Economo & Koskinas, 1925). Sarkissov unterschied analog hierzu die zytoarchitektonisch definierten Areale 32/9 ventral der 9 und 32/8 ventral der 8 (Sarkissov et al., 1955). Rein inspektorisch erscheinen SFG1 und p32 ähnlicher zueinander als 8m und 32'. Dies sollte zudem unter Berücksichtigung interindividueller Unterschiede quantifiziert werden. Die Diskriminanzanalyse ermöglicht die Betrachtung der Daten nach unterschiedlichen Datengruppierungen. Hier wäre prinzipiell eine Differenzierung nach Geschlecht oder Hemisphäre möglich.

Vergleichende Studien der neuen Karten zu Hirnkarten von verschiedenen Tieren und insbesondere von Affen sind hilfreich, um die Areale SFG1 und 8m im Kontext der Evolution zu betrachten. Häufig lassen sich speziesübergreifende Gemeinsamkeiten und ausschließlich für den Menschen bestehende Besonderheiten identifizieren (Brodmann, 1909; Herold et al., 2011; Petrides et al., 2012; Vogt et al., 2013). Die Ausprägung der Areale in aufsteigenden Tierreihen ermöglicht Rückschlüsse auf die zeitliche Entwicklung von Hirnstrukturen in der Evolution des Menschen. Unter Berücksichtigung metaanalytisch erhobener, arealspezifischer Funktionen lässt sich die evolutionäre Entwicklung dieser Hirnfunktionen genauer datieren. Hierdurch können Erkenntnisse über die kognitiven Fähigkeiten, Sozialstrukturen und Verhaltensweisen unserer Vorfahren zu verschiedenen Zeitpunkten gewonnen werden. Auch die Forschung über kognitive Fähigkeiten verschiedener Tiere kann von diesen Vergleichen profitieren.

Die Areale SFG1 und 8m wurden in Gehirnen von Erwachsenen kartiert. Im Hinblick auf die späte ontogenetische Entwicklung des DMN und des PFC (Fair et al., 2008; Grodd & Beckmann, 2013; Hill et al., 2010) ist die Untersuchung von Unterschieden zwischen Kindern und Erwachsenen besonders interessant. Die Reifung neuronaler Strukturen steht in engem Zusammenhang mit dem Erwerb kognitiver Fähigkeiten wie beispielsweise dem Konzept *Theory of Mind* (Vollm et al., 2006). Auf der anderen Seite entwickeln sich einige neurologisch-psychiatrische Erkrankungen und Persönlichkeitsstörungen im Laufe der Jugend, was am ehesten mit den Entwicklungsprozessen neuronaler Strukturen und auch individuellen Erfahrungen zusammenhängt. Alterungsprozesse führen zu kognitiven und hirnstrukturellen Veränderungen (Jockwitz et al., 2019; Jockwitz et al., 2021). Anhand der stereotaktischen Koordinaten der Areale SFG1 und 8m lassen sich sowohl die Entwicklung als auch die altersbedingte Degeneration dieser beiden Areale in groß angelegten Studien quantifizieren. Unter Berücksichtigung der assoziierten Funktionen lassen sich hieraus beispielsweise Prognosen zu funktionellen Einschränkungen für verschiedene Risikofaktoren ableiten (Bittner et al., 2021). Kürzlich wurden genetische Varianten identifiziert, welche mit Wachstum oder Schrumpfung von verschiedenen Hirnregionen im Laufe des Lebens assoziiert sind (Brouwer et al., 2022). Anhand der probabilistischen Karten lassen sich diese für die Areale 8m und SFG1 untersuchen. Zu Alterungserscheinungen des Gehirns gibt es viele Studien, die zur weiteren Untersuchung der Areale SFG1 und 8m herangezogen werden können (Bittner et al., 2021; S. Caspers et al., 2014; Fjell, 2024; Jobson et al., 2021; Jockwitz & Caspers, 2021; Upright & Baxter, 2021).

Klinische Forschung und Medizin

Die im Rahmen dieser Studie untersuchten Gehirne stammen von Personen ohne neurologische oder psychiatrische Diagnosen und zeigen abgesehen von kleineren, altersbedingten Veränderungen keine strukturellen Auffälligkeiten. Die berechneten Karten bieten als verlässliche anatomische Referenz im stereotaktischen Raum viele Möglichkeiten zur weiteren klinischen Forschung und klinischen Anwendung.

Zum Vergleich können Daten von neurologischen oder psychiatrischen Patienten herangezogen werden. In groß angelegten Studien kann der Grad der anatomischen Abweichung in Korrelation gesetzt werden mit der Ausprägung der Symptomatik, was zukünftig zur frühzeitigen Erkennung struktureller Auffälligkeiten abseits physiologischer Normvarianten und zur Erstellung von klinischen Prognosen beitragen kann. Eine erste Recherche deckte bereits in Assoziation zum dmPFC stehende Erkrankungen auf (Buckner et al., 2008; Grodd & Beckmann, 2013; Menon, 2011). Beispielsweise wurde eine aberrante funktionelle Konnektivität in den Netzwerken ECN und DMN bei Schizophrenie-Patienten entdeckt (Littow et al., 2015). Ein zweites Beispiel ergibt sich daraus, dass die Fähigkeit, Emotionen anderer anhand von Kontextinformationen herzuleiten und nachzuvollziehen, im Zusammenhang mit dem dmPFC steht (Skerry & Saxe, 2014). Diese und ähnliche Fähigkeiten sind bei einigen Autismus-Spektrum-Erkrankungen eingeschränkt (Dapretto et al., 2006; Stagg et al., 2022). Die Kenntnis über strukturelle und funktionelle Unterschiede zwischen Gesunden und Erkrankten kann zur Entwicklung neuer Therapieoptionen beitragen.

Auch eine Verknüpfung der Daten mit Läsionsstudien ist vielversprechend. Über lokale Pathologien im Bereich der Areale 8m und SFG1 kann eine Datenbank angelegt werden, aus der zukünftig Erkenntnisse und Prognosen abgeleitet werden können (Rorden et al., 2007). Hierzu gehören lokale Gewebeschäden traumatischer, immunologischer, toxischer oder sonstiger Genese, Hirntumore und Blutungen, aber auch ischämische Infarkte der *Arteria cerebri anterior* (Duvernoy et al., 1999). Auch statistische Auswertungen zur arteriellen Versorgung durch einzelne Äste dieser Arterie sind möglich und können mit klinischen Studien über Infarkte und den entsprechenden Symptomen in Korrelation gesetzt werden.

Patienten können von den neuen Erkenntnissen profitieren, indem man bei der Planung von stereotaktischen Verfahren wie chirurgischen Eingriffen, Interventionen und Bestrahlungen die funktionelle Relevanz von den nun eindeutig zu lokalisierenden Hirnarealen berücksichtigt.

Prognosen zur zukünftigen Entwicklung des Forschungsfeldes

Die reine Kartierung der Areale 8m und SFG1 in zehn postmortalen Gehirnen hat mehr als zwei Jahre in Anspruch genommen. In Hinblick auf Fortschritte in der Rechenkapazität und in der automatisierten Auswertung durch Künstliche Intelligenz (Amunts & Zilles, 2015; Kiwitz et al., 2020; Schiffer et al., 2021; Wagstyl et al., 2018) ist davon auszugehen, dass die zytoarchitektonische Kartierung zukünftig an Effizienz gewinnen wird. Sicherlich können zukünftig größere Stichproben systematisch ausgewertet werden, um die statistische Aussagekraft von Wahrscheinlichkeitskarten weiter zu erhöhen. Auch eine Ergänzung um Kartierungsarbeiten am lebenden Menschen ist denkbar, da anhand von hochauflösenden MRT-Aufnahmen (engl.: *high resolution magnetic resonance imaging*, hrMRI) individuell und *in vivo* zytoarchitektonisch kartiert werden kann (S. Eickhoff et al., 2005; Trampel et al., 2019).

Die konsequente Integration multimodaler Informationen zu den Karten der Areale SFG1 und 8m wird zum besseren Verständnis von Struktur-Funktions-Beziehungen beitragen. Ebenso werden technische Fortschritte in Bezug auf Speicher- und Rechenkapazität sowie automatisierte Datenauswertungen hierzu beitragen und den Erkenntnisgewinn beschleunigen (Amunts et al., 2022). Der Einsatz künstlicher Intelligenz in der Medizin und Hirnforschung nimmt weiter zu (Bonkhoff & Grefkes, 2022; Borchert et al., 2023; Frizzell et al., 2022; Voigtlaender et al., 2024).

Innovationen und Revisionen werden die Anwenderfreundlichkeit von öffentlich zugänglichen Datenbanken, Atlanten und Werkzeugen und damit die Verfügbarkeit hochwertiger und verlässlicher Informationen verbessern (Schirner et al., 2022). Ein Beispiel ist die *BigBrainWarp Toolbox*, welche viele Werkzeuge zum Arbeiten mit dem *BigBrain* beinhaltet und Anleitungen für den Wissenstransfer zwischen *BigBrain* und weiteren gängigen Referenzräumen liefert (Paquola et al., 2021).

Besonders erfolgsversprechend und zukunftsweisend sind die enge interdisziplinäre Zusammenarbeit verschiedener Professionen sowie die zentrale Bündelung und Verknüpfung von multimodalen Forschungsergebnissen. Um dies zu fördern wurden das *Human Brain Project* (<https://www.humanbrainproject.eu/en/>) (Amunts et al., 2016; Amunts et al., 2019) und der *EBRAINS Knowledge Graph* (<https://kgebrains.eu/>) ins Leben gerufen. Es ist davon auszugehen, dass multimodale und interdisziplinäre Forschungsansätze in der Hirnforschung zukünftig weiter zunehmen und einen Transfer zwischen unterschiedlichen Disziplinen wie Bioinformatik, Molekularbiologie, Genetik, Datenwissenschaften und Medizin vereinfachen. Interdisziplinäre bzw. translationale Neurowissenschaften sind an vielen Universitäten inzwischen ein eigener Studiengang.

4.7 Schlussfolgerungen

Im Rahmen dieser Arbeit wurde erstmals die Region der *GapMap Frontal 1.2* beobachterunabhängig kartiert. Die softwarebasierte Detektion von zytoarchitektonischen Arealgrenzen führte zur Definition von zwei Arealen auf der medialen Oberfläche des SFG. Es wurde statistisch festgestellt, dass die beiden Areale SFG1 und 8m eine sehr unterschiedliche Zytoarchitektur aufweisen. Zu ihren anderen Nachbararealen bestehen deutlich geringere zytoarchitektonische Unterschiede. Das Areal SFG1 gehört zytoarchitektonisch zu den präfrontalen Arealen. Das Areal 8m nimmt zytoarchitektonisch eine Mittelstellung zwischen dem prämotorischen Kortex und dem anterioren Präfrontalen Kortex ein. Die neuen Karten berücksichtigen die interindividuelle Variabilität und eignen sich für koordinatenbasierte Analysen mit beispielsweise funktionellen Bildgebungsstudien.

Innerhalb des Präfrontalen Kortex sind SFG1 und 8m nicht nur zwei unterschiedlichen zytoarchitektonischen Hauptgruppen zuzuordnen, sondern auch zwei unterschiedlichen funktionellen Systemen. Diese Erkenntnisse gehen über frühere Arbeiten im Bereich des medialen SFG weit hinaus. Das zytoarchitektonische Areal SFG1 zeigte Beteiligung an sozialkognitiven Prozessen wie Selbstreflexion und Empathie, während 8m mit Entscheidungsfindung sowie der Regulation von Aufmerksamkeit und Emotionen assoziiert war. Da beide Areale dem dmPFC zugeordnet werden können, stellen die Ergebnisse eine strukturelle und funktionelle Differenzierung des dmPFC dar.

Besonders hervorzuheben ist die Veröffentlichung und Integration der Daten in den *EBRAINS Knowledge Graph* sowie die weitere Ergänzung der Datensätze des *Julich-Brain Atlas* und *BigBrains*. Diese können durch andere Forscher für weitere Projekte genutzt werden und bieten eine Plattform für neue Verknüpfungen und die Entwicklung neuer Analysewerkzeuge. Denkbar ist auch die Umsetzung von interoperablen Simulationen. Es können neue Methoden etabliert werden, die ein bisher ungeahntes Verständnis von der strukturellen und funktionellen Organisation des menschlichen Gehirns zulassen. Diese Arbeit liefert eine nachhaltige Ressource mit bisher unerreichter Präzision und Verlässlichkeit für die multimodale Erforschung des dmPFC.

Literatur- und Quellenverzeichnis

- Adamczyk, P., Wyczesany, M., Domagalik, A., Daren, A., Cepuch, K., Bladzinski, P., Cechnicki, A., & Marek, T. (2017). Neural circuit of verbal humor comprehension in schizophrenia - an fMRI study. *Neuroimage Clin*, 15, 525-540. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.06.005>
- Addis, D. R., Wong, A. T., & Schacter, D. L. (2007). Remembering the past and imagining the future: common and distinct neural substrates during event construction and elaboration. *Neuropsychologia*, 45(7), 1363-1377. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2006.10.016>
- Amunts, K., Armstrong, E., Malikovic, A., Homke, L., Mohlberg, H., Schleicher, A., & Zilles, K. (2007). Gender-specific left-right asymmetries in human visual cortex. *Journal of Neuroscience*, 27(6), 1356-1364. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4753-06.2007>
- Amunts, K., DeFelipe, J., Pennartz, C., Destexhe, A., Migliore, M., Ryvlin, P., Furber, S., Knoll, A., Bitsch, L., Bjaalie, J. G., Ioannidis, Y., Lippert, T., Sanchez-Vives, M. V., Goebel, R., & Jirsa, V. (2022). Linking Brain Structure, Activity, and Cognitive Function through Computation. *eneuro*, 9(2), ENEURO.0316-0321.2022. <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0316-21.2022>
- Amunts, K., Ebell, C., Muller, J., Telefont, M., Knoll, A., & Lippert, T. (2016). The Human Brain Project: Creating a European Research Infrastructure to Decode the Human Brain. *Neuron*, 92(3), 574-581. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.10.046>
- Amunts, K., Knoll, A. C., Lippert, T., Pennartz, C. M. A., Ryvlin, P., Destexhe, A., Jirsa, V. K., D'Angelo, E., & Bjaalie, J. G. (2019). The Human Brain Project-Synergy between neuroscience, computing, informatics, and brain-inspired technologies. *PLoS Biology*, 17(7), e3000344. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000344>
- 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(6139), 1472-1475. <https://doi.org/10.1126/science.1235381>
- Amunts, K., Mohlberg, H., Bludau, S., Caspers, S., Lewis, L. B., Eickhoff, S. B., & Pieperhoff, P. (2023). *Julich-Brain Atlas, cytoarchitectonic maps* Version 3.1).
- Amunts, K., Mohlberg, H., Bludau, S., & Zilles, K. (2020). Julich-Brain: A 3D probabilistic atlas of the human brain's cytoarchitecture. *Science*, 369(6506), 988-992. <https://doi.org/10.1126/science.abb4588>
- Amunts, K., Schleicher, A., Burgel, U., Mohlberg, H., Uylings, H. B., & Zilles, K. (1999). Broca's region revisited: cytoarchitecture and intersubject variability. *Journal of Comparative Neurology*, 412(2), 319-341. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-9861\(19990920\)412:2<319::aid-cne10>3.0.co;2-7](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-9861(19990920)412:2<319::aid-cne10>3.0.co;2-7)
- Amunts, K., & Zilles, K. (2001). Advances in cytoarchitectonic mapping of the human cerebral cortex. *Neuroimaging Clinics of North America*, 11(2), 151-169, vii. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11489732>

- Amunts, K., & Zilles, K. (2015). Architectonic Mapping of the Human Brain beyond Brodmann. *Neuron*, 88(6), 1086-1107. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.12.001>
- Andrews-Hanna, J. R., Reidler, J. S., Sepulcre, J., Poulin, R., & Buckner, R. L. (2010). Functional-anatomic fractionation of the brain's default network. *Neuron*, 65(4), 550-562. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.02.005>
- Axer, M., Amunts, K., Grassel, D., Palm, C., Dammers, J., Axer, H., Pietrzyk, U., & Zilles, K. (2011). A novel approach to the human connectome: ultra-high resolution mapping of fiber tracts in the brain. *Neuroimage*, 54(2), 1091-1101. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.08.075>
- Badre, D., & Nee, D. E. (2018). Frontal Cortex and the Hierarchical Control of Behavior. *Trends in Cognitive Sciences*, 22(2), 170-188. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2017.11.005>
- Bailey, P., & von Bonin, G. (1951). *The Isocortex of Man*. University of Illinois Press. <https://books.google.de/books?id=cGgUngEACAAJ>
- Betz, V. A. (1874). Über die feinere Struktur der Großhirnrinde des Menschen. In (pp. 209-213). *Zbl. Med. Wiss.* 19.
- Bittner, N., Jockwitz, C., Franke, K., Gaser, C., Moebus, S., Bayen, U. J., Amunts, K., & Caspers, S. (2021). When your brain looks older than expected: combined lifestyle risk and BrainAGE. *Brain Structure & Function*, 226(3), 621-645. <https://doi.org/10.1007/s00429-020-02184-6>
- Bludau, S., Eickhoff, S. B., Mohlberg, H., Caspers, S., Laird, A. R., Fox, P. T., Schleicher, A., Zilles, K., & Amunts, K. (2014). Cytoarchitecture, probability maps and functions of the human frontal pole. *Neuroimage*, 93 Pt 2(Pt 2), 260-275. <https://doi.org/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 Structure & Function*, 223(5), 2335-2342. <https://doi.org/10.1007/s00429-018-1620-6>
- Bonkhoff, A. K., & Grefkes, C. (2022). Precision medicine in stroke: towards personalized outcome predictions using artificial intelligence. *Brain*, 145(2), 457-475. <https://doi.org/10.1093/brain/awab439>
- Borchert, R. J., Azevedo, T., Badhwar, A., Bernal, J., Betts, M., Bruffaerts, R., Burkhart, M. C., Dewachter, I., Gellersen, H. M., Low, A., Lourida, I., Machado, L., Madan, C. R., Malpetti, M., Mejia, J., Michopoulou, S., Muñoz-Neira, C., Pepys, J., Peres, M., . . . Rittman, T. (2023). Artificial intelligence for diagnostic and prognostic neuroimaging in dementia: A systematic review. *Alzheimers Dement*, 19(12), 5885-5904. <https://doi.org/10.1002/alz.13412>
- Brandstetter, A., Bolakhrif, N., Schiffer, C., Dickscheid, T., Mohlberg, H., & Amunts, K. (2021). Deep Learning-Supported Cytoarchitectonic Mapping of the Human Lateral Geniculate Body in the BigBrain. *Brain-Inspired Computing, Cham*. <https://doi.org/10.25493/DGEZ-Q93>

- Brodmann, K. (1909). *Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues*. Barth.
<https://books.google.de/books?id=-PM3AQAAMAAJ>
- Brouwer, R. M., Klein, M., Grasby, K. L., Schnack, H. G., Jahanshad, N., Teeuw, J., Thomopoulos, S. I., Sprooten, E., Franz, C. E., Gogtay, N., Kremen, W. S., Panizzon, M. S., Olde Loohuis, L. M., Whelan, C. D., Aghajani, M., Alloza, C., Alnaes, D., Artiges, E., Ayesa-Arriola, R., . . . Hulshoff Pol, H. E. (2022). Genetic variants associated with longitudinal changes in brain structure across the lifespan. *Nature Neuroscience*, 25(4), 421-432. <https://doi.org/10.1038/s41593-022-01042-4>
- 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. *Frontiers in Neuroanatomy*, 16, 915877. <https://doi.org/10.3389/fnana.2022.915877>
- Bruno, A., Lothmann, K., Bludau, S., Mohlberg, H., & Amunts, K. (2024). New organizational principles and 3D cytoarchitectonic maps of the dorsolateral prefrontal cortex in the human brain [Original Research]. *Front Neuroimaging*, 3, 1339244. <https://doi.org/10.3389/fnimg.2024.1339244>
- Buckner, R. L., Andrews-Hanna, J. R., & Schacter, D. L. (2008). The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1124, 1-38. <https://doi.org/10.1196/annals.1440.011>
- Campbell, A. W. (1905). *Histological studies on the localisation of cerebral function*. University Press.
- Caspers, J., Zilles, K., Beierle, C., Rottschy, C., & Eickhoff, S. B. (2014). A novel meta-analytic approach: mining frequent co-activation patterns in neuroimaging databases. *Neuroimage*, 90, 390-402. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.12.024>
- Caspers, S., Moebus, S., Lux, S., Pundt, N., Schutz, H., Muhleisen, T. W., Gras, V., Eickhoff, S. B., Romanzetti, S., Stocker, T., Stirnberg, R., Kirlangic, M. E., Minnerop, M., Pieperhoff, P., Modder, U., Das, S., Evans, A. C., Jockel, K. H., Erbel, R., . . . Amunts, K. (2014). Studying variability in human brain aging in a population-based German cohort-rationale and design of 1000BRAINS. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6, 149. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00149>
- Clairis, N., & Lopez-Persem, A. (2023). Debates on the dorsomedial prefrontal/dorsal anterior cingulate cortex: insights for future research. *Brain*, 146(12), 4826-4844. <https://doi.org/10.1093/brain/awad263>
- Cordes, D., Haughton, V. M., Arfanakis, K., Wendt, G. J., Turski, P. A., Moritz, C. H., Quigley, M. A., & Meyerand, M. E. (2000). Mapping functionally related regions of brain with functional connectivity MR imaging. *AJNR: American Journal of Neuroradiology*, 21(9), 1636-1644. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11039342>
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.117126>

- Dapretto, M., Davies, M. S., Pfeifer, J. H., Scott, A. A., Sigman, M., Bookheimer, S. Y., & Iacoboni, M. (2006). Understanding emotions in others: mirror neuron dysfunction in children with autism spectrum disorders. *Nature Neuroscience*, 9(1), 28-30. <https://doi.org/10.1038/nn1611>
- DeCasien, A. R., Barton, R. A., & Higham, J. P. (2022). Understanding the human brain: insights from comparative biology. *Trends in Cognitive Sciences*, 26(5), 432-445. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2022.02.003>
- Desikan, R. S., Segonne, F., Fischl, B., Quinn, B. T., Dickerson, B. C., Blacker, D., Buckner, R. L., Dale, A. M., Maguire, R. P., Hyman, B. T., Albert, M. S., & Killiany, R. J. (2006). An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage*, 31(3), 968-980. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.01.021>
- Dickscheid, T., Gui, X., Simsek, A. N., Koehnen, L., Marcenko, V., Schiffer, C., Bludau, S., & Amunts, K. (2025). *siibra-python* (v1.0.1-alpha.2). Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.15010884>
- Dixon, M. L., Thiruchselvam, R., Todd, R., & Christoff, K. (2017). Emotion and the prefrontal cortex: An integrative review. *Psychological Bulletin*, 143(10), 1033-1081. <https://doi.org/10.1037/bul0000096>
- Duvernoy, H. M., Vannson, J. L., Bourgouin, P., Cabanis, E. A., Cattin, F., Guyot, J., Iba-Zizen, M. T., Maeder, P., Parratte, B., & Tatu, L. (1999). *The Human Brain: Surface, Three-Dimensional Sectional Anatomy with MRI, and Blood Supply*. Springer Vienna. <https://books.google.de/books?id=rWLEa-IEIcC>
- Eickhoff, S., Walters, N. B., Schleicher, A., Kril, J., Egan, G. F., Zilles, K., Watson, J. D., & Amunts, K. (2005). High-resolution MRI reflects myeloarchitecture and cytoarchitecture of human cerebral cortex. *Human Brain Mapping*, 24(3), 206-215. <https://doi.org/10.1002/hbm.20082>
- Eickhoff, S. B., Bzdok, D., Laird, A. R., Kurth, F., & Fox, P. T. (2012). Activation likelihood estimation meta-analysis revisited. *Neuroimage*, 59(3), 2349-2361. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.09.017>
- Eickhoff, S. B., Laird, A. R., Fox, P. T., Bzdok, D., & Hensel, L. (2016). Functional Segregation of the Human Dorsomedial Prefrontal Cortex. *Cerebral Cortex*, 26(1), 304-321. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhu250>
- Eickhoff, S. B., Nichols, T. E., Laird, A. R., Hoffstaedter, F., Amunts, K., Fox, P. T., Bzdok, D., & Eickhoff, C. R. (2016). Behavior, sensitivity, and power of activation likelihood estimation characterized by massive empirical simulation. *Neuroimage*, 137, 70-85. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.04.072>
- Eickhoff, S. B., Stephan, K. E., Mohlberg, H., Grefkes, C., Fink, G. R., Amunts, K., & Zilles, K. (2005). A new SPM toolbox for combining probabilistic cytoarchitectonic maps and functional imaging data. *Neuroimage*, 25(4), 1325-1335. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.12.034>
- Eickhoff, S. B., Yeo, B. T. T., & Genon, S. (2018). Imaging-based parcellations of the human brain. *Nature Reviews: Neuroscience*, 19(11), 672-686. <https://doi.org/10.1038/s41583-018-0071-7>

- Evans, A. C., Janke, A. L., Collins, D. L., & Baillet, S. (2012). Brain templates and atlases. *Neuroimage*, 62(2), 911-922. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.01.024>
- Evans, A. C., Marrett, S., Neelin, P., Collins, L., Worsley, K., Dai, W., Milot, S., Meyer, E., & Bub, D. (1992). Anatomical mapping of functional activation in stereotactic coordinate space. *Neuroimage*, 1(1), 43-53. [https://doi.org/10.1016/1053-8119\(92\)90006-9](https://doi.org/10.1016/1053-8119(92)90006-9)
- Fair, D. A., Cohen, A. L., Dosenbach, N. U., Church, J. A., Miezin, F. M., Barch, D. M., Raichle, M. E., Petersen, S. E., & Schlaggar, B. L. (2008). The maturing architecture of the brain's default network. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105(10), 4028-4032. <https://doi.org/10.1073/pnas.0800376105>
- Fedorcsak, I., Bajcsay, A., & Janvary, L. (2024). [Stereotactic radiosurgery of brain tumors]. *Magy Onkol*, 68(1), 53-59. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38484375> (Agyi daganatos elváltozások sztereotaxias besugarzása.)
- Fischl, B. (2012). FreeSurfer. *Neuroimage*, 62(2), 774-781. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.01.021>
- Fjell, A. M. (2024). Aging Brain from a Lifespan Perspective. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, 68, 349-370. https://doi.org/10.1007/7854_2024_476
- Foerster, O. (1931). The cerebral cortex in man. *Lancet*, 2, 309-312.
- Friedman, N. P., & Robbins, T. W. (2022). The role of prefrontal cortex in cognitive control and executive function. *Neuropsychopharmacology*, 47(1), 72-89. <https://doi.org/10.1038/s41386-021-01132-0>
- Frizzell, T. O., Glashutter, M., Liu, C. C., Zeng, A., Pan, D., Hajra, S. G., D'Arcy, R. C. N., & Song, X. (2022). Artificial intelligence in brain MRI analysis of Alzheimer's disease over the past 12 years: A systematic review. *Ageing Res Rev*, 77, 101614. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2022.101614>
- Fuster, J. M. (2001). The prefrontal cortex--an update: time is of the essence. *Neuron*, 30(2), 319-333. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(01\)00285-9](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(01)00285-9)
- Genon, S., Reid, A., Langner, R., Amunts, K., & Eickhoff, S. B. (2018). How to Characterize the Function of a Brain Region. *Trends in Cognitive Sciences*, 22(4), 350-364. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2018.01.010>
- Geyer, S., & Turner, R. (2013). *Microstructural Parcellation of the Human Cerebral Cortex: From Brodmann's Post-Mortem Map to in Vivo Mapping with High-Field Magnetic Resonance Imaging*. Springer Berlin Heidelberg. <https://books.google.de/books?id=fbBGAAAAQBAJ>
- Glasser, M. F., Coalson, T. S., Robinson, E. C., Hacker, C. D., Harwell, J., Yacoub, E., Ugurbil, K., Andersson, J., Beckmann, C. F., Jenkinson, M., Smith, S. M., & Van Essen, D. C. (2016). A multi-modal parcellation of human cerebral cortex. *Nature*, 536(7615), 171-178. <https://doi.org/10.1038/nature18933>
- Graf, H., & Spitzer, M. (2018). Das Gehirn beim Nichtstun. *Nervenheilkunde*, 30(12), 1005-1007. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1628465>

- Grodd, W., & Beckmann, C. F. (2013). Resting-State-fMRT. In *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie* (pp. 229-256). https://doi.org/10.1007/978-3-642-29800-4_15
- Hansel, J., Bludau, S., Caspers, S., Mohlberg, H., & Amunts, K. (2022a). *Probabilistic cytoarchitectonic map of Area 8d1 (SFG) Version 4.2*. <https://doi.org/10.25493/DPYN-DG6>
- Hansel, J., Bludau, S., Caspers, S., Mohlberg, H., & Amunts, K. (2022b). *Probabilistic cytoarchitectonic map of Area 8d2 (MFG) Version 4.2*). <https://doi.org/10.25493/BPRA-AZV>
- Hansel, J., Bludau, S., Caspers, S., Mohlberg, H., & Amunts, K. (2022c). *Probabilistic cytoarchitectonic map of Area 8v1 (MFG) Version 4.2*. <https://doi.org/10.25493/S1GS-D6R>
- Hansel, J., Bludau, S., Caspers, S., Mohlberg, H., & Amunts, K. (2022d). *Probabilistic cytoarchitectonic map of Area 8v2 (MFG) Version 4.2*. <https://doi.org/10.25493/1S98-8RF>
- Henn, S., Schormann, T., Engler, K., Zilles, K., & Witsch, K. (1997). Elastische Anpassung in der digitalen Bildverarbeitung auf mehreren Auflösungsstufen mit Hilfe von Mehrgitterverfahren. In E. Paulus & F. M. Wahl, *Mustererkennung 1997* Berlin, Heidelberg.
- Herold, C., Palomero-Gallagher, N., Hellmann, B., Kroner, S., Theiss, C., Gunturkun, O., & Zilles, K. (2011). The receptor architecture of the pigeons' nidopallium caudolaterale: an avian analogue to the mammalian prefrontal cortex. *Brain Structure & Function*, 216(3), 239-254. <https://doi.org/10.1007/s00429-011-0301-5>
- Hill, J., Inder, T., Neil, J., Dierker, D., Harwell, J., & Van Essen, D. (2010). Similar patterns of cortical expansion during human development and evolution. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(29), 13135-13140. <https://doi.org/10.1073/pnas.1001229107>
- Holmes, C. J., Hoge, R., Collins, L., Woods, R., Toga, A. W., & Evans, A. C. (1998). Enhancement of MR images using registration for signal averaging. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 22(2), 324-333. <https://doi.org/10.1097/00004728-199803000-00032>
- Hömke, L. (2006). A multigrid method for anisotropic PDEs in elastic image registration. *Numerical Linear Algebra with Applications*, 13(2-3), 215-229. <https://doi.org/10.1002/nla.477>
- Horovitz, S. G., Braun, A. R., Carr, W. S., Picchioni, D., Balkin, T. J., Fukunaga, M., & Duyn, J. H. (2009). Decoupling of the brain's default mode network during deep sleep. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(27), 11376-11381. <https://doi.org/10.1073/pnas.0901435106>
- Hutchinson, J. B., Uncapher, M. R., Weiner, K. S., Bressler, D. W., Silver, M. A., Preston, A. R., & Wagner, A. D. (2014). Functional heterogeneity in posterior parietal cortex across attention and episodic memory retrieval. *Cerebral Cortex*, 24(1), 49-66. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhs278>

- Jimenez, C. A., & Meyer, M. L. (2024). The dorsomedial prefrontal cortex prioritizes social learning during rest. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 121(12), e2309232121. <https://doi.org/10.1073/pnas.2309232121>
- Jobson, D. D., Hase, Y., Clarkson, A. N., & Kalaria, R. N. (2021). The role of the medial prefrontal cortex in cognition, ageing and dementia. *Brain Commun*, 3(3), fcab125. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcab125>
- Jockwitz, C., & Caspers, S. (2021). Resting-state networks in the course of aging-differential insights from studies across the lifespan vs. amongst the old. *Pflügers Archiv. European Journal of Physiology*, 473(5), 793-803. <https://doi.org/10.1007/s00424-021-02520-7>
- Jockwitz, C., Merillat, S., Liem, F., Oschwald, J., Amunts, K., Caspers, S., & Jancke, L. (2019). Generalizing age effects on brain structure and cognition: A two-study comparison approach. *Human Brain Mapping*, 40(8), 2305-2319. <https://doi.org/10.1002/hbm.24524>
- Jockwitz, C., Merillat, S., Liem, F., Oschwald, J., Amunts, K., Jancke, L., & Caspers, S. (2021). Generalizing Longitudinal Age Effects on Brain Structure - A Two-Study Comparison Approach. *Frontiers in Human Neuroscience*, 15, 635687. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2021.635687>
- Johnson, S. C., Baxter, L. C., Wilder, L. S., Pipe, J. G., Heiserman, J. E., & Prigatano, G. P. (2002). Neural correlates of self-reflection. *Brain*, 125(Pt 8), 1808-1814. <https://doi.org/10.1093/brain/awf181>
- Jones, D., & Graff-Radford, J. (2021). Executive Dysfunction and the Prefrontal Cortex. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, 27, 1586-1601. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000001009>
- Jones, S. E., Buchbinder, B. R., & Aharon, I. (2000). Three-dimensional mapping of cortical thickness using Laplace's equation. *Human Brain Mapping*, 11(1), 12-32. [https://doi.org/10.1002/1097-0193\(200009\)11:1<12::aid-hbm20>3.0.co;2-k](https://doi.org/10.1002/1097-0193(200009)11:1<12::aid-hbm20>3.0.co;2-k)
- Kahali, S., Raichle, M. E., & Yablonskiy, D. A. (2021). The Role of the Human Brain Neuron-Glia-Synapse Composition in Forming Resting-State Functional Connectivity Networks. *Brain Sci*, 11(12), 1565. <https://doi.org/10.3390/brainsci11121565>
- 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. *Frontiers in Neuroanatomy*, 16, 837485. <https://doi.org/10.3389/fnana.2022.837485>
- Kiwitz, K., Schiffer, C., Spitzer, H., Dickscheid, T., & Amunts, K. (2020). Deep learning networks reflect cytoarchitectonic features used in brain mapping. *Scientific Reports*, 10(1), 22039. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-78638-y>
- Kleist, K. (1934). Gehirmpathologie. [Brain pathology.]. In *Handbuch der ärztlichen Erfahrungen im Weltkrieg 1914-1918*. Barth.

- Krause, D., & Thörnig, P. (2018). JURECA: Modular supercomputer at Jülich Supercomputing Centre. *Journal of large-scale research facilities JLSRF*, 4. <https://doi.org/10.17815/jlsrf-4-121-1>
- Kretschmann, H.-J., & Wingert, F. (1971). Ergebnisse. In *Computeranwendungen bei Wachstumsproblemen in Biologie und Medizin* (pp. 114-233). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-93006-5_6
- Littow, H., Huossa, V., Karjalainen, S., Jaaskelainen, E., Haapea, M., Miettunen, J., Tervonen, O., Isohanni, M., Nikkinen, J., Veijola, J., Murray, G., & Kiviniemi, V. J. (2015). Aberrant Functional Connectivity in the Default Mode and Central Executive Networks in Subjects with Schizophrenia - A Whole-Brain Resting-State ICA Study. *Front Psychiatry*, 6, 26. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2015.00026>
- Mahalanobis, P. C., Majumdar, D., Yeatts, M., & Rao, C. R. (1949). Anthropometric survey of the United Provinces, 1941: a statistical study. *Sankhyā: The Indian Journal of Statistics*, 89-324.
- Mazziotta, J., Toga, A., Evans, A., Fox, P., Lancaster, J., Zilles, K., Woods, R., Paus, T., Simpson, G., Pike, B., Holmes, C., Collins, L., Thompson, P., MacDonald, D., Iacoboni, M., Schormann, T., Amunts, K., Palomero-Gallagher, N., Geyer, S., . . . Mazoyer, B. (2001). A probabilistic atlas and reference system for the human brain: International Consortium for Brain Mapping (ICBM). *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 356(1412), 1293-1322. <https://doi.org/10.1098/rstb.2001.0915>
- Menon, V. (2011). Large-scale brain networks and psychopathology: a unifying triple network model. *Trends in Cognitive Sciences*, 15(10), 483-506. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.08.003>
- Merker, B. (1983). Silver staining of cell bodies by means of physical development. *Journal of Neuroscience Methods*, 9(3), 235-241. [https://doi.org/10.1016/0165-0270\(83\)90086-9](https://doi.org/10.1016/0165-0270(83)90086-9)
- Miller, J. A., D'Esposito, M., & Weiner, K. S. (2021). Using Tertiary Sulci to Map the "Cognitive Globe" of Prefrontal Cortex. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 33(9), 1698-1715. https://doi.org/10.1162/jocn_a_01696
- Miller, J. A., Voorhies, W. I., Lurie, D. J., D'Esposito, M., & Weiner, K. S. (2021). Overlooked Tertiary Sulci Serve as a Meso-Scale Link between Microstructural and Functional Properties of Human Lateral Prefrontal Cortex. *Journal of Neuroscience*, 41(10), 2229-2244. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2362-20.2021>
- Murakami, H., Katsunuma, R., Oba, K., Terasawa, Y., Motomura, Y., Mishima, K., & Moriguchi, Y. (2015). Neural Networks for Mindfulness and Emotion Suppression. *PloS One*, 10(6), e0128005. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0128005>
- Ni, Y., & Li, J. (2021). Neural mechanisms of social learning and decision-making. *Sci China Life Sci*, 64(6), 897-910. <https://doi.org/10.1007/s11427-020-1833-8>
- Ono, M., Kubik, S., & Abernathy, C. D. (1990). *Atlas of the Cerebral Sulci*. G. Thieme Verlag. <https://books.google.de/books?id=L7tqAAAAMAAJ>
- Palomero-Gallagher, N., Hoffstaedter, F., Mohlberg, H., Eickhoff, S. B., Amunts, K., & Zilles, K. (2019). Human Pregenua Anterior Cingulate Cortex: Structural,

- Functional, and Connectional Heterogeneity. *Cerebral Cortex*, 29(6), 2552-2574. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhy124>
- Palomero-Gallagher, N., Vogt, B. A., Schleicher, A., Mayberg, H. S., & Zilles, K. (2009). Receptor architecture of human cingulate cortex: evaluation of the four-region neurobiological model. *Human Brain Mapping*, 30(8), 2336-2355. <https://doi.org/10.1002/hbm.20667>
- Palomero-Gallagher, N., & Zilles, K. (2018). Chapter 24 - Cyto- and receptor architectonic mapping of the human brain. In I. Huitinga & M. J. Webster (Eds.), *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 150, pp. 355-387). Elsevier. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63639-3.00024-4>
- Paquola, C., Amunts, K., Evans, A., Smallwood, J., & Bernhardt, B. (2022). Closing the mechanistic gap: the value of microarchitecture in understanding cognitive networks. *Trends in Cognitive Sciences*, 26(10), 873-886. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2022.07.001>
- 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 [Article]. *eLife*, 10, Article e70119. <https://doi.org/10.7554/eLife.70119>
- Petrides, M. (2018). *Atlas of the Morphology of the Human Cerebral Cortex on the Average MNI Brain*. Elsevier Science. <https://books.google.de/books?id=XHN1oAEACAAJ>
- Petrides, M., & Pandya, D. N. (2004). The Frontal Cortex. In G. Paxinos & J. K. Mai (Eds.), *The Human Nervous System* (2 ed., pp. 950-972). Elsevier Science. <https://doi.org/10.1016/b978-012547626-3/50026-0>
- Petrides, M., Tomaiuolo, F., Yeterian, E. H., & Pandya, D. N. (2012). The prefrontal cortex: comparative architectonic organization in the human and the macaque monkey brains. *Cortex*, 48(1), 46-57. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2011.07.002>
- Pico-Perez, M., Vieira, R., Fernandez-Rodriguez, M., De Barros, M. A. P., Radua, J., & Morgado, P. (2022). Multimodal meta-analysis of structural gray matter, neurocognitive and social cognitive fMRI findings in schizophrenia patients. *Psychological Medicine*, 52(4), 614-624. <https://doi.org/10.1017/S0033291721005523>
- Preuss, T. M., & Wise, S. P. (2022). Evolution of prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology*, 47(1), 3-19. <https://doi.org/10.1038/s41386-021-01076-5>
- Raichle, M. E., MacLeod, A. M., Snyder, A. Z., Powers, W. J., Gusnard, D. A., & Shulman, G. L. (2001). A default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(2), 676-682. <https://doi.org/10.1073/pnas.98.2.676>
- Rajkowska, G., & Goldman-Rakic, P. S. (1995a). Cytoarchitectonic definition of prefrontal areas in the normal human cortex: I. Remapping of areas 9 and 46 using quantitative criteria. *Cerebral Cortex*, 5(4), 307-322. <https://doi.org/10.1093/cercor/5.4.307>

- Rajkowska, G., & Goldman-Rakic, P. S. (1995b). Cytoarchitectonic definition of prefrontal areas in the normal human cortex: II. Variability in locations of areas 9 and 46 and relationship to the Talairach Coordinate System. *Cerebral Cortex*, 5(4), 323-337. <https://doi.org/10.1093/cercor/5.4.323>
- Richter, M., Amunts, K., Mohlberg, H., Bludau, S., Eickhoff, S. B., Zilles, K., & Caspers, S. (2019). Cytoarchitectonic segregation of human posterior intraparietal and adjacent parieto-occipital sulcus and its relation to visuomotor and cognitive functions. *Cerebral Cortex*, 29(3), 1305-1327. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhy245>
- Roberts, R. P., Wiebels, K., Sumner, R. L., van Mulukom, V., Grady, C. L., Schacter, D. L., & Addis, D. R. (2017). An fMRI investigation of the relationship between future imagination and cognitive flexibility. *Neuropsychologia*, 95, 156-172. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2016.11.019>
- Rorden, C., Karnath, H. O., & Bonilha, L. (2007). Improving lesion-symptom mapping. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 19(7), 1081-1088. <https://doi.org/10.1162/jocn.2007.19.7.1081>
- Ruan, J., Bludau, S., Palomero-Gallagher, N., Caspers, S., Mohlberg, H., Eickhoff, S. B., Seitz, R. J., & Amunts, K. (2018). Cytoarchitecture, probability maps, and functions of the human supplementary and pre-supplementary motor areas. *Brain Structure & Function*, 223(9), 4169-4186. <https://doi.org/10.1007/s00429-018-1738-6>
- Sarkissov, S., Filimonoff, I., Kononowa, E., Preobraschenskaja, I., & Kukuiew, L. (1955). Atlas of the cytoarchitectonics of the human cerebral cortex. *Moscow: Medgiz*, 20.
- Schaefer, A., Kong, R., Gordon, E. M., Laumann, T. O., Zuo, X. N., Holmes, A. J., Eickhoff, S. B., & Yeo, B. T. T. (2018). Local-Global Parcellation of the Human Cerebral Cortex from Intrinsic Functional Connectivity MRI. *Cerebral Cortex*, 28(9), 3095-3114. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhx179>
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.118327>
- Schilbach, L., Wohlschlaeger, A. M., Kraemer, N. C., Newen, A., Shah, N. J., Fink, G. R., & Vogeley, K. (2006). Being with virtual others: Neural correlates of social interaction. *Neuropsychologia*, 44(5), 718-730. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2005.07.017>
- Schirner, M., Domide, L., Perdakis, D., Triebkorn, P., Stefanovski, L., Pai, R., Prodan, P., Valean, B., Palmer, J., Langford, C., Blickensdorfer, A., van der Vlag, M., Diaz-Pier, S., Peyser, A., Klijn, W., Pleiter, D., Nahm, A., Schmid, O., Woodman, M., . . . Ritter, P. (2022). Brain simulation as a cloud service: The Virtual Brain on EBRAINS. *Neuroimage*, 251, 118973. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2022.118973>
- Schleicher, A., Amunts, K., Geyer, S., Morosan, P., & Zilles, K. (1999). Observer-independent method for microstructural parcellation of cerebral cortex: A quantitative approach to cytoarchitectonics. *Neuroimage*, 9(1), 165-177. <https://doi.org/10.1006/nimg.1998.0385>

- Schleicher, A., Morosan, P., Amunts, K., & Zilles, K. (2009). Quantitative architectural analysis: a new approach to cortical mapping. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 39(11), 1568-1581. <https://doi.org/10.1007/s10803-009-0790-8>
- Schleicher, A., Zilles, K., & Wree, A. (1986). A quantitative approach to cytoarchitectonics: software and hardware aspects of a system for the evaluation and analysis of structural inhomogeneities in nervous tissue. *Journal of Neuroscience Methods*, 18(1-2), 221-235. [https://doi.org/10.1016/0165-0270\(86\)90121-4](https://doi.org/10.1016/0165-0270(86)90121-4)
- Semendeferi, K., Teffer, K., Buxhoeveden, D. P., Park, M. S., Bludau, S., Amunts, K., Travis, K., & Buckwalter, J. (2011). Spatial organization of neurons in the frontal pole sets humans apart from great apes. *Cerebral Cortex*, 21(7), 1485-1497. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhq191>
- Shen, K. K., Welton, T., Lyon, M., McCorkindale, A. N., Sutherland, G. T., Burnham, S., Fripp, J., Martins, R., & Grieve, S. M. (2020). Structural core of the executive control network: A high angular resolution diffusion MRI study. *Human Brain Mapping*, 41(5), 1226-1236. <https://doi.org/10.1002/hbm.24870>
- Skerry, A. E., & Saxe, R. (2014). A common neural code for perceived and inferred emotion. *Journal of Neuroscience*, 34(48), 15997-16008. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1676-14.2014>
- Smith, G. E. (1927). Die Cytoarchitektonik der Hirnrinde des erwachsenen Menschen. In *Journal of Anatomy* (Vol. 61, pp. 264-266).
- Spreng, R. N., & Grady, C. L. (2010). Patterns of brain activity supporting autobiographical memory, prospection, and theory of mind, and their relationship to the default mode network. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 22(6), 1112-1123. <https://doi.org/10.1162/jocn.2009.21282>
- Stagg, S., Tan, L. H., & Kodakkadan, F. (2022). Emotion Recognition and Context in Adolescents with Autism Spectrum Disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 52(9), 4129-4137. <https://doi.org/10.1007/s10803-021-05292-2>
- Szameitat, D. P., Kreifelts, B., Alter, K., Szameitat, A. J., Sterr, A., Grodd, W., & Wildgruber, D. (2010). It is not always tickling: distinct cerebral responses during perception of different laughter types. *Neuroimage*, 53(4), 1264-1271. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.06.028>
- Talairach, J., & Szikla, G. (1980). Application of stereotactic concepts to the surgery of epilepsy. *Acta Neurochirurgica. Supplementum*, 30, 35-54. https://doi.org/10.1007/978-3-7091-8592-6_5
- Talairach, J., & Tournoux, P. (1988). *Co-planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain: 3-dimensional Proportional System : an Approach to Cerebral Imaging*. G. Thieme. <https://books.google.de/books?id=pYFiQqAACAAJ>
- Talairach, J., Tournoux, P., Musolino, A., & Missir, O. (1992). Stereotaxic exploration in frontal epilepsy. *Advances in Neurology*, 57, 651-688. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1543087>

- Tariq, F., Jumah, F., Ravipati, K., Ortiz-Torres, M., Carr, S. B., & Chicoine, M. R. (2024). Advances in Cranial Surgery. *Missouri Medicine*, 121(2), 136-141. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38694609>
- Ten Donkelaar, H. J., Tzourio-Mazoyer, N., & Mai, J. K. (2018). Toward a Common Terminology for the Gyri and Sulci of the Human Cerebral Cortex. *Frontiers in Neuroanatomy*, 12, 93. <https://doi.org/10.3389/fnana.2018.00093>
- Trampel, R., Bazin, P. L., Pine, K., & Weiskopf, N. (2019). In-vivo magnetic resonance imaging (MRI) of laminae in the human cortex. *Neuroimage*, 197, 707-715. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.09.037>
- Tremel, J. J., Laurent, P. A., Wolk, D. A., Wheeler, M. E., & Fiez, J. A. (2016). Neural signatures of experience-based improvements in deterministic decision-making. *Behavioural Brain Research*, 315, 51-65. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.08.023>
- Uddin, L. Q., Yeo, B. T. T., & Spreng, R. N. (2019). Towards a Universal Taxonomy of Macro-scale Functional Human Brain Networks. *Brain Topography*, 32(6), 926-942. <https://doi.org/10.1007/s10548-019-00744-6>
- Upright, N. A., & Baxter, M. G. (2021). Prefrontal cortex and cognitive aging in macaque monkeys. *American Journal of Primatology*, 83(11), e23250. <https://doi.org/10.1002/ajp.23250>
- Upschulte, E., Harmeling, S., Amunts, K., & Dickscheid, T. (2022). Contour proposal networks for biomedical instance segmentation. *Medical Image Analysis*, 77, 102371. <https://doi.org/10.1016/j.media.2022.102371>
- Van Essen, D. C., & Glasser, M. F. (2014). In vivo architectonics: a cortico-centric perspective. *Neuroimage*, 93 Pt 2, 157-164. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.04.095>
- Venkatraman, V., Rosati, A. G., Taren, A. A., & Huettel, S. A. (2009). Resolving response, decision, and strategic control: evidence for a functional topography in dorsomedial prefrontal cortex. *Journal of Neuroscience*, 29(42), 13158-13164. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2708-09.2009>
- Vogt, B. A., Hof, P. R., Zilles, K., Vogt, L. J., Herold, C., & Palomero-Gallagher, N. (2013). Cingulate area 32 homologues in mouse, rat, macaque and human: cytoarchitecture and receptor architecture. *Journal of Comparative Neurology*, 521(18), 4189-4204. <https://doi.org/10.1002/cne.23409>
- Vogt, C., & Vogt, O. (1919). *Allgemeine Ergebnisse unserer Hirnforschung* (Vol. 25). JA Barth.
- Vogt, O. (1910). Die myeloarchitektonische Felderung des menschlichen Stirnhirns. *J Psychol Neurol*, 15(4/5), 221-232.
- Voigtlaender, S., Pawelczyk, J., Geiger, M., Vaio, E. J., Karschnia, P., Cudkovic, M., Dietrich, J., Haraldsen, I., Feigin, V., Owolabi, M., White, T. L., Świeboda, P., Farahany, N., Natarajan, V., & Winter, S. F. (2024). Artificial intelligence in neurology: opportunities, challenges, and policy implications. *Journal of Neurology*, 271(5), 2258-2273. <https://doi.org/10.1007/s00415-024-12220-8>

- Vollm, B. A., Taylor, A. N., Richardson, P., Corcoran, R., Stirling, J., McKie, S., Deakin, J. F., & Elliott, R. (2006). Neuronal correlates of theory of mind and empathy: a functional magnetic resonance imaging study in a nonverbal task. *Neuroimage*, 29(1), 90-98. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.07.022>
- von Economo, C. F., & Koskinas, G. N. (1925). *Die Cytoarchitektonik der Hirnrinde des erwachsenen Menschen*. J. Springer. <https://books.google.de/books?id=2DVBAAAAYAAJ>
- Wagstyl, K., Larocque, S., Cucurull, G., Lepage, C., Cohen, J. P., Bludau, S., Palomero-Gallagher, N., Lewis, L. B., Funck, T., Spitzer, H., Dickscheid, T., Fletcher, P. C., Romero, A., Zilles, K., Amunts, K., Bengio, Y., & Evans, A. C. (2020). BigBrain 3D atlas of cortical layers: Cortical and laminar thickness gradients diverge in sensory and motor cortices. *PLoS Biology*, 18(4), e3000678. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000678>
- Wagstyl, K., Lepage, C., Bludau, S., Zilles, K., Fletcher, P. C., Amunts, K., & Evans, A. C. (2018). Mapping Cortical Laminar Structure in the 3D BigBrain. *Cerebral Cortex*, 28(7), 2551-2562. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhy074>
- Ward Jr, J. H. (1963). Hierarchical grouping to optimize an objective function. *Journal of the American statistical association*, 58(301), 236-244.
- Weder, B. J. (2022). Mindfulness in the focus of the neurosciences - The contribution of neuroimaging to the understanding of mindfulness. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 16, 928522. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2022.928522>
- Wree, A., Schleicher, A., & Zilles, K. (1982). Estimation of volume fractions in nervous tissue with an image analyzer. *Journal of Neuroscience Methods*, 6(1-2), 29-43. [https://doi.org/10.1016/0165-0270\(82\)90014-0](https://doi.org/10.1016/0165-0270(82)90014-0)
- Wu, J., Ngo, G. H., Greve, D., Li, J., He, T., Fischl, B., Eickhoff, S. B., & Yeo, B. T. T. (2018). Accurate nonlinear mapping between MNI volumetric and FreeSurfer surface coordinate systems. *Human Brain Mapping*, 39(9), 3793-3808. <https://doi.org/10.1002/hbm.24213>
- Xiao, Y., Lau, J. C., Anderson, T., DeKraker, J., Collins, D. L., Peters, T., & Khan, A. R. (2019). An accurate registration of the BigBrain dataset with the MNI PD25 and ICBM152 atlases. *Sci Data*, 6(1), 210. <https://doi.org/10.1038/s41597-019-0217-0>
- Xu, P., Chen, A., Li, Y., Xing, X., & Lu, H. (2019). Medial prefrontal cortex in neurological diseases. *Physiological Genomics*, 51(9), 432-442. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00006.2019>
- Yeo, B. T., Krienen, F. M., Chee, M. W., & Buckner, R. L. (2014). Estimates of segregation and overlap of functional connectivity networks in the human cerebral cortex. *Neuroimage*, 88, 212-227. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.10.046>
- Yeo, B. T., Krienen, F. M., Sepulcre, J., Sabuncu, M. R., Lashkari, D., Hollinshead, M., Roffman, J. L., Smoller, J. W., Zollei, L., Polimeni, J. R., Fischl, B., Liu, H., & Buckner, R. L. (2011). The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity. *Journal of Neurophysiology*, 106(3), 1125-1165. <https://doi.org/10.1152/jn.00338.2011>

- Zachlod, D., Palomero-Gallagher, N., Dickscheid, T., & Amunts, K. (2023). Mapping Cytoarchitectonics and Receptor Architectonics to Understand Brain Function and Connectivity. *Biological Psychiatry*, 93(5), 471-479. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2022.09.014>
- Zilles, K., & Amunts, K. (2012). Architecture of the Cerebral Cortex. In J. K. Mai & G. Paxinos (Eds.), *The Human Nervous System* (3 ed., pp. 836-895). Elsevier Science <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-374236-0.10023-9>
- Zilles, K., & Amunts, K. (2013). Individual variability is not noise. *Trends in Cognitive Sciences*, 17(4), 153-155. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2013.02.003>
- Zilles, K., Armstrong, E., Schleicher, A., & Kretschmann, H. J. (1988). The human pattern of gyrification in the cerebral cortex. *Anatomy and Embryology*, 179(2), 173-179. <https://doi.org/10.1007/BF00304699>
- Zilles, K., & Palomero-Gallagher, N. (2015). Gyrification in the Human Brain. In A. W. Toga (Ed.), *Brain Mapping* (pp. 37-44). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-397025-1.00197-4>
- Zilles, K., Schleicher, A., Langemann, C., Amunts, K., Morosan, P., Palomero-Gallagher, N., Schormann, T., Mohlberg, H., Burgel, U., Steinmetz, H., Schlaug, G., & Roland, P. E. (1997). Quantitative analysis of sulci in the human cerebral cortex: development, regional heterogeneity, gender difference, asymmetry, intersubject variability and cortical architecture. *Human Brain Mapping*, 5(4), 218-221. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0193\(1997\)5:4<218::AID-HBM2>3.0.CO;2-6](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0193(1997)5:4<218::AID-HBM2>3.0.CO;2-6)
- Zilles, K., Schleicher, A., Palomero-Gallagher, N., & Amunts, K. (2002). Quantitative Analysis of Cyto- and Receptor Architecture of the Human Brain. In *Brain Mapping: The Methods* (pp. 573-602). <https://doi.org/10.1016/b978-012693019-1/50023-x>

Danksagung

Mein größter Dank gilt Frau Universitätsprofessorin Dr. med. Dr. hc. Katrin Amunts für die hervorragende Promotionsbetreuung. Mit deiner fachlichen Expertise und Erfahrung sowie deiner zugänglichen Art warst du stets meine wichtigste Ansprechpartnerin bei der Konzipierung und Weiterentwicklung dieser Arbeit. Unter deiner Leitung konnte ich mein Projekt nach eigenen Vorstellungen managen und eigenständig umsetzen. Ich hatte uneingeschränkt Zugang zur benötigten Forschungsinfrastruktur samt Laborequipment, den unersetzlichen Gehirnpräparaten, allen relevanten Programmen und dem Supercomputing-Rechenzentrum. Alle unsere Treffen waren konstruktiv und wertvoll für den Fortschritt dieser Arbeit. Die Zusammenarbeit mit einer so erfolgreichen und inspirierenden Hirnforscherin wie dir hat mich fachlich und auch persönlich sehr geprägt. Danke für dein Vertrauen in mich, deine kritischen Fragen, deine Geduld und deine große fachliche und zwischenmenschliche Kompetenz.

Auch Herrn Universitätsprofessor Dr. med. Alfons Schnitzler möchte ich herzlich für die fachliche Betreuung dieser Promotion danken. Die simultane Betrachtung von Struktur und Funktion dieser spannenden Hirnregion erforderte einen Perspektivwechsel von der neuroanatomischen Grundlagenforschung hin zu den klinischen Neurowissenschaften. Nicht zuletzt verstärkte dies meine Faszination für die Neurologie und weckte den Wunsch, in meiner weiteren ärztlichen und wissenschaftlichen Laufbahn klinisch-neurologische Fragestellungen zu bearbeiten.

Ich danke allen Kolleginnen und Kollegen der beiden Institute Cécile und Oskar Vogt Institut für Hirnforschung Düsseldorf und Institut für Neurowissenschaften und Medizin 1 im Forschungszentrum Jülich für die freundliche Zusammenarbeit, das Interesse an meinen Work-In-Progress-Vorträgen und den bereichernden Austausch auf Augenhöhe. Teil dieses kompetenten Teams gewesen zu sein erfüllt mich mit Stolz und Dankbarkeit. Herr Dr. rer. medic. Sebastian Bludau war maßgeblich an meiner Einarbeitung in die verschiedenen Programme beteiligt und stand stets zur Verfügung, wenn methodische Fragen oder Schwierigkeiten mit unserem Kartierungstool aufkamen. Keine Fehlermeldung blieb jemals ungelöst. Dank deiner Kenntnis über die technischen Möglichkeiten, Limitationen und Voraussetzungen für die quantitativen Analysen und dank deiner Programmierfähigkeit konnten wir die Diskriminanzanalyse, Clusteranalyse und Volumenanalyse durchführen sowie die Zuordnung funktioneller Bildgebungsdaten im dreidimensionalen Modell visualisieren. Danke, dass du dir immer wieder Zeit für meine Anliegen genommen hast.

Herr Diplom-Physiker Hartmut Mohlberg hat mich bei der Erstellung der Wahrscheinlichkeitskarten im stereotaktischen Raum und bei den

Volumenberechnungen unterstützt. Für deine Sorgfalt, deinen Zeitaufwand für diese umfangreichen Berechnungen und für deine Verfügbarkeit bei technischen Fragen und Problemen möchte ich mich herzlich bedanken.

Herrn Dr. rer. nat. Christian Schiffer danke ich für die Zusammenarbeit bei den Arealrekonstruktionen im *BigBrain*. Du hast mir auf dem Gebiet des maschinellen Lernens viel beigebracht und deine kompetenten Anregungen zum Umgang mit der KI waren sehr hilfreich.

Zuverlässig und zuvorkommend unterstützte mich Anna Stössel mit ihrem großen Organisationstalent bei bürokratischen und logistischen Herausforderungen. Vielen lieben Dank für deine Hilfsbereitschaft, die stets unkomplizierte Kommunikation und nicht zuletzt für den rechtzeitigen Transport unzähliger Briefe, Dokumente und teilweise auch Hirnpräparate zwischen Jülich und Düsseldorf.

Herrn Diplom-Mathematiker René Hübbers hatte ich meinen bestens ausgestatteten Arbeitsplatz im Doktorandenbüro zu verdanken. Danke für die Beseitigung bzw. Vorbeugung aller Netzwerkstörungen. Du hast meine riesigen Datenmengen auf dem Institutsserver regelmäßig gesichert, sodass ich sorgenfrei arbeiten konnte.

Für das durchweg produktive und angenehme Arbeitsklima im Doktorandenzimmer möchte ich Dr. rer. med. Kai Kiwitz, Dr. rer. med. Ariane Bruno, Dr. rer. nat. Kimberley Lothmann, Carla Hoglebe und Alexey Chervonnyy danken. Insbesondere zu Beginn meiner Arbeit konnte ich Ariane und Kai immer wieder mit methodischen, technischen und organisatorischen Fragen löchern. Für eure Ratschläge und die Unterstützung meiner Einarbeitung bin ich sehr dankbar. Besonders zum Ende meines Projektes, als ich die letzten Analysen und den Schreibprozess neben der neuen Tätigkeit als Assistenzärztin abschließen wollte, haben mir die „Accountability Meetings“ mit Kim sehr geholfen, selbst gesteckte Deadlines einzuhalten. Es war zwar angstrengend, aber ich bin sehr froh, dass ich mich abends und an dienstfreien Tagen immer meinem Projekt gewidmet habe und nichts liegen geblieben ist. Wenn du keine Hirnforscherin geworden wärst, hättest du ein super Motivationscoach werden können!

Abschließend bedanke ich mich bei meiner Familie, meinem Partner und Freunden für die bedingungslose Unterstützung, den liebevollen Rückhalt und die uneingeschränkte Akzeptanz meiner Prioritäten, aber auch für unzählige ausgleichende Aktivitäten und Momente willkommener Ablenkung. Danke für eure bestärkenden Worte, euer Interesse und dass ihr so wundervolle Herzensmenschen seid.

Diese Arbeit wurde gefördert:

European Union's Horizon 2020 Framework Programme for Research and Innovation, Specific Grant Agreement No. 945539 (*Human Brain Project SGA3*)