

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

# **Quantitative anatomische und neurochemische Charakterisierung des superioren parietalen Kortex des Menschen**

## **Dissertation**

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

vorgelegt von  
Filip Scheperjans

2008

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

gez.: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Bernd Nürnberg  
Dekan

Referent: Univ.-Prof. Dr. med. Karl Zilles

Korreferent: Prof. Dr. med. Mario Siebler

## Danksagung

Mein erster Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Universitätsprofessor Dr. med. Karl Zilles, dessen fesselnde Vorlesungen meine Faszination für das menschliche Gehirn weckten. Ich danke ihm sowohl für die Ruhe und Geduld beim Ausbalancieren meiner ersten wissenschaftlichen Gehversuche als auch für die außergewöhnlichen Möglichkeiten und Freiheiten, die er mir im Verlauf der Arbeit zu dieser Dissertation bot. Das Bewusstsein, mir seiner Unterstützung sicher sein zu können, war unersetzbar, vor allem in Lebens- und Arbeitsphasen, die besonderes Durchhaltevermögen verlangten.

Frau Universitätsprofessorin Dr. med. Katrin Amunts danke ich für ihr Engagement und die angenehme Zusammenarbeit bei der Konzeption und Durchführung der zytoarchitektonischen Untersuchungen und bei der Verfassung der Publikationen.

Herr Dr. ing. Axel Schleicher führte mich in die Auswertungstechnik der autoradiographischen und zytoarchitektonischen Untersuchungen ein und ihm gilt mein Dank für seine fortwährende methodische und moralische Unterstützung.

Mein Dank gebührt auch Herrn Dr. rer. nat. Lars Hömke und Herrn Diplom-Physiker Hartmut Mohlberg, die entscheidende Beiträge bei der Registrierung der post-mortem Gehirne, den volumetrischen Analysen und bei der dreidimensionalen Visualisierung der probabilistischen Karten leisteten.

Von Frau Dr. rer. nat. Nicola Palomero-Gallagher erlernte ich die Grundlagen der Präparation und Gewebeerarbeitung sowie der Datenerfassung für autoradiographische Untersuchungen. Dafür und für die fundierten Korrekturen meiner Publikationsmanuskripte möchte ich mich ausdrücklich bei ihr bedanken.

Frau Dr. med. Klaudia Hermann danke ich für die Überlassung der Basisdaten zur Abgrenzung der Area 7M.

Ohne die technische Unterstützung von Frau Ursula Blohm, Frau Renate Dohm, Frau Nadine Ivens, Frau Diplom-Psychologin Marion Mosch und insbesondere Frau Ferdag Kocaer wäre die Realisation der vorliegenden Arbeit nicht möglich gewesen, und ich bedanke mich für ihre Hilfe von ganzem Herzen.

Bei Frau Dr. med. Hi-Jae Choi, Herrn Dr. med. Simon Eickhoff sowie Herrn Dr. med. Christian Grefkes bedanke ich mich für die vielen wertvollen Diskussionen und Ratschläge im gesamten Verlauf der Arbeiten zu dieser Dissertation. Sie, sowie meine weiteren Mitdoktoranden Claudia, Hendrik, Milenko, Sebastian und Svenja, machten die gemeinsame Zeit in Düsseldorf, Jülich und anderen Metropolen der Welt durch die fortwährende mentale Unterstützung und anregenden Gespräche unvergesslich.

Herrn Bernd Graudejus danke ich sehr für den unermüdlichen Einsatz bei den Korrekturen des Manuskriptes.

Respektvollen Dank schulde ich den Menschen, die sich dazu bereit erklärten, nach ihrem Ableben ihren Körper der Wissenschaft anzuvertrauen und hierdurch wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn ermöglichten.

Ganz zum Schluss, aber doch am meisten, danke ich meinen geliebten Eltern Frau Dr. med. Almut Scheperjans und Herrn Dr. med. Uwe Scheperjans. Ohne ihre bedingungslose Liebe und Unterstützung wären mein Medizinstudium und die vorliegende Arbeit niemals möglich gewesen. Sie gaben mir durch ihre eigene Tätigkeit einen Einblick in die Humanmedizin und ließen mir doch alle Freiheit bei der Planung meines eigenen Lebensweges. Ihre Begeisterung für ihre Arbeit und Hingabe für ihre Patienten werden mir zeitlebens Vorbild sein.



# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1	Regionale Heterogenität der menschlichen Hirnrinde und ihre Kartierung .....	1
1.1.1	Strukturelle Aspekte .....	1
1.1.2	Funktionelle Aspekte .....	3
1.2	Der superiore parietale Kortex .....	5
1.2.1	Topographie und anatomische Parzellierungen.....	5
1.2.2	Funktionelle Eigenschaften.....	10
1.3	Fragestellungen und Zielsetzung der vorliegenden Arbeit .....	12
<b>2</b>	<b>Material und Methoden</b> .....	<b>15</b>
2.1	Zytoarchitektonische Parzellierung des SPC und Erstellung probabilistischer Karten .....	15
2.1.1	Stichprobe und histologische Verarbeitung.....	15
2.1.2	Untersucherunabhängige Detektion zytoarchitektonischer Arealgrenzen .....	16
2.1.3	Erstellung von Wahrscheinlichkeitskarten der zytoarchitektonischen Areale im stereotaktischen Referenzraum .....	19
2.2	Quantifizierung und Analyse struktureller Arealunterschiede .....	23
2.2.1	Zytoarchitektonik .....	23
2.2.2	Neurotransmitter-Rezeptor-Architektonik.....	26
2.2.3	Volumetrie .....	32
2.3	Analyse der anatomischen interindividuellen Variabilität im SPC.....	33
2.3.1	Lagebeziehungen der zytoarchitektonischen Areale im SPC.....	33
2.3.2	Arealvolumina.....	33
2.4	Analyse von hemisphärischen Asymmetrien und Geschlechtsunterschieden im SPC.....	33
2.4.1	Zytoarchitektonik .....	33
2.4.2	Lagebeziehungen der Areale.....	34
2.4.3	Arealvolumina.....	35
2.4.4	Interindividuelle Variabilität .....	35
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>36</b>
3.1	Zytoarchitektonische Parzellierung des SPC und Erstellung probabilistischer Karten .....	36
3.1.1	Detektion zytoarchitektonischer Arealgrenzen .....	36
3.1.2	Wahrscheinlichkeitskarten .....	44
3.2	Quantifizierung und Analyse struktureller Arealunterschiede .....	49
3.2.1	Zytoarchitektonik .....	49
3.2.2	Neurotransmitter-Rezeptor-Architektonik.....	54
3.2.3	Volumetrie .....	65
3.3	Anatomische interindividuelle Variabilität.....	66

3.3.1	Lagebeziehungen.....	66
3.3.2	Arealvolumina .....	68
3.4	Strukturelle hemisphärische Asymmetrien und Geschlechtsunterschiede im SPC.....	69
3.4.1	Zytoarchitektonik .....	69
3.4.2	Lagebeziehungen.....	69
3.4.3	Arealvolumina .....	70
3.4.4	Interindividuelle Variabilität.....	70
3.5	Ergebniszusammenfassung .....	71
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>74</b>
4.1	Methodische Aspekte .....	74
4.1.1	Stichprobe.....	74
4.1.2	Analyse von Zytoarchitektonik und Rezeptorverteilungen.....	75
4.1.3	Analyse topographischer Beziehungen .....	76
4.1.4	Volumetrie.....	76
4.2	Vergleich mit früheren anatomischen Studien .....	77
4.2.1	Gesamtausdehnung des SPC .....	77
4.2.2	Parzellierung des SPC .....	78
4.2.3	Rezeptorverteilungen .....	81
4.3	Bezug zwischen Struktur und Funktion.....	82
4.3.1	Allgemeine Beobachtungen.....	82
4.3.2	Struktur-Funktions-Beziehungen im SPC .....	84
4.4	Anatomische Variabilität im menschlichen SPC.....	90
4.5	Asymmetrien und Geschlechtsunterschiede im SPC.....	91
4.5.1	Zytoarchitektonik .....	91
4.5.2	Rezeptorverteilungen .....	91
4.5.3	Volumen.....	92
4.5.4	Topographisches Arealmuster.....	93
4.5.5	Anatomische Variabilität .....	93
4.5.6	Funktion .....	94
4.6	Schlussfolgerungen und offene Fragen .....	96
4.7	Zukunftsperspektiven .....	97
	<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>99</b>
	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>100</b>
	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>117</b>
	<b>Anhang.....</b>	<b>118</b>

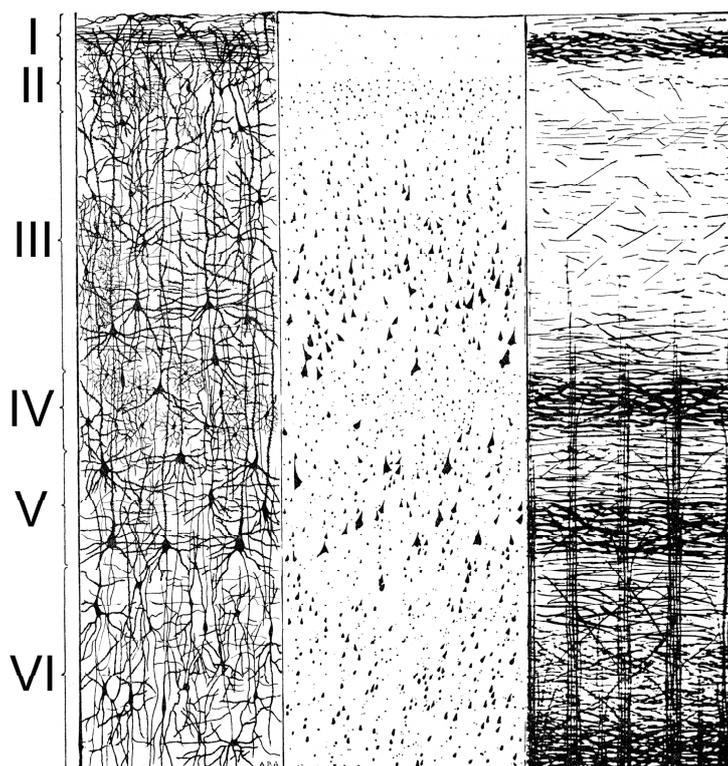


# 1 Einleitung

## 1.1 Regionale Heterogenität der menschlichen Hirnrinde und ihre Kartierung

### 1.1.1 Strukturelle Aspekte

Spätestens seit den Versuchen Galls (1798), strukturelle makroskopische Eigenschaften des menschlichen Gehirns und Schädels mit persönlichen mentalen Eigenschaften und Fähigkeiten einer Person in Zusammenhang zu bringen, wurden zahlreiche wissenschaftliche Untersuchungen mit dem Ziel einer anatomischen Kartierung der Hirnrinde durchgeführt. Bereits 1782 wurde von Gennari die Verteilung der weißlich erscheinenden myelinisierten Nervenfasern in der Hirnrinde an ungefärbten Hirnschnitten untersucht. Er, wie auch Vicq d'Azyr (1786) und Baillarger (1840), beschrieb regionale Unterschiede. Letzterer erwähnte erstmals eine Sechsschichtung der Hirnrinde, welche auch heute noch für den Isokortex angenommen wird. Die Entwicklungen auf dem Gebiet der Lichtmikroskopie und der histologischen Färbetechnik (Abb. 1) ermöglichten, seit der Mitte des 19. Jahrhunderts, eine weit detailliertere Untersuchung der Form und Verteilung sowohl markhaltiger Nervenfasern (Myeloarchitektonik), als auch der Nervenzellkörper (Zytoarchitektonik).



**Abb. 1: Schematische Darstellung des lichtmikroskopischen Erscheinungsbildes des menschlichen Isokortex in Abhängigkeit von der histologischen Färbemethode.** Die römischen Ziffern bezeichnen die sechs Schichten, basierend auf der heute üblichen zytoarchitektonischen Einteilung. Links und Mitte: Zellkörperfärbungen nach Golgi (1873) bzw. Nissl (1894). Rechts: Markscheidenfärbung nach Weigert (1882). Aus Bailey und von Bonin (1951).

Nach Pionierarbeiten auf dem Gebiet der zytoarchitektonischen Analyse durch Meynert (1867, 1868) und Betz (1874) wurde die erste vollständige Karte der Großhirnrinde 1905 von Campbell, basierend auf Myelo- und Zytoarchitektonischen Unterschieden zwischen Rindenregionen, publiziert, in welcher er 14 Areale beschrieb. Weitere Karten wurden im Laufe des 20. Jahrhunderts unter anderem von Smith (1907), Brodmann (1909), C. und O. Vogt (Vogt, 1910, 1911, 1927; Vogt und Vogt, 1919), von Economo und Koskinas (1925), Gerhardt (1940), Batsch (1956) und Sarkisov (1955) veröffentlicht. Zwischen den einzelnen Hirnkarten finden sich jedoch deutliche Unterschiede bezüglich der Anzahl beschriebener Areale (z.B. Campbell – 14; Vogt – ca. 100), sowie deren Ausdehnung und Lokalisation. Neben den unterschiedlichen benutzten Färbemethoden und Weiterentwicklungen der Lichtmikroskopie, liegt eine wichtige mögliche Ursache für diese Diskrepanzen darin begründet, dass die Untersucher das histologische Erscheinungsbild im Lichtmikroskop subjektiv beschrieben und interpretierten. Verschiedene Autoren verwendeten unterschiedliche Kriterien für die Abgrenzung architektonischer Unterschiede, was zu unterschiedlichen Parzellierungen führte. Des Weiteren wurden in diesen Studien kleine Stichproben untersucht, in manchen nur eine einzige Hemisphäre. Da sowohl die makroskopische als auch die mikroskopische Anatomie des menschlichen Gehirns starken interindividuellen Schwankungen unterliegen, könnten Abweichungen zwischen den publizierten Karten auch auf anatomischen Variationen innerhalb der natürlichen biologischen Schwankungsbreite beruhen (Zilles et al., 2002b, 2003; Uylings et al., 2005).

Funktionelle Untersuchungen des Gehirns (siehe 1.2.2) liefern in der heutigen Zeit räumlich normalisierte dreidimensionale Beschreibungen der Verteilung neuronaler Aktivität, basierend auf statistisch aufbereiteten Daten aus einer Probandenstichprobe. Als anatomische Referenz für diese Studien wird häufig der stereotaktische Atlas von Talairach und Tournoux (1988) verwendet. In diesen Atlas wurde die zytoarchitektonische Rindenparzellierung Brodmanns (1909), anhand der relativen topographischen Beziehungen der Areale zu makro-anatomischen Landmarken, wie großen Windungen oder Furchen, übertragen. Aufgrund der großen anatomischen Variationsbreite zeigt die Lage und Ausdehnung zytoarchitektonischer Areale jedoch nur einen schwachen Zusammenhang mit solchen Landmarken, so dass diese nicht als Prädiktoren verwendet werden können (Zilles et al., 2002b). Folglich erlaubt die Kombination heutiger funktioneller Untersuchungen mit dieser anatomischen Referenz keine validen Aussagen über Struktur-Funktions-Beziehungen mikro-anatomischer Rindenareale beim Menschen.

Ein neuer Ansatz hat die Erstellung eines objektiven probabilistischen anatomischen Atlanten der menschlichen Hirnrinde zum Ziel (Zilles et al., 2002b). Mittels computergestützter automatischer Detektion zytoarchitektonischer Arealgrenzen in histologischen Schnitten werden Rindenareale zunächst mikroskopisch an einer verhältnismäßig großen Stichprobe von zehn fixierten *post-mortem* Gehirnen kartiert. Im Anschluss werden die Parzellierungsergebnisse auf die digitalen Datensätze der einzelnen Gehirne übertragen und, nach räumlicher Normalisierung und Anpassung an ein Referenz-

gehirn, mittels komplexer Registrierungsalgorithmen, dreidimensional als Häufigkeitsverteilung der gesamten Stichprobe in einem anatomischen Referenzraum repräsentiert (Zilles et al., 2002b; Hömke, 2006). Dies vermeidet Einflüsse durch subjektive Interpretationen der Untersucher und berücksichtigt die anatomische interindividuelle Variabilität. Da diese Karten (Geyer et al., 1996, 1999; Amunts et al., 1999; Grefkes et al., 2001; Morosan et al., 2001; Uylings et al., 2005; Caspers et al., 2006; Choi et al., 2006; Eickhoff et al., 2006b; Malikovic et al., 2007; Rottschy et al., 2007; Scheperjans et al., 2008b) im selben Referenzraum abgebildet sind, können sie mit Daten aus funktionellen Untersuchungen kombiniert werden und ermöglichen die Untersuchung von Struktur-Funktions-Beziehungen zytoarchitektonisch definierter Areale (Eickhoff et al., 2005a, 2006a; Dammers et al., 2007).

Als sehr leistungsfähig bei der Darstellung regionaler struktureller Unterschiede zwischen Rindenarealen hat sich ebenso die Markierung zellulärer Neurotransmitter-Rezeptoren mittels quantitativer *in vitro* Rezeptor-Autoradiographie an Gefrierschnitten von *post-mortem* Gehirnen erwiesen (Zilles et al., 2002b). Transmitter-Rezeptoren sind, durch ihre Schlüsselrolle bei der synaptischen Transmission, ein entscheidendes strukturelles Substrat kortikaler Informationsverarbeitung. Ihre Verteilung zeigt deutliche regionale und laminäre Unterschiede, kann objektiv gemessen und statistisch analysiert werden und spiegelt funktionelle Eigenschaften kortikaler Areale wider (Geyer et al., 1997; Zilles et al., 2002a,b; Bozkurt et al., 2005; Scheperjans et al., 2005a,b). Areale die interagieren oder sich funktionell ähneln, weisen ähnliche Rezeptorverteilungsmuster auf. Da am selben Probenmaterial parallel auch histologische Untersuchungen durchgeführt werden können, ist die Zuordnung von Rezeptorverteilungen zu zytoarchitektonischen Arealen, und damit auch zu funktionellen Befunden, möglich.

Es werden auch Versuche unternommen, die Hirnrinde strukturell *in vivo* zu kartieren. Mittels hochauflösender struktureller Magnetresonanztomographie (MRT) können regionale Unterschiede des Myelingehtes intrakortikaler Nervenfasern gemessen werden (Eickhoff et al., 2005b; Sigalovsky et al., 2006; Walters et al., 2007). Des Weiteren erlaubt diffusionsgewichtete MRT die Untersuchung des Verlaufes von Faserbahnen der weißen Substanz anhand von Inhomogenitäten der Wasserdiffusion und damit konnektivitätsbasierte Parzellierungen (Rushworth et al., 2006). Zelluläre Transmitter-Rezeptoren können *in vivo* mit radioaktiven hochaffinen Liganden markiert werden (Bauer et al., 2003). Die Messung dieser Strahlung kann mittels Positronenemissionstomographie (PET) erfolgen, was Aussagen über regionale Verteilungsmuster und pathologische Veränderungen ermöglicht. Das räumliche Auflösungsvermögen aller dieser *in vivo* Methoden liegt jedoch zurzeit noch weit unter demjenigen von histologischen *post-mortem* Untersuchungen.

### 1.1.2 Funktionelle Aspekte

Die oben erwähnten Struktur-Funktions-Postulierungen der von Gall begründeten Phrenologie (Gall, 1798) werden heute als unhaltbar angesehen. Jedoch wurden zur gleichen Zeit auch anatomisch-funktionelle Zusammenhänge beschrieben, welche im

Kern bis heute Bestätigung erfahren. Hier sind insbesondere die wegweisenden Erkenntnisse von Broca (1861) und Wernicke (1874) bezüglich Sprachproduktion und Sprachverarbeitung zu nennen. Die Zuordnung von Funktionen zu bestimmten Hirnregionen beim Menschen basierte lange Zeit ausschließlich auf der Dokumentation klinischer Ausfallssymptome nach fokalen Hirnläsionen (Broca, 1861; Wernicke, 1874), oder auf Verhaltensbeobachtungen während lokaler kortikaler Elektrostimulationen bei neurochirurgischen Eingriffen (Penfield und Rasmussen, 1950). Beide Methoden werden auch noch in der heutigen Zeit angewandt, ergänzt u.a. durch die Möglichkeit der temporären Neuromodulation mittels transkranieller Magnetstimulation (TMS; Perenin und Vighetto, 1988; MacDonald und Paus, 2003; Karnath und Perenin, 2005; Iacoboni, 2006). Einen immensen Wissenszuwachs brachten nichtinvasive Verfahren zur Hirnfunktionsmessung wie die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRI), PET und auch die Elektro- und Magnetenzephalographie (EEG bzw. MEG), da mittels dieser Methoden, auch bei gesunden Probanden, Hirnfunktionen *in vivo* makro-anatomisch lokalisiert werden können.

Für primäre Rindenareale, wie z.B. den primär motorischen (Brodmann-Area [BA] 4), primär somatosensorischen (Areale 3a, 3b und BA 1) oder primär visuellen Kortex (BA 17) hat sich, mit Hilfe der oben genannten Methoden, ein detailliertes Bild ihrer funktionellen Eigenschaften ergeben (z.B. Vorhandensein somatotoper Repräsentationen; Penfield und Rasmussen, 1950). Fokale Läsionen innerhalb dieser Gebiete führen normalerweise zu streng begrenzten Funktionsstörungen, wie beispielsweise Gesichtsfeldausfällen bei Läsionen des primären visuellen Kortex. Im Gegensatz dazu verarbeiten sogenannte Assoziationsareale (z.B. präfrontaler Kortex und posteriorer parietaler Kortex) sensorische Informationen auf höherer hierarchischer Ebene, assoziieren diese mit anderen Modalitäten und koordinieren komplexe Verhaltensmuster und kognitive Prozesse. Funktionelle Defizite nach fokalen Läsionen solcher Areale sind vielschichtig und im Einzelfall nur grob vorhersagbar (Perenin und Vighetto, 1988; Vallar, 2007). Es wird außerdem häufig beobachtet, dass derartige Regionen, wie z.B. der superiore und inferiore parietale Kortex oder der Sulcus intraparietalis (IPS), bei genau definierten kognitiven Aufgaben, keineswegs Aktivierungen zeigen, welche die gesamte Region umfassen. Meist werden nur umschriebene Teile aktiviert, was für interne funktionelle Subspezialisierungen spricht (Simon et al., 2004).

Diese Beobachtungen führten für einige Assoziationsareale, wie beispielsweise den IPS, zu funktionell basierten Parzellierungen, welche jedoch noch Gegenstand der wissenschaftlichen Diskussion sind (Bremmer et al., 2001; Grefkes et al., 2002, 2004; Grefkes und Fink, 2005; Culham et al., 2006; Iacoboni, 2006; Orban et al., 2006; Hagler, Jr. et al., 2007). Untersuchungen an nichthumanen Primaten demonstrierten ebenfalls komplexe funktionell begründete Unterteilungen des intraparietalen, aber auch des superioren und inferioren parietalen Kortex, die zum Teil strukturell detailliert nachvollzogen werden konnten (Mountcastle et al., 1975; Pandya und Seltzer, 1982; Grefkes und Fink, 2005). Die Komplexität der Funktionsausfälle nach Läsionen von

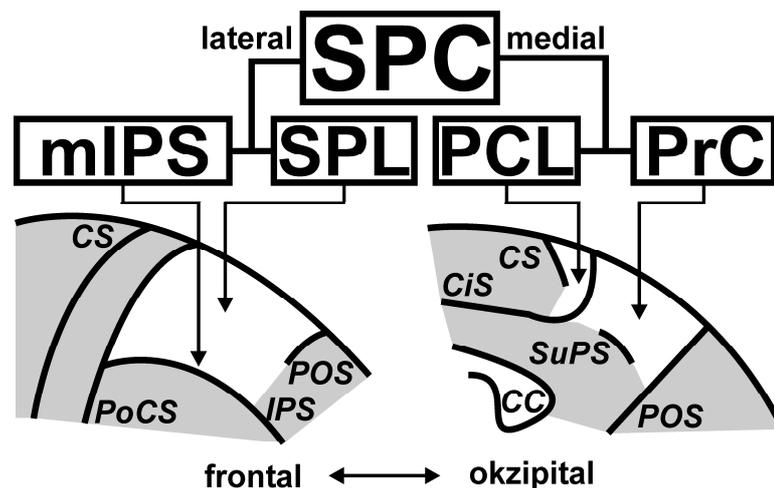
Assoziationsregionen könnte zum Teil darin begründet sein, dass mehrere solcher spezialisierten Unterareale in unterschiedlichem Ausmaß betroffen sind.

Es ist häufig nicht möglich, funktionelle Parzellierungen menschlicher Assoziationsareale, anhand der Karte von Brodmann (1909), bzw. ihrer Repräsentation im Atlas von Talairach und Tournoux (1988), im menschlichen Gehirn strukturell nachzuvollziehen. So kommt es vor, dass die Ausdehnung der anatomisch beschriebenen Areale deutlich größer ist als die der beobachteten Aktivierungen, dass Aktivierungen Teile verschiedener Brodmann-Areale umfassen, oder dass die betreffenden Regionen (z.B. der IPS) gar nicht detailliert in diesen Karten beschrieben worden sind. Neben einer möglicherweise vorliegenden zu groben Parzellierung durch Brodmann (1909) könnten die oben erwähnten interindividuellen anatomischen Variationen zu derartigen Inkongruenzen beitragen, da sie in den verwendeten anatomischen Referenzen nicht berücksichtigt werden (Talairach und Tournoux, 1988). Mögliche strukturelle Korrelate funktionell beschriebener Areale wurden kürzlich im inferioren parietalen Kortex (IPC) und im anterioren Teil der lateralen Wand des IPS des menschlichen Gehirns beschrieben (Caspers et al., 2006; Choi et al., 2006).

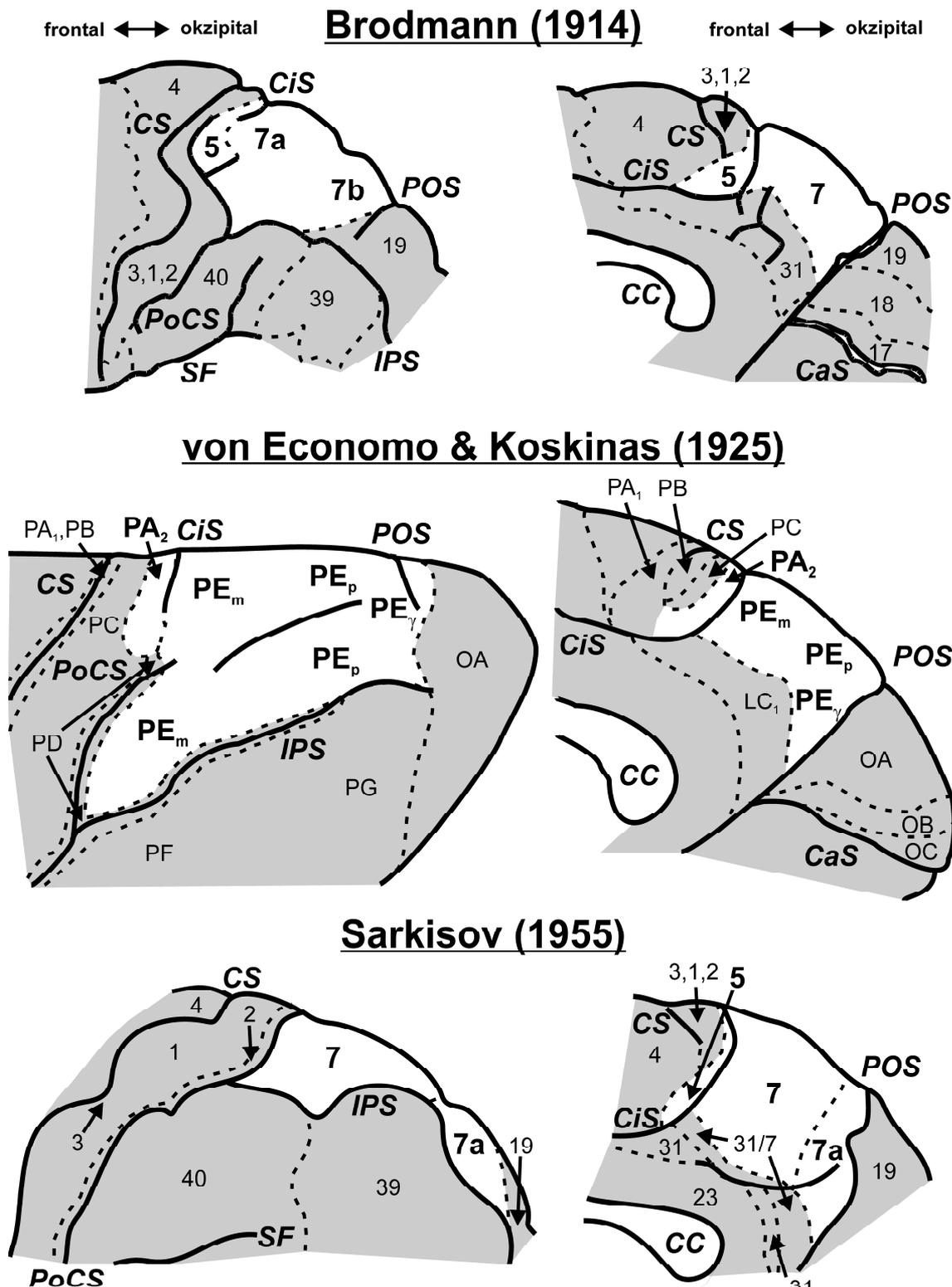
## 1.2 Der superiore parietale Kortex

### 1.2.1 Topographie und anatomische Parzellierungen

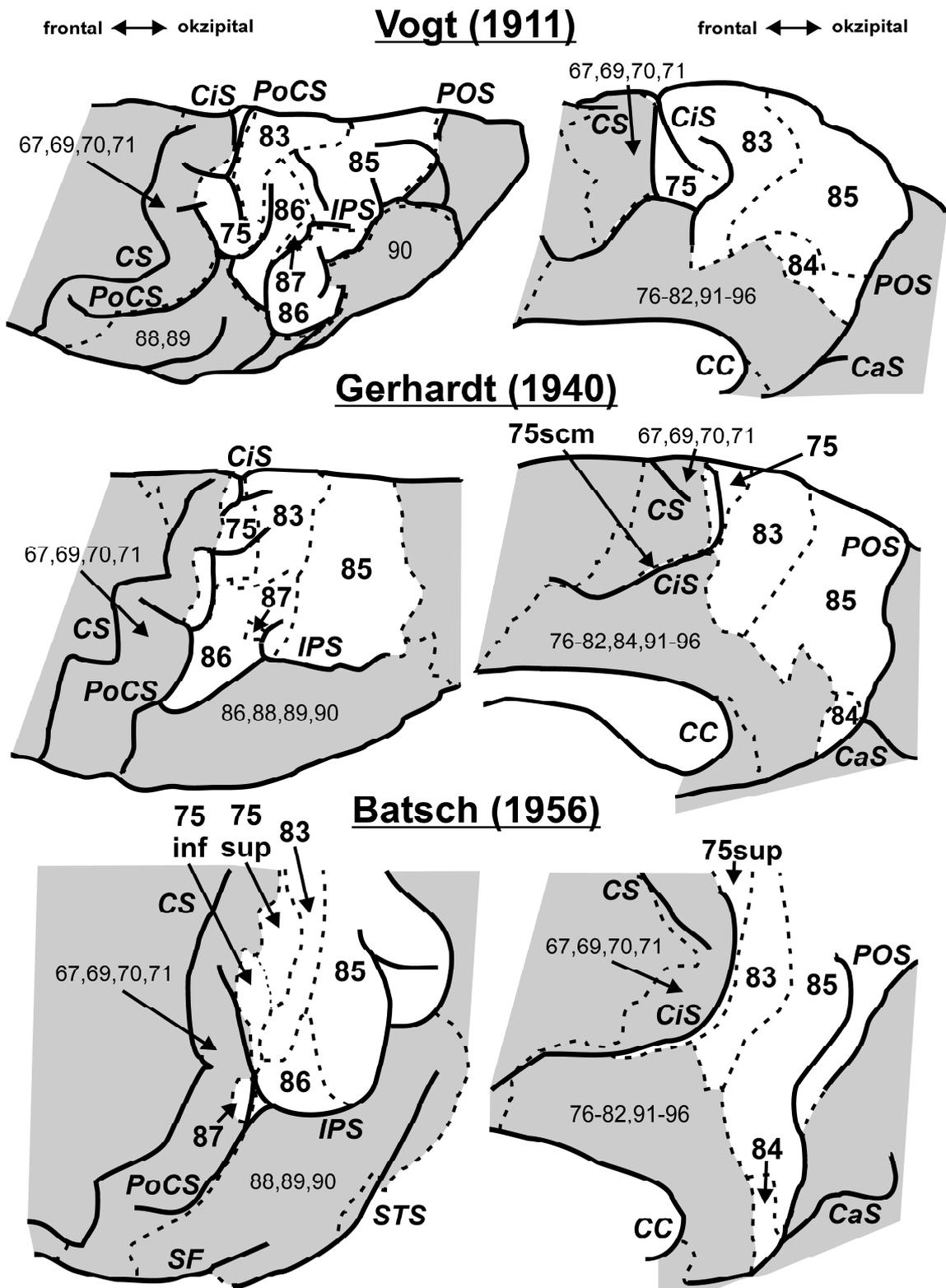
#### 1.2.1.1 Mensch



**Abb. 2: Makro-anatomische Teile und Begrenzungen des menschlichen superiores parietalen Kortex (SPC).** Schematische Zeichnung der lateralen (links) und medialen (rechts) Ansicht einer menschlichen Großhirnhemisphäre, fokussiert auf die Parietalregion. Der SPC (weißes Areal) kann unterteilt werden in das superiore parietale Lappchen (SPL), die mediale Wand des Sulcus intraparietalis (mIPS), den posterioren Teil des Parazentrallappchens (PCL) und den Praecuneus (PrC). CC, Corpus callosum; CiS, Sulcus cinguli; CS, Sulcus centralis; IPS, Sulcus intraparietalis; PoCS, Sulcus postcentralis; POS, Sulcus parieto-occipitalis; SuPS, Sulcus subparietalis.



**Abb. 3: Historische Parzellierungen des SPC (1).** Modifizierte schematische Zeichnungen der lateralen (links) und medialen (rechts) Ansichten der zytoarchitektonischen Karten von Brodmann (1914), von Economo und Koskinas (1925), und Sarkisov (1955) mit Hervorhebung ihrer Unterteilung des SPC (weißes Areal). Gestrichelte Linien entsprechen Grenzen zwischen den Arealen. *CaS*, Sulcus calcarinus; *CC*, Corpus callosum; *CiS*, Sulcus cinguli; *CS*, Sulcus centralis; *IPS*, Sulcus intraparietalis; *PoCS*, Sulcus postcentralis; *POS*, Sulcus parieto-occipitalis; *SF*, Sylvische Fissur.



**Abb. 4: Historische Parzellierungen des SPC (2).** Modifizierte schematische Zeichnungen der lateralen (links) und medialen (rechts) Ansichten der Karten von Vogt (1911; Myeloarchitektonik), Gerhardt (1940; Zytoarchitektonik), und Batsch (1956; Myeloarchitektonik) mit Hervorhebung ihrer Unterteilung des SPC (weißes Areal). Gestrichelte Linien entsprechen Grenzen zwischen den Arealen. *CaS*, Sulcus calcarinus; *CC*, Corpus callosum; *CiS*, Sulcus cinguli; *CS*, Sulcus centralis; *IPS*, Sulcus intraparietalis; *PoCS*, Sulcus postcentralis; *POS*, Sulcus parieto-occipitalis; *SF*, Sylvische Fissur; *STS*, Sulcus temporalis superior.

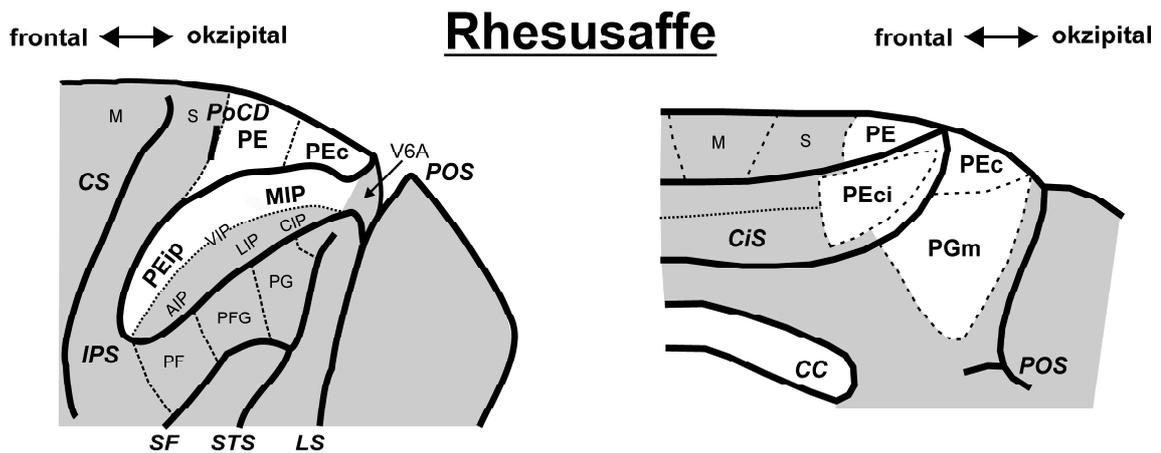
Der superiore parietale Kortex (SPC) des Menschen kann, basierend auf makro-anatomischen Landmarken, in vier Teilregionen untergliedert werden (Abb. 2; Ono et al., 2007). Auf der lateralen Oberfläche wird das superiore parietale Läppchen (SPL) vorne vom Sulcus postcentralis (PoCS), hinten vom Sulcus parieto-occipitalis (POS) und lateral vom IPS begrenzt. Die mediale Wand des IPS (mIPS) kann ebenfalls als Teilregion des SPC angesehen werden. Medial findet sich der posteriore Teil des Parazentralläppchens (PCL), welches vorne vom medialen Ast des Sulcus centralis (CS) sowie ventral und hinten vom Sulcus cinguli (CiS) begrenzt wird. Hinten schließt sich medial der Praecuneus (PrC) an, dessen Grenzen vorne der CiS, hinten der POS und ventral der Sulcus subparietalis (SuPS) sind.

Mehrere Autoren veröffentlichten in der Vergangenheit mikro-anatomische Parzellierungen dieser Region, basierend auf zyto- bzw. myeloarchitektonischen Untersuchungen (Abb. 3 u. 4; Brodmann, 1909, 1914; Vogt, 1911; von Economo und Koskinas, 1925; Gerhardt, 1940; Sarkisov et al., 1955; Batsch, 1956). Die in der heutigen Zeit meistbeachtete Version ist diejenige von Brodmann, in welcher er 1909 zunächst zwei Areale beschrieb (Abb. 3). BA 5 liegt demzufolge im anterioren Teil des SPC und befindet sich auf der lateralen Oberfläche hinter BA 2 im PoCS sowie auf dem SPL nahe der Interhemisphärenspalte. Das Areal erstreckt sich auf der medialen Oberfläche in den Bereich des PCL, wo es in den CiS hineinreicht. BA 7 bildet den übrigen, deutlich größeren Teil des SPC und wurde 1914 von Brodmann in einer modifizierten Karte weiter in BA 7a (anterior) und BA 7b (posterior) unterteilt (Abb. 3). Diese Einteilung findet sich auch im stereotaktischen Atlas von Talairach und Tournoux (1988) wieder.

Im Vergleich zeigen jedoch die anderen Karten teilweise deutliche Abweichungen von diesem Schema bezüglich der Anzahl, Lokalisation und Ausdehnung der Areale. Während Brodmann (1914) und Sarkisov (1955) drei Areale im SPC abgrenzten (Abb. 3), veröffentlichte Gerhardt (1940) eine Karte, welche 34 Areale und Subareale in dieser Region zeigt (Abb. 4). Derartige Unterschiede dürften zu einem erheblichen Teil einerseits auf die oben angesprochenen Probleme der subjektiven Evaluation und andererseits auf die kleinen Stichproben zurückzuführen sein. Beispielsweise beruht die von Gerhardt (1940) vorgeschlagene extrem feine Subparzellierung auf der Untersuchung nur einer menschlichen Hemisphäre. Somit fehlt Information über die interindividuelle Variabilität und Reproduzierbarkeit dieser Einteilung. Zudem zeigt keine der hier genannten Karten eine detaillierte Parzellierung der mIPS, welche stattdessen immer den benachbarten Arealen der Kortexoberfläche zugeschlagen wird.

#### 1.2.1.2 Rhesusaffe (*Macaca mulatta*)

Beim Rhesusaffen (Abb. 5) wird der SPC makro-anatomisch begrenzt vom Postzentralgrübchen (PoCD) anterior, dem POS posterior und dem IPS lateral. Die mIPS kann als Teil des SPC angesehen werden. Auf der medialen Hemisphärenoberfläche findet sich nach anterior keine makroskopisch definierbare Begrenzung. Im rostralen Teil kann der CiS als Grenze nach ventral betrachtet werden, im caudalen Abschnitt fehlt eine makroskopisch erkennbare Grenzstruktur nach ventral.



**Abb. 5: Parzellierung des SPC des Rhesusaffen (weißes Areal).** Modifizierte schematische Zeichnungen (lateral = links, medial = rechts, der IPS und CiS sind eröffnet) der heute verwendeten Einteilung nach Pandya und Seltzer (1982). Die Parzellierung im IPS ist aus dem Übersichtsartikel von Grefkes und Fink (2005) übernommen. Gestrichelte Linien entsprechen Grenzen zwischen den Arealen, sofern publiziert. Gepunktete Linien entsprechen dem Sulcusgrund. CC, Corpus callosum; CiS, Sulcus cinguli; CS, Sulcus centralis; IPS, Sulcus intraparietalis; LS, Sulcus lunatus; M, Primär motorischer Kortex; PoCD, Postzentralgrübchen; POS, Sulcus parieto-occipitalis; S, Primär somatosensorischer Kortex; SF, Sylvische Fissur; STS, Sulcus temporalis superior.

Die heute übliche mikro-anatomische Parzellierung dieser Region wurde von Pandya und Seltzer 1982, basierend auf zytoarchitektonischen Beobachtungen und Konnektivitätsanalysen, veröffentlicht (Abb. 5). In dieser Arbeit wurden fünf Areale beschrieben. Auf der lateralen Oberfläche liegen die Areale PE (anterior) und PEc (posterior), sowie das Areal PEa, welches in der mIPS zu finden ist. Die Areale PE und PEc erstrecken sich auch auf die mediale Seite, wo PE vor dem CiS liegt und PEc dahinter. Im posterioren Teil des CiS wurde das Areal PEci beschrieben. Medial ventral angrenzend an PEc, definierten die Autoren schließlich noch das Areal PGm. Diese Parzellierung wurde seit ihrer Publikation nicht wesentlich modifiziert. Eine Ausnahme bildet jedoch das Areal PEa in der mIPS, da im Laufe der Zeit in diesem Gebiet, wie auch im gesamten IPS, mittels elektrophysiologischer und auch anatomischer Methoden ein komplexes Mosaik aus funktionell hoch spezialisierten Arealen beschrieben wurde (Grefkes und Fink, 2005). In der mIPS handelt es sich hierbei in erster Linie um die Areale PEip (anterior) und MIP (posterior).

### 1.2.1.3 Vergleich

Zusammenfassend zeigt sich, trotz Abweichungen im Detail, bei den Parzellierungen beider Spezies (Abb. 3-5) ein ähnliches Schema insofern, als von allen Autoren eine rostrocaudale Abfolge von Arealen im SPC beschrieben wurde (z.B. Brodmann [1914]: 5, 7a, 7b; von Economo und Koskinas [1925]: PA<sub>2</sub>, PE<sub>m</sub>, PE<sub>p</sub>, PE<sub>γ</sub>; Vogt [1911], Gerhardt [1940], Batsch [1956]: 75, 83, 85; Pandya und Seltzer [1982]: PE, PEc). Im vorderen Teil des SPC wurde jedoch von einigen Autoren noch eine mediolaterale Unterteilung ergänzt (z.B.: Vogt [1911], Gerhardt [1940], Batsch [1956]: 86, 87, 75, 83), bzw.

im hinteren Teil ein zusätzliches Areal im Bereich des ventralen PrC (Vogt [1911], Gerhardt [1940], Batsch [1956]: 84; Pandya und Seltzer [1982]: PGm). Eine deutliche Diskrepanz besteht zudem zwischen dem komplexen Muster von Arealen, welches für den Rhesusaffen in der mIPS beschrieben worden ist (Colby und Duhamel, 1991; Grefkes und Fink, 2005) und der Tatsache, dass keine der mikro-anatomischen Karten des menschlichen Kortex separate Areale in diesem Gebiet beschreibt (Brodmann, 1909; 1914; Vogt, 1911; von Economo und Koskinas, 1925; Gerhardt, 1940; Sarkisov et al., 1955; Batsch, 1956).

Die Frage der Homologie des Parietallappens zwischen Mensch und Rhesusaffe wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Brodmann (1909) und andere Autoren (Vogt und Vogt, 1919; Mountcastle et al., 1975) vertraten die Auffassung, dass BA 5 des Rhesusaffen (entsprechend den Arealen PE und PEc nach Pandya und Seltzer [1982]) äquivalent zur menschlichen BA 5 sei (Abb. 3 u. 5). BA 7 des Rhesusaffen im IPC (entsprechend den Arealen PF, PFG und PG nach Pandya und Seltzer [1982]) habe im Laufe der Evolution massiv expandiert und sich in die menschlichen Areale 7 (im SPC) sowie 39 und 40 (im IPC) untergliedert. Von vielen Autoren wird jedoch das Konzept einer direkten Homologie des SPC bzw. IPC beider Spezies favorisiert (von Economo und Koskinas, 1925; von Bonin und Bailey, 1947; Pandya und Seltzer, 1982; Eidelberg und Galaburda, 1984; Galletti et al., 2003).

### 1.2.2 Funktionelle Eigenschaften

Der SPC spielt beim Menschen und Rhesusaffen eine wichtige Rolle bei einer Vielzahl kognitiver Prozesse (Cavanna und Trimble, 2006; Culham et al., 2006). Hierzu zählen vornehmlich die Verarbeitung somatosensorischer, insbesondere propriozeptiver, und visueller Information sowie ihre Integration, welche die Grundlage für eine stets aktualisierte interne räumliche Repräsentation der Körperteile (Körperschema; Wolpert et al., 1998; Pellijeff et al., 2006) und der extrapersonalen Umgebung des Individuums darstellen (Mountcastle et al., 1975; Andersen et al., 1997). Zusammen mit Vorwärtsverbindungen zum dorsalen prämotorischen Kortex (Leichnetz, 2001; Marconi et al., 2001; Lamm et al., 2007), bildet eine derartige Repräsentation unter anderem die Grundlage für räumlich und zeitlich koordinierte zielgerichtete Bewegungen der oberen Extremitäten (sog. visuomotorische Transformation; Andersen et al., 1997; Iacoboni, 2006). Dies führte zu der für diese Region teilweise verwendeten Bezeichnung „parietale Greif-Region“ (engl. parietal reach region, PRR; Battaglia-Mayer et al., 2001; Ferraina et al., 2001; Buneo et al., 2002; Cohen und Andersen, 2002; Connolly et al., 2003). Basierend auf diesen räumlichen Informationen, ist der SPC des Weiteren bei räumlichen Aufmerksamkeits- und Gedächtnisprozessen involviert (Grèzes und Decety, 2001; Curtis, 2006; Hahn et al., 2006; Ricciardi et al., 2006; Molenberghs et al., 2007).

Die funktionellen Eigenschaften des SPC unterscheiden sich jedoch regional deutlich (Simon et al., 2004; Grefkes und Fink, 2005; Orban et al., 2006). So scheint beispielsweise die Verarbeitung somatosensorischer Information vorwiegend in anterioren Teilen dieser Region stattzufinden, wohingegen visuelle Verarbeitung tendenziell in poste-

rioren Teilgebieten repräsentiert ist (Mountcastle et al., 1975; Pandya und Seltzer, 1982; Colby und Duhamel, 1991; Ferraina et al., 2001; Raffi et al., 2002; Stoeckel et al., 2004; Wenderoth et al., 2006; Fiehler et al., 2008). Das PCL spielt darüber hinaus eine Rolle bei der kortikalen Kontrolle der Miktion (Sakakibara et al., 1999). Der PrC gehört überdies zu den sogenannten kortikalen Mittellinienstrukturen, welche bei selbstbezogener Informationsverarbeitung involviert sind (Raichle et al., 2001; Cavanna und Trimble, 2006; Northoff et al., 2006) und scheint regional unterschiedliche Funktionen in Bezug auf Aufmerksamkeits- und Gedächtnisprozesse zu besitzen (Simon et al., 2004; Cavanna und Trimble, 2006).

Neben diesen lokal unterschiedlichen Repräsentationen im SPC gibt es, insbesondere beim Menschen, einige Hinweise auf hemisphärische funktionelle Spezialisierungen in dieser Region. Während Greifbewegungen üblicherweise zu kontra- oder bilateralen Aktivierungen des SPC führen, scheinen räumliche Aufmerksamkeitsprozesse generell stärker den rechten SPC zu rekrutieren (Culham et al., 2006). Da bekannt ist, dass Männer im Durchschnitt bei Aufgaben, die räumliches Vorstellungsvermögen und Koordination erfordern, besser abschneiden als Frauen (Voyer et al., 1995; Astur et al., 1998), wurden die neurophysiologischen Korrelate dieser Unterschiede mehrfach untersucht. Es herrscht jedoch noch Uneinigkeit bzgl. des Vorhandenseins geschlechtsspezifischer bzw. leistungsabhängiger neuronaler Aktivierungsmuster (Grön et al., 2000; Unterrainer et al., 2000; Jordan et al., 2002; Weiss et al., 2003; Unterrainer et al., 2005; Boghi et al., 2006; Halari et al., 2006; Ohnishi et al., 2006; Gorbet und Sergio, 2007).

Im Einklang mit den oben zusammengefassten funktionellen Befunden an gesunden Gehirnen, ist ein Kernsymptom bei Läsionen oder temporären Neuromodulationen im SPC die optische Ataxie (Perenin und Vighetto, 1988; Battaglia-Mayer und Caminiti, 2002; MacDonald und Paus, 2003; Karnath und Perenin, 2005; Iacoboni, 2006; Vallar, 2007). Bei diesem erstmals von Bálint (1909) beschriebenen Symptom handelt es sich um eine Störung der Koordination gezielter visuell kontrollierter Greifbewegungen, die nicht auf Defizite der Motorik, Sensorik oder Aufmerksamkeit zurückgeführt werden kann (Abb. 6; Garcin et al., 1967; Perenin und Vighetto, 1988).

Wenn überwiegend die Integration somatosensorischer Information im SPC gestört ist, kommt es zum Symptom der Astereognosie, d.h. der Unfähigkeit Objekte rein taktil zu erkennen, ohne zugrunde liegende Störung des Berührungs- und Positionssinnes (Wolpert et al., 1998). Es wurde beschrieben, dass die Ausprägung dieser Symptome nicht nur abhängig von der lokalen Ausdehnung der Läsion sei, sondern auch in Relation zur betroffenen Hemisphäre variere (Perenin und Vighetto, 1988). So zeigten Patienten mit Läsionen des rechten SPC in erster Linie Störungen des Greifens in der kontralateralen Raumhälfte, wohingegen linksseitige Läsionen zusätzlich eine stärkere Beeinträchtigung der rechten Extremität nach sich zogen. Kürzlich wurde jedoch berichtet, dass die Defizite, unabhängig von der betroffenen Hemisphäre, meist die kontralaterale Raumhälfte und Extremität betreffen (Karnath und Perenin, 2005).



**Abb. 6: Optische Ataxie nach ischämischer Läsion des SPC.** Die Patientin ist nicht in der Lage den Reflexhammer des Arztes zu fassen, da sie konstant vorbei greift. Video aus Gazzaniga (2004).

Neuere Untersuchungen haben zudem nahegelegt, dass fokale strukturelle Alterationen, bzw. damit korrelierende Aktivitätsminderungen im SPC, eine Schlüsselrolle im Rahmen genetisch determinierter (Hemideletion auf Chromosom 7q11.23) visuell-räumlicher Leistungsstörungen beim Williams-Beuren-Syndrom spielen (Meyer-Lindenberg et al., 2004, 2006; Eckert et al., 2005; Chiang et al., 2007).

### 1.3 Fragestellungen und Zielsetzung der vorliegenden Arbeit

Die detaillierte Kenntnis der Struktur-Funktions-Beziehungen im menschlichen SPC ist von großer Bedeutung für das elementare Verständnis der neuronalen Grundlagen raumbezogener kognitiver Prozesse und ihrer krankheitsbedingten Störungen. Mittels moderner funktioneller Bildgebungsstudien hat sich in den letzten Jahren ein immer genaueres Bild der regional unterschiedlichen funktionellen Eigenschaften dieses Rindengebietes ergeben. Folgende Probleme bzw. Fragen stellen sich jedoch noch:

- 1) Vorhandene anatomische Karten bzw. Parzellierungen des menschlichen SPC sind uneinheitlich, weder objektiv noch repräsentativ und bilden, wegen mangelnder Kompatibilität, keine geeignete Datengrundlage für moderne Struktur-Funktions-Untersuchungen. Des Weiteren legen funktionelle Studien nahe, dass die häufig als anatomische Referenz verwendete Parzellierung von Brodmann (1909, 1914) die Anzahl der zytoarchitektonisch definierbaren Areale im SPC unterschätzt. Eine objektive probabilistische mikro-anatomische Referenz dieser Region existiert bislang nicht und wird somit dringend benötigt.
- 2) Wie sind arealspezifische mikrostrukturelle Eigenschaften in Beziehung zu setzen zu Kenntnissen bzw. Postulaten über die Repräsentation höherer Hirnfunktionen im SPC? Hierzu zählen insbesondere die örtlich differenzielle Gewichtung somatosensorischer und visueller Informationsverarbeitung, sowie die funktionelle Klassifizierung der BA 5 (Area PA<sub>2</sub>). Letztere liegt zentral zwischen primär motorischen Area-

len (BA 4), primär sensorischen Arealen (Areale 3a, 3b und BA 1), sowie cingulären (Area 23c) und parietalen (BA 7) Assoziationsarealen. Es ist noch nicht geklärt, ob dieses Areal zu den Assoziationsarealen gezählt werden kann, oder ob es, wie seitens von Economo und Koskinas (1925) postuliert, als Teil der postzentralen primär somatosensorischen Area 3a (Area PA<sub>1</sub>) anzusehen ist. Ebenso wäre eine dominierende motorische Funktion denkbar.

- 3) Es ist bekannt, dass zytoarchitektonische Areale der menschlichen Hirnrinde stark in ihrer Lage und Ausdehnung zwischen Individuen variieren. Wie groß ist die anatomische Variabilität im menschlichen SPC und in welcher Form manifestiert sie sich?
- 4) Gibt es im menschlichen SPC strukturelle Unterschiede zwischen Hemisphären bzw. Geschlechtern und in welchem Verhältnis stehen sie ggf. zu beschriebenen funktionellen Asymmetrien bzw. Geschlechtsunterschieden?

Ausgehend von diesen Problemen bzw. Fragen ergab sich die Zielsetzung der vorliegenden Arbeit mit den im Folgenden erläuterten Teilaspekten:

- 1) **Erstellung einer objektiven, interindividuell reproduzierbaren zytoarchitektonischen Parzellierung des menschlichen SPC und ihrer probabilistischen Repräsentation im stereotaktischen Referenzraum (Scheperjans et al., 2008a,b).** Zu diesem Zweck wurde mittels der oben erwähnten Methoden zur automatischen Detektion zytoarchitektonischer Arealgrenzen der SPC in zehn *post-mortem* Gehirnen in reproduzierbare mikro-anatomische Areale parzelliert. Die Parzellierungen wurden auf die digitalen Datensätze der Einzelgehirne übertragen und, nach räumlicher Normalisierung und Anpassung an ein Referenzgehirn, als dreidimensionale stereotaktische Wahrscheinlichkeitskarten der Areale repräsentiert. Diese Karten können als mikro-anatomische Referenz in funktionelle Bildgebungsstudien integriert werden und ermöglichen detaillierte Struktur-Funktions-Untersuchungen.
- 2) **Quantifizierung struktureller Arealunterschiede, Charakterisierung und Interpretation arealspezifischer mikro-anatomischer Eigenschaften als mögliche Korrelate funktioneller Subspezialisierungen im SPC (Scheperjans et al., 2005a,b, 2008a,b).** Zusätzlich zum Vergleich der Arealvolumina, wurden die zytoarchitektonischen Eigenschaften der abgegrenzten Areale in Form von Zelldichteprofilen dargestellt, und mittels profilanalytischer Methoden bzgl. ihrer Ähnlichkeiten bzw. Unterschiede quantitativ untersucht. Des Weiteren wurden die autoradiographisch gemessenen Verteilungsmuster von zwölf Neurotransmitter-Rezeptoren in verschiedenen Arealen des SPC sowie in umgebenden Gebieten des motorischen, somatosensorischen, visuellen und cingulären Kortex multivariat miteinander verglichen. Man würde erwarten, dass Areale die einander funktionell ähnlich sind, bzw. zueinander in enger funktioneller Beziehung stehen, ähnliche Rezeptorverteilungsmuster aufweisen. Der gleiche Ansatz wurde herangezogen um der Frage

nach der funktionellen Klassifizierung der BA 5 nachzugehen. Die Ergebnisse der Parzellierung und Strukturanalysen werden mit Studien zu funktionellen Eigenschaften des SPC diskutiert.

- 3) **Analyse der interindividuellen anatomischen Variabilität im menschlichen SPC (Scheperjans et al., 2008b).** Hierzu wurden für jedes Areal drei Komponenten bezüglich ihrer Variabilität untersucht: 1) die Lagebeziehungen zu umgebenden Arealen und zu makro-anatomischen Landmarken, 2) die stereotaktischen Koordinaten des Massenschwerpunktes und 3) das stereologisch geschätzte Arealvolumen.
- 4) **Analyse der erhobenen anatomischen Daten in Bezug auf hemisphären- bzw. geschlechtsspezifische Unterschiede. Interpretation der Ergebnisse im Kontext funktioneller Befunde und Abschätzung der möglichen Einflüsse struktureller Variabilität auf die Ergebnisse funktioneller Bildgebungsstudien (Scheperjans et al., 2008b).** Folgende Parameter wurden auf interhemisphärische Unterschiede hin untersucht: Zytoarchitektur, Lagebeziehungen und Volumina der Areale, Variabilität der Massenschwerpunkte und Volumina. Die Massenschwerpunkte und Arealvolumina, sowie deren Variabilität, wurden zusätzlich bezüglich geschlechtsspezifischer Unterschiede analysiert. Die Ergebnisse werden mit Studien zu funktionellen Eigenschaften des SPC diskutiert.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Zytoarchitektonische Parzellierung des SPC und Erstellung probabilistischer Karten

#### 2.1.1 Stichprobe und histologische Verarbeitung

Zwölf humane *post-mortem* Gehirne (Tab. 1) aus dem Körperspenderprogramm des anatomischen Instituts der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf wurden für die zytoarchitektonischen Analysen verwendet. Die Spender hatten zu Lebzeiten keine neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen und die Entnahme der Gehirne erfolgte weniger als 24 Stunden *post-mortem*. Aufgrund histologischer Artefakte in den Schnitten einiger Gehirne, differierte die Stichprobe für die Kartierung der Area 7M von derjenigen der anderen Areale. In acht Gehirnen wurden alle Areale bearbeitet, in zwei Gehirnen wurde nur Area 7M untersucht und zwei weitere wurden nicht bzgl. Area 7M analysiert. Insgesamt wurde somit jedes Areal in zehn Gehirnen untersucht (Tab. 1).

**Tab. 1: Übersicht über die zytoarchitektonisch analysierten *post-mortem* Gehirne.**

Gehirn	Geschlecht	Alter [Jahre]	Frischvolumen [cm <sup>3</sup> ]	Todesursache	Schnittebene
146/86	männlich	37	1392	Rechtsherzinsuffizienz	koronar
16/96*	männlich	54	1703	Myokardinfarkt	koronar
189/92 <sup>+</sup>	männlich	56	1231	Rektumkarzinom	koronar
2/95	weiblich	85	1014	Mesenterialinfarkt	koronar
207/84	männlich	75	1307	Tox. Glomerulonephritis	koronar
2431	männlich	39	1196	Ertrinken	koronar
281/93	männlich	69	1318	Gefäßerkrankung	koronar
340/83 <sup>+</sup>	weiblich	79	1352	Kardioresp. Insuffizienz	sagittal
544/91*	weiblich	79	1308	Harnblasenkarzinom	koronar
56/94	weiblich	72	1178	Niereninsuffizienz	koronar
68/95	weiblich	79	1076	Kardioresp. Insuffizienz	koronar
71/86	weiblich	86	1078	Kardioresp. Insuffizienz	koronar

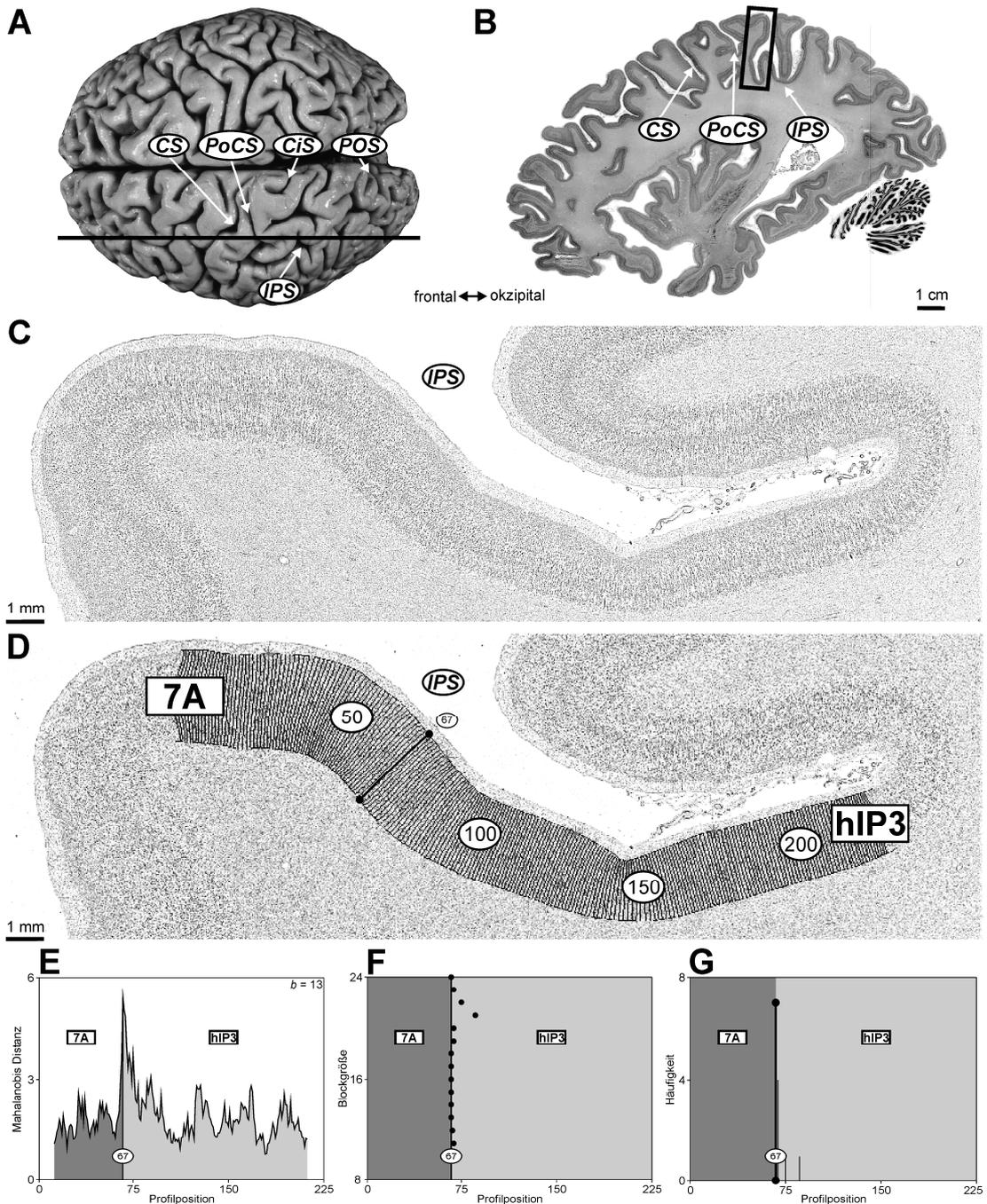
\* = nur Area 7M analysiert; <sup>+</sup> = Area 7M nicht analysiert

Zunächst wurden die Gehirne für ungefähr sechs Monate in 4%-iger Formaldehydlösung oder Bodians Fixationslösung (90% Ethanol [80%], 5% Formaldehyd [37%], 5% Eisessig) fixiert (Abb. 7A). Währenddessen wurden sie an der Arteria basilaris aufgehängt um Kontakt mit dem Behälter und dadurch verursachte Kompressionen und Distorsionen zu verhindern. Von den fixierten Gehirnen wurde im Anschluss ein anatomischer, T1-gewichteter, Magnetresonanz-Volumendatensatz erstellt (TE = 5 ms; TR = 40 ms; Flip-Winkel = 40°; Schichtdicke = 1,17 mm; intraplanare Auflösung = 1,0 x 1,0 mm<sup>2</sup>; 8 Bit Grauwertauflösung). Dieser diente, aufgrund der minimalen anatomischen Verzerrung, als anatomischer Referenzdatensatz, um die bei der folgenden histologischen Verarbeitung unvermeidbaren Artefakte rechnerisch korrigieren zu können (siehe 2.1.3).

Nach Dehydrierung in einer aufsteigenden Alkoholreihe, wurden die Gehirne in einen Paraffinblock eingebettet und mit einem Großschnitt-Mikrotom in der Koronar- oder Sagittalebene geschnitten (Tab. 1; Schnittdicke = 20 µm). Jeder 15. Schnitt wurde auf einen mit Gelatine beschichteten Objektträger aufgezogen und mit einer nach Merker (1983) modifizierten Nissl-Färbung gefärbt, welche, als wichtige Voraussetzung für die digitale Bildverarbeitung, einen guten Kontrast zwischen Zellkörpern (schwarz) und Neuropil (weiß-braun) lieferte (Abb. 7B). Für die zytoarchitektonischen Analysen wurde jeder 60. Schnitt bei koronar geschnittenen Gehirnen und jeder 45. Schnitt beim sagittal geschnittenen Gehirn untersucht (resultierende Schnittdistanz 1,2 bzw. 0,9 mm). Jeder Schnitt wurde für die spätere dreidimensionale digitale Rekonstruktion (siehe 2.1.3) mit hoher Auflösung digitalisiert (1200 dpi; ~20 µm/Pixel; 8 Bit Grauwertauflösung).

### **2.1.2 Untersucherunabhängige Detektion zytoarchitektonischer Arealgrenzen**

In den histologischen Schnitten jedes Gehirns wurden rechtwinklige Analysefelder (engl. regions of interest, ROIs) definiert, die in ihrer Gesamtheit das Gebiet des SPC vollständig abdeckten (Abb. 7B). Diese ROIs wurden mittels eines computergesteuerten Mikroskops (Universal, Zeiss, Oberkochen), welches mit einer digitalen Kamera (XC-75, Sony, Japan), einem motorisierten Objektisch und einer automatischen Fokussierungs-Vorrichtung versehen war, in einer mäanderförmigen Sequenz von Einzelbildern eingescannt. Der Vergrößerungsfaktor betrug  $6,3 \times 10$  und die Einzelbilder hatten eine intraplanare Auflösung von 1,05 µm/Pixel. Als Bildverarbeitungssoftware diente das Programm KS 400 (Version 3.0, Zeiss, Oberkochen). Jedes Einzelbild wurde in  $16 \times 16 \mu\text{m}^2$  große Unterfelder unterteilt, in welchen die Volumenfraktion schwarz gefärbter Zellkörper (sog. grey level index, GLI; Wree et al., 1982) mittels adaptiver Schwellenwertbestimmung berechnet wurde. Ein Messfeld, welches nur Neuropil beinhaltete, erhielt den Wert 0%, ein Feld, welches ausschließlich Zellkörper beinhaltete, den Wert 100%. Jedes Messfeld wurde als Pixel repräsentiert, dessen Grauwert den ermittelten GLI-Wert kodierte.



**Abb. 7: Verarbeitung der histologischen Schnitte und untersucherunabhängige Grenzfindung.** (A) Dorsalansicht eines fixierten *post-mortem* Gehirns. (B) Gefärbter histologischer Sagittalschnitt. Schnittebene = schwarze Linie in A. Schwarzes Rechteck = ROI (IPS). (C) Visualisierte GLI-Matrix der ROI aus B. Grauwerte = Volumenfraktion der Zellkörper (dunkel = hohe Fraktion). (D) GLI-Matrix mit überlagerten Konturlinien und nummerierten Traversen zur Profilextraktion. Balken an Profilposition 67 = Position der signifikanten Maxima der MD-Funktionen in E-G, hervorgerufen durch die zytoarchitektonische Grenze zwischen den Arealen 7A und hIP3. (E) MD-Funktion der Blockgröße 13 mit signifikantem Maximum an Position 67. (F) Abhängigkeit der Position signifikanter Maxima (schwarze Punkte) von der Blockgröße. (G) Häufigkeit signifikanter Maxima über die Blockgrößen 8→24. Die Grenze an Position 67 wurde am häufigsten detektiert und schließlich als Grenze zwischen den Arealen 7A und hIP3 akzeptiert. *b* = Blockgröße; *CiS*, Sulcus cinguli; *CS*, Sulcus centralis; *IPS*, Sulcus intraparietalis; *PoCS*, Sulcus postcentralis; *POS*, Sulcus parieto-occipitalis.

Aus den GLI-Werten aller Messfelder wurde schließlich die gesamte ROI in Form einer GLI-Matrix rekonstruiert (Abb. 7C). Der Vorteil dieses Verfahrens, gegenüber der Analyse der Originalbilder, liegt in dem Ausgleich von Färbeinhomogenitäten innerhalb eines Schnittes und zwischen verschiedenen Schnitten (Wree et al., 1982; Schleicher et al., 2000). Anhand der visualisierten GLI-Matrix wurden die äußere (Grenze zwischen den Schichten I und II) und innere (Grenze zwischen Schicht VI und der weißen Substanz) Kortexkontur interaktiv durch Linien definiert (Abb. 1 u. 7D; MATLAB®, The MathWorks, Inc., Natick, MA, USA). Diese Konturlinien definierten die Start- und Endpunkte (äußere bzw. innere Kontur) äquidistanter kurvilinearere Traversen (Abstand = 100  $\mu\text{m}$ ) welche mittels eines physikalischen Modells, basierend auf dem Laplace-Gesetz zur Beschreibung elektrischer Feldlinien, generiert wurden (Abb. 7D; Jones et al., 2000). Kurvilineare Traversen folgen den durch kortikale Faltung hervorgerufenen Verformungen kortikaler Mini-Kolumnen und verlaufen daher genauer orthogonal zu den kortikalen Schichten als einfache lineare Traversen (Schleicher et al., 2005). Entlang jeder dieser Traversen wurden GLI-Werte aus der Matrix extrahiert, welche die kortikale Dichteverteilung der Zellkörper als Profil repräsentierten. Zur Kompensation von Variationen der Kortexdicke wurden diese Profile durch lineare Interpolation auf eine Länge von 100% kortikaler Dicke standardisiert (0% entsprechend der äußeren Konturlinie, 100% entsprechend der inneren Konturlinie).

Die numerische Beschreibung der Profilkurven erfolgte durch zehn Parameter (für die Profilkurve und ihre erste Ableitung jeweils Mittelwert in X- bzw. Y-Richtung, Standardabweichung [SD], Schiefe und Verteilungsbreite), welche in einem Eigenschaftsvektor zusammengefasst wurden (Dixon et al., 1988; Schleicher et al., 2005). Zur Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses, wurden nicht einzelne Vektoren (d.h. Profile) sondern die Mittelwertsvektoren von Blöcken von  $b$  (= Blockgröße) benachbarten Profilen analysiert (Schleicher et al., 2005). Ein Analysefenster der Größe  $2b$ , bestehend aus zwei benachbarten Profilblöcken, wurde in Schritten von je einer Profilposition entlang des Kortex der entsprechenden ROI bewegt (engl. sliding window). An jeder Profilposition wurde, als Maß der Unähnlichkeit der Profile beider Blöcke, die Mahalanobis-Distanz (MD; Mahalanobis et al., 1949) zwischen ihren Mittelwertsvektoren berechnet (je größer dieser Wert, desto unähnlicher die Profile). Die Abhängigkeit der MD von der Position dieses Analysefensters wurde durch die MD-Funktion beschrieben (Abb. 7E).

Maxima im Verlauf dieser Funktion entsprachen Profilpositionen, an denen sich die Profile der benachbarten Blöcke besonders unähnlich waren, d.h. Grenzen zwischen zwei zytoarchitektonisch unterschiedlichen Rindenarealen (Abb. 7 D u. E). Die Signifikanztestung ( $\alpha = 0,05$ ) dieser Maxima erfolgte mittels einer Hotelling- $T^2$ -Statistik mit Bonferroni Korrektur. Ein signifikantes Maximum wurde weiterverarbeitet, wenn kein höheres Maximum innerhalb einer Blockgröße zu jeder Seite gefunden wurde. Die gesamte Prozedur wurde für die Blockgrößen  $8 \leq b \leq 24$  wiederholt und die Position signifikanter Maxima, in Abhängigkeit von der Blockgröße, aufgetragen (Abb. 7F). Die Häufigkeit signifikanter Maxima über die Blockgrößen wurde für jede Profilposition ermittelt, und nur diejenigen Grenzen weiterverarbeitet, welche bei mindestens vier Blockgrößen

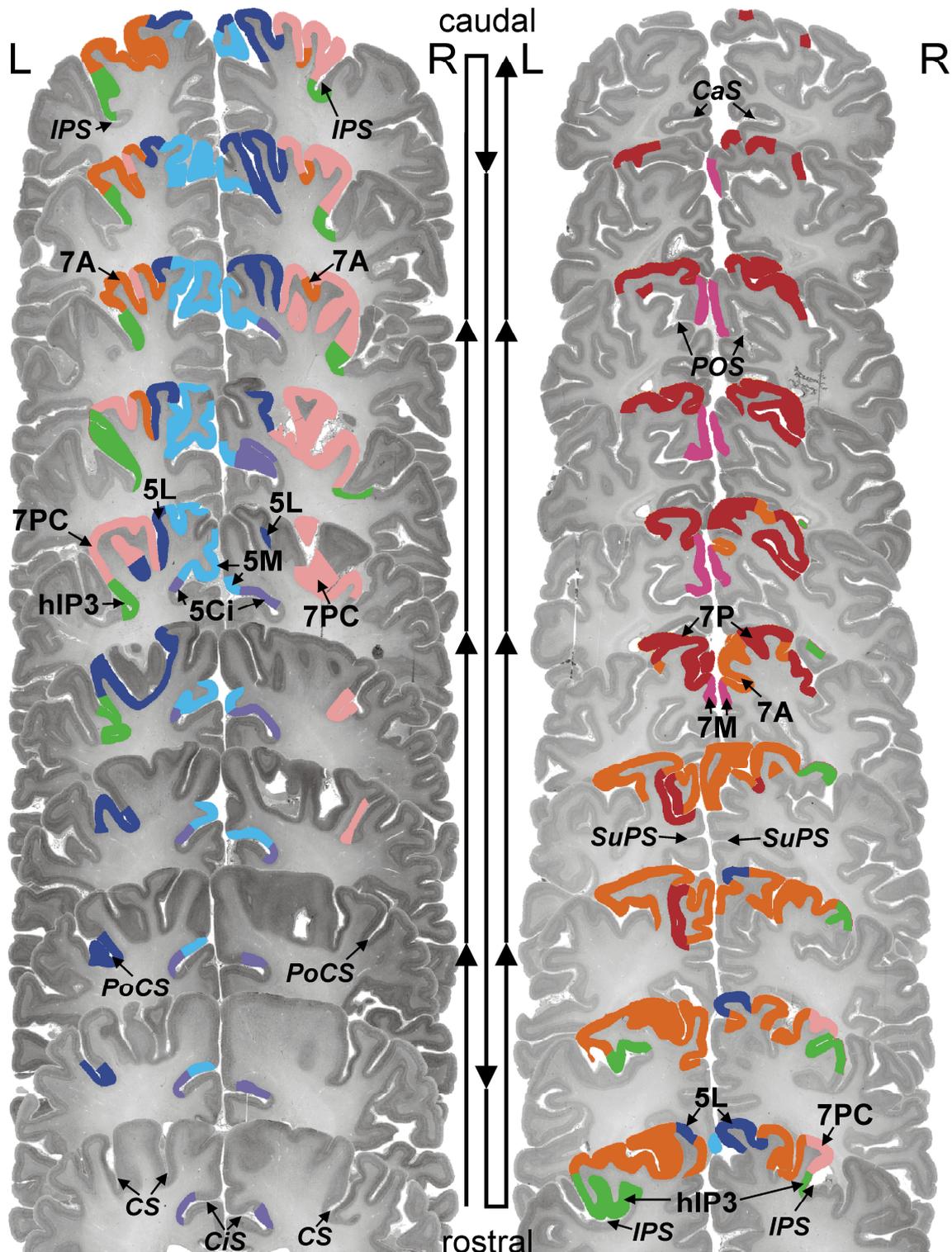
gefunden wurden und keine benachbarte häufigere Grenze innerhalb von 37 Profilen auf beiden Seiten hatten (Fenstergröße entsprechend ungefähr der doppelten Kortexdicke; Abb. 7G). Somit wurde die Schwelle zur Detektion zytoarchitektonischer Grenzen relativ niedrig angesetzt, weil erwartet wurde, dass die Unterschiede zwischen Arealen im SPC deutlich feiner sein würden, als beispielsweise zwischen Primärarealen (von Economo und Koskinas, 1925). Dies erhöhte das Risiko falsch positiver Grenzen, wie sie z.B. durch Blutgefäße hervorgerufen werden können. Jedoch wurden alle detektierten Grenzen mikroskopisch verifiziert und nur weiterverarbeitet, wenn sie in mehreren benachbarten Schnitten reproduzierbar waren.

### **2.1.3 Erstellung von Wahrscheinlichkeitskarten der zytoarchitektonischen Areale im stereotaktischen Referenzraum**

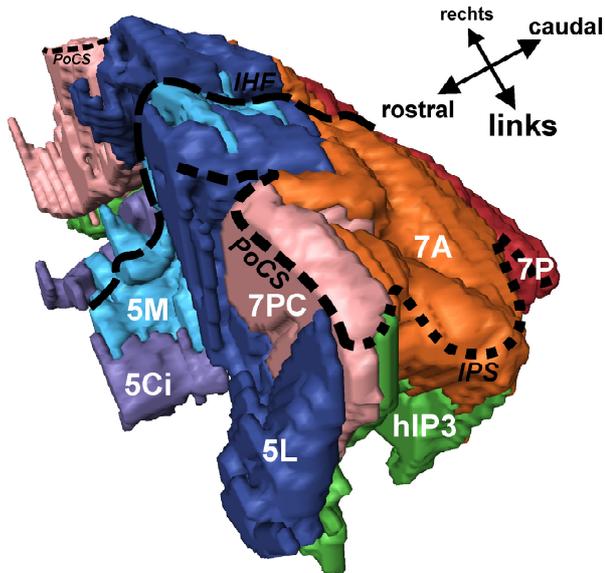
#### **2.1.3.1 Dreidimensionale Rekonstruktion, Normalisierung und Anpassung**

Die abgegrenzten Areale wurden interaktiv auf hochaufgelöste Scans der entsprechenden äquidistanten histologischen Schnitte übertragen (Abb. 8; siehe 2.1.1). Ausgehend von diesen Datensätzen (hohe Auflösung, Verzerrungen durch histologische Verarbeitung) und den anatomischen Magnetresonanz-Volumendatensätzen (geringere Auflösung, wenig Verzerrungen; siehe 2.1.1) wurden die individuellen *post-mortem* Gehirne, und damit auch die zytoarchitektonischen Areale (Abb. 9), mittels linearer und nichtlinearer Verfahren dreidimensional rekonstruiert (Hömke, 2006).

Da die untersuchten Gehirne eine ausgeprägte Variabilität hinsichtlich Größe, Gewicht sowie Konfiguration der Gyri und Sulci aufwiesen (Tab. 1), mussten diese makroanatomischen Unterschiede durch eine räumliche Normalisierung minimiert werden. Dazu wurden die rekonstruierten *post-mortem* Gehirne mit den Arealrepräsentationen an den durch das Montreal Neurological Institute (MNI) definierten Referenzraum und das entsprechende Referenzgehirn angepasst (Evans et al., 1992). Dieser Referenzraum hat den Vorteil, dass er ein fast universeller Standard für die Analyse funktioneller Bildgebungsstudien ist. Somit können die im Folgenden erstellten Karten problemlos in solche Studien zur Interpretation funktioneller Ergebnisse integriert werden. Im ersten Anpassungsschritt wurden die rekonstruierten histologischen 3D Volumina mit einer linearen affinen Transformation global an das Referenzgehirn angeglichen. Dieses sehr robuste Verfahren berücksichtigt Unterschiede in Skalierung, Rotation, Translation und Scherung. Bei der nachfolgenden nichtlinearen Feinanpassung wurde ein „fluid elastic warping“ verwendet. Hierbei wird das anzupassende histologische Volumen als ein elastisch verformbarer Körper betrachtet. Durch die Erweiterung zu einem Bewegungsmodell konnten auch große Deformationen berücksichtigt werden, so dass, durch hochdimensionale Transformationen mit bis zu 24 Millionen Freiheitsgraden, eine adäquate Feinanpassung der Individualgehirne an das Referenzgehirn gewährleistet wurde (Hömke, 2006).



**Abb. 8:** Digitalisierte histologische Koronarschnitte (Abstand = 2,4 mm) eines *post-mortem* Gehirns mit den eingetragenen farbkodierten zytoarchitektonischen Arealen im SPC. Die Schnitte sind in zwei Säulen angeordnet, in rostrocaudaler Abfolge von unten links nach oben rechts. *CaS*, Sulcus calcarinus; *CiS*, Sulcus cinguli; *CS*, Sulcus centralis; *IPS*, Sulcus intraparietalis; *PoCS*, Sulcus postcentralis; *POS*, Sulcus parieto-occipitalis; *SuPS*, Sulcus subparietalis.



**Abb. 9: 3D-Rekonstruktion der zytoarchitektonischen Areale des Gehirns aus Abb. 8.** Der Betrachtungspunkt befindet sich links anterior und ist fokussiert auf die Schnittstelle von linkem PoCS und IPS. Gestrichelte Linien markieren die interhemisphärische Fissur sowie die Sulcuskanten. Bemerkenswert ist die komplexe dreidimensionale Struktur der Areale, insbesondere in den Sulcuswänden. *IHF* interhemisphärische Fissur; *IPS*, Sulcus intraparietalis; *PoCS*, Sulcus postcentralis.

Da der Ursprung des MNI-Referenzraumes 4 mm caudal (Y-Achse) und 5 mm dorsal (Z-Achse) zur vorderen Kommissur des Referenzgehirnes liegt, wurden die Anpassungsergebnisse linear in den „anatomischen“ MNI-Raum translatiert, um die vordere Kommissur als anatomische Koordinatenreferenz verwenden zu können (Eickhoff et al., 2005a).

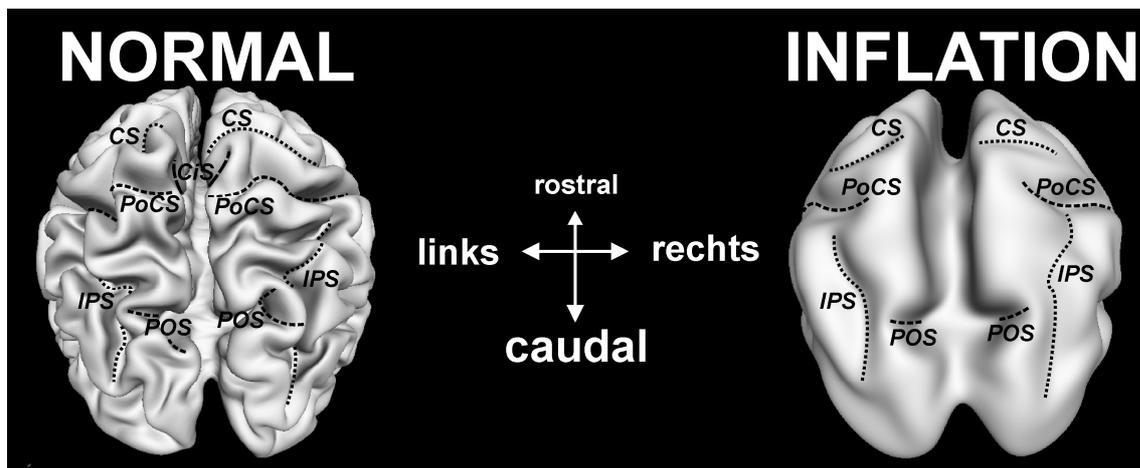
### 2.1.3.2 Wahrscheinlichkeitskarten

Für jedes zytoarchitektonische Areal wurden die Repräsentationen aus den individuellen Gehirnen im stereotaktischen Referenzraum überlagert. Für jedes Voxel dieses Raumes wurde anschließend die Anzahl der Gehirne ermittelt, in welchen dieses Voxel Teil des entsprechenden Areals war. Somit ergab sich für jedes Voxel ein Wert zwischen 0/10 und 10/10, entsprechend dem Grad der interindividuellen Überlappung. In ihrer Gesamtheit bildeten diese Voxel dann eine dreidimensionale zytoarchitektonische Wahrscheinlichkeitskarte des Areals, die für jedes Voxel des Referenzgehirns die Wahrscheinlichkeit angibt, das jeweilige Areal an dieser Position aufzufinden. Für die Visualisierung dieser Karten wurde zunächst die Grenze zwischen grauer und weißer Substanz im Volumendatensatz des Referenzgehirnes bestimmt und mittels Triangulation daraus die Oberfläche der weißen Substanz rekonstruiert (Abb. 10: NORMAL; ca. 105 Vertexpunkte pro Hemisphäre; mittlere Distanz zwischen benachbarten Vertexpunkten =  $1,05 \pm 0,2$  mm; BrainVISA; Mangin et al., 2004).

In einem zweiten Schritt wurde diese Oberfläche mit dem Gauss-gefilterten ( $SD = 2$  mm) Volumendatensatz der entsprechenden Wahrscheinlichkeitskarte überlagert. Jedem Vertexpunkt der Oberfläche wurde der Überlappungswert des nächsten benachbarten Voxels des Volumendatensatzes zugewiesen und das Überlagerungsergebnis mittels eines Medianfilters auf der Oberfläche geglättet. Um die Topographie der Wahrscheinlichkeitskarte in den Sulci besser sichtbar zu machen, wurde eine Inflation der Oberfläche berechnet, bis zu einem Punkt an dem die Windungsstruktur zwar deutlich geglättet, jedoch markante Sulci noch sichtbar waren (Abb. 10: INFLATION; Brain-

VISA; Mangin et al., 2004; Scheperjans et al., 2008b). Schließlich wurde der Grad der Überlappung in einer spektralen Farbsequenz kodiert (Blau: Überlappung des Areal in drei Gehirnen, Rot: Überlappung in allen zehn Gehirnen).

Aufgrund der interindividuellen anatomischen topographischen Variabilität überlappten sich die Wahrscheinlichkeitskarten der verschiedenen zytoarchitektonischen Areale in ihren Randbereichen mit niedrigen Wahrscheinlichkeitswerten. Um eine zusammenhängende, nicht überlappende, Darstellung der erarbeiteten Parzellierung zu erreichen, wurde eine Maximalwahrscheinlichkeitskarte (engl. maximum probability map, MPM) des SPC berechnet (Scheperjans et al., 2008b). Das Prinzip dieser Karte besteht darin, Voxel, in denen sich die Wahrscheinlichkeitskarten unterschiedlicher Areale überlappen, dem Areal mit der höchsten Wahrscheinlichkeit zuzuordnen. Wenn ein Voxel für zwei oder mehr Areale die gleichen Wahrscheinlichkeiten aufweist, wird es demjenigen Areal zugeteilt, welches in den angrenzenden Voxeln die höchste durchschnittliche Wahrscheinlichkeit hat (Eickhoff et al., 2005a).



**Abb. 10: Rekonstruierte Oberfläche der weißen Substanz des Referenzgehirnes und deren Inflationsergebnis ohne überlagerte Wahrscheinlichkeitskarte.** Der Betrachtungspunkt liegt okzipital und 45° über der Horizontalebene mit Blick auf den SPC. Gestrichelte Linien markieren wichtige Sulci. *CiS*, Sulcus cinguli; *CS*, Sulcus centralis; *IPS*, Sulcus intraparietalis; *PoCS*, Sulcus postcentralis; *POS*, Sulcus parieto-occipitalis.

Die resultierende Übersichtskarte des SPC ähnelt klassischen Hirnkarten (Abb. 3 u. 4), zeigt jedoch nicht, wie diese, ein für jedes Individualgehirn angenommenes „typisches“ oder repräsentatives Muster von Arealen bzw. Arealgrenzen, sondern basiert auf der statistischen Auswertung von histologischen Untersuchungen an zehn Gehirnen. Des Weiteren liefert die MPM eine bessere Repräsentation der tatsächlichen Arealvolumina als mit einem Schwellenwert gefilterte Wahrscheinlichkeitskarten (Eickhoff et al., 2005a, 2006a). Eine Oberflächenrekonstruktion der MPM wurde mit einer der weißen Substanz des Referenzgehirnes (siehe oben) überlagert und mit Amira 4.1.0 (Mercury Computer Systems, Inc., Chelmsford, MA, USA) visualisiert (Scheperjans et al., 2008b).

Zur Validitätssicherung wurde geprüft, ob die abgegrenzten Areale auch über die gesamte Stichprobe hinweg räumlich eindeutig voneinander separiert werden können. Hierzu wurden, nach räumlicher Normalisierung, für jedes Areal, in jeder untersuchten Hemisphäre, die Koordinaten des Massenschwerpunktes berechnet. Signifikanztests der Arealunterschiede im Betrag dieser Koordinaten (Mittelwerte über beide Hemisphären) erfolgten für jede Achse mittels paarweiser Permutationstests. Hierfür wurden die zwanzig Werte zunächst anhand ihrer wahren Zugehörigkeit gruppiert (je zehn für Areal X bzw. Y) und ein Kontrast zwischen den Mittelwerten beider Gruppen berechnet. Um eine Null-Verteilung zu berechnen wurden in einer Monte-Carlo Simulation die zwanzig Werte 100.000 Mal zufällig den beiden Gruppen zugeordnet und jedes Mal ein Kontrast berechnet. Der Unterschied zwischen Areal X und Areal Y wurde als signifikant betrachtet, wenn der Kontrast der wahren Zuordnung größer als 95% der Werte der Null-Verteilung war ( $\alpha = 0,05$ ; Eickhoff et al., 2007b; Scheperjans et al., 2008b). Die mittleren Massenschwerpunkte wurden schließlich mit denjenigen aus der MPM verglichen.

## **2.2 Quantifizierung und Analyse struktureller Arealunterschiede**

### **2.2.1 Zytoarchitektonik**

#### **2.2.1.1 Analyse arealspezifischer laminärer Muster**

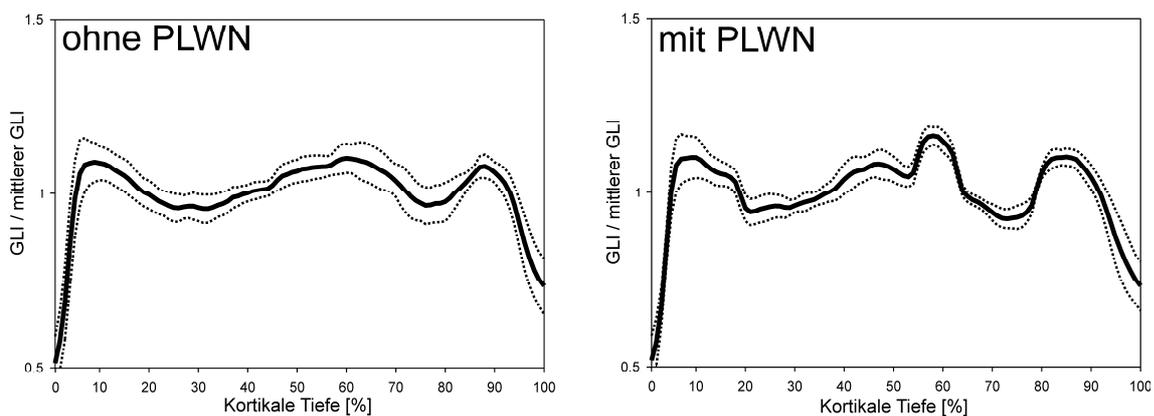
Für jedes abgegrenzte zytoarchitektonische Areal (siehe 2.1) wurden repräsentative GLI-Profile aus 3-5 ROIs pro Hemisphäre (durchschnittlich 34 Profile pro ROI) extrahiert. Diese ROIs waren über die gesamte Ausdehnung des Areals verteilt, um dessen zytoarchitektonische Eigenschaften möglichst repräsentativ zu erfassen. Sie entsprachen Rindenabschnitten, die frei von histologischen Artefakten, minimal gekrümmt und orthogonal geschnitten waren. Für jede ROI wurde ein mittleres Profil aus den Einzelprofilen berechnet. Die Form jedes GLI-Profiles repräsentiert nicht nur das arealspezifische laminäre zytoarchitektonische Muster. Sie wird darüber hinaus von Faktoren beeinflusst, die spezifisch für das individuelle Gehirn (z.B. globale Zellpackungsdichte) oder die ROI (z.B. Verzerrungen der relativen Breite der einzelnen kortikalen Zellschichten, und damit des laminären Musters, durch die kortikale Faltung) sein können (von Economo und Koskinas, 1925; Bok und von Kip, 1936).

Zunächst wurde der Effekt der globalen Zellpackungsdichte von dem der arealspezifischen Zytoarchitektonik getrennt, indem alle Profile mittels Division durch ihren Mittelwert normalisiert wurden (Scheperjans et al., 2008a). Um den Verzerrungseffekt kortikaler Faltung zu eliminieren, wurden alle Profile zusätzlich mittels linearer Segmentbreitennormalisierung (engl. piecewise linear width normalization, PLWN) korrigiert (Abb. 11). Diese Methode wurde kürzlich für die Analyse von Rezeptorverteilungsprofilen vorgestellt (Eickhoff et al., 2007b), und in der vorliegenden Untersuchung erstmals

für zytoarchitektonische Profile modifiziert und angewendet (Scheperjans et al., 2008a).

Bei diesem Verfahren wurde zunächst für jede ROI das mittlere Profil mit dem entsprechenden histologischen Schnitt überlagert, und die Tiefen der kortikalen Schichtgrenzen wurden halbautomatisch bestimmt. Diese Bestimmung basierte auf der Detektion von Wendepunkten im Profilverlauf, die Übergänge zwischen Zellschichten mit relativ hohen GLI-Werten (II, IV, und VI) und Schichten mit relativ niedrigen GLI-Werten (III und V) repräsentierten. Die kortikalen Tiefen der Schichtgrenzen wurden daraufhin, unabhängig von Hemisphäre oder Gehirn, über alle ROIs gemittelt, so dass ein einheitliches Schema resultierte. Anschließend wurden, für jede ROI, die Schichtgrenzen diesem Schema angeglichen und die Segmente des mittleren Profils dieser ROI zwischen den Schichtgrenzen entsprechend linear gestreckt oder gestaucht. Damit wurde erreicht, dass sich Profilstücke, welche der gleichen Zellschicht entsprachen, beim Errechnen von mittleren Profilen exakt überlagerten.

### Mittlere Profile von Area hIP3



**Abb. 11: Effekt von PLWN.** Vergleich der durch den Mittelwert normalisierten und über alle Hemisphären gemittelten GLI-Profile von Area hIP3 ohne (links) und mit (rechts) Vorschaltung von PLWN. Gepunktete Linien entsprechen der SD. (n = 10)

Die Konservierung zytoarchitektonischer Profilverformungen durch PLWN wird in Abb. 11 deutlich. Aus den normalisierten Einzelprofilen der ROIs für Area hIP3 aller untersuchten Hemisphären wurde ein mittleres Profil errechnet. Ohne PLWN führten windungsbedingte Verzerrungen des laminären Musters in den einzelnen ROIs bei der Berechnung zum Verwischen der Profilstücke der einzelnen Zellschichten und zum Informationsverlust besonders in den Schichten III-V. Basierend auf exakt denselben Rohdaten, wurde, durch die vorgeschaltete PLWN, deutlich mehr zytoarchitektonische Information bei der Berechnung des mittleren Profils erhalten. Somit repräsentierten die, durch den Mittelwert und PLWN normalisierten, GLI-Profile das arealspezifische laminäre zytoarchitektonische Muster.

Vor dem Vergleich der Profile zwischen mehreren Arealen, wurden diese zuvor mittels PLWN auf ein gemeinsames Schema von Schichtgrenzen normalisiert. Unterschiede

im laminären zytoarchitektonischen Muster wurden durch die Euklidische Distanz (ED) zwischen GLI-Profilen quantifiziert. Die ED wurde hierbei gegenüber der MD favorisiert, weil die Positionen der multivariaten Zentroide der Profile verglichen werden sollten. Bei Benutzung der MD wäre der Abstand zwischen den Zentroiden zusätzlich von der Variabilität innerhalb der Profile abhängig gewesen. Signifikanztestung erfolgte mittels Permutationstests ( $\alpha = 0,05$ , family-wise-error korrigiert; MATLAB<sup>®</sup>, The MathWorks, Inc., Natick, MA, USA; Eickhoff et al., 2007b; Scheperjans et al., 2008a). Da keine signifikanten interhemisphärischen Unterschiede gefunden wurden (siehe 2.4), wurden, für die Analyse von Unterschieden zwischen Arealen, die Profile der rechten und linken Hemisphäre gemittelt. Die so quantifizierten laminären zytoarchitektonischen Arealunterschiede wurden mittels multidimensionaler Skalierung (MDS; SYSTAT<sup>®</sup>, SSI Inc., San Jose, CA, USA) visualisiert. Bei diesem Verfahren werden Punkte, die den GLI-Profilen entsprechen, in einem 100-dimensionalen Raum so rotiert, dass ihre sichtbare Dispersion in einem zweidimensionalen Subraum maximiert wird. Dieser Subraum wird von den beiden Eigenvektoren der Datenmatrix aufgespannt, die mit den höchsten Eigenwerten assoziiert sind, und visualisiert somit die beiden Hauptkomponenten. Die beiden Hauptkomponenten definieren also die Achsen des Diagramms und die Koordinatenwerte der einzelnen Punkte repräsentieren ihre entsprechende Gewichtung.

Zur Darstellung arealspezifischer Unterschiede wurden die mittleren Profile selektierter Areale bzw. Arealgruppen in jedem Gehirn voneinander subtrahiert und anschließend zu einem Differenzprofil gemittelt.

### 2.2.1.2 Analyse der durchschnittlichen Volumenfraktion der Zellkörper

Die durchschnittliche Volumenfraktion der Zellkörper, wiedergegeben durch den mittleren GLI-Wert eines Profils, kann ein Störfaktor für die Analyse laminärer Zytoarchitektonik sein (siehe 2.2.1.1). Es ist jedoch denkbar, dass dieser Parameter auch nützlich zur Differenzierung kortikaler Areale ist. Daher wurde dieser Wert getrennt von der Profilform analysiert. Es fand sich für kein Areal eine signifikante Korrelation zwischen Alter und dem mittleren GLI-Wert ( $p > 0,05$ ; Bonferroni korrigiert für multiple Vergleiche; mittlerer Fisher  $z$  aus beiden Hemisphären  $\bar{z} = 0,20 \pm 0,14$  entsprechend einem mittleren Pearson Korrelationskoeffizienten  $\bar{r} = 0,20$ ). Da keine signifikanten interhemisphärischen Unterschiede des mittleren GLI-Wertes festgestellt wurden (siehe 2.4), wurden für die Varianzanalyse der Areale untereinander ( $\alpha = 0,05$ ; Block-Faktor: Gehirn; Bonferroni korrigiert für multiple Vergleiche) die Werte beider Hemisphären gemittelt.

### 2.2.1.3 Analyse kortikaler Schichtbreiten

Die Breite der kortikalen Schichten kann ebenfalls arealspezifische Unterschiede aufweisen und wurde getrennt von der Profilform (siehe 2.2.1.1) analysiert. Es fand sich für kein Areal und keine Schicht eine signifikante Korrelation zwischen Alter und Schichtbreite ( $p > 0,05$ ; Bonferroni korrigiert für multiple Vergleiche;  $\bar{z} = 0,39 \pm 0,30$ ;  $\bar{r}$

= 0,37). Da keine signifikanten interhemisphärischen Unterschiede festgestellt wurden (siehe 2.4), erfolgte die Testung von Arealunterschieden mit den Mittelwerten über beide Hemisphären. Um das allgemeine Signifikanzniveau zu schützen, wurden globale Arealunterschiede zunächst mittels multivariater Varianzanalyse auf Homogenität getestet (Block-Faktor: Gehirn; Hauptfaktor: Areal; abhängige Variable: Schicht). Da hierdurch Homogenität ausgeschlossen worden war ( $p < 0,05$ ; Bonferroni korrigiert für multiple Vergleiche), wurden Arealunterschiede im Anschluss für jede Schicht mittels Varianzanalyse getestet ( $\alpha = 0,05$ ; Bonferroni korrigiert für multiple Vergleiche).

## 2.2.2 Neurotransmitter-Rezeptor-Architektonik

### 2.2.2.1 Quantitative *in vitro* Neurotransmitter-Rezeptor-Autoradiographie

#### 2.2.2.1.1 Stichprobe und Gewebeverarbeitung

Vier humane *post-mortem* Gehirne (Tab. 2) aus dem Körperspenderprogramm des anatomischen Instituts der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf wurden mittels quantitativer *in vitro* Neurotransmitter-Rezeptor-Autoradiographie untersucht (Scheperjans et al., 2005a,b). Die Spender hatten zu Lebzeiten keine neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen. Die rechten Hemisphären wurden, nach Hirnentnahme und Callosotomie, parallel zur Koronarebene in sechs Scheiben ungefähr gleicher Dicke (ca. 25 mm) zerlegt. Nach der Präparation wurden die Scheiben bei ca.  $-50^{\circ}\text{C}$  in flüssigem Isopentan für 10 Minuten schockgefroren und anschließend bei  $-70^{\circ}\text{C}$  in einer Tiefkühltruhe gelagert. Am Vorabend des Schneidens wurde die jeweilige Scheibe entnommen und bei ca.  $-20^{\circ}\text{C}$  zwischengelagert. Nach dem Aufblocken des gefrorenen Gewebes mit Gefrierkleber auf einem Objektisch wurden mit einem Großschnitt-Kryostat-Mikrotom (PolyCryocut, Reichert-Jung/Leica, Wien, Österreich)  $20\ \mu\text{m}$  dicke Koronarschnitte bei einer Temperatur von  $-20^{\circ}\text{C}$  angefertigt, auf vorgekühlte, mit Gelatine beschichtete Objektträger aufgeschmolzen, unter einem kalten Luftstrom vorgetrocknet und über Nacht in einem mit Trockenperlen (Silica-Gel) gefüllten, luftdichten Behältnis bei Raumtemperatur gelagert. Je Scheibe wurde aus äquidistanten Schnittebenen (Gruppen) eine vom Schneideprotokoll geforderte Anzahl (abhängig von der Anzahl der untersuchten Rezeptorbindungsstellen) benachbarter Schnitte angefertigt.

**Tab. 2: Übersicht über die autoradiographisch analysierten *post-mortem* Gehirne.**

Gehirn	Geschlecht	Alter [Jahre]	Todesursache	p.-m. Latenz [Stunden]
HG 01/00	weiblich	77	Koronarsklerose, Cor pulmonale	10
HG 04/00	weiblich	61	Bronchialkarzinom	13
HG 05/00	männlich	72	Herzinsuffizienz, malignes Melanom	8
HG 02/01	weiblich	77	Lungenödem	18

### 2.2.2.1.2 Radioaktive Markierung der Rezeptorbindungsstellen

Eine Übersicht über die Bindungsprotokolle gibt Tab. 3. Vor der Hauptinkubation mit den Tritium-markierten Rezeptorliganden musste eine Vorinkubation mit einem speziellen Puffer durchgeführt werden, um endogene Liganden aus dem Gewebe zu entfernen und die Rezeptorbindungsstellen für die radioaktiv markierten Liganden freizugeben. In der Hauptinkubation wurden die vorbehandelten Schnitte mit den radioaktiven Liganden inkubiert. Dabei wurde der Ligand gemäß des Bindungsprotokolls in der geforderten Stoffmenge im Hauptinkubationspuffer gelöst und die Realkonzentration anhand der gemessenen Aktivität von drei 100 µl Proben in einem Szintillationszähler (Liquid Scintillation Analyzer 1600 TR, Packard, Canberra, Australien) bestimmt. Die Konzentrationen der Bindungsstellen folgender Rezeptoren wurden autoradiographisch erfasst (Rezeptor/Ligand): Glutamat-Rezeptoren (AMPA / [<sup>3</sup>H]AMPA, Kainat / [<sup>3</sup>H]Kainat, NMDA / [<sup>3</sup>H]MK-801), GABA-Rezeptoren (GABA<sub>A</sub> / [<sup>3</sup>H]Muscimol, GABA<sub>B</sub> / [<sup>3</sup>H]CGP 54626), muskarinische (M2 / [<sup>3</sup>H]Oxotremorin-M) und nikotinische (NIC / [<sup>3</sup>H]Epibatidin) Acetylcholin-Rezeptoren, adrenerge und noradrenerge Rezeptoren (α<sub>1</sub> / [<sup>3</sup>H]Prazosin, α<sub>2</sub> / [<sup>3</sup>H]RX-821002), serotonerge Rezeptoren (5-HT<sub>1A</sub> / [<sup>3</sup>H]8-OH-DPAT, 5-HT<sub>2</sub> / [<sup>3</sup>H]Ketanserin) und dopaminerge Rezeptoren (D1 / [<sup>3</sup>H]SCH-23390).

Da der jeweilige Ligand bei der Inkubation neben rezeptorspezifischem auch ein unspezifisches Bindungsverhalten im Gewebe (unspezifische Bindung, UB) aufweist, wurde gemäß des Schneideprotokolls in mehreren Schnittebenen das Ausmaß der UB bestimmt. Für diese Gruppen musste dann die doppelte Anzahl an Schnitten angefertigt werden, da die UB stets an einem benachbarten Schnitt zur spezifischen Bindung bestimmt wurde. Der jeweilige Schnitt wurde zusätzlich zum radioaktiven Liganden mit einem am Rezeptor hochaffin bindenden, 1.000- bis 10.000-fach höher konzentrierten, nicht-radioaktiven Kompetitor inkubiert. Dieser Überschuss an Kompetitor verdrängte den Liganden von den spezifischen Rezeptorbindungsstellen, so dass nur noch unspezifisch bindende Ligandenmoleküle im Gewebe für die Messung verblieben. Nach der Hauptinkubation wurden die Schnitte mit Pufferlösung und mit destilliertem Wasser (für AMPA und Kainat: Aceton-Glutaraldehyd-Lösung) gewaschen, um ungebundene Liganden und Puffersalze zu eliminieren, und unter einem kalten Luftstrom getrocknet. Um gezielte Messungen in zytoarchitektonisch definierten Arealen durchführen zu können, wurde in jeder Schnittebene an zwei Schnitten eine nach Merker (1983) modifizierte Nissl-Färbung angefertigt.

### 2.2.2.1.3 Erstellung der Autoradiogramme und Digitalisierung

Die behandelten Schnitte wurden zusammen mit Eichstandards (Microscales, Amersham, Braunschweig) gegenüber β-strahlungsempfindlichen Filmen (Hyperfilm, Amersham und BioMax MR, Eastman Kodak Company, New York, NY, USA) im Dunkeln bei 4°C ligandenabhängig mehrere Wochen exponiert (Tab. 3). Nach Entwicklung, Fixierung und Lufttrocknung entsprach der Grad der Schwärzung auf den Filmen (Autoradiogramme) der Konzentration des radioaktiven Liganden (Abb. 12A). Die erreichte Auflösung lag in der Schnittebene bei 30 x 30 µm<sup>2</sup> und senkrecht dazu unter 20 µm.

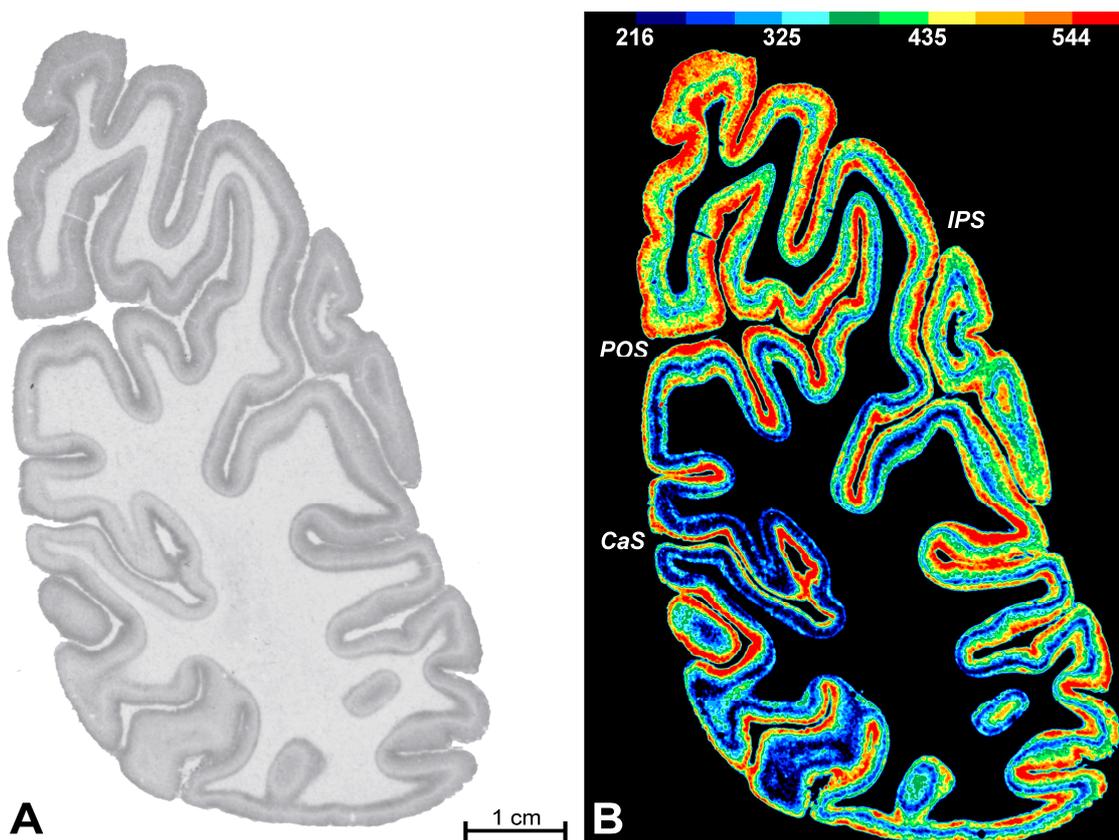
Tab. 3: Bindungsprotokolle.

Transmitter-system	Rezeptor	Ligand [nM]	Pharmakologie	Kompetitor [nM]	Inkubationspuffer	Vor-inkubation	Haupt-inkubation	Expositionszeit [Wochen]
Glutamaterg	AMPA	[ <sup>3</sup> H]-AMPA, [10]	Agonist	Quisqualat, [10 <sup>4</sup> ]	50 mM Tris-Acetat (pH 7,2) [+ 100 mM KSCN]*	30 min, 4°C	45 min, 4°C	10
	Kainat	[ <sup>3</sup> H]-Kainat, [8,0]	Agonist	Sym 2081, [10 <sup>5</sup> ]	50 mM Tris-Citrat (pH 7,1) [+ 10 mM Ca-Acetat]*	30 min, 4°C	45 min, 4°C	10
	NMDA	[ <sup>3</sup> H]-MK-801, [5,0]	Antagonist	(+)-MK-801, [10 <sup>5</sup> ]	50 mM Tris-HCl (pH 7,2) [+ 30 µM Glycin + 50 µM Spermidin]*	15 min, 22°C	60 min, 22°C	10
GABAerg	GABA <sub>A</sub>	[ <sup>3</sup> H]-Muscimol, [6,0]	Agonist	GABA, [10 <sup>4</sup> ]	50 mM Tris-Citrat (pH 7,0)	15 min, 4°C	40 min, 4°C	10
	GABA <sub>B</sub>	[ <sup>3</sup> H]-CGP 54626, [1,5]	Antagonist	CGP 55845, [10 <sup>5</sup> ]	50 mM Tris-HCl (pH 7,2)	15 min, 4°C	60 min, 4°C	8
Cholinerg	M2	[ <sup>3</sup> H]-Oxotremorin-M, [0,8]	Agonist	Carbachol, [10 <sup>3</sup> ]	20 mM Hepes-Tris (pH 7,5) + 10 mM MgCl <sub>2</sub>	20 min, 22°C	60 min, 22°C	12
	NIC	[ <sup>3</sup> H]-Epibatidin, [0,5]	Agonist	(-)-Nikotin-Hydrogentartrat, [10 <sup>5</sup> ]	15 mM Hepes-Tris (pH 7,5) + 120 mM NaCl + 5,4 mM KCl + 0,8 mM MgCl <sub>2</sub> + 1,8 mM CaCl <sub>2</sub>	20 min, 22°C	90 min, 22°C	15
Noradrenerg	α <sub>1</sub>	[ <sup>3</sup> H]-Prazosin, [0,2]	Antagonist	Phentolamin, [10 <sup>4</sup> ]	50 mM Tris-HCl (pH 7,4)	30 min, 30°C	45 min, 30°C	12
	α <sub>2</sub>	[ <sup>3</sup> H]-RX-821002, [6,0]	Antagonist	Epinephrin-Bitartrat, [10 <sup>4</sup> ]	50 mM Tris-HCl (pH 7,4) + 1 mM MgCl <sub>2</sub> + 0,1 % Ascorbat [+ 0,3 µM 8-OH-DPAT]*	30 min, 22°C	30 min, 22°C	18
Serotonerg	5-HT <sub>1A</sub>	[ <sup>3</sup> H]-8-OH-DPAT, [1,0]	Agonist	5-Hydroxytryptamin, [10 <sup>4</sup> ]	170 mM Tris-HCl (pH 7,6) + 4 mM CaCl <sub>2</sub> + 0,01 % Ascorbat	30 min, 22°C	60 min, 22°C	15
	5-HT <sub>2</sub>	[ <sup>3</sup> H]-Ketanserin, [0,5]	Antagonist	Mianserin, [10 <sup>5</sup> ]	170 mM Tris-HCl (pH 7,7)	30 min, 22°C	120 min, 22°C	12
Dopaminerg	D1	[ <sup>3</sup> H]-SCH-23390, [0,5]	Antagonist	SKF 83560, [10 <sup>3</sup> ]	50 mM Tris-HCl (pH 7,4) + 120 mM NaCl + 5 mM KCl + 2 mM CaCl <sub>2</sub> + 1 mM MgCl <sub>2</sub>	20 min, 22°C	90 min, 22°C	12

[ ]\* = nur für Hauptinkubation

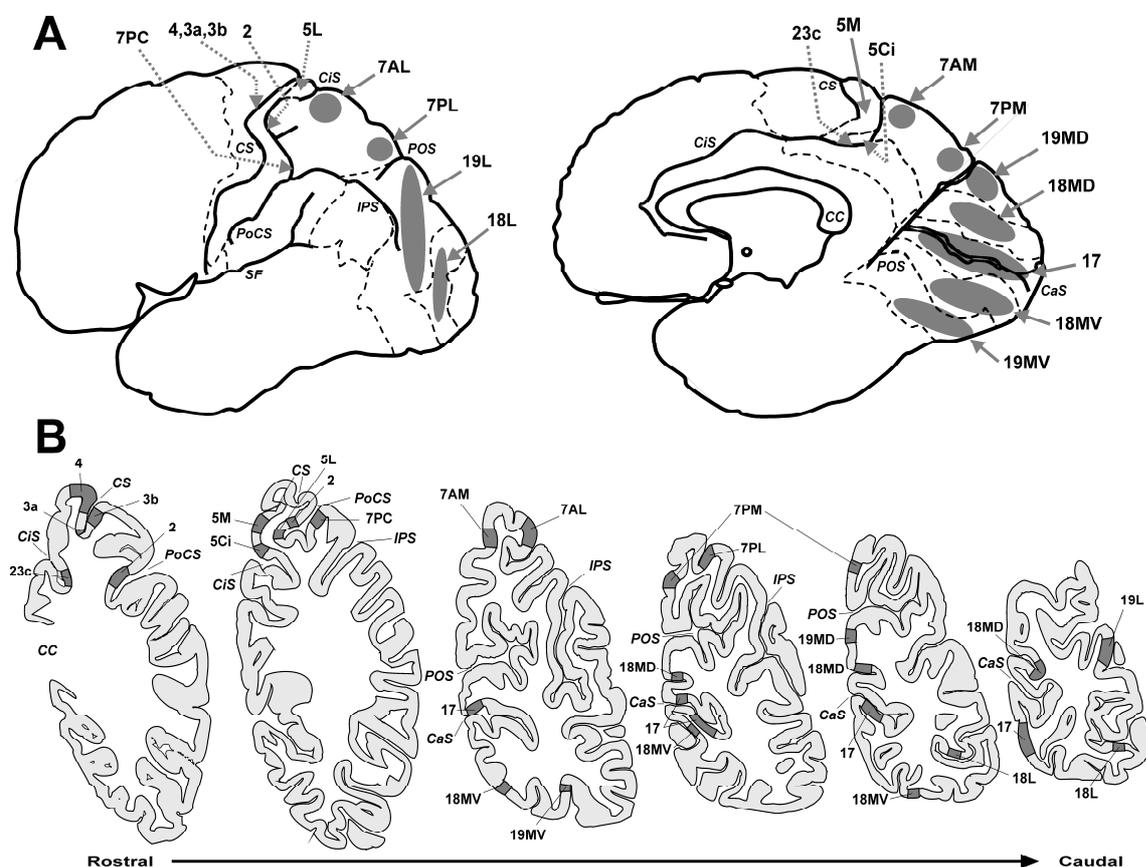
Für die Konzentrationsmessungen wurden die einzelnen Autoradiogramme in einem abgedunkelten Raum auf ein Leuchtpult gelegt und mit einer senkrecht darüber angebrachten hochauflösenden digitalen Kamera (Sony, Tokio, Japan; Auflösung: 1924 x 1450 Pixel, 150 dpi; Farbtiefe: 8 Bit) digitalisiert (KS 400, Version 3.0, Zeiss, Oberkochen). Anhand der Grauwerte des Eichstandards wurde für jeden Film eine Transformationskurve erstellt. Da die Standards zuvor anhand von Messungen an Hirnhomogenaten bekannter Proteinkonzentration kalibriert worden waren, konnten die Grauwerte anhand dieser Kurve in Gesamtbindungskonzentrationen (Einheit: fmol/mg Protein) umgerechnet werden. Anschließend wurden diese Werte linearisiert, d.h. es wurde ein lineares (und nicht mehr exponentielles) Verhältnis zwischen Grauwert und zugehöriger Bindungsstellenkonzentration berechnet. Abschließend wurden die ermittelten Rezeptorkonzentrationen noch für Sättigungsbedingungen korrigiert (Zilles und Schleicher, 1995; Zilles et al., 2002a,b).

#### 2.2.2.1.4 Messung von Rezeptorbindungsstellenkonzentrationen



**Abb. 12: Autoradiogramm.** (A) Natives Autoradiogramm eines okzipitalen Koronarschnittes (Dicke = 20  $\mu$ m) nach Markierung noradrenerger  $\alpha_1$ -Rezeptoren durch [ $^3$ H]Prazosin. (B) Dasselbe Autoradiogramm nach Glättung, Kontrastverstärkung und Farbkodierung. Werte unter dem Farbbalken geben Bindungsstellenkonzentrationen in fmol/mg Protein an. *CaS*, Sulcus calcarinus; *IPS*, Sulcus intraparietalis; *POS*, Sulcus parieto-occipitalis.

Zur Verdeutlichung regionaler und laminärer Rezeptorverteilungsmuster wurden die Grauwerte der Autoradiogramme kontrastverstärkt, geglättet und in einer spektralen Sequenz von Blau (niedrige Konzentration) nach rot (hohe Konzentration) farbkodiert (Abb. 12B). Diese Kodierung änderte nicht das Verhältnis zwischen Grauwerten und Bindungsstellenkonzentrationen und erleichterte das visuelle Erkennen regionaler und laminärer Unterschiede in der Rezeptorverteilung. Basierend auf diesen Autoradiogrammen und der zytoarchitektonischen Analyse der in jeder Schnittebene benachbarten histologischen Schnitte (siehe 2.2.2.1.2) wurden Areale des SPC (5Ci, 5M, 5L, 7PC, 7A, 7P; siehe 2.1) und des angrenzenden zentralen primär sensorischen (4, 3a, 3b), postzentralen somatosensorischen (2), okzipitalen visuellen (17, 18, 19) und cingulären (23c) Kortex identifiziert (Brodmann, 1909; von Economo und Koskinas, 1925; Zilles und Schleicher, 1995; Vogt et al., 1995; Zilles et al., 2002a,b; Scheperjans et al., 2005a,b).



**Abb. 13: Felder für autoradiographische Messungen.** (A) Schematische Darstellung der lateralen (links) und medialen (rechts) Ansichten einer menschlichen Großhirnhemisphäre mit einer Übersicht über die Areale bzw. Regionen (graue Bereiche) in denen Messfelder definiert wurden. Gepunktete Pfeile weisen auf Felder in Sulcuswänden hin und gestrichelte Linien entsprechen zytoarchitektonischen Grenzen aus Brodmanns (1909) Karte. (B) Darstellung einiger Messfelder (grau) in Schemazeichnungen von Koronarschnitten mehrerer Schnittebenen in rostrocaudaler Anordnung. CC, Corpus callosum; CaS, Sulcus calcarinus; CiS, Sulcus cinguli; CS, Sulcus centralis; IPS, Sulcus intraparietalis; PoCS, Sulcus postcentralis; POS, Sulcus parieto-occipitalis; SF, Sylvische Fissur.

Innerhalb dieser Areale, mit ausreichendem Abstand zu ihren rezeptor- bzw. zytoarchitektonischen Grenzen, wurden artefaktfreie Messfelder manuell in orthogonal angeschnittenem Kortex definiert (Abb. 13). Für die Areale 7A und 7P wurden je zwei Messfelder, eines auf der lateralen (7AL bzw. 7PL) und eines auf der medialen (7AM bzw. 7PM) Hemisphärenoberfläche, definiert. Für die Areale 18 und 19 wurden je drei Messfelder definiert, zwei medial, einmal dorsal (18MD bzw. 19MD) und einmal ventral (18MV bzw. 19MV) des Sulcus calcarinus, sowie eines lateral (18L bzw. 19L). Die Lage aller Felder korrespondierte in den Autoradiogrammen einer Schnittebene, so dass die Konzentrationen aller Rezeptoren an nahezu derselben Position gemessen werden konnten. In jedem Messfeld war der Kortex in seiner gesamten Tiefe enthalten (Zellschichten I-VI) und die mittlere kortikale Rezeptorbindungsstellenkonzentration wurde ermittelt (Abb. 13B).

Die muskarinischen M2- und nikotinischen Acetylcholin-Rezeptoren zeigten die deutlichsten Arealunterschiede der laminären Verteilungsmuster. Um diese zu analysieren wurden, zusätzlich zu der Bestimmung mittlerer Konzentrationen (Abb. 13), für bestimmte Areale laminäre Dichteprofile der Schichten I-VI aus den Autoradiogrammen, in gleicher Weise wie bei den zytoarchitektonischen Untersuchungen (siehe 2.2.1.1), extrahiert (M2: 3b, 1, 2, 5L, 7PC, 7A, 7P, 17, 18, 19; NIC: 3a und 5M). Je Areal und Gehirn wurden aus zwei ROIs insgesamt zwischen 42 und 286 Profile analysiert. Wie bei den GLI-Profilen, so wurde auch die Länge der Dichteprofile auf 100% kortikaler Dicke standardisiert und sie wurden auf ihren Mittelwert normiert, so dass sie unabhängig von globalen Unterschieden der Kortexdicke und Bindungsstellenkonzentration waren.

#### 2.2.2.2 Vergleich der Rezeptorverteilung von SPC und umgebenden Arealen

Je Areal (bzw. je Teilregion bei 7A, 7P, 18, und 19), Rezeptor und Gehirn wurde aus den mittleren Konzentrationen in den Messfeldern ein Durchschnittswert ermittelt. Diese wurden anschließend über die Gehirne hinweg gemittelt, so dass sich ein Mittelwert pro Areal bzw. Teilregion ergab. Da sich die Absolutkonzentrationen der verschiedenen Rezeptortypen bis um den Faktor 50 unterschieden (z.B. GABA<sub>B</sub> gegenüber NIC), wurden die Werte für jeden Rezeptor Z-transformiert, um eine einheitliche Skalierung zu erhalten und eine gleiche Gewichtung der Rezeptortypen sicherzustellen. Für jedes Areal bildeten die zwölf Z-Werte einen Eigenschaftsvektor, welcher das rezeptorarchitektonische Muster des Areals beschrieb.

Um die Unähnlichkeit der Rezeptorverteilungsmuster der Areale zu quantifizieren, wurde die ED zwischen ihren Eigenschaftsvektoren berechnet (Scheperjans et al., 2005a,b). Diese Distanzmatrix wurde dann mittels einer hierarchischen Clusteranalyse analysiert (Ward Methode; MATLAB<sup>®</sup>, The MathWorks, Inc., Natick, MA, USA). Als Indikator für die Definition von Arealgruppen (Clustern) diente die Entwicklung der Fehlerquadratsumme während der Clusteranalyse (Backhaus et al., 2000; Scheperjans et al., 2005a,b). Ein plötzlicher starker Anstieg dieses Parameters war ein Hinweis auf die

Vereinigung zweier Arealgruppen, welche deutlich unterschiedliche Rezeptorverteilungen aufwiesen und somit als getrennte Cluster anzusehen waren.

Unterschiede in den Rezeptorverteilungsmustern zwischen Clustern wurden mittels Varianzanalyse auf Signifikanz getestet (Block-Faktor: Gehirn;  $\alpha = 0,05$ ; Bonferroni korrigiert für multiple Vergleiche; SYSTAT<sup>®</sup>, SSI Inc., San Jose, CA, USA). Um das allgemeine Signifikanzniveau zu schützen, wurde zunächst Homogenität der Daten aller Areale und Rezeptoren multivariat ausgeschlossen (Hauptfaktor: Areal; abhängige Variable: Rezeptor;  $p < 0,05$ ). Unterschiede zwischen Clustern wurden durch Kontraste zunächst multivariat und, bei signifikantem Ergebnis, anschließend univariat für jeden Rezeptortyp getestet.

Für den Vergleich des laminären Verteilungsmusters des M2-Rezeptors im SPC und den umgebenden Arealen, wurde zunächst das normalisierte gemittelte Dichteprofil jeder ROI mit dem entsprechenden histologischen Schnitt, mittels eines an einem Lichtmikroskop angebrachten Zeichenarmes, überlagert (Zilles und Schleicher, 1995; Zilles et al., 2002b). Die Mitte der vierten Schicht wurde als Prozentwert in das Profil übertragen, so dass anschließend getrennte mittlere Konzentrationen oberhalb und unterhalb dieser Linie, entsprechend den supra- bzw. infragranulären Schichten, berechnet werden konnten. In Area 17 wurde als Trennlinie die Grenze zwischen den Schichten IVB und IVC verwendet. Die supra- und infragranulären Konzentrationswerte wurden schließlich über die Gehirne hinweg gemittelt. Der Vergleich der laminären Verteilungsmuster des nikotinischen Acetylcholin-Rezeptors in den Arealen 3a und 5M erfolgte, indem über alle Gehirne gemittelte Profile beider Areale berechnet und anschließend überlagert wurden.

### 2.2.3 Volumetrie

Das Frischvolumen jedes *post-mortem* Gehirns wurde anhand des Frischgewichtes und einer mittleren Dichte von  $1,033 \text{ g/cm}^3$  geschätzt (Tab. 1; Kretschmann und Winger, 1971). Das Volumen nach histologischer Verarbeitung (histologisches Volumen) wurde mittels Flächenmessungen des Hirngewebes in den digitalisierten histologischen Schnitten bestimmt (Amunts et al., 2005). Zum Ausgleich von Schrumpfungsprozessen durch die histologische Verarbeitung wurde das Verhältnis von Frischvolumen zu histologischem Volumen für jedes Gehirn als individueller Korrekturfaktor errechnet (Mittelwert: 2,01; Wertebereich: 1,47 – 2,45). Das Frischvolumen jedes zytoarchitektonisch abgegrenzten Areals (siehe 2.1.2) wurde anhand der Einzeichnungen in den digitalisierten histologischen Schnitten (Abb. 8), unter Anwendung von Cavalieris Prinzip und des Korrekturfaktors, stereologisch geschätzt (Uylings et al., 1986; Amunts et al., 1999, 2007). Da männliche Gehirne ( $1357 \pm 183 \text{ cm}^3$ ) im Mittel 16% größer als weibliche ( $1168 \pm 137 \text{ cm}^3$ ) waren, wurde das Volumen jedes Areals in jedem Gehirn als Anteil am gesamten Hirnvolumen (Volumenfraktion) ausgedrückt um Ergebnisverzerrungen durch das Gesamtvolumen zu vermeiden. Signifikanztestung ( $\alpha = 0,05$ ) der Arealunterschiede in der über beide Hemisphären gemittelten Volumenfraktion erfolgte mittels paarweiser Permutationstests (siehe 2.1.3.2).

## **2.3 Analyse der anatomischen interindividuellen Variabilität im SPC**

### **2.3.1 Lagebeziehungen der zytoarchitektonischen Areale im SPC**

#### **2.3.1.1 Zytoarchitektonische Grenzen**

Um die Variabilität des Arealmusters im SPC zu quantifizieren, wurde die Variabilität wechselseitiger Grenzen zwischen den zytoarchitektonischen Arealen im SPC und zu umgebenden Arealen untersucht. Die Auswertung erfolgte anhand der digitalisierten Arealrepräsentationen (Abb. 8) und den daraus rekonstruierten Karten der Individualgehirne (Abb. 9). Da sich die bezüglich Area 7M untersuchte Stichprobe von derjenigen der anderen Areale unterschied (siehe 2.1.1), konnten diese Grenzbeziehungen nur in 16 Hemisphären untersucht werden. Die Grenzen zwischen den Arealen des SPC und umgebenden Arealen wurden an 14 Hemisphären untersucht, welche in früheren Studien auch für die Kartierungen der umgebenden Areale (4, 3a, 3b, 1, 2, hIP1, und hIP2; Geyer et al., 1996, 1999; Grefkes et al., 2001; Choi et al., 2006) verwendet worden waren. Analysiert wurden die Grenzen einerseits bezüglich ihrer Häufigkeit, sowie andererseits bezüglich ihrer Lage zu makro-anatomischen Landmarken. Diese Landmarken umfassten die laterale und mediale Hirnoberfläche, die Wände und den Grundmarkanter Furchen sowie markante Windungskuppen.

#### **2.3.1.2 Massenschwerpunkte**

Die topographische Variabilität der Anordnung zytoarchitektonischer Areale im SPC wurde des Weiteren anhand der SD der Koordinaten der Massenschwerpunkte (siehe 2.1.3.2) quantifiziert. Arealunterschiede in der Varianz ihrer stereotaktischen Koordinaten (über beide Hemisphären gemittelte Beträge) wurden mittels des oben beschriebenen Permutationstests (siehe 2.1.3.2) paarweise auf Signifikanz getestet ( $\alpha = 0,05$ ).

### **2.3.2 Arealvolumina**

Für jedes Areal wurde die interindividuelle Variabilität der über beide Hemisphären gemittelten Volumenfraktion durch den Variationskoeffizienten ( $CV = \text{Mittelwert}/SD$ ) quantifiziert. Paarweise Permutationstests (siehe 2.1.3.2) wurden zur Signifikanztestung von Arealunterschieden verwendet ( $\alpha = 0,05$ ).

## **2.4 Analyse von hemisphärischen Asymmetrien und Geschlechtsunterschieden im SPC**

### **2.4.1 Zytoarchitektonik**

Interhemisphärische Unterschiede im laminären Muster wurden, für jedes Areal, durch die ED zwischen den mittleren GLI-Profilen beider Hemisphären quantifiziert und mit-

tels Permutationstests (Eickhoff et al., 2007b; Scheperjans et al., 2008a; MATLAB®, The MathWorks, Inc., Natick, MA, USA) auf Signifikanz getestet ( $\alpha = 0,05$ , family-wise-error korrigiert). Interhemisphärische Unterschiede des mittleren GLI-Wertes wurden für jedes Areal mittels Varianzanalyse (Block-Faktor: Gehirn;  $\alpha = 0,05$ ) auf Signifikanz getestet. Für jedes Areal wurden darüber hinaus interhemisphärische Unterschiede der Schichtbreiten mittels multivariater Varianzanalyse auf Signifikanz getestet (Hauptfaktor: Schicht; Messwiederholungsfaktor: Hemisphäre;  $\alpha = 0,05$ ).

## 2.4.2 Lagebeziehungen der Areale

### 2.4.2.1 Zytoarchitektonische Grenzen

Basierend auf den nach Hemisphären getrennt erhobenen Daten zur Häufigkeit und Lage der zytoarchitektonischen Grenzen (siehe 2.3.1.1), wurde zunächst für jede Grenze getestet, ob die Wahrscheinlichkeiten ihres Vorhandenseins einerseits und der Lokalisation an einer bestimmten Landmarke andererseits, unabhängig von der untersuchten Hemisphäre waren. Hierfür wurden, für jede gegenseitige Grenze bzw. für jede Landmarke, zweidimensionale Kontingenztafeln (rechts/links vs. vorhanden/nicht vorhanden) und Fishers exakter Test (zweiseitig;  $\alpha = 0,05$ ) angewendet. Bei einer signifikanten Abhängigkeit wurde, für den entsprechenden Vergleich, das Chancenverhältnis (engl. odds-ratio; OR) und das entsprechende 95% Konfidenzintervall (CI) berechnet, sofern kein Feld der Kontingenztafel den Wert 0 enthielt.

### 2.4.2.2 Massenschwerpunkte

Die Berechnung der Wahrscheinlichkeitskarten und der stereotaktischen Massenschwerpunkte für die paarweisen Arealvergleiche (siehe 2.1.3.2) basierten auf der nichtlinearen elastischen Registrierung der individuellen *post-mortem* Gehirne an das Referenzgehirn (siehe 2.1.3.1; Hömke, 2006). Dieser Algorithmus eliminiert größtenteils die Unterschiede in Form, Größe und Ausrichtung zwischen den individuellen Gehirnen, sowie nichtlineare Verzerrungen, wie sie durch die histologische Verarbeitung hervorgerufen werden. Jedoch kann dieses Anpassungsverfahren hemisphärische Asymmetrien der *post-mortem* Gehirne in Richtung der Asymmetrien des Zielgehirnes (d.h. Referenzgehirnes) verschieben (Amunts et al., 2000). Aus diesem Grund wurden den Analysen von interhemisphärischen und geschlechtsspezifischen Lageunterschieden der Massenschwerpunkte die Ergebnisse der linearen affinen Registrierung zugrunde gelegt (siehe 2.1.3.1). Dieses Verfahren gleicht Unterschiede in der Skalierung, Rotation, Translation und Scherung zwischen den *post-mortem* Gehirnen und dem Referenzgehirn aus, behandelt beide Hemisphären jedoch stets gleich (Amunts et al., 2000). Die Einflüsse von Hemisphäre und Geschlecht sowie der Interaktion dieser beiden Faktoren auf die Lage der Massenschwerpunkte wurden anschließend mittels Permutationstests auf Signifikanz getestet ( $\alpha = 0,05$ ; siehe 2.1.3.2).

### **2.4.3 Arealvolumina**

Die Signifikanztestung der Effekte von Hemisphäre und Geschlecht, sowie ihrer Interaktion, auf die Volumenfraktionen der einzelnen Areale erfolgte mittels Permutationstests ( $\alpha = 0,05$ ; siehe 2.1.3.2).

### **2.4.4 Interindividuelle Variabilität**

Analog zu den paarweisen Tests zwischen Arealen, wurde die topographische Variabilität mittels der SD der Massenschwerpunkte quantifiziert (siehe 2.3.1.2). Wie für den Vergleich der Absolutwerte zwischen Hemisphären bzw. Geschlechtern (siehe 2.4.2.2), so wurden auch für den Vergleich der Varianz die Koordinaten nach linearer Anpassung verwendet. Für die Volumenfraktionen erfolgte die Quantifizierung der Variabilität wiederum durch die Variationskoeffizienten (siehe 2.3.2). Für jedes Areal wurden der Einfluss von Hemisphäre und Geschlecht, sowie deren Interaktion, getrennt für beide Parameter, mittels Permutationstest auf Signifikanz getestet ( $\alpha = 0,05$ ; siehe 2.1.3.2).

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Zytoarchitektonische Parzellierung des SPC und Erstellung probabilistischer Karten

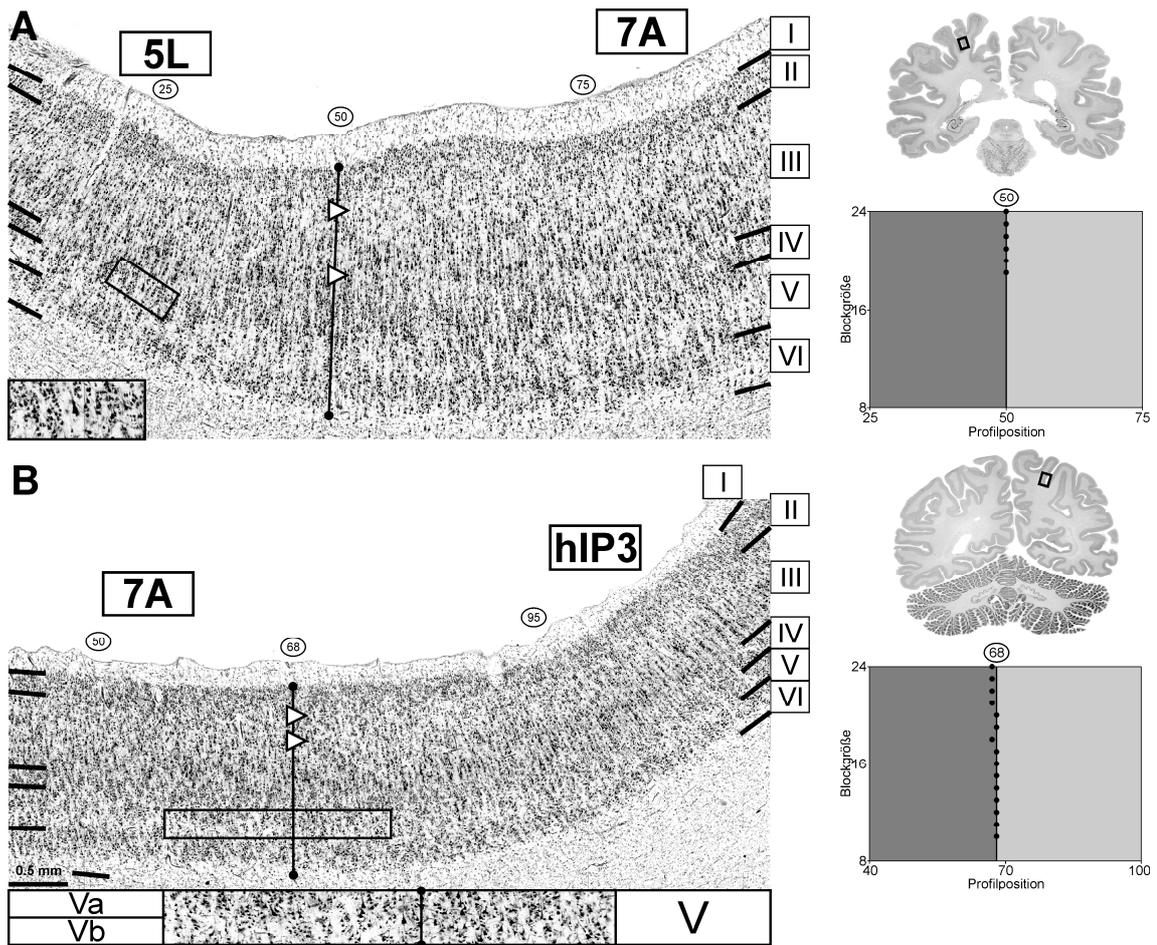
#### 3.1.1 Detektion zytoarchitektonischer Arealgrenzen

Der menschliche superiore parietale Kortex, inklusive der anterioren medialen Wand des IPS (amIPS), besteht aus granulärem Isokortex. Acht Areale konnten in dieser Region, anhand von zytoarchitektonischen Unterschieden, reproduzierbar voneinander abgegrenzt werden: drei Areale in Brodmann-Area (BA) 5 (lateral: 5L; medial: 5M; cingulär: 5Ci), vier Areale in BA 7 (postcentral: 7PC; anterior: 7A; posterior: 7P; medial: 7M) sowie ein Areal in der amIPS (humanes intraparietales Areal 3: hIP3).

Die Abbildungen 14 bis 16 zeigen histologische Fotografien repräsentativer Analysefelder (ROIs) mit den darin enthaltenen zytoarchitektonischen Arealgrenzen, sowie daneben entsprechende Diagramme, welche die Profilpositionen signifikanter Maxima der MD-Funktion bei verschiedenen Blockgrößen als Punkte darstellen. Die Abbildungen 17 bis 20 zeigen die arealspezifische Zytoarchitektonik in stärkerer Vergrößerung.

##### 3.1.1.1 Grenzen zwischen den Arealen 5, 7 und hIP3

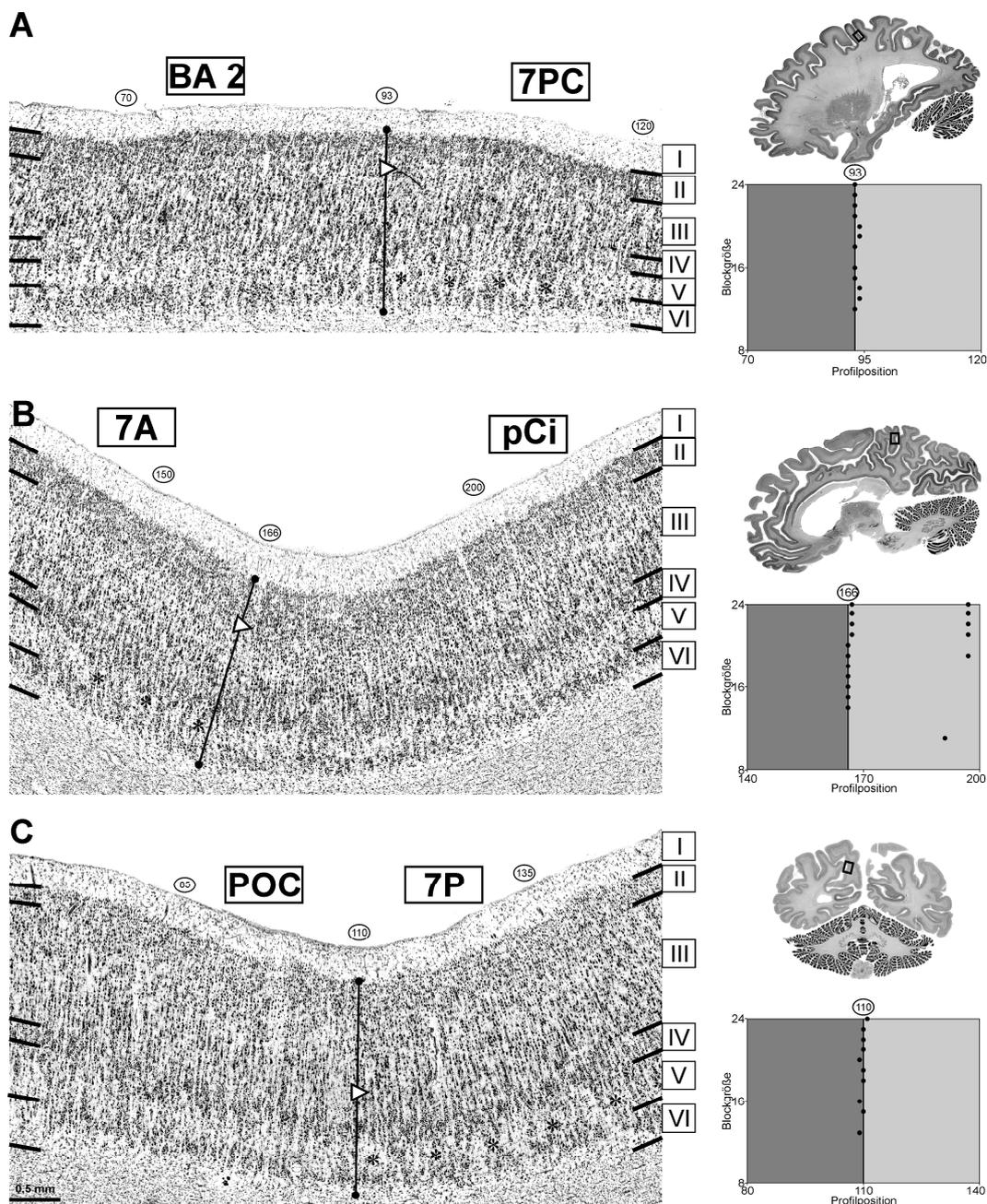
Gemeinsame zytoarchitektonische Merkmale von BA 5 und BA 7 waren ein unscharfer Übergang zwischen den Schichten II und III, ein kontinuierlicher Anstieg (Gradient) der Volumenfraktion der Pyramidenzellen vom oberflächlichen zum tiefen Teil der Schicht III sowie eine Sublaminierung der Schicht V (Abb. 14). Im oberen Teil der fünften Schicht (Schicht Va) war die Zelldichte höher als im unteren Teil (Schicht Vb) (Abb. 14, 15, 17-19). Somit erschien Schicht Vb als ein heller, scharf demarkierter Streifen, welcher Schicht Va von Schicht VI trennte (Abb. 14B). Die Gradienten innerhalb der dritten und fünften Schicht waren in BA 7 jedoch stärker ausgeprägt als in BA 5 (Abb. 14A) und ebenso in den Unterarealen unterschiedlich (siehe 3.1.1.3). Charakteristisch für BA 5 waren insbesondere die in Schicht V eingestreuten großen Pyramidenzellen (Abb. 14 u. 17), welche an Größe deutlich die umgebenden Zellen übertrafen und an die Betz'schen Riesenpyramiden des primär motorischen Kortex erinnerten. Die Unterareale unterschieden sich jedoch bezüglich der Häufigkeit und Größe dieser Zellen (siehe 3.1.1.3).



**Abb. 14: Zytoarchitektonische Grenzen zwischen (A) den Arealen 5L und 7A (PoCS) und (B) den Arealen 7A und hIP3 (IPS).** Oben rechts: histologischer Schnitt mit der markierten Lokalisation der vergrößerten Region. Unten rechts: Position signifikanter Maxima der MD-Funktion (schwarze Punkte) in der entsprechenden ROI bei verschiedenen Blockgrößen. Links: zytoarchitektonische Grenze im mikroskopischen Bild. Der Balken markiert die Profilposition der signifikanten Grenze. Ausschnittsabbildungen zeigen in doppelter Vergrößerung (A) eine Riesenpyramidenzelle in Schicht V von Area 5L und (B) Schicht V in der Umgebung der zytoarchitektonischen Grenze mit dem Übergang von dem sublaminieren (BA 7) zum mehr homogenen (hIP3) Erscheinungsbild. Pfeilspitzen deuten auf (A) den stärkeren Gradienten in Schicht III bei BA 7 im Vergleich zu BA 5 und (B) auf den schärferen Übergang zwischen den Schichten II und III in hIP3, sowie das hellere Erscheinungsbild der oberflächlichen dritten Schicht im Vergleich zu BA 7.

Das intraparietale Areal hIP3 unterschied sich von den Arealen 5 und 7 hauptsächlich durch einen schärferen Übergang von der zweiten zur dritten Schicht, einen nicht kontinuierlichen, sondern abrupten Anstieg der Zellgröße im tiefen Teil der Schicht III sowie eine fehlende Sublaminierung der fünften Schicht (Abb. 14, 17-20). Der abrupte Größenzuwachs in der tiefen Schicht III führte dazu, dass sich der obere Teil der Schicht III in Area hIP3 heller hervorhob. Unterhalb der größten Zellen im unteren Teil der Schicht III, welche bandförmig aneinandergereiht lagen, befand sich ein schmaler Streifen, in dem deutlich weniger Zellen vorhanden waren (Abb. 20). Dieser Streifen führte zu einer scharfen Abgrenzung zwischen der dritten und vierten Schicht.

## 3.1.1.2 Grenzen der Areale 5, 7 und hIP3 zu umgebenden Regionen



**Abb. 15: Zytoarchitektonische Grenzen zwischen (A) BA 2 und Area 7PC (PoCS), (B) Area 7A und dem posterioren cingulären Kortex (pCi; PrC) und (C) Area 7P und dem parieto-okzipitalen Kortex (POC; POS).** Oben rechts: histologischer Schnitt mit der markierten Lokalisation der vergrößerten Region. Unten rechts: Position signifikanter Maxima der MD-Funktion (schwarze Punkte) in der entsprechenden ROI bei verschiedenen Blockgrößen. Links: zytoarchitektonische Grenze im mikroskopischen Bild. Der Balken markiert die Profiposition der signifikanten Grenze. Sternchen markieren die helle Schicht Vb in BA 7. Pfeilspitzen deuten auf (A) die hellere oberflächliche Schicht III und den resultierenden schärferen Übergang zwischen den Schichten II und III, sowie den stärkeren Gradienten in Schicht III in BA 7, (B) die höhere Volumenfraktion im oberen Teil und den schwächeren Gradienten der Schicht III, sowie den weicheeren Übergang zu Schicht II in pCi und (C) die höhere Volumenfraktion in der tiefen Schicht III und den stärkeren Gradienten in BA 7.

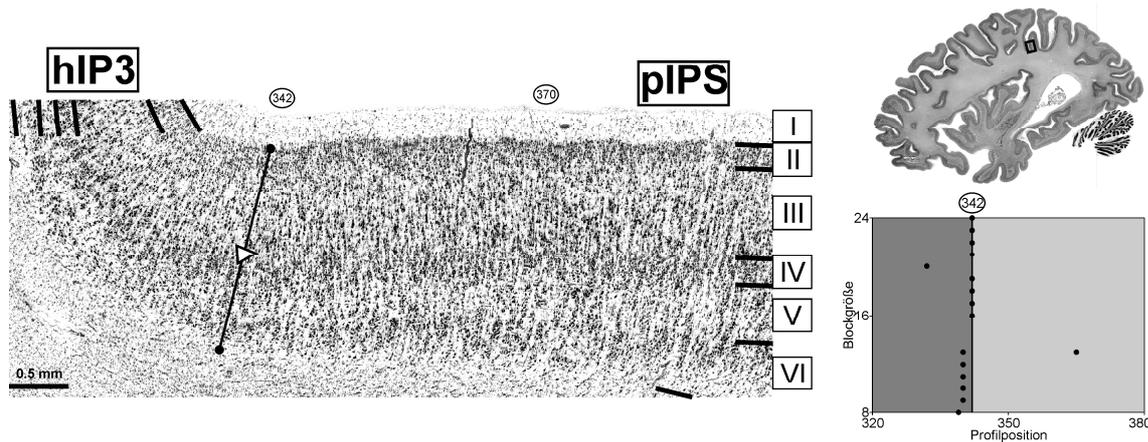
Das charakteristische Merkmal, welches eine Abgrenzung der Areale 5 und 7 von umgebenden Rindengebieten ermöglichte, war die oben erwähnte Sublaminierung der fünften Schicht (Abb. 14, 15, 17-19).

Im Vergleich mit BA 2 war ein zusätzliches Kriterium zur Identifizierung von BA 7 eine reduzierte Zelldichte im oberen Teil in der dritten Schicht. Dies ging einher mit einem schärferen Übergang zur zweiten Schicht und einem stärkeren Gradienten in der Schicht III (Abb. 15A). BA 5 war darüber hinaus eindeutig abgrenzbar, aufgrund der eingestreuten großen Pyramidenzellen in Schicht V (Abb. 17), welche nicht in BA 2 gefunden wurden.

An der Grenze von Area 5Ci zum ventral angrenzenden cingulären Kortex zeigte sich ein Rückgang der Dichte und Größe der Pyramidenzellen der dritten und fünften Schicht. Die vordere Grenze war insbesondere durch ein Verschwinden der vierten Schicht gekennzeichnet. Des Weiteren wurden im cingulären Kortex keine Riesenpyramidenzellen in Schicht V gefunden. Im Vergleich zur BA 7 war die Volumenfraktion der Zellkörper im oberen Teil der dritten Schicht des posterioren cingulären Kortex (pCi) größer, was zu einem geringer ausgeprägten Gradienten und einer unschärferen Grenze zur Schicht II führte (Abb. 15B). Im unteren Teil der dritten Schicht war die Volumenfraktion in pCi vergleichbar mit Area 7A, jedoch größer als in den Arealen 7P und 7M (Abb. 15B, 18, 19).

Mehrere verschiedene Areale, mit heterogener Zytoarchitektur, grenzten im Sulcus parieto-occipitalis an BA 7. Diese Areale wurden im Rahmen der vorliegenden Studie nicht im Detail analysiert. Daher werden im Folgenden nur die histologischen Merkmale erwähnt, die in allen diesen Arealen des parieto-okzipitalen Kortex (POC) beobachtet wurden. Der Gradient in der Schicht III des POC war geringer ausgeprägt, was unter anderem durch eine reduzierte Volumenfraktion im unteren Teil bedingt war (Abb. 15C). Auch in der fünften Schicht war die Volumenfraktion im POC geringer, so dass die Schicht IV deutlicher hervortrat.

Innerhalb des Sulcus intraparietalis (IPS) hatte Area hIP3 Grenzen nach lateral zu den Arealen hIP1 und hIP2 (siehe Choi et al., 2006) sowie mit dem posterior angrenzenden Kortex in der medialen Wand des IPS (pIPS). Im Vergleich zu hIP3 zeigte sich bei den Arealen hIP1 und hIP2 ein mehr kontinuierlicher und weniger starker Gradient in der dritten Schicht sowie eine weniger scharfe Grenze zwischen den Schichten II und III. Zusätzlich hatte Area hIP1 eine generell verminderte Zelldichte. In Area hIP2 hingegen fand sich eine höhere Zelldichte als in Area hIP3 und der markante helle Streifen direkt oberhalb der vierten Schicht fehlte (Abb. 20). Im pIPS zeigte sich im Vergleich zu hIP3 eine generell erhöhte Volumenfraktion der Zellkörper (Abb. 16). In beiden Arealen fand sich ein abrupter Anstieg der Volumenfraktion im unteren Teil der dritten Schicht, jedoch waren die Pyramidenzellen in pIPS nicht so streng bandförmig angeordnet wie in hIP3, sondern gleichmäßiger vertikal verteilt (Abb. 16 u. 20).

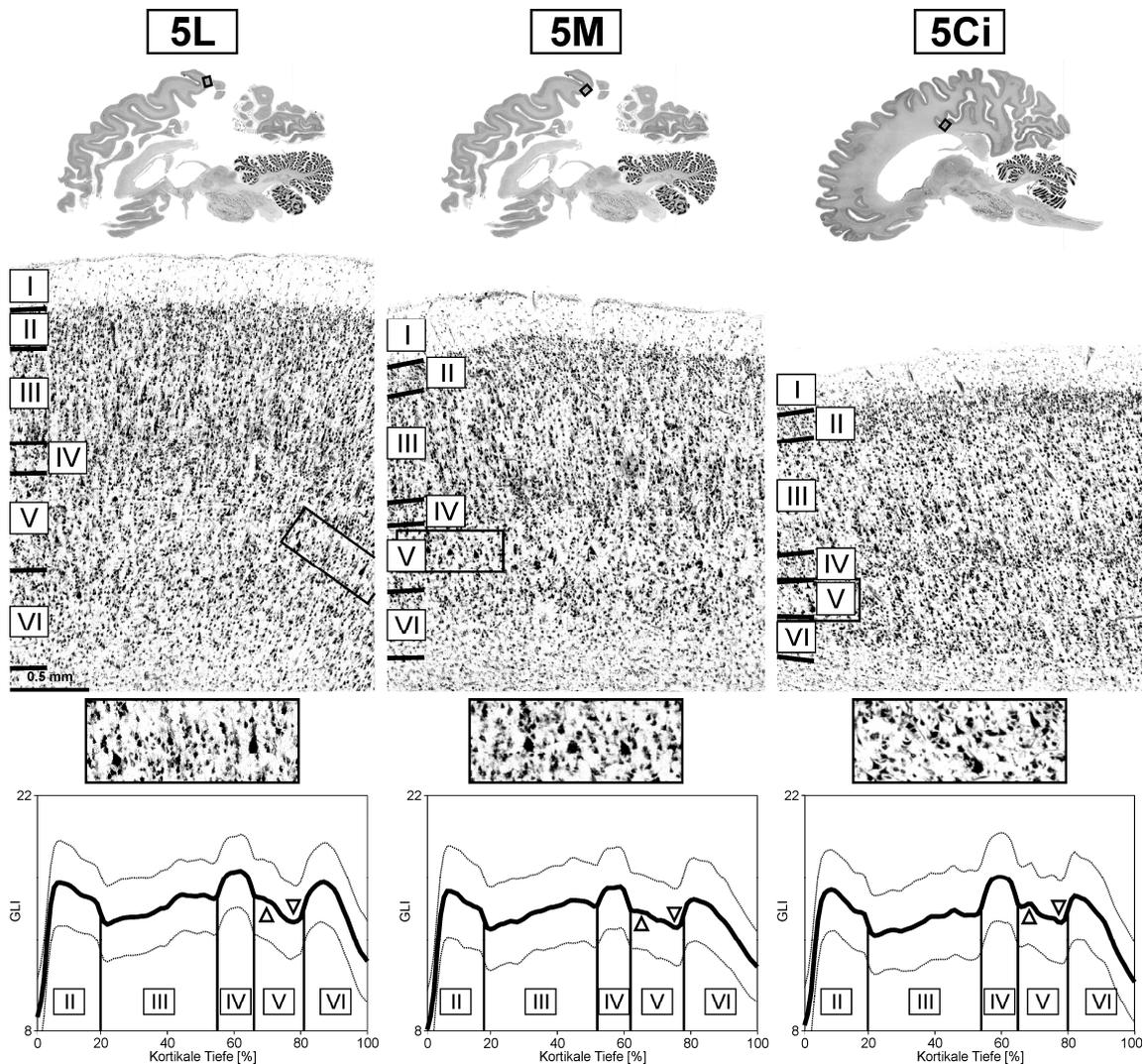


**Abb. 16: Zytoarchitektonische Grenze zwischen Area hIP3 und dem pIPS.** Oben rechts: histologischer Schnitt mit der markierten Lokalisation der vergrößerten Region. Unten rechts: Position signifikanter Maxima der MD-Funktion (schwarze Punkte) in der entsprechenden ROI bei verschiedenen Blockgrößen. Links: zytoarchitektonische Grenze im mikroskopischen Bild. Der Balken markiert die Profilposition der signifikanten Grenze. Die Pfeilspitze deutet auf den Übergang der bandförmigen Anordnung der Pyramidenzellen im tiefen Teil der Schicht III von hIP3 zu der gleichmäßigeren Verteilung in pIPS.

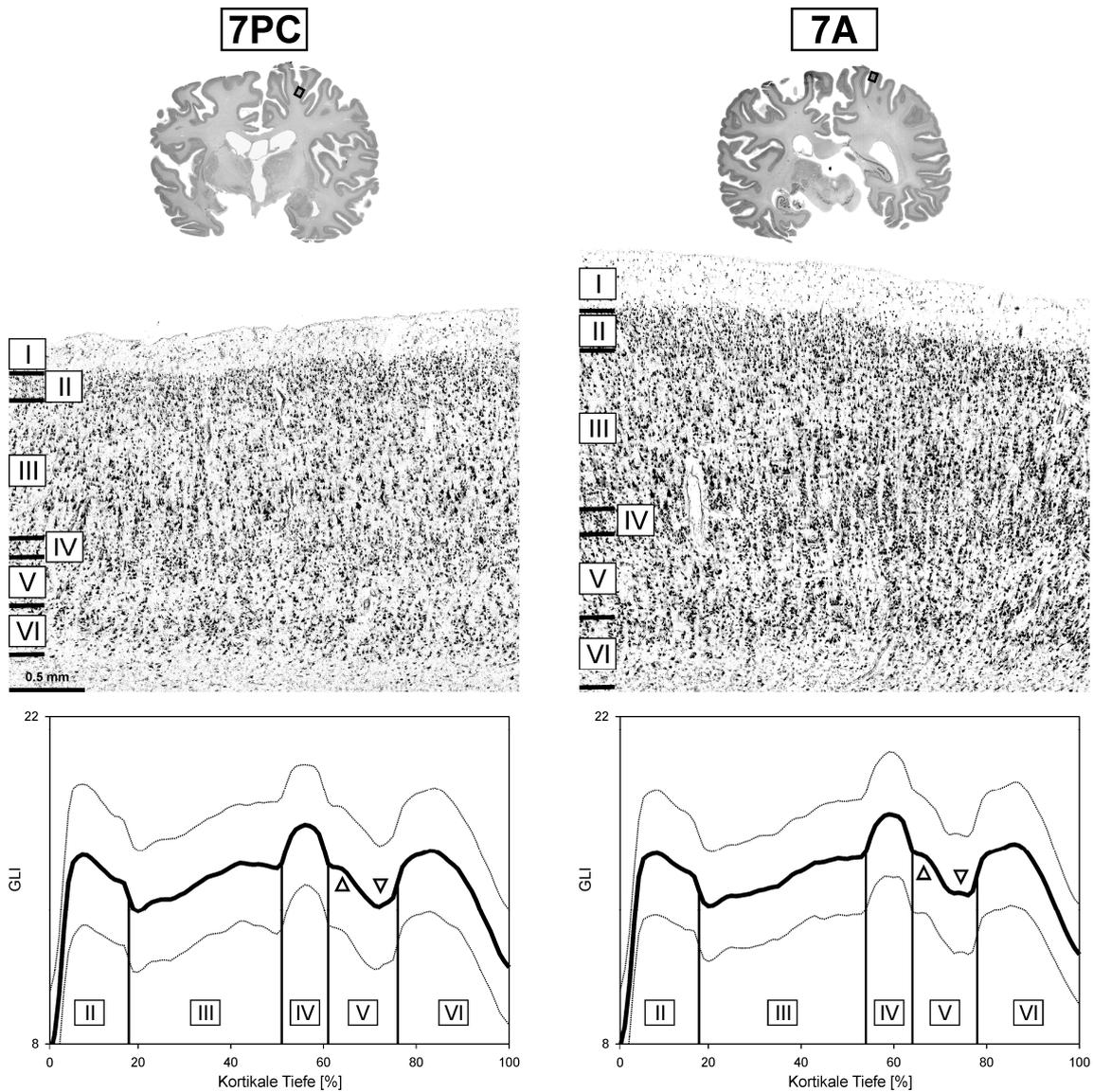
### 3.1.1.3 Unterareale von BA 5 und BA 7

In allen Unterarealen der BA 5 waren Riesenpyramidenzellen eingestreut (Abb. 17), deren Größe und Häufigkeit starken interindividuellen Schwankungen unterlagen. Sie waren in Area 5L seltener und kleiner als in Area 5M, und insgesamt war die Zellgröße in den Schichten III und V von Area 5L geringer. Die Sublaminierung der Schicht V war innerhalb der BA 5 am stärksten betont in Area 5L. Im oberen Teil der sechsten Schicht waren die Zellen in den Arealen 5M und 5Ci bandförmig angeordnet, wohingegen sie in Area 5L gleichmäßiger verteilt waren. Im Vergleich zu Area 5M war die Volumenfraktion der Zellkörper in Area 5Ci in Schicht III reduziert und der Gradient weniger ausgeprägt. Weiterhin war in Area 5Ci die vierte Schicht besser abgrenzbar und die Zelldichte in Schicht V erhöht. In Area 5Ci waren die großen Pyramidenzellen der fünften Schicht seltener als in den beiden anderen Unterarealen. Die sechste Schicht war in Area 5Ci gegenüber der weißen Substanz schärfer abgegrenzt als in Area 5M.

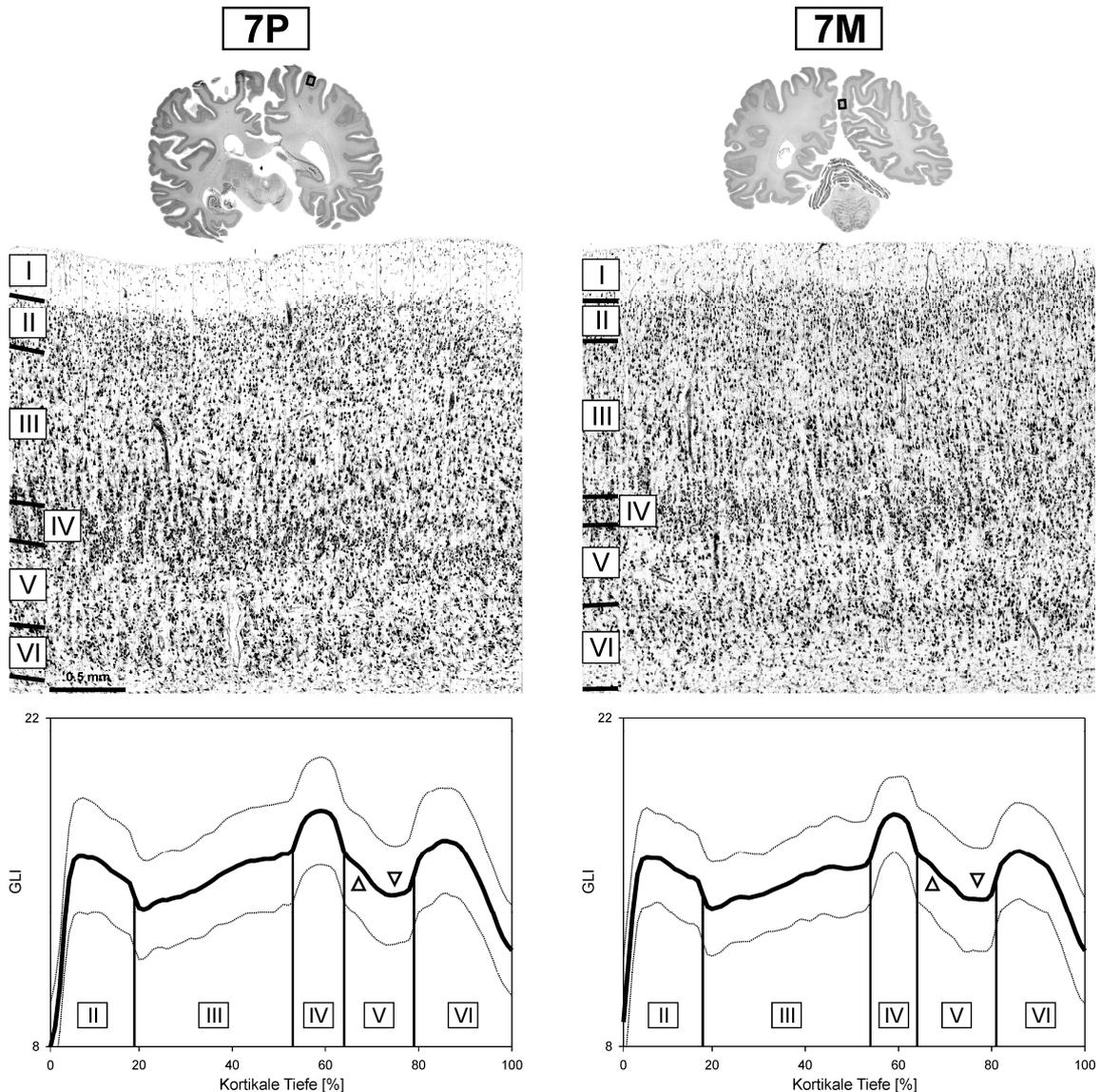
Innerhalb der BA 7 zeigte Area 7PC im Vergleich zu Area 7A einen stärkeren Gradienten innerhalb der oberen Hälfte der dritten Schicht (Abb. 18). In der unteren Hälfte der Schicht III war der Gradient jedoch in Area 7A größer, weil die größten Pyramidenzellen in Area 7PC weniger dicht standen. Von den vier Unterarealen waren sich die Areale 7A und 7P zytoarchitektonisch am ähnlichsten. Innerhalb der dritten Schicht war die Zellgröße in Area 7A jedoch höher und die Packungsdichte geringer als in Area 7P (Abb. 18 u. 19). Hauptsächlich begründet durch die größeren Pyramidenzellen in Schicht Va, war der Gradient in Schicht V stärker und die Sublaminierung somit in Area 7A deutlicher ausgeprägt als in Area 7P (Abb. 18 u. 19). In Area 7M war der Gradient in Schicht III am schwächsten und die Pyramidenzellen im tiefen Teil der Schicht III waren relativ klein mit größeren interzellulären Abständen als in Area 7P (Abb. 19).



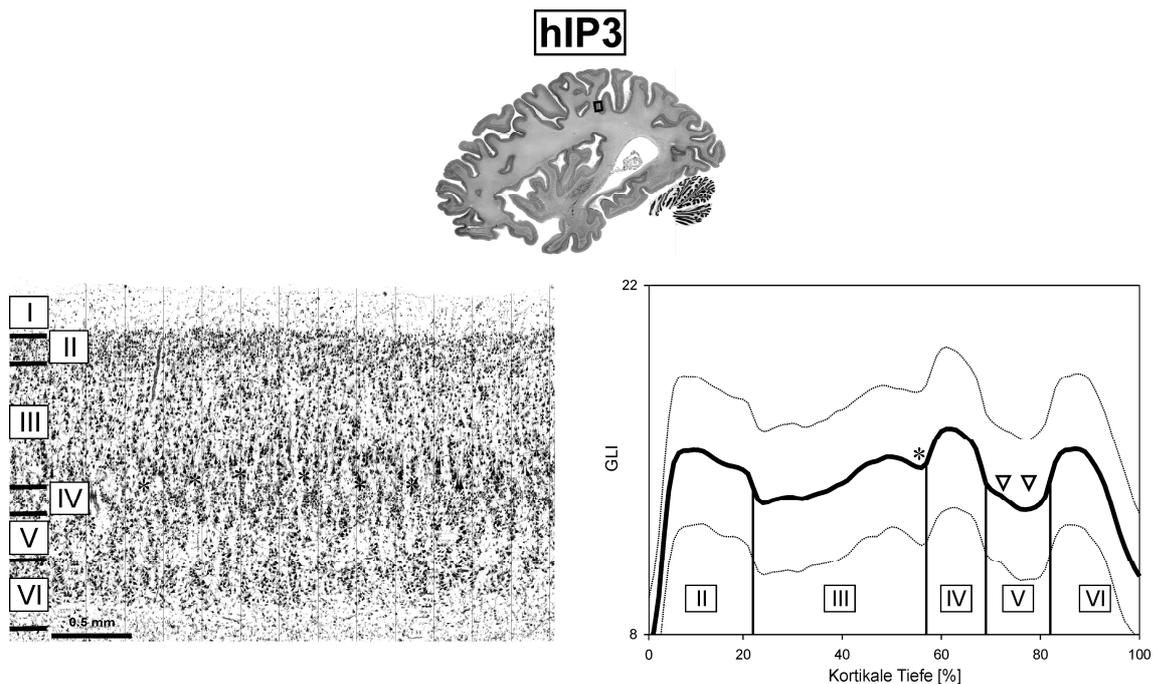
**Abb. 17: Zytoarchitektonik der Unterareale der BA 5.** Von oben nach unten: histologischer Schnitt mit der markierten Lokalisation der darunter abgebildeten vergrößerten Region, Ausschnittsabbildungen in doppelter Vergrößerung mit den charakteristischen Riesenpyramidenzellen in Schicht V und über Hemisphären und Gehirne gemittelte GLI-Profile. Die Profile wurden nicht durch den Mittelwert normalisiert, jedoch für jedes Areal separat PLWN-korrigiert. Sie zeigen daher die komplette arealspezifische zytoarchitektonische Information (laminäre Zytoarchitektonik, durchschnittliche Volumenfraktion der Zellkörper, Schichtbreiten). Gestrichelte Linien entsprechen der SD. Pfeilspitzen deuten auf die Sublaminiierung der Schicht V. (n = 10)



**Abb. 18: Zytoarchitektur der Unterareale der BA 7 (1).** Von oben nach unten: histologischer Schnitt mit der markierten Lokalisation der darunter abgebildeten vergrößerten Region und über Hemisphären und Gehirne gemittelte GLI-Profile. Die Profile wurden nicht durch den Mittelwert normalisiert, jedoch für jedes Areal separat PLWN-korrigiert. Sie zeigen daher die komplette arealspezifische zytoarchitektonische Information (laminäre Zytoarchitektur, durchschnittliche Volumenfraktion der Zellkörper, Schichtbreiten). Gestrichelte Linien entsprechen der SD. Pfeilspitzen deuten auf die Sublaminiierung der Schicht V. (n = 10)



**Abb. 19: Zytoarchitektur der Unterareale der BA 7 (2).** Von oben nach unten: histologischer Schnitt mit der markierten Lokalisation der darunter abgebildeten vergrößerten Region und über Hemisphären und Gehirne gemittelte GLI-Profile. Die Profile wurden nicht durch den Mittelwert normalisiert, jedoch für jedes Areal separat PLWN-korrigiert. Sie zeigen daher die komplette arealspezifische zytoarchitektonische Information (laminäre Zytoarchitektur, durchschnittliche Volumenfraktion der Zellkörper, Schichtbreiten). Gestrichelte Linien entsprechen der SD. Pfeilspitzen deuten auf die Sublaminiierung der Schicht V. (n = 10)



**Abb. 20: Zytoarchitektur des Areals hIP3.** Oben: histologischer Schnitt mit der markierten Lokalisation der darunter abgebildeten vergrößerten Region. Unten: mikroskopisches Bild und über Hemisphären und Gehirne gemitteltes GLI-Profil. Das Profil wurde nicht durch den Mittelwert normalisiert, jedoch für dieses Areal separat PLWN-korrigiert. Es zeigt daher die komplette arealspezifische zytoarchitektonische Information (laminäre Zytoarchitektur, durchschnittliche Volumenfraktion der Zellkörper, Schichtbreiten). Gestrichelte Linien entsprechen der SD. Sternchen markieren den hellen, schmalen Streifen geringer Zelldichte oberhalb der Schicht IV und dessen Repräsentation im GLI-Profil. Pfeilspitzen deuten auf die fehlende Sublaminiierung der Schicht V. (n = 10)

### 3.1.2 Wahrscheinlichkeitskarten

Abb. 21 zeigt die farbkodierten Wahrscheinlichkeitskarten der abgegrenzten Areale nach Überlagerung mit der rekonstruierten Oberfläche der weißen Substanz des Referenzhirnes und anschließender Inflation. Aufgrund der großen interindividuellen anatomischen Variabilität waren periphere Voxel/Vertexpunkte mit niedriger Überlappung (d.h. Wahrscheinlichkeit) häufiger als zentrale Voxel/Vertexpunkte mit hohen Überlappungen. Daher überlappten die Karten verschiedener Areale beträchtlich bei niedrigen Wahrscheinlichkeiten.

Eine zusammenhängende, nicht überlappende, Darstellung der Parzellierung lieferte die aus den einzelnen Wahrscheinlichkeitskarten berechnete MPM (Abb. 22 u. 23). Das resultierende Muster von Arealen ähnelte denen der individuellen *post-mortem* Gehirne (vgl. Abb. 9). Auf der lateralen Hemisphärenoberfläche bedeckten die anterioren Areale 5L und 7PC große Teile der Hinterwand des PoCS. Area 5L dehnte sich nach rostral bis zum Gyrus postcentralis und medial bis auf das PCL und in den CiS aus. Area 7PC fand sich in beiden Hemisphären auch im oberen Teil der amIPS.

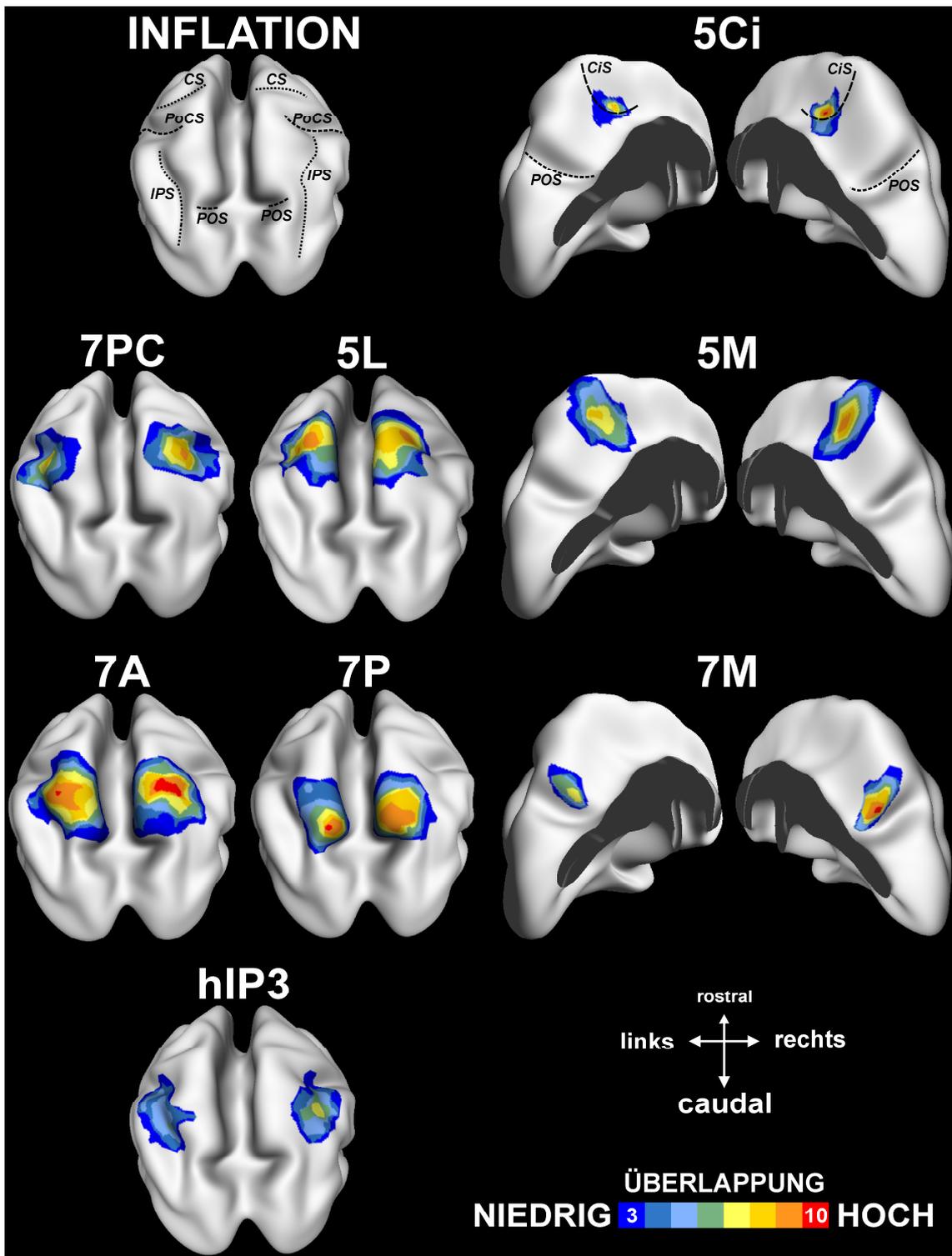
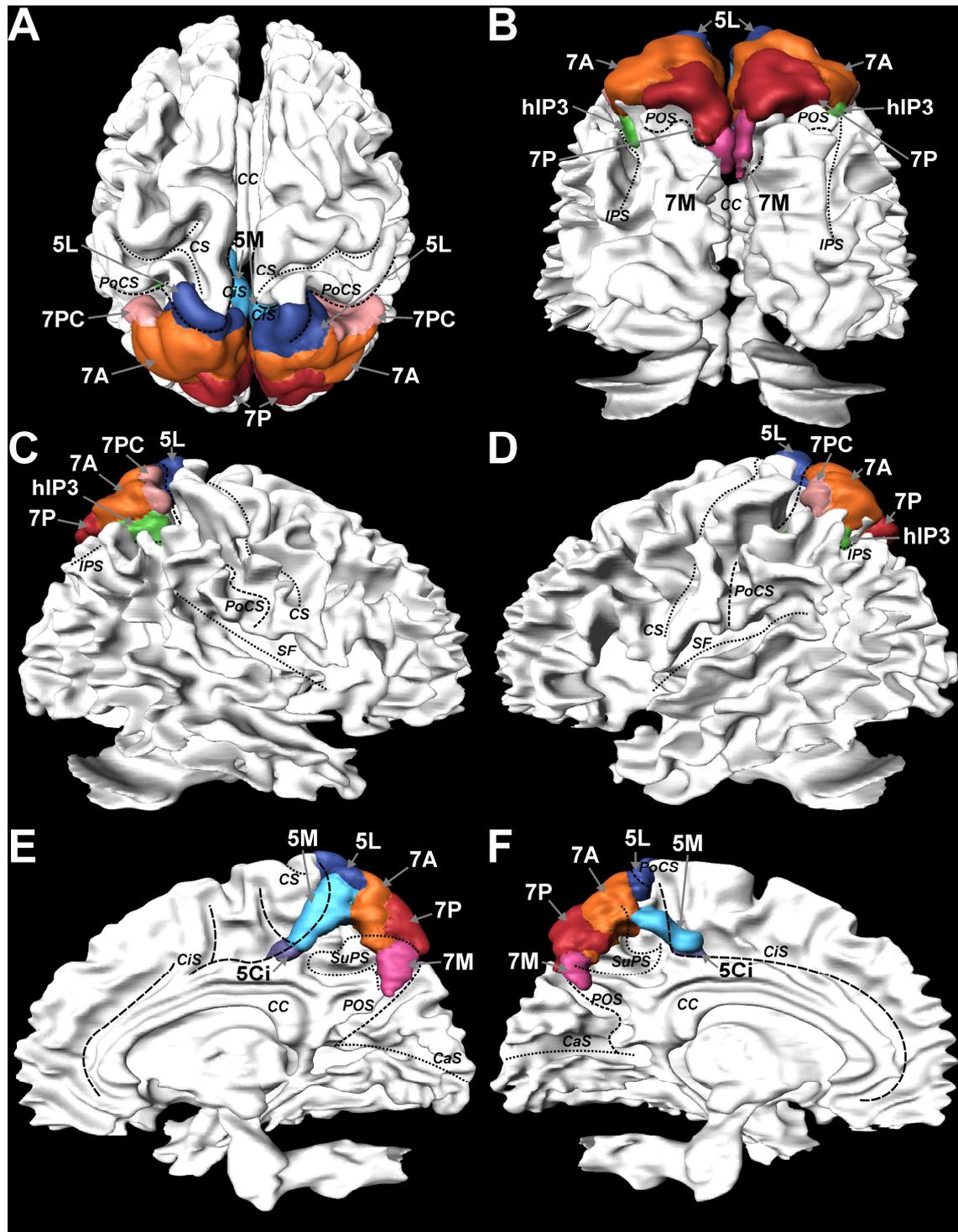
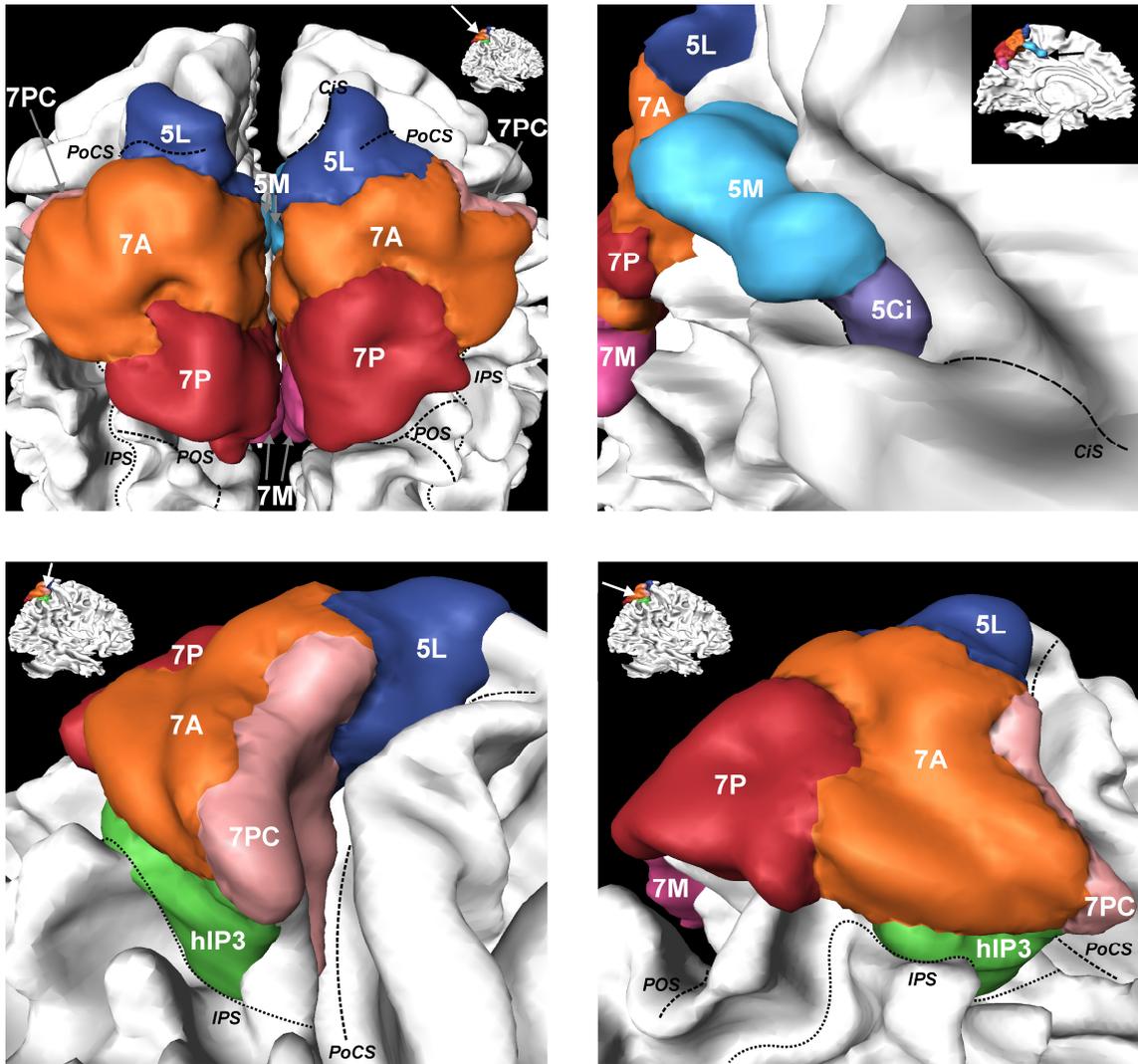


Abb. 21: Farbkodierte Wahrscheinlichkeitskarten der abgegrenzten Areale projiziert auf die rekonstruierte Oberfläche der weißen Substanz des Referenzgehirnes nach anschließender Inflation. Ansicht von okzipital 45° oberhalb der Horizontalebene (außer 5Ci, 5M und 7M). Für die Areale 5Ci, 5M und 7M wurden beide Hemisphären getrennt, so dass die mediale Hirnoberfläche sichtbar ist. Große Furchen sind in den obersten Abbildungen durch gestrichelte Linien markiert. *CiS*, Sulcus cinguli; *CS*, Sulcus centralis; *IPS*, Sulcus intraparietalis; *PoCS*, Sulcus postcentralis; *POS*, Sulcus parieto-occipitalis.



**Abb. 22: Oberflächenrekonstruktion der weißen Substanz des Referenzgehirnes mit der überlagerten MPM des SPC.** Gestrichelte Linien markieren den Verlauf markanter Sulci. (A) Dorsalansicht mit den Frontalpolen oben und den Okzipitalpolen unten. (B) Ansicht von okzipital. (C) und (D) Lateralansicht der rechten (C) und linken (D) Hemisphäre. (E) und (F) Medialansicht der getrennten rechten (E) und linken (F) Hemisphäre. *CaS*, Sulcus calcarinus; *CC*, Corpus callosum; *CiS*, Sulcus cinguli; *CS*, Sulcus centralis; *IPS*, Sulcus intraparietalis; *PoCS*, Sulcus postcentralis; *POS*, Sulcus parieto-occipitalis; *SF*, Sylvische Fissur; *SuPS*, Sulcus subparietalis.



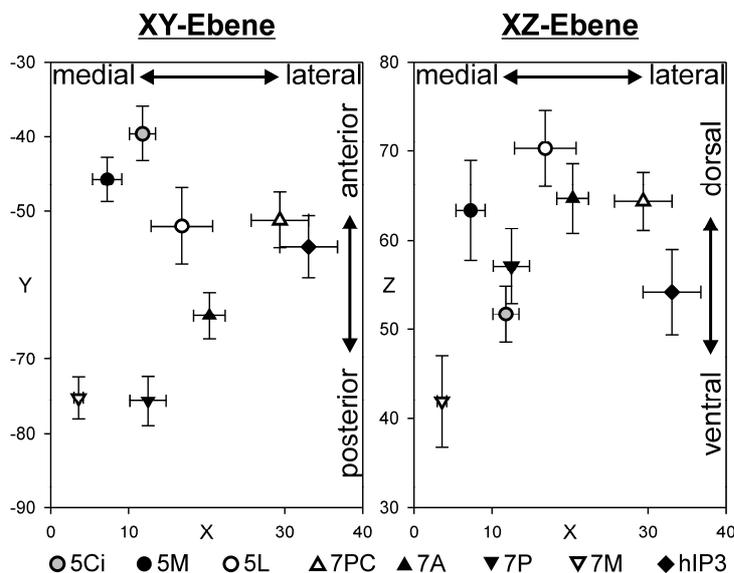
**Abb. 23: Detailansichten der Oberflächenrekonstruktion der weißen Substanz des Referenzgehirnes mit der überlagerten MPM des SPC.** Die Pfeile in den Miniaturabbildungen geben die Betrachtungsrichtung an. Gestrichelte Linien markieren den Verlauf markanter Sulci. Oben links: Ansicht von okzipital 45° oberhalb der Horizontalebene. Oben rechts: Area 5M und Area 5Ci im linken CiS. Area 5Ci liegt tiefer in der dorsalen Wand des CiS als Area 5M und erstreckt sich weiter nach anterior. Untere Reihe: mediale Wand des rechten IPS in der Ansicht von rostral (links) und caudal (rechts). *CiS*, Sulcus cinguli; *IPS*, Sulcus intraparietalis; *PoCS*, Sulcus postcentralis; *POS*, Sulcus parieto-occipitalis.

Auf der medialen Oberfläche lag Area 5M ventral von Area 5L, auf dem posterioren Teil des PCL und im CiS. Area 5Ci fand sich tiefer verborgen im CiS als Area 5M, erstreckte sich weiter nach rostral und grenzte nach anterior und ventral an den cingulären Kortex. Lateral lag Area 7A posterior von Area 5L und 7PC und reichte auf die Hinterwand des linken PoCS. In beiden Hemisphären dehnte sich Area 7A bis in oberflächliche Teile der medialen Wand des IPS sowie auf den PrC aus, mit Grenzen zu den Arealen hIP3 bzw. 7M und zum pCi. Caudal grenzte Area 7A an Area 7P, welche sich ebenfalls auf die mediale Wand des IPS und auf den PrC erstreckte und dort beidseits an Area 7M und links an den pCi grenzte. Area 7M lag auf dem posterioren

ventralen Teil des PrC und reichte nicht auf die laterale Oberfläche. Mediale Anteile der BA 7 lagen sowohl dorsal als auch ventral des SuPS. Die Areale 7P und 7M reichten nach posterior bis in oberflächliche Teile der Vorderwand des POS. In der amIPS lag Area hIP3 nahe der Verbindung zum PoCS und hatte Grenzen nach medial mit den Arealen 7PC und 7A.

Abb. 24 und Tab. 4 zeigen die, über alle Individualgehirne und beide Hemisphären gemittelten, stereotaktischen Koordinaten (Beträge für X-Koordinaten) der Massenschwerpunkte der Areale im SPC im anatomischen MNI-Referenzraum, nach Anpassung an das Referenzgehirn. Trotz beträchtlicher interindividueller Schwankungen der absoluten Arealpositionen, war die relative Lage der Areale zueinander in allen Gehirnen ähnlich, z.B. war Area 5M immer medial von Area 5L lokalisiert (vgl. Abb. 9 u. 23), mit der Konsequenz, dass sich der Massenschwerpunkt jedes Areals in mindestens zwei Dimensionen signifikant von denen der anderen Areale unterschied.

### Massenschwerpunkte im anatomischen MNI-Raum



**Abb. 24: Punktdiagramme zur Darstellung der Massenschwerpunkte der Areale des SPC.** Über beide Hemisphären und über alle individuellen *post-mortem* Gehirne gemittelte Koordinaten im anatomischen MNI-Raum [mm] (Beträge für X-Koordinaten) nach Anpassung an das Referenzgehirn. Links: Horizontalebene; Rechts: Koronarebene; Fehlerbalken = SD. (n = 10)

Die folgenden räumlichen Beziehungen benachbarter Areale wurden somit über die Stichprobe hinweg validiert und können als ein konstantes grundlegendes Muster von Arealen im SPC angesehen werden (Abb. 22-24): Area 5Ci lag lateral, anterior und ventral von Area 5M (d.h. Area 5Ci lag tiefer im CiS). Area 5M lag medial, anterior und ventral von Area 5L. Area 5L lag medial und dorsal von Area 7PC. Area 7A lag lateral, posterior und ventral von Area 5L sowie medial und posterior von Area 7PC. Area 7P lag medial, posterior und ventral von Area 7A. Area 7M lag medial und ventral von Area 7P. Area hIP3 lag lateral und ventral von Area 7PC und Area 7A (d.h. Area hIP3 lag tiefer in der amIPS), posterior von Area 7PC und anterior von Area 7A.

Mit Ausnahme der linken X-Koordinate von Area 7M lag für jedes Areal der Massenschwerpunkt aus der MPM innerhalb einer SD der entsprechenden mittleren Koordinaten der individuellen Massenschwerpunkte (Tab. 4).

**Tab. 4: Koordinaten [mm] der Massenschwerpunkte im anatomischen MNI-Raum für die individuellen post-mortem Gehirne (INDIV) und die MPM nach Anpassung an das Referenzgehirn.**

		Links						Rechts					
		X	SD	Y	SD	Z	SD	X	SD	Y	SD	Z	SD
5Ci	INDIV	-13	2	-40	5	51	4	10	3	-40	4	53	4
	MPM	-15		-39		49		12		-38		50	
5M	INDIV	-9	2	-45	5	63	6	6	3	-46	3	64	6
	MPM	-8		-46		59		6		-49		63	
5L	INDIV	-19	6	-51	7	68	5	15	3	-53	4	72	5
	MPM	-16		-51		73		13		-55		73	
7PC	INDIV	-31	5	-51	5	64	4	28	5	-52	5	64	5
	MPM	-34		-53		61		30		-52		61	
7A	INDIV	-21	3	-64	5	64	5	20	4	-64	3	66	4
	MPM	-19		-65		64		20		-65		64	
7P	INDIV	-11	3	-76	6	55	6	14	3	-75	2	59	3
	MPM	-9		-79		54		15		-77		59	
7M	INDIV	-3	1	-77	5	42	6	4	1	-74	3	42	5
	MPM	-1		-76		41		5		-75		42	
hIP3	INDIV	-34	6	-54	7	53	5	32	4	-56	7	56	6
	MPM	-32		-55		49		34		-56		51	

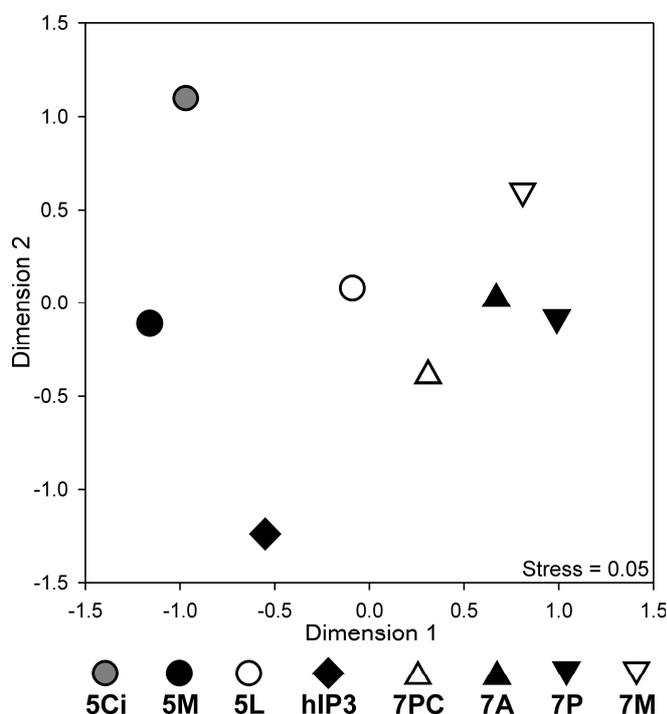
## 3.2 Quantifizierung und Analyse struktureller Arealunterschiede

### 3.2.1 Zytoarchitektur

Es existierte eine ausgeprägte interindividuelle zytoarchitektonische Variabilität (z.B. betreffend Zellgröße und Zelldichte). Die quantitative Analyse der architektonischen Muster in der relativ großen Stichprobe ermöglichte jedoch die Erfassung der areal-spezifischen Zytoarchitektur. Die Abbildungen 17 bis 20 zeigen, zusätzlich zu den histologischen Abbildungen, für jedes Areal ein über Gehirne und Hemisphären gemittelt GLI-Profil. Diese Profile wurden für jedes Areal mittels PLWN-korrigiert und nicht durch den Mittelwert normalisiert. Sie spiegeln somit die gesamten arealspezifischen zytoarchitektonischen Eigenschaften des betreffenden Areals wider. Für die Vergleiche der Areale untereinander wurde diese Information in drei Teilkomponenten zerlegt (siehe 2.2.1), welche getrennt ausgewertet wurden (laminäres Muster, durchschnittliche Volumenfraktion der Zellkörper, relative kortikale Schichtbreiten).

### 3.2.1.1 Areal-spezifische laminäre Muster

Die Analyse erfolgte über den Vergleich mittlerer GLI-Profile, welche einerseits durch ihren Mittelwert normalisiert und andererseits, mittels PLWN, über alle Areale hinweg auf ein gemeinsames Schema kortikaler Schichtbreiten normalisiert worden waren (mittlere kortikale Tiefen der interlaminären Grenzen: II/III 19%, III/IV 54%, IV/V 64%, V/VI 79%). Die multidimensionale Skalierung (MDS) ordnete die den mittleren GLI-Profilen zugeordneten Punkte in einer Ebene an, entsprechend ihrem wechselseitigen, durch die ED quantifizierten, Grad der Unähnlichkeit (Abb. 25). Starke Unähnlichkeit zweier Areale führte zu einer relativ großen Distanz zwischen den entsprechenden Punkten und umgekehrt.



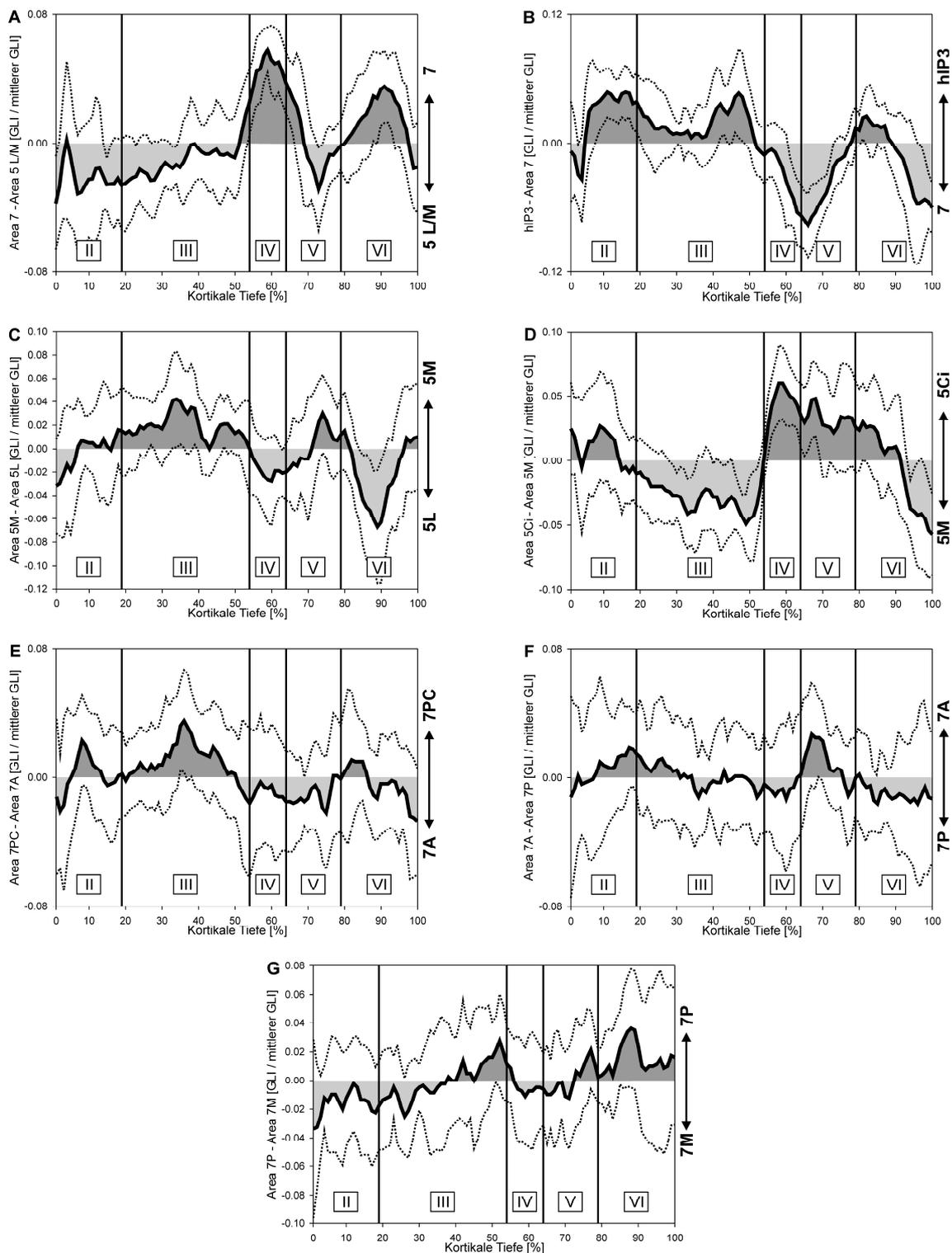
**Abb. 25: Punktdiagramm zur Darstellung der Ergebnisse der multidimensionalen Skalierung (MDS).** Die Punkte entsprechen den mittleren GLI-Profilen. Nach Normalisierung durch den Mittelwert und PLWN repräsentieren diese das arealspezifische laminäre zytoarchitektonische Muster.

Die Areale 5Ci, 5M und hIP3 waren von allen übrigen Arealen durch jeweils relativ große Abstände getrennt, somit war die Form ihrer gemittelten GLI-Profile denjenigen aller anderen Areale verhältnismäßig unähnlich. Die Punkte der Unterareale der BA 7 waren relativ nah beieinander angeordnet. In dieser Gruppe waren sich die Profile der Areale 7A und 7P am ähnlichsten, wohingegen sich die Profile der Areale 7PC und 7M am stärksten voneinander unterschieden. Der Punkt für Area 5L lag zentral zwischen allen anderen Arealen, jedoch näher an den Arealen der BA 7 als an denjenigen der BA 5. In den paarweisen Permutationstests zwischen den Arealen war das Profil von Area 5Ci signifikant unterschiedlich von allen anderen Profilen. Das Profil von Area 5M unterschied sich signifikant von allen anderen Profilen, außer von dem der Area 5L. Das Profil von Area hIP3 war signifikant unterschiedlich von allen anderen Profilen mit Ausnahme der Profile von 5L und 7PC.

Die spezifischen Unterschiede im laminären Muster zwischen den Hauptarealen 5 und 7 wurden dargestellt, indem ein Mittelprofil der Unterareale 5L und 5M von einem Mittelprofil aller Unterareale der BA 7 subtrahiert wurde. Das Unterareal 5Ci wurde hierbei nicht einbezogen, da es sich signifikant von den Profilen der Unterareale 5L und 5M unterschied. Das resultierende Differenzprofil in Abb. 26A zeigte höhere relative GLI-Werte in BA 7 in Schicht IV, im oberen Teil der Schicht V und in Schicht VI, jedoch niedrigere Werte in Schicht II, im oberen Teil der Schicht III und im unteren Teil der Schicht V. Also waren der GLI-Anstieg in der dritten Schicht und der GLI-Abfall in der fünften Schicht in BA 7 deutlicher ausgeprägt als in den Arealen 5L/M, was mit den stärkeren Gradienten in BA 7 im histologischen Bild korrespondierte (siehe 3.1.1.1).

Zur Verdeutlichung der spezifischen laminären Unterschiede zwischen Area hIP3 und BA 7, wurden deren Profile voneinander subtrahiert. Das Differenzprofil in Abb. 26B zeigte höhere relative GLI-Werte in Area hIP3 in Schicht II und einen steileren Abfall des GLI zur Schicht III, was dem schärferen Übergang zwischen diesen beiden Schichten im histologischen Bild entsprach (siehe 3.1.1.1). Im oberflächlichen und mittleren Teil der Schicht III glichen sich die Werte in beiden Arealen. Im unteren Teil stiegen die relativen GLI-Werte in Area hIP3 jedoch sprunghaft an. Die Ursache war das scharf begrenzte Band großer Pyramidenzellen in der Schicht III in hIP3 im Gegensatz zu dem kontinuierlichen Gradienten in BA 7 (siehe 3.1.1.1). Im tiefen Teil der Schicht IV lagen die Werte in hIP3 niedriger als in BA 7. In hIP3 waren, aufgrund der fehlenden Sublaminierung, im Vergleich zu BA 7 die GLI-Werte in Schicht V niedriger im oberen und annähernd gleich im unteren Teil (siehe 3.1.1.1). Im oberen Teil der sechsten Schicht lagen die Werte in hIP3 höher und fielen steiler zur weißen Substanz hin ab.

Die spezifischen laminären Unterschiede zwischen den Unterarealen 5M und 5L zeigt das Differenzprofil in Abb. 26C. In Area 5M fanden sich höhere relative GLI-Werte in der dritten Schicht, aufgrund der größeren Zellen und der dadurch höheren Volumenfraktion der Zellkörper (siehe 3.1.1.3). Ein weiterer Unterschied im Vergleich zur Area 5L waren niedrigere Werte im oberen und höhere Werte im unteren Teil der Schicht V, hervorgerufen durch die weniger betonte Sublaminierung in Area 5M (siehe 3.1.1.3). Des Weiteren begann der Abfall des GLI zur weißen Substanz in Area 5M oberflächlicher, was zu einem Abfall im Differenzprofil im oberen Teil der sechsten Schicht führte. Die Ursache dürfte das schmalere Band von Zellen in Area 5M gewesen sein (siehe 3.1.1.3). Das Differenzprofil der Areale 5Ci und 5M in Abb. 26D zeigte in der dritten Schicht ein Gefälle und niedrigere relative GLI-Werte in Area 5Ci, insbesondere im unteren Teil. Dies korrespondierte zu dem helleren Erscheinungsbild der dritten Schicht und dem weniger ausgeprägten Gradienten bei Area 5Ci im histologischen Bild (siehe 3.1.1.3). An der Grenze zwischen den Schichten III und IV zeigte sich ein scharfer Anstieg im Differenzprofil zu deutlich höheren Werten in den Schichten IV und V der Area 5Ci, was der schärferen Abgrenzung der vierten Schicht und der höheren Zelldichte in Schicht V entsprach (siehe 3.1.1.3). In der sechsten Schicht zeigte sich ein Abfall des Differenzprofils zur weißen Substanz, was mit der schärferen Rinden-Mark-Grenze in Area 5Ci korrespondierte (siehe 3.1.1.3).

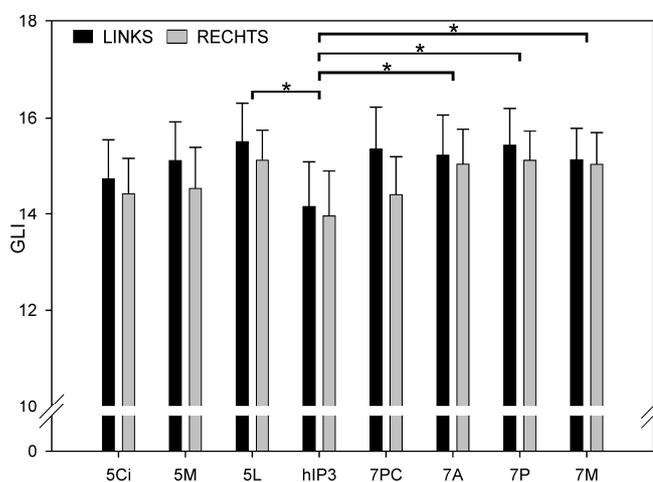


**Abb. 26: GLI-Differenzprofile zur Darstellung der Unterschiede der laminären Zytoarchitektur nach Normalisierung durch den Mittelwert und PLWN.** Die verglichenen Areale sind rechts neben dem entsprechenden Profil angegeben. Höhere GLI-Werte im oberen bzw. unteren Areal entsprechen positiven bzw. negativen Werten. Hauptareale: (A) Areale 7PC, 7A, 7P und 7M gegen Areale 5L und 5M, (B) Area hIP3 gegen Areale 7PC, 7A, 7P und 7M. Unterareale der BA 5: (C) Area 5M gegen Area 5L, (D) Area 5Ci gegen Area 5M. Unterareale der BA 7: (E) Area 7PC gegen Area 7A, (F) Area 7A gegen Area 7P, (G) Area 7P gegen Area 7M. Gepunktete Linien entsprechen der SD. (A,B,G: n = 8; C-F: n = 10)

Die laminären zytoarchitektonischen Unterschiede zwischen den Unterarealen der BA 7 (siehe 3.1.1.3) wurden in den Differenzprofilen widergespiegelt (Abb. 26 E-G), waren jedoch feiner als die zwischen den Unterarealen der BA 5 (Abb. 26 C+D). Dies war im Einklang mit den Ergebnissen der MDS (Abb. 25). Im Vergleich mit Area 7A hatte das Profil von Area 7PC einen stärkeren Anstieg des GLI in der oberen Hälfte der dritten Schicht (Abb. 26E), was dem stärkeren Gradienten im histologischen Bild entsprach (siehe 3.1.1.3). Im tieferen Teil der Schicht III war jedoch ein negativer Verlauf des Differenzprofils zu beobachten, was durch die geringere Packungsdichte der Zellen in Area 7PC zu erklären ist. Beim Vergleich der Areale 7A und 7P (Abb. 26F) zeigten sich nahezu gleiche GLI-Werte in der Schicht III, da, durch die gegensätzlichen Unterschiede in Zellgröße und Packungsdichte (siehe 3.1.1.3), die Volumenfraktion der Zellkörper unverändert war. Jedoch fanden sich, aufgrund der deutlicheren Sublaminiierung, in Area 7A relativ höhere GLI-Werte im oberen Teil der Schicht V und ein steilerer Abfall zum unteren Teil. Das Differenzprofil der Areale 7P und 7M (Abb. 26G) zeigte einen Anstieg in Schicht III, als Äquivalent des stärkeren Gradienten in Area 7P (siehe 3.1.1.3).

### 3.2.1.2 Durchschnittliche Volumenfraktion der Zellkörper

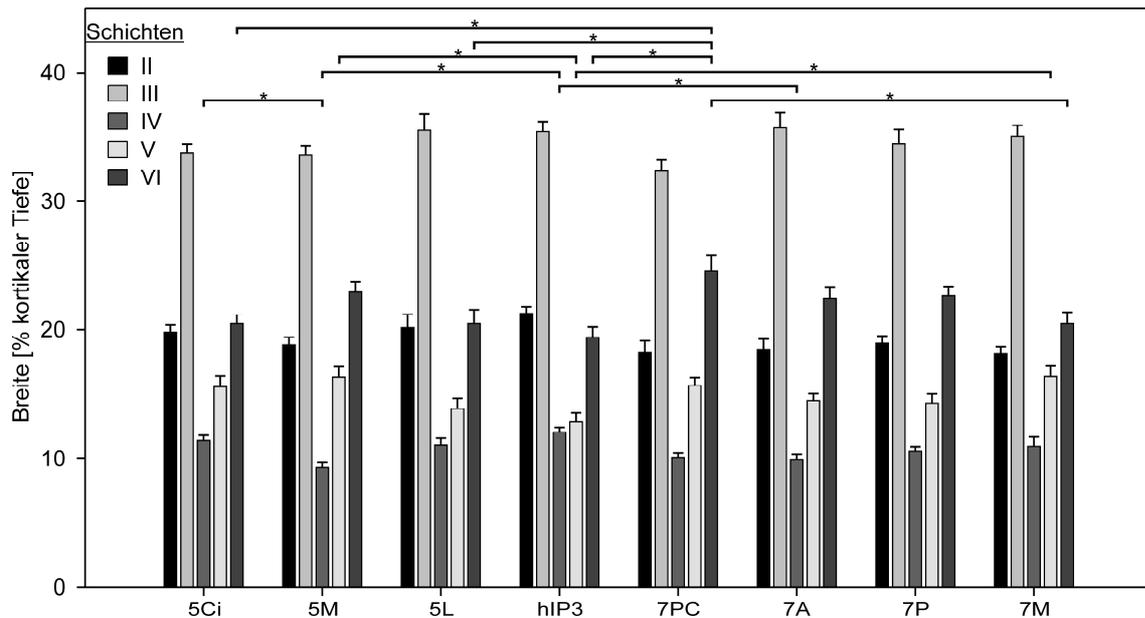
Die Varianzanalyse für Arealunterschiede im mittleren GLI-Wert über beide Hemisphären zeigte, dass der Wert für Area hIP3 signifikant niedriger war als für die Areale 5L, 7A, 7P und 7M (Abb. 27).



**Abb. 27: Mittlere GLI-Werte der über Gehirne gemittelten Profile getrennt für beide Hemisphären.** Die Sterne zeigen Areale, welche sich in der Varianzanalyse signifikant bezüglich des mittleren GLI-Wertes über beide Hemisphären unterschieden. (n = 10; Fehlerbalken = SEM)

### 3.2.1.3 Kortikale Schichtbreiten

Die univariate Varianzanalyse für jede Schicht (Abb. 28) ergab eine signifikant breitere Schicht IV in Area 5Ci gegenüber Area 5M. Area hIP3 hatte eine breitere Schicht IV im Vergleich mit den Arealen 5M und 7A, sowie eine signifikant schmalere fünfte Schicht als die Areale 5M und 7M. Schließlich war die Schicht VI in Area 7PC signifikant breiter als in den Arealen 5Ci, 5L, 7M und hIP3.



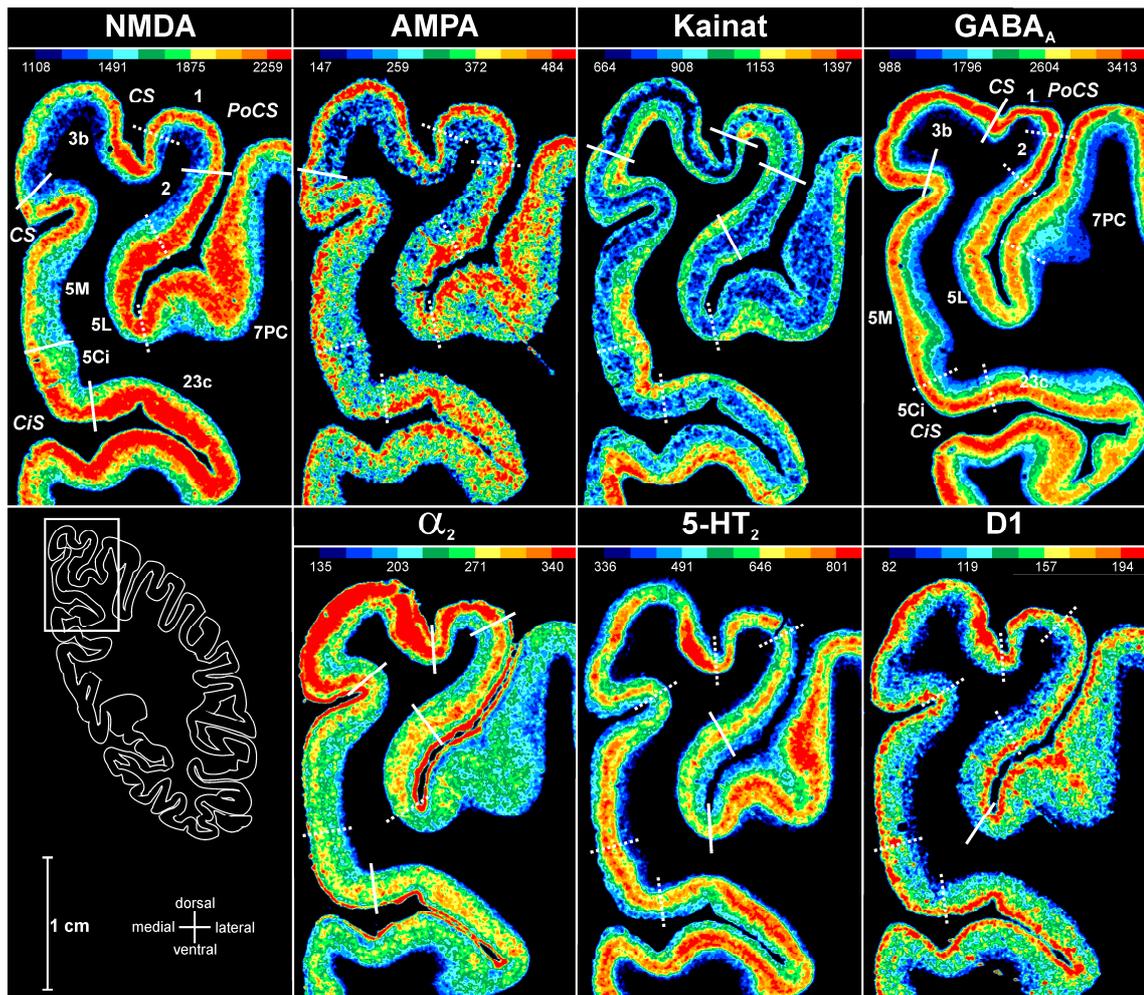
**Abb. 28: Mittlere Schichtbreiten.** Die Sterne zeigen Areale bzw. Schichten, welche sich in der Varianzanalyse signifikant unterschieden. (n = 10; Fehlerbalken = SEM)

## 3.2.2 Neurotransmitter-Rezeptor-Architektur

### 3.2.2.1 Regionale Unterschiede von Rezeptorverteilungen

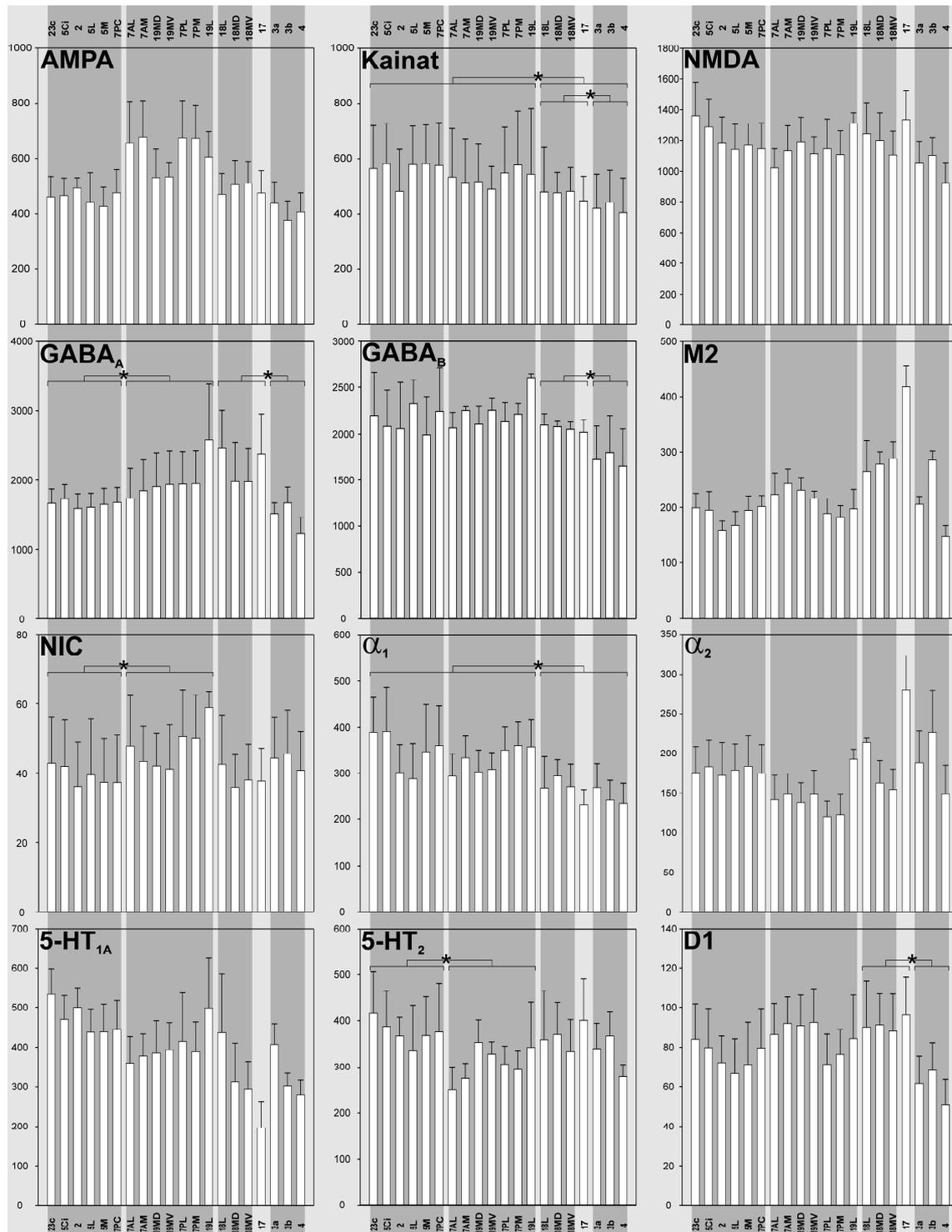
Nahezu jede zytoarchitektonisch nachweisbare Grenze ging mit Änderungen im kortikalen Rezeptorverteilungsmuster einher. Jedoch änderte nicht jeder Rezeptortyp sein Verteilungsmuster an jeder Grenze, und das Ausmaß der Arealunterschiede unterlag deutlichen interindividuellen Schwankungen. Zu jeder betrachteten zytoarchitektonischen Grenze gab es also Rezeptoren, welche diese Grenze sehr deutlich widerspiegeln, wohingegen andere Rezeptoren auf beiden Seiten der Grenze ähnlich verteilt waren. Abb. 29 gibt einen Überblick über das Erscheinungsbild der Autoradiogramme der Postzentralregion und des PCL. Die unterschiedliche Nachweisbarkeit neurochemischer Grenzen ist durch durchgezogene bzw. gepunktete Linien dargestellt, welche zytoarchitektonischen Grenzen im benachbarten histologischen Schnitt entsprechen.

Die ermittelten Absolutkonzentrationen der Bindungsstellen der untersuchten Neurotransmitter-Rezeptoren im SPC und umgebenden Arealen zeigten starke interindividuelle Schwankungen und sind in Abb. 30 zusammengefasst. Die Ähnlichkeit der komplexen Rezeptorverteilungsmuster der Areale wurde mittels einer Clusteranalyse untersucht, welche fünf Cluster zeigte (Abb. 31). Das Mosaikdiagramm (Abb. 31) zeigt die zugrundeliegende Datenmatrix. Aufgrund stark unterschiedlicher Absolutwerte verschiedener Rezeptortypen (Faktor 50 zwischen  $GABA_B$  und NIC; Abb. 30) wurden die Konzentrationen Z-transformiert.

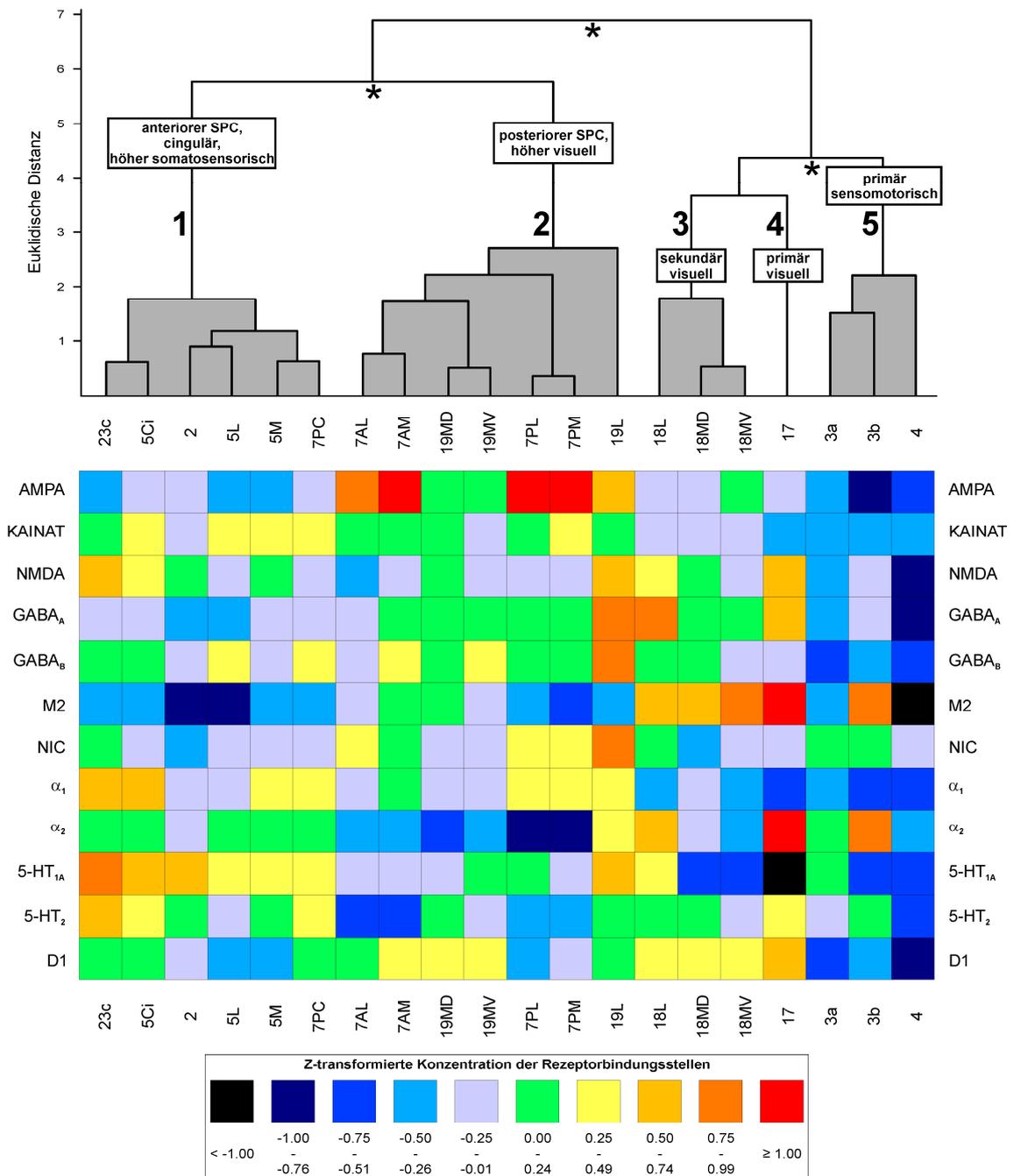


**Abb. 29: Kontrastverstärkte und farbkodierte Autoradiogramme (Koronarschnitte) eines individuellen Gehirns.** Die Farbbalken entsprechen den Konzentrationen der Bindungsstellen in fmol/mg Protein. Durchgezogene Linien entsprechen zytoarchitektonischen Arealgrenzen, die an mehreren Schnitten des betreffenden Gehirns an den Autoradiogrammen verifizierbar waren. Gepunktete Linien entsprechen zytoarchitektonischen Grenzen, die nicht immer in den Autoradiogrammen nachvollziehbar waren. *CiS*, Sulcus cinguli; *CS*, Sulcus centralis; *PoCS*, Sulcus postcentralis.

Die erste Verzweigung im Dendrogramm (Abb. 31) trennte die Areale des SPC, BA 2, das cinguläre Areal 23c sowie BA 19 einerseits von den primär sensomotorischen Arealen 4, 3a und 3b sowie dem primären und sekundären visuellen Kortex (BA 17 und BA 18) andererseits. Diese beiden Gruppen wiesen signifikant unterschiedliche Rezeptorverteilungsmuster auf, d.h. niedrigere Konzentrationen von glutamatergen Kainat- und noradrenergen  $\alpha_1$ -Rezeptoren in den Arealen 4, 3a, 3b, 17 und 18 (Abb. 29 u. 32). Bemerkenswert war somit, dass sensomotorische Primärareale sowie der primäre und sekundäre visuelle Kortex, deutlich andere Verteilungsmuster aufwiesen, als hierarchisch höher stehende Areale (inklusive der visuellen BA 19).

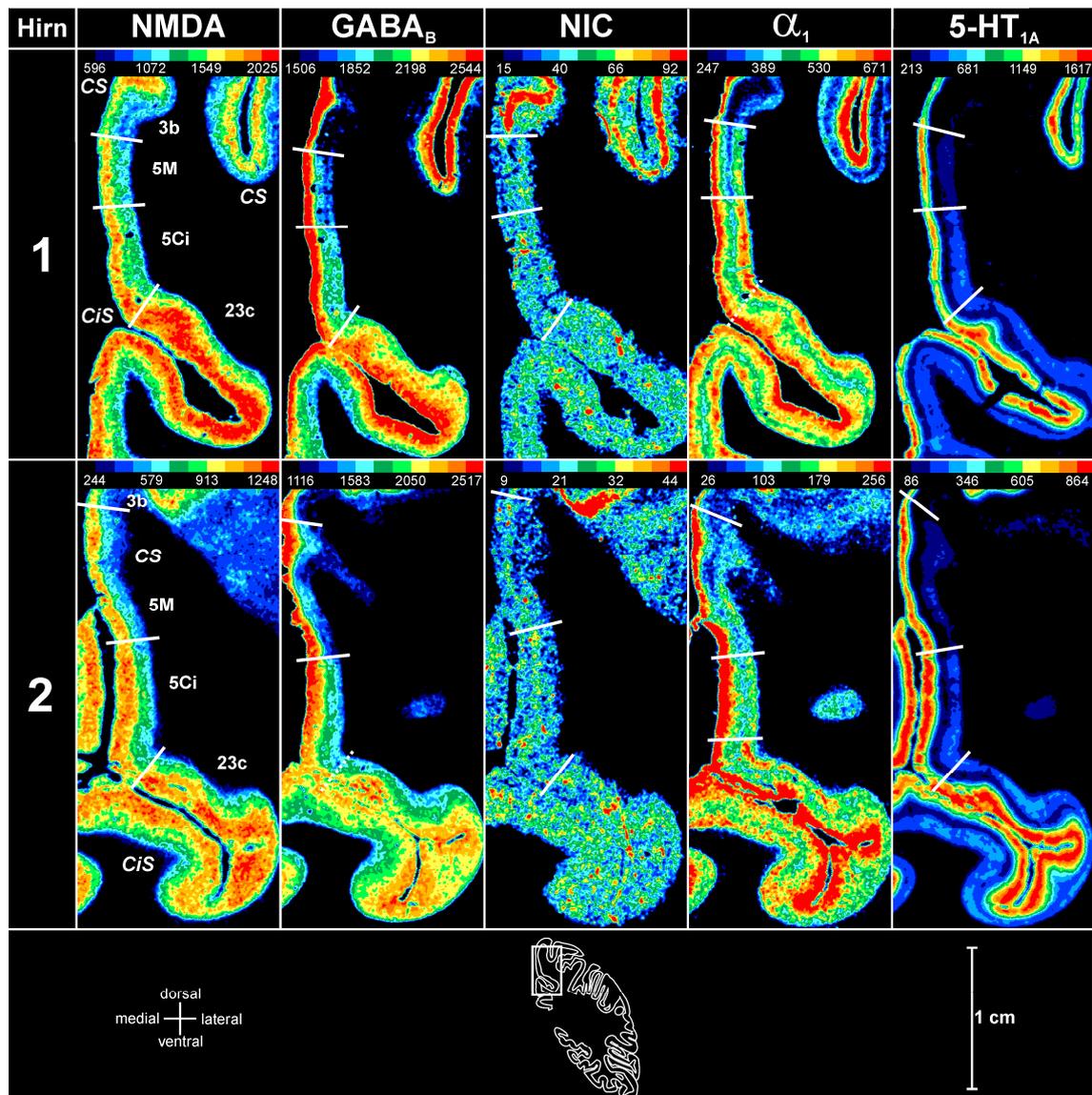


**Abb. 30: Bindungsstellenkonzentrationen [fmol/mg Protein] der untersuchten Rezeptortypen.** Die Areale/Regionen sind entsprechend den Ergebnissen der Clusteranalyse (siehe Abb. 31) angeordnet und Areale/Regionen im selben Cluster sind durch graue Schattierungen zusammengefasst. Sterne zeigen Gruppen, die sich, im entsprechenden Kontrast der Varianzanalyse, signifikant unterscheiden. Die höchsten Absolutwerte wurden für GABA-Rezeptoren, und die niedrigsten für nikotinsche Rezeptoren gemessen. (n = 4; Fehlerbalken = SEM)



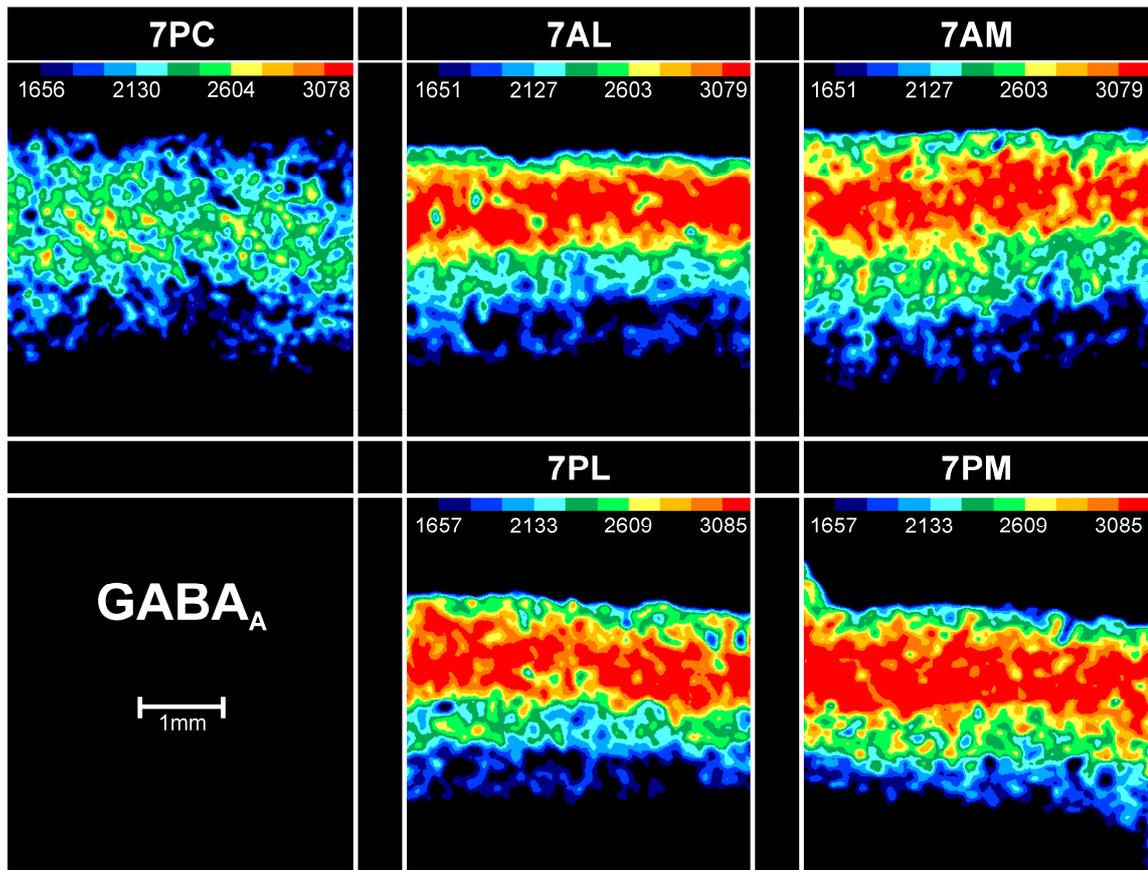
**Abb. 31: Dendrogramm der Clusteranalyse (oben) und Mosaikdiagramm (unten) der Z-transformierten Konzentrationen der Rezeptorbindungsstellen.** Soweit im Rahmen des Dendrogramms möglich, wurden die Areale/Regionen in einer rostrocaudalen Abfolge angeordnet. Die Zahlen im Dendrogramm entsprechen den ermittelten Clustern, und Sterne zeigen Aufzweigungen zwischen signifikant unterschiedlichen Gruppen.

Die nächste Aufzweigung erfolgte zwischen Cluster 1, bestehend aus den Arealen 2, 5, 7PC und 23c, und Cluster 2, welcher die mehr posterioren Unterareale der BA 7 (7A und 7P) sowie BA 19 enthält. Auch diese Cluster hatten signifikant unterschiedliche Rezeptorverteilungsmuster. GABA<sub>A</sub>- und nikotinische Acetylcholin-Rezeptoren waren in Cluster 1 signifikant niedriger, und serotonerge 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptoren signifikant höher konzentriert als in Cluster 2.



**Abb. 32: Kontrastverstärkte und farbkodierte Autoradiogramme (Koronarschnitte) aus der Region des PCL und CiS von zwei Gehirnen.** Die Farbbalken geben die Konzentrationen der Bindungsstellen in fmol/mg Protein an. Durchgezogene Linien entsprechen zytoarchitektonischen Arealgrenzen, die an mehreren Schnitten des betreffenden Gehirns an den Autoradiogrammen verifiziert werden konnten. Gepunktete Linien entsprechen zytoarchitektonischen Grenzen, die in dem betreffenden Gehirn nicht immer in den Autoradiogrammen nachvollzogen werden konnten. *CiS*, Sulcus cinguli; *CS*, Sulcus centralis.

Abb. 33 demonstriert diesen Unterschied innerhalb der BA 7, anhand der kontrastverstärkten Autoradiogramme eines individuellen Gehirns, am Beispiel des GABA<sub>A</sub>-Rezeptors, mit deutlich niedrigeren Konzentrationen in Area 7PC. Innerhalb von BA 7 zeigte Area 7PC überdies einen Trend zu höheren Konzentrationen noradrenerger α<sub>2</sub>-Rezeptoren. Somit war also das Rezeptorverteilungsmuster in BA 5, sowie im vordersten Unterareal der BA 7, dem der somatosensorischen BA 2 ähnlicher als denen in weiter posterior gelegenen Unterarealen der BA 7, welche stärkere Ähnlichkeiten mit der visuellen BA 19 zeigten.



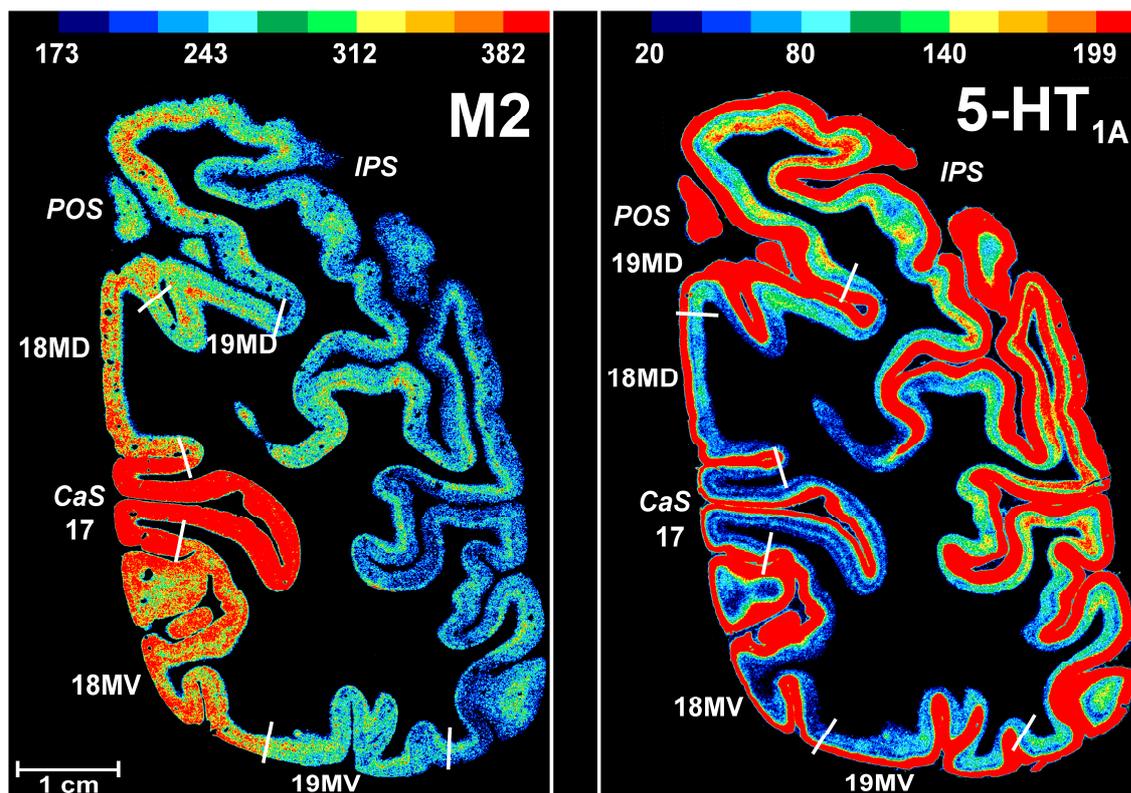
**Abb. 33: Kontrastverstärkte und farbkodierte Autoradiogramme welche  $GABA_A$ -Rezeptoren in fünf Regionen innerhalb von BA 7 eines individuellen Gehirns darstellen.** Die Farbbalken geben die Konzentrationen der Bindungsstellen in fmol/mg Protein an.

Durch die dritte Verzweigung wurde der Cluster 5, bestehend aus den primär sensorischen Arealen 4, 3a und 3b, von den visuellen Arealen 17 und 18 separiert. Die Rezeptorverteilungen unterschieden sich auch in diesem Fall signifikant voneinander. In den primär sensorischen Arealen des Sulcus centralis fanden sich signifikant niedrigere Konzentrationen glutamaterger Kainat-,  $GABA_A$ erger sowie dopaminergere D1-Rezeptoren als in den primär und sekundär visuellen Arealen. Schließlich wurde noch der primär visuelle Kortex (BA 17; Cluster 4) vom sekundären visuellen Kortex (BA 18; Cluster 3) getrennt. Die multivariate Varianzanalyse über alle Rezeptoren ergab keine signifikanten Unterschiede, jedoch zeigte sich ein deutlicher Trend zu niedrigeren Konzentrationen cholinergere M2- und noradrenergere  $\alpha_2$ -Rezeptoren sowie höheren Konzentrationen serotonergere 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren in BA 18 (Abb. 34).

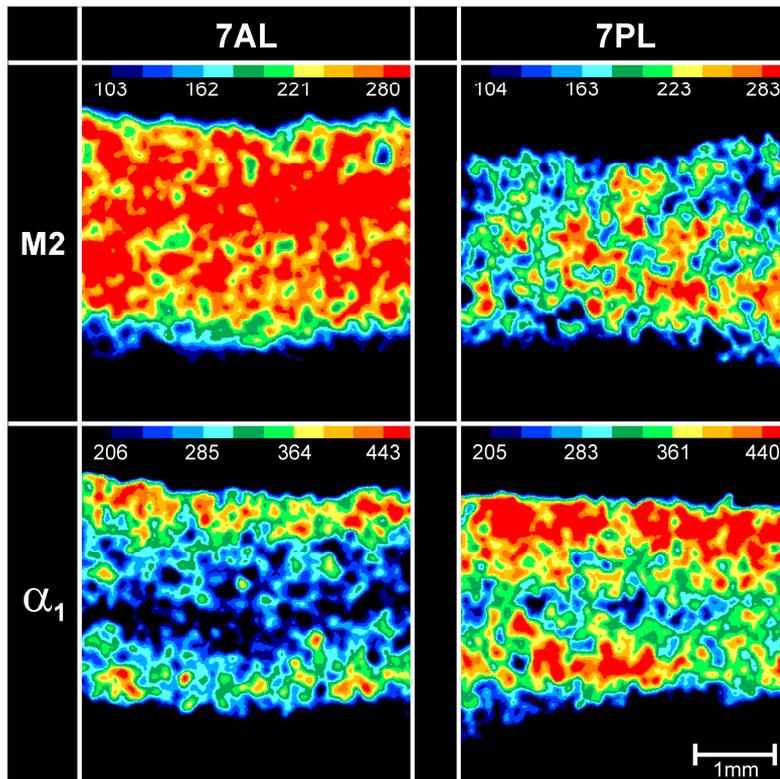
Auch innerhalb der einzelnen Cluster ließen sich Unterschiede und Trends in der Verteilung bestimmter Rezeptoren feststellen. Innerhalb von Cluster 1 zeigte Area 5Ci, auf der medialen Hemisphärenoberfläche, einen Trend zu höheren Konzentrationen von NMDA-,  $GABA_B$ -, nikotinischen,  $\alpha_1$ - und 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren im Vergleich zu Area 5M (Abb. 29 u. 32). Dieser Trend setzte sich insbesondere für NMDA- und 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren auch in Area 23c fort. Das Rezeptorverteilungsmuster in Area 5Ci war insgesamt dem des cingulären Areals 23c ähnlicher als dem von Area 5M (Abb. 31). Area

5L und BA 2, welche insgesamt ähnliche Verteilungsmuster hatten, zeigten relativ geringe M2- und  $\alpha_1$ -Rezeptorkonzentrationen (Abb. 31). In Area 5L wurden überdies tendenziell geringere Konzentrationen von 5-HT<sub>2</sub>- und D1-Rezeptoren als in Area 5M gemessen (Abb. 29).

Innerhalb von Cluster 2 fanden sich in den Messregionen der BA 7 höhere Konzentrationen glutamaterger AMPA-Rezeptoren und ein Trend zu niedrigeren Konzentrationen serotonerger 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptoren als in BA 19 (Abb. 31). Insbesondere fiel auf, dass sich die Rezeptorverteilungen der medialen und lateralen Teilregionen innerhalb der Areale 7A bzw. 7P deutlich ähnlicher waren, als die Verteilungsmuster der medialen bzw. lateralen Teilregion von Area 7A, im Vergleich mit der entsprechenden Region in Area 7P. Aus diesem Grund lagen die medialen und lateralen Regionen im Dendrogramm nebeneinander, während die Areale 7A und 7P weiter voneinander entfernt waren (Abb. 31). Area 7A zeigte im Vergleich zu Area 7P eine Tendenz zu höheren Konzentrationen von M2-,  $\alpha_2$ - und D1-Rezeptoren, sowie zu niedrigeren Konzentrationen von GABA<sub>A</sub>-, nikotinischen,  $\alpha_1$ - und 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptoren (Abb. 35).



**Abb. 34:** Kontrastverstärkte und farbkodierte Autoradiogramme (Koronarschnitte) welche cholinerge M2- und serotonerge 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren im parieto-okzipito-temporalen Übergangsbereich eines individuellen Gehirns darstellen. Die Farbbalken geben die Konzentrationen der Bindungsstellen in fmol/mg Protein an. Weiße Linien entsprechen zytoarchitektonisch verifizierten Arealgrenzen. CaS, Sulcus calcarinus; IPS, Sulcus intraparietalis; POS, Sulcus parieto-occipitalis.



**Abb. 35: Kontrastverstärkte und farbkodierte Autoradiogramme welche M2- bzw.  $\alpha_1$ -Rezeptoren in lateralen Regionen der Areale 7A und 7P eines individuellen Gehirns darstellen. Die Farbbalken geben die Konzentrationen der Bindungsstellen in fmol/mg Protein an.**

Betreffend BA 19 fiel auf, dass die mediolateralen Unterschiede größer waren als die Unterschiede zwischen dorsalen und ventralen Regionen auf der medialen Seite, was dazu führte, dass die Regionen 19MD und 19MV zusammen, jedoch getrennt von Region 19L, gruppiert wurden (Abb. 31). In Region 19L fanden sich tendenziell höhere Konzentrationen von AMPA-, NMDA-, GABA-, nikotinischen,  $\alpha$ -, und 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren, sowie eine niedrigere Konzentration des M2-Rezeptors, als in den medialen Regionen.

Auch in Cluster 3, also in BA 18, waren mediolaterale Unterschiede zwischen den Teilregionen stärker ausgeprägt als zwischen dorsalen und ventralen Regionen der medialen Seite (Abb. 31). GABA<sub>A</sub>-,  $\alpha_2$ - und 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren waren in BA 18, wie auch in BA 19, lateral höher konzentriert als medial.

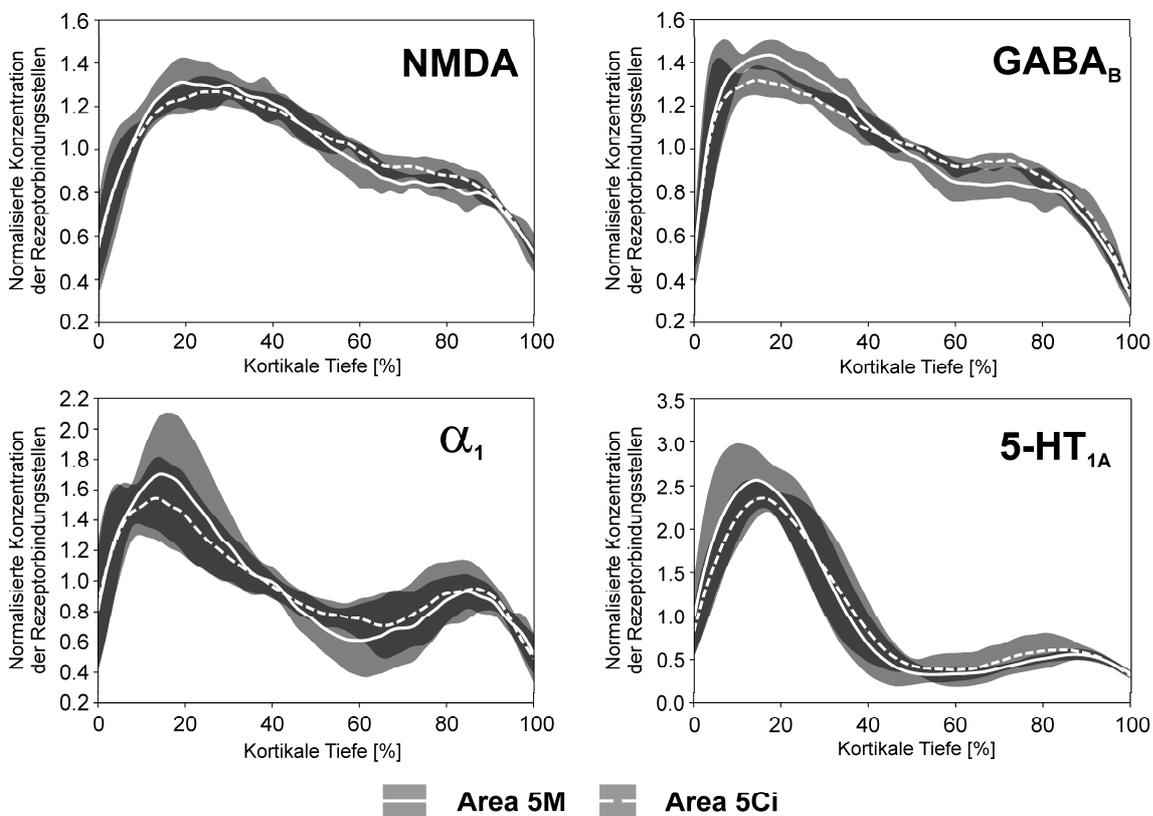
In Cluster 5 zeigte der primär motorische Kortex (BA 4) niedrigere Konzentrationen von NMDA-, GABA<sub>A</sub>-, M2-,  $\alpha_2$ -, 5-HT<sub>2</sub>- und D1-Rezeptoren im Vergleich zum somatosensorischen Kortex (Areale 3a und 3b). Area 3b, das eigentliche somatosensorische Primärareal, hatte höhere Konzentrationen von M2- und  $\alpha_2$ -Rezeptoren, sowie niedrigere Konzentrationen von 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren als Area 3a.

Es fiel auf, dass der primär motorische Kortex (BA 4) das einzige untersuchte Areal mit ausnahmslos unterdurchschnittlichen Rezeptorkonzentrationen war (Abb. 31). Für sechs der zwölf untersuchten Rezeptortypen (Kainat, NMDA, GABA<sub>A</sub>, GABA<sub>B</sub>, M2, D1) zeigte BA 4 sogar die niedrigsten Konzentrationen aller untersuchten Areale. Ebenso hob sich BA 17 hervor, mit deutlich höheren Konzentrationen von M2- und  $\alpha_2$ -Rezeptoren und deutlich niedrigeren Werten für 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren als bei allen anderen

Arealen. Auffallend hohe Konzentrationen von GABA<sub>B</sub>- und nikotinischen Rezeptoren wurden in der Region 19L gemessen.

Für einige Rezeptortypen waren, auch über Cluster hinweg, Trends in der Verteilung auszumachen (Abb. 30 u. 31). So waren glutamaterge AMPA-Rezeptoren in den anterioren Arealen des sensomotorischen, postzentralen und cingulären Kortex (Cluster 1 und 5) verhältnismäßig niedrig konzentriert. In den caudal angrenzenden Unterarealen der BA 7 erreichten sie höhere Werte, die in den okzipitalen visuellen Arealen wieder zurückgingen. Auf der lateralen Hemisphärenoberfläche zeigte sich ein tendenzieller Anstieg der GABA<sub>A</sub>-Rezeptorkonzentration von anterior (BA 4) nach posterior (19L). Nach medial okzipital gingen die Konzentrationen jedoch wieder zurück, um in BA 17 erneut in Höhe der Maximalwerte zu liegen. Entgegengesetzt zu derjenigen der GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren, sank die Konzentration von  $\alpha_2$ -Rezeptoren innerhalb der BA 7 von rostral nach caudal. Innerhalb der unimodalen sensorischen Kortexareale hatten die Primärareale 3b (somatosensorisch) und 17 (visuell) die höchsten Konzentrationen von M2- und  $\alpha_2$ -Rezeptoren sowie die niedrigsten von  $\alpha_1$ - und 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren. In hierarchisch höher stehenden Arealen (BA 2 bzw. 18 und 19) fielen diese Konzentrationen dann kontinuierlich ab (M2 und  $\alpha_2$ ) bzw. stiegen an ( $\alpha_1$  und 5-HT<sub>1A</sub>) (Abb. 29 u. 34).

### 3.2.2.2 Arealunterschiede der laminären Rezeptorverteilung

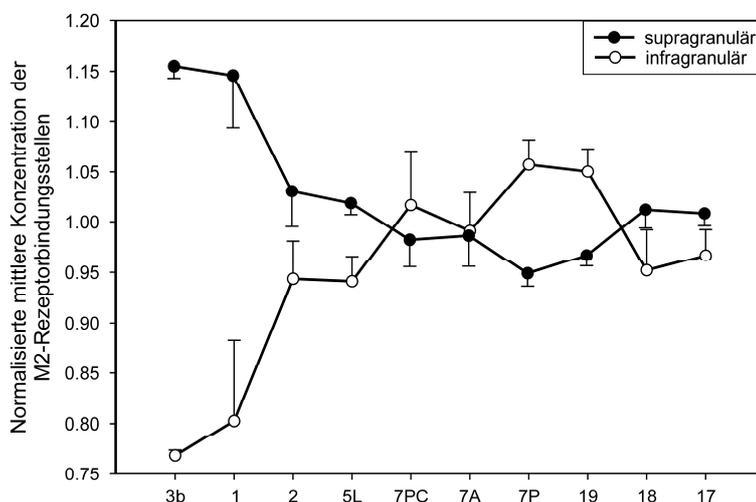


**Abb. 36: Gemittelte laminäre Dichteprofile ausgewählter Rezeptoren in den Arealen 5M (durchgezogene Linien) und 5Ci (gestrichelte Linien).** Graue Schattierung entspricht der SD. Der Einfluss der Absolutkonzentrationen wurde durch Mittelwertnormalisierung eliminiert. (n = 4)

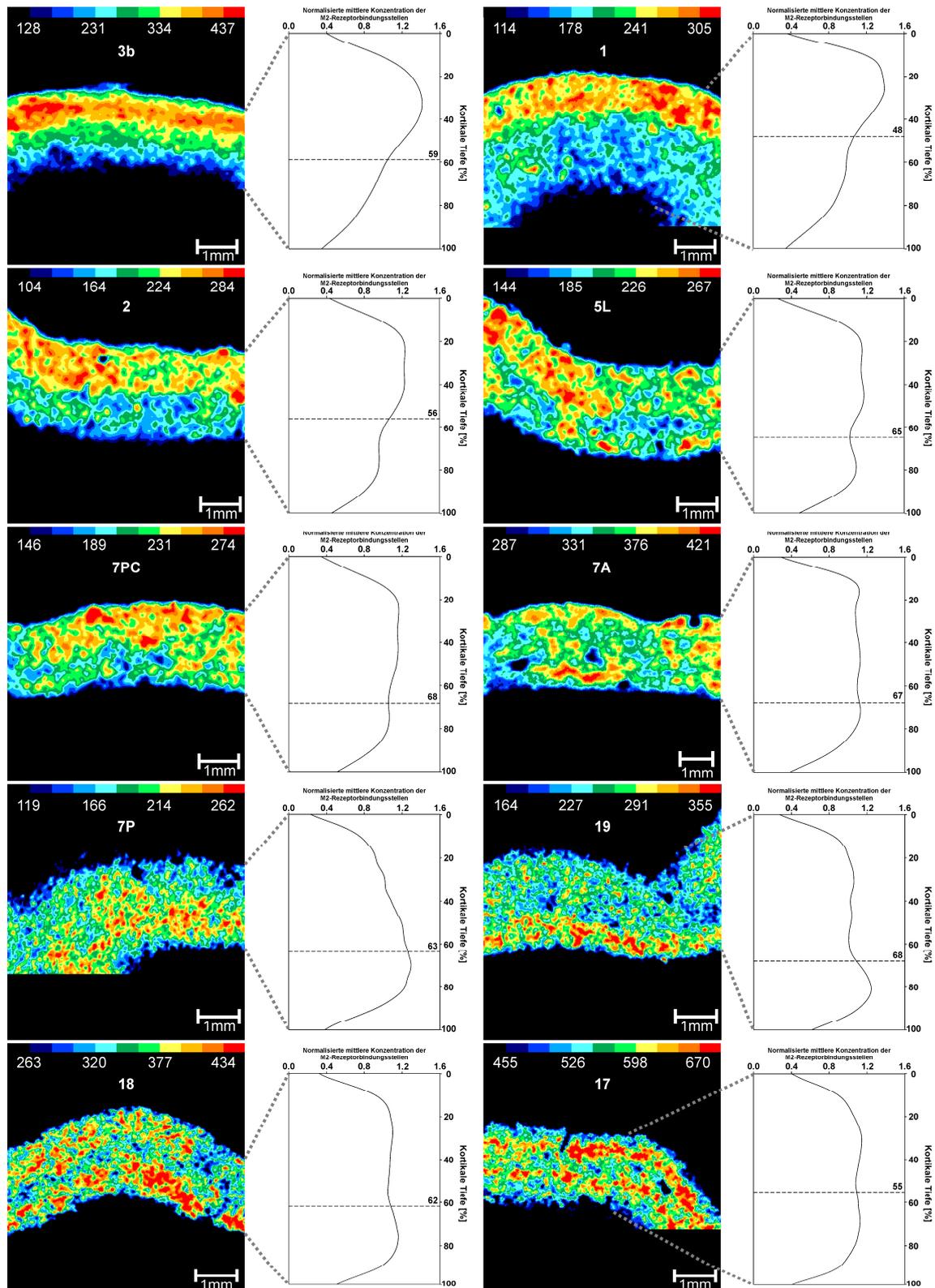
Die meisten der untersuchten Rezeptortypen zeigten markante laminäre Verteilungsmuster, welche sich jedoch teilweise stark voneinander unterschieden (Abb. 29, 32-36). Einige Rezeptoren (NMDA, GABA<sub>A</sub>, GABA<sub>B</sub>,  $\alpha_2$ , D1) fanden sich vornehmlich in den oberflächlichen Schichten, andere (AMPA, Kainat,  $\alpha_1$ , 5-HT<sub>1A</sub>) zeigten eine bisträre Verteilung, d.h. die Dichte der Rezeptorbindungsstellen nahm in den mittleren Schichten geringere Werte an als in den inneren bzw. äußeren Schichten. 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptoren erreichten die höchsten Werte in den mittleren Schichten. Obwohl die über alle Schichten gemittelten durchschnittlichen Rezeptorkonzentrationen deutliche Unterschiede zwischen den Arealen aufwiesen (Abb. 30 u. 31), waren für die meisten Rezeptoren die laminären Verteilungsmuster relativ ähnlich. Dies soll am Beispiel der Areale 5Ci und 5M veranschaulicht werden.

In Area 5Ci fanden sich deutlich höhere Konzentrationen von NMDA-, GABA<sub>B</sub>-,  $\alpha_1$ - und 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren als in Area 5M (Abb. 32). Ein Vergleich der entsprechenden laminären Dichteprofile beider Areale, nach Mittelwertnormalisierung (Abb. 36), zeigte jedoch, dass die laminäre Verteilung dieser Rezeptoren in beiden Arealen sehr ähnlich war.

Die cholinergen muskarinischen M2- und nikotinischen Rezeptoren zeigten die deutlichsten Arealunterschiede ihrer laminären Verteilungsmuster. Für den M2-Rezeptor wurde die laminäre Verteilung in einer rostrocaudalen Sequenz von Arealen erfasst. Einflüsse der Absolutkonzentration wurden durch Mittelwertnormalisierung ausgeglichen und die relativen supragranulären und infragranulären Konzentrationen dann separat errechnet (Abb. 37). In den somatosensorischen Arealen 3b, 1 und 2 war die supragranuläre M2-Rezeptorkonzentration deutlich höher als die infragranuläre. Die Ausprägung dieses Gradienten war in den frühen somatosensorischen Arealen 3b und 1 stärker als in der hierarchisch höher stehenden somatosensorischen BA 2 und in Area 5L. Im Gegensatz hierzu fand sich, im rostralen und mittleren Teil der BA 7 (Areale 7PC und 7A), eine gleichmäßige Verteilung in den supra- und infragranulären Schichten. Im posterioren Teil der BA 7 (Area 7P) und im okzipitalen visuellen Areal 19 waren M2-Rezeptoren überwiegend in den infragranulären Schichten zu finden.



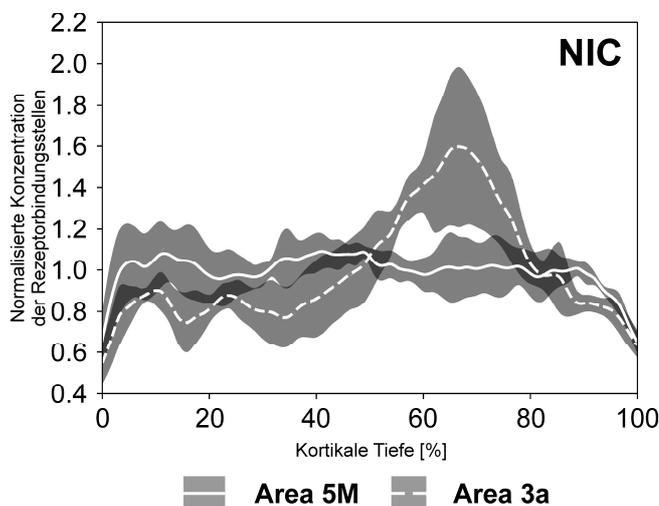
**Abb. 37: Normalisierte Bindungsstellenkonzentrationen des M2-Rezeptors in den supra- und infragranulären Schichten in einer rostrocaudalen Sequenz ausgewählter Areale.** (n = 3 für BA 18 und 19, n = 4 für alle anderen Areale; Fehlerbalken = SEM)



**Abb. 38:** Kontrastverstärkte und farbkodierte Autoradiogramme sowie normalisierte Dichteprofile, welche die Verteilung cholinergischer M2-Rezeptoren in einer rostrocaudalen Abfolge von Arealen eines Gehirns zeigen. Die Farbbalken geben die Konzentrationen der Bindungsstellen in fmol/mg Protein an. Die gestrichelten Linien zeigen die kortikale Tiefe der Mitte der vierten Schicht (Grenze zwischen supra- und infragranulären Schichten).

Dieser rostrocaudale Trend, von supragranulärem hin zu infragranulärem Übergewicht, kehrte sich jedoch im primären und sekundären visuellen Kortex (Areale 17 und 18) wieder um, denn dort waren supra- und infragranuläre Konzentrationen ähnlich, mit einem leichten Überwiegen in den supragranulären Schichten. Abb. 38 zeigt diese Unterschiede der laminären Verteilung exemplarisch in einem individuellen Gehirn (siehe auch Abb. 34).

Der nikotinische Acetylcholin-Rezeptor zeigte, in den meisten der untersuchten Areale, kein deutliches laminäres Muster, sondern war relativ gleichmäßig über alle Schichten verteilt. Auffallend war jedoch, dass in den sensorischen Primärarealen (Areale 3a, 3b und 17) ein scharf begrenzter Streifen hoher Bindungsdichte zu finden war, welcher zytoarchitektonisch der vierten Schicht entsprach (Abb. 32). Auch im primär motorischen Kortex (BA 4) war ein solcher Streifen an der Grenze zwischen der dritten und fünften Schicht sichtbar. Dieses Phänomen eignete sich somit auch gut zur Unterscheidung der primär somatosensorischen Area 3a von der superior parietalen BA 5. Verdeutlicht wird dies durch den Vergleich gemittelter normalisierter Dichteprofile in Abb. 39. Der schmale Streifen hoher Bindungsdichte entspricht dem Gipfel zwischen 60% und 75% kortikaler Tiefe im Profil von Area 3a. Im Gegensatz hierzu zeigt sich bei Area 5M eine homogene Verteilung nikotinischer Rezeptoren über alle Schichten hinweg.

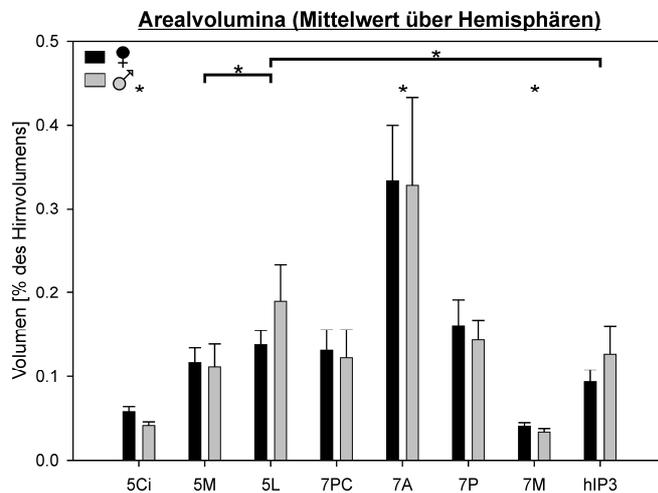


**Abb. 39: Gemittelte laminäre Dichteprofile des nikotinischen Acetylcholin-Rezeptors der Areale 3a (gestrichelte Linie) und 5M (durchgezogene Linie).** Graue Schattierung entspricht der SD. Der Einfluss der Absolutkonzentrationen wurde durch Mittelwertnormalisierung eliminiert. (n = 4)

### 3.2.3 Volumetrie

Die durchschnittliche summierte Volumenfraktion (% des Hirnvolumens  $\pm$ SD) der Areale 5 und 7, in den bezüglich aller Unterareale untersuchten Hemisphären (n = 16), betrug  $1,0055 \pm 0,2614$ . Das größte der acht abgegrenzten Areale war 7A, mit einer durchschnittlichen Volumenfraktion (n = 20) von  $0,3304 \pm 0,2060$ . Die kleinsten Areale waren 7M ( $0,0372 \pm 0,0120$ ) und 5Ci ( $0,0496 \pm 0,0231$ ). Die restlichen Areale lagen dazwischen und zeigten keine derartig großen Unterschiede (5M:  $0,1145 \pm 0,0604$ ; 5L:  $0,1637 \pm 0,0764$ ; 7PC:  $0,1270 \pm 0,0843$ ; 7P:  $0,1522 \pm 0,0665$ ; hIP3:  $0,1102 \pm 0,0675$ ).

Bezogen auf die über beide Hemisphären gemittelte Volumenfraktion (Abb. 40), waren Area 7M und 5Ci signifikant kleiner als alle übrigen Areale, und Area 7M war signifikant kleiner als Area 5Ci. Area 7A war signifikant größer als alle übrigen Areale. Schließlich war Area 5L noch signifikant größer als die Areale 5M und hIP3.



**Abb. 40: Durchschnittliche Volumenfraktion über beide Hemisphären.** Sternchen zeigen signifikant unterschiedliche Volumenfraktionen der Areale 5Ci, 7A und 7M gegenüber allen übrigen Arealen bzw. von Area 5L gegenüber den Arealen 5M und hIP3. ( $n_f = 5$ ,  $n_m = 5$ ; Fehlerbalken = SEM)

### 3.3 Anatomische interindividuelle Variabilität

#### 3.3.1 Lagebeziehungen

##### 3.3.1.1 Zytoarchitektonische Grenzen

Die beobachteten Häufigkeiten der zytoarchitektonischen Grenzen sind in Tab. 5 zusammengefasst. Einige Grenzen waren in allen Hemisphären der Stichprobe vorhanden (5Ci/5M, 5M/5L, 5L/7PC, 7PC/7A, 7A/7P; Abb. 8 u. 9) und waren auch in der MPM repräsentiert (Abb. 22 u. 23). Jedoch wurden beträchtliche Variationen im Arealmuster des SPC zwischen individuellen Hemisphären beobachtet, welche dazu führten, dass einige Grenzen nicht in jeder Hemisphäre vorhanden waren. Sehr häufig beobachtete Grenzen waren 5L/7A (85%), 7P/7M (94%), hIP3/7PC (95%) und hIP3/7A (90%). Area 5L reichte nur in einem Viertel der Hemisphären so weit nach lateral, dass sich eine Grenze mit Area hIP3 ausbildete (Abb. 8 u. 9). Area hIP3 hatte noch seltener eine Grenze mit Area 7P (10%). Deutliche Variabilität wurde auch bezüglich der Grenzen zwischen den Arealen des SPC und umgebenden Regionen beobachtet. Nur die anteriore Grenze von Area 5M zum primär motorischen Kortex (BA 4), die posterioren Grenzen der Areale 7P und 7M zum parieto-okzipitalen Kortex (POC) und die medialen Grenzen der Areale 5Ci (anterior) und 7M (posterior) zum cingulären Kortex (aCi: ventral des PCL; pCi: ventral des PrC) waren in allen Hemisphären vorhanden. Die häufigsten Grenzen zum somatosensorischen Kortex waren 5M/3a (86%), 5M/3b (79%) sowie 5L/2 (86%). Im IPS hatte Area hIP3 nahezu immer eine Grenze mit Area hIP2 (93%), jedoch nur in der Hälfte der Hemisphären mit Area hIP1. Häufige mediale Grenzen zum cingulären Kortex wurden schließlich noch für die Areale 7A (95%) und 7P (80%) beobachtet.

**Tab. 5: Häufigkeit zytoarchitektonischer Grenzen (Anteil der untersuchten Hemisphären in welchen die Grenze vorhanden war;  $14 \leq n \leq 20$ ; siehe 2.3.1.1)**

	5Ci	5M	5L	7PC	7A	7P	7M	hIP3
<b>5M</b>	100%							
<b>5L</b>	20%	100%						
<b>7PC</b>	0%	30%	100%					
<b>7A</b>	10%	10%	85%	100%				
<b>7P</b>	0%	0%	0%	0%	100%			
<b>7M</b>	0%	0%	0%	0%	25%	94%		
<b>hIP3</b>	0%	0%	25%	90%	85%	10%	0%	
<b>BA 4</b>	36%	100%	14%	0%	0%	0%	0%	0%
<b>Area 3a</b>	0%	86%	21%	0%	0%	0%	0%	0%
<b>Area 3b</b>	0%	79%	57%	0%	0%	0%	0%	0%
<b>BA 1</b>	0%	29%	50%	14%	0%	0%	0%	0%
<b>BA 2</b>	0%	36%	86%	57%	0%	0%	0%	36%
<b>hIP1</b>	0%	0%	14%	14%	0%	0%	0%	50%
<b>hIP2</b>	0%	0%	21%	21%	0%	0%	0%	93%
<b>POC</b>	0%	0%	0%	0%	5%	100%	100%	0%
<b>aCi</b>	100%	75%	30%	0%	0%	0%	0%	0%
<b>pCi</b>	5%	35%	60%	15%	95%	80%	100%	0%

Zusätzlich zur Variabilität des Vorhandenseins bestimmter zytoarchitektonischer Grenzen, äußerten sich die Variationen im Arealmuster auch insofern, als die Lage der Areale bzw. ihrer Grenzen in Bezug zu makro-anatomischen Landmarken deutliche interindividuelle Unterschiede zeigte. Die nachfolgend genannten Werte geben die Häufigkeit des betreffenden Areals, bzw. der betreffenden Grenze, an der genannten Landmarke an ( $n = 20$ , sofern nicht anders angegeben).

BA 5: (1) Area 5L lag immer im PoCS, nahe dem Interhemisphärenspalt (PoCS: 100%; Vorderwand: 75%; Fundus: 90%; Hinterwand: 85%). Dieses Areal lag medial und posterior der BA 2 und erstreckte sich in ungefähr der Hälfte der Hemisphären (60%) bis auf den Gyrus postcentralis, in drei Viertel nach posterior bis auf die Oberfläche des SPL und in 90% bis auf die mediale Seite der Hemisphäre (CiS: 80%; PCL: 55%; PrC: 55%). In 95% der Hemisphären reichte Area 5L nicht bis in den IPS. (2) Area 5M wurde immer im posterioren Teil des CiS gefunden. Dort lag dieses Areal in der superioren/anterioren Wand und dehnte sich in 45% der Hemisphären bis auf die posteriore Wand aus. In 90% wurde Area 5M auch auf dem PCL gefunden, medial von Area 5L und posterior/ventral von BA 4. In ungefähr der Hälfte der Hemisphären dehnte sich Area 5M bis zum medialen Ast des CS (60%) oder bis auf die laterale Hemisphärenoberfläche aus (55%). (3) Area 5Ci lag ventral von Area 5M in der superioren Wand des CiS (100%) und erreichte die inferiore Wand in 40% und das PCL in der Hälfte der Hemisphären.

BA 7: (1) Area 7PC lag im lateralen Teil des vorderen SPL (95%), posterior von BA 2 und lateral von Area 5L. Dieses Areal bildete einen Teil der Hinterwand des PoCS (95%) und dehnte sich bis auf die amIPS aus. In 90% der Hemisphären reichte es nicht bis in den Interhemisphärenspalt. (2) Area 7A grenzte an die Areale 5L und 7PC und lag posterior von diesen. Dieses Areal belegte den größten Teil des SPL (100%), und erstreckte sich bis auf die mediale Wand des IPS (100%) und bis auf den PrC (95%). Auf dem PrC war die dorsoventrale Lage der Grenze zum cingulären Kortex in Bezug zum SuPS variabel (dorsal des SuPS: 95%; dorsale Wand: 26%; Fundus: 21%; ventrale Wand: 5%; ventral des SuPS: 5%; n = 19). (3) Area 7P lag posterior von Area 7A auf der lateralen und medialen Oberfläche. Die Lage der Grenze zwischen diesen beiden Arealen zeigte eine hohe interindividuelle Variabilität bezüglich ihrer rostrocaudalen Position und hatte keinen verlässlichen Bezug zu einer makro-anatomischen Landmarke (z.B. Oberfläche des SPL: 100%; Sulcus parietalis superior: Vorderwand: 15%; Fundus: 40%; Hinterwand: 50%). Auf der lateralen Oberfläche dehnte sich Area 7P nicht so häufig (70%) bis zum IPS aus wie Area 7A. Caudal reichte Area 7P in ungefähr jeder zweiten Hemisphäre (45%) bis in die Vorderwand des POS. (4) Area 7M lag ausschließlich auf der medialen Hemisphärenoberfläche, posterior bzw. ventral von Area 7P. Die dorsoventrale Lage der Grenze zwischen diesen beiden Arealen variierte in Bezug zum SuPS (dorsal des SuPS: 100%; dorsale Wand: 33%; Fundus: 53%; ventrale Wand: 20%; ventral des SuPS: 20%; n = 15). In 75% der Hemisphären reichten posteriore Teile von Area 7M bis in die Vorderwand des POS.

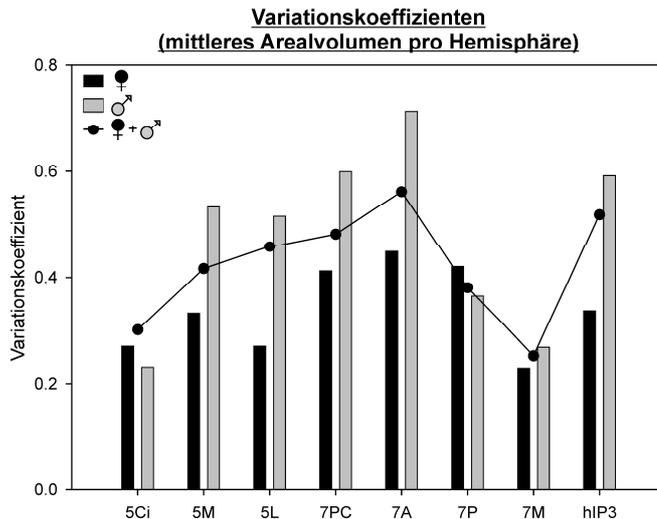
Auch die Lage der Grenze zwischen Area hIP3 und Area 7PC war variabel (amIPS: 94%; Oberfläche des SPL: 50%; Hinterwand des PoCS: 22%; n = 18). Ebenso variierte die Lage der Grenze zu Area 7A (IPS mediale Wand: 100%; IPS Fundus: 18%; Oberfläche des SPL: 35%; n = 17). Die Lage der lateralen Grenzen der Area hIP3 war ebenfalls nicht eng mit makro-anatomischen Landmarken assoziiert (hIP1: IPS mediale Wand: 43%; IPS Fundus: 86%; IPS laterale Wand: 43%; n = 7; hIP2: IPS mediale Wand: 69%; IPS Fundus: 85%; IPS laterale Wand: 23%; n = 13).

### 3.3.1.2 Massenschwerpunkte

Die beträchtliche interindividuelle Variabilität der stereotaktischen Massenschwerpunkte verdeutlicht Abb. 24. Es wurden keine signifikanten Arealunterschiede der Varianz der Koordinaten in den paarweisen Permutationstests festgestellt.

### 3.3.2 Arealvolumina

Die Volumenfraktionen aller Areale zeigten deutliche interindividuelle Schwankungen zwischen den 20 Hemisphären (Minimum→Maximum; Minimum/Maximum; % des Hirnvolumens). Die Schwankungsbreite war bei Area hIP3 (0,0129→0,2990; 23,14) am größten und bei Area 7M (0,0198→0,0583; 2,94) am kleinsten. Die Variabilität wurde durch den CV quantifiziert (Abb. 41). Basierend auf der über Hemisphären gemittelten Volumenfraktion, zeigten die Areale 5Ci und 7M relativ geringe Variationen im Vergleich mit den übrigen Arealen. Diese Unterschiede waren jedoch nicht signifikant.



**Abb. 41: Variationskoeffizienten (CV) der über Hemisphären gemittelten Volumenfraktionen.** Das Liniendiagramm zeigt die Werte über die gesamte Stichprobe ( $n = 10$ ). Die Balken geben die Werte getrennt nach Geschlecht an ( $n_f + n_m = 5 + 5$ ).

### 3.4 Strukturelle hemisphärische Asymmetrien und Geschlechtsunterschiede im SPC

#### 3.4.1 Zytoarchitektur

Es wurden keine signifikanten interhemisphärischen Unterschiede der arealspezifischen Zytoarchitektur (laminäres Muster, mittlerer GLI-Wert, Schichtbreiten) festgestellt.

#### 3.4.2 Lagebeziehungen

##### 3.4.2.1 Zytoarchitektonische Grenzen

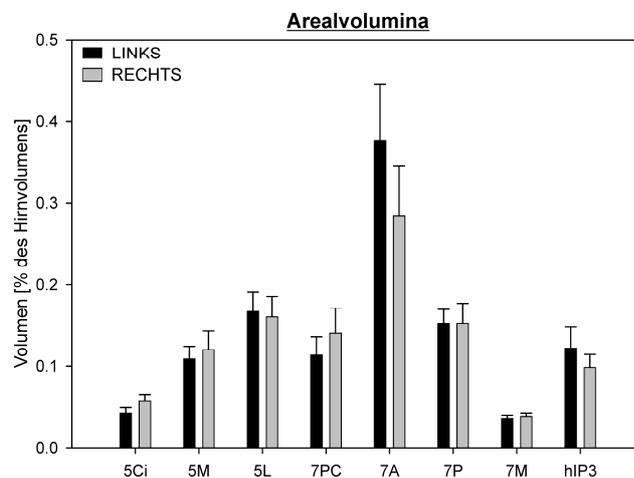
Es wurde keine signifikanten interhemisphärischen Unterschiede bezüglich der Häufigkeit bestimmter Arealgrenzen gefunden. Während also bemerkenswerte Unterschiede im Muster gegenseitiger Arealgrenzen zwischen Individuen beobachtet wurden (siehe Tab. 5), ähnelten sich die Muster der rechten und linken Hemisphäre in den einzelnen Gehirnen. Es wurden jedoch signifikante interhemisphärische Unterschiede in den Beziehungen bestimmter Grenzen zu makro-anatomischen Landmarken gefunden. In allen linken, jedoch nur in der Hälfte der rechten Hemisphären dehnte sich Area 5L aus der Hinterwand des PoCS nach posterior bis auf die Oberfläche des SPL aus (es war nicht möglich das Chancenverhältnis auszurechnen, da ein 100%/0%-Verhältnis für linke Hemisphären vorlag). Die Grenze zwischen den Arealen 7A und 7P wurde in nur 20% der linken Hemisphären in der Hinterwand des Sulcus parietalis superior gefunden, dies war jedoch in 80% der rechten Hemisphären der Fall (OR 16,0, 95% CI: 1,8 - 143,2). Während sich also die Muster wechselseitiger Arealgrenzen beider Hemisphären jeweils ähnelten, existierten systematische interhemisphärische Unterschiede in den Lagebeziehungen zu makro-anatomischen Landmarken.

### 3.4.2.2 Massenschwerpunkte

Der Permutationstest ergab, dass die Massenschwerpunkte der Areale 7P und 7M in der rechten Hemisphäre signifikant weiter lateral lagen als in der linken Hemisphäre. Signifikante Geschlechtsunterschiede, bzw. Interaktionen von Hemisphäre und Geschlecht, wurden nicht beobachtet.

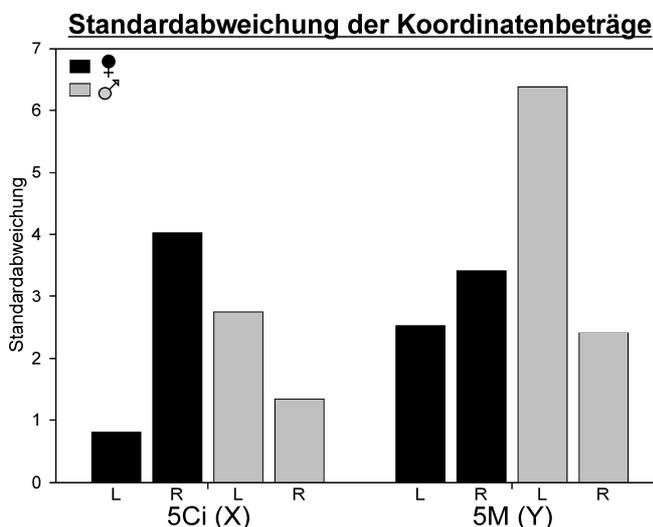
### 3.4.3 Arealvolumina

Die durchschnittliche summierte Volumenfraktion der Areale 5 und 7 pro Hemisphäre (% des Hirnvolumens  $\pm$ SD) war bei Männern (1,0160  $\pm$ 0,3128) und Frauen (0,9950  $\pm$ 0,2200) nahezu identisch. Auch bei den einzelnen Arealen gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen Geschlechtern oder Hemisphären und keine Interaktion (Abb. 40 u. 42).



**Abb. 42: Durchschnittliche Volumenfraktion der Areale separat für linke und rechte Hemisphären.** ( $n_l = 10$ ,  $n_r = 10$ ; Fehlerbalken = SEM)

### 3.4.4 Interindividuelle Variabilität



**Abb. 43: Standardabweichung der Koordinatenbeträge der Areale 5Ci (X-Koordinate) und 5M (Y-Koordinate) separat für beide Geschlechter und Hemisphären nach linearer Anpassung.** ( $n_f + n_m = 5 + 5$ )

Basierend auf der Varianz der Koordinaten der Massenschwerpunkte wurde bei einigen Arealen eine signifikant höhere topographische Variabilität in der linken Hemisphäre (Y-Achse: 7A und 7P) und/oder bei Männern (Y-Achse: 5M; Z-Achse: 5M, 7PC, 7A, 7P) beobachtet. Eine signifikante Interaktion der Faktoren Geschlecht und Hemisphäre wurde bei den Arealen 5Ci (X-Koordinate) und 5M (Y-Koordinate) festgestellt. Bei beiden Arealen fand sich eine höhere Variabilität in der linken Hemisphäre bei Männern

(Abb. 43). Insbesondere bei Area 5Ci fand sich zusätzlich eine höhere rechtshemisphärische Variabilität bei Frauen. Bezüglich der Variabilität der Volumenfraktionen wurde für die Areale 5M, 5L, 7PC, 7A und hIP3 ein Trend zu höherer Variabilität bei Männern beobachtet (Abb. 41). Diese Unterschiede waren jedoch nicht signifikant. Auch wurden weder signifikante interhemisphärische Unterschiede noch eine Interaktion zwischen Hemisphäre und Geschlecht beobachtet.

### 3.5 Ergebniszusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde die mikroskopische Anatomie des superioren parietalen Kortex (SPC) des Menschen multimodal untersucht. Sieben Unterareale innerhalb der Brodmann-Areale (BA) 5 (5Ci, 5M und 5L) und 7 (7PC, 7A, 7P und 7M), sowie ein Areal in der anterioren medialen Wand des Sulcus intraparietalis (hIP3), konnten in je zehn *post-mortem* Gehirnen zytoarchitektonisch abgegrenzt werden. Nach Anpassung an das Referenzgehirn überlappten die aus den Datensätzen der Individualgehirne errechneten Wahrscheinlichkeitskarten der verschiedenen Areale im stereotaktischen Referenzraum, insbesondere in Bereichen niedriger Wahrscheinlichkeiten (Abb. 21). Der Grund war die beträchtliche interindividuelle anatomische Variabilität in dieser Region. Die Validität der erstellten Parzellierung wurde jedoch durch signifikant unterschiedliche Koordinaten der stereotaktischen Massenschwerpunkte der Areale bestätigt (Abb. 24 und Tab. 4). Eine Kombination der einzelnen Wahrscheinlichkeitskarten in einer Maximalwahrscheinlichkeitskarte (MPM) ergab ein Arealmuster, welches denen der Individualgehirne ähnelte und dessen Massenschwerpunkte mit denen der Individualgehirne vergleichbar waren (Abb. 22 u. 23; Tab. 4). Trotz deutlicher interindividueller Schwankungen der stereologisch geschätzten Volumenfraktion unterschieden sich einige Areale signifikant voneinander. Während 7A das größte Areal war, waren die Areale 5Ci und 7M am kleinsten und Area 5L war größer als die Areale 5M und hIP3 (Abb. 40).

Ein Hauptkriterium für die Identifikation der Areale 5 und 7 war eine Sublaminierung der fünften Schicht (Abb. 14, 17-19). BA 5 besaß, im Gegensatz zu BA 7, Riesenpyramidenzellen in der Schicht V (Abb. 14 u. 17). Area hIP3 zeigte keine Sublaminierung der fünften Schicht und eine abrupte Größenzunahme der Zellen im tieferen Teil der Schicht III, wohingegen in BA 5 und BA 7 eine kontinuierliche Zunahme der Zellgröße beobachtet wurde (Abb. 14, 17-20). Die quantitative Analyse der arealspezifischen Zytoarchitektur anhand der GLI-Profile zeigte, dass sich insbesondere das intraparietale Areal hIP3 deutlich von allen anderen unterschied (Abb. 25 u. 26).

Bei der Untersuchung der Rezeptorverteilungen im SPC in vier *post-mortem* Gehirnen fand sich eine Kongruenz zwischen zytoarchitektonischen Arealgrenzen und Änderungen des Rezeptorverteilungsmusters (Abb. 29, 32, 34). Beim Vergleich der Rezeptorverteilungen im SPC mit denen der angrenzenden Regionen wiesen die parietalen Areale grundlegend andere Rezeptorverteilungsmuster auf als die primär sensorischen sowie primär und sekundär visuellen Areale (Abb. 31). Mehrere Rezep-

tortypen zeigten gerichtete Änderungen ihrer Konzentrationen, ausgehend von sensorischen Primärarealen in Richtung hierarchisch höherer Areale (Abb. 30, 31, 34). Eine systematische Veränderung in einer rostrocaudalen Sequenz von Arealen wurde bei der laminären Verteilung des M2-Rezeptors beobachtet (Abb. 37 u. 38). Die laminäre Verteilung des nikotinischen Acetylcholin-Rezeptors eignete sich besonders zur Identifikation sensomotorischer Primärareale (Abb. 32 u. 39).

Zytoarchitektonische Hauptkriterien zur Unterscheidung der Unterareale innerhalb von BA 5 bzw. BA 7 waren die Zellgröße und Zelldichte, sowie die Ausprägung von Größengradienten in der dritten und fünften Schicht (Abb. 17-19). In BA 5 zeigten die Unterareale größere zytoarchitektonische Unterschiede als diejenigen in BA 7, waren sich jedoch in der Rezeptorverteilung ähnlicher (Abb. 25 u. 31). Das Rezeptorverteilungsmuster in BA 5, im anterioren SPC, hatte große Ähnlichkeit mit dem eines somatosensorischen Areals höherer Ordnung (BA 2), wohingegen Area 7P, im posterioren SPC, starke Ähnlichkeiten zum visuellen Kortex höherer Ordnung (BA 19) aufwies (Abb. 31 u. 37). Die Areale 7PC und 7A hatten methodenabhängig unterschiedlich ausgeprägte strukturelle Ähnlichkeiten zu benachbarten Arealen. Zytoarchitektonisch war Area 7PC den Arealen 5L und 7A relativ ähnlich (Abb. 25). Die Schicht VI war jedoch in Area 5L schmaler (Abb. 28). Bezüglich des Verteilungsmusters der 12 untersuchten Rezeptoren war die Ähnlichkeit der Area 7PC zur Area 5L bzw. zum somatosensorischen Kortex eindeutig größer als zur Area 7A (Abb. 31). Die laminäre Verteilung des M2-Rezeptors war in den Arealen 7PC und 7A jedoch nahezu identisch und deutlich anders als in Area 5L (Abb. 37). Area 7A ähnelte zytoarchitektonisch der Area 7P noch stärker als der Area 7PC (Abb. 25). Auch die durchschnittlichen Rezeptorkonzentrationen in Area 7A waren denen in Area 7P sehr ähnlich (Abb. 31), jedoch unterschieden sich beide Areale deutlich in der laminären Verteilung des M2-Rezeptors (Abb. 37). Bei gemeinsamer Betrachtung der zyto- und rezeptorarchitektonischen Analysen war also ein gradueller mikro-anatomischer Übergang von BA 5 zu Area 7P über die Areale 7PC und 7A zu beobachten (Abb. 25, 31, 37).

Obwohl die relativen Positionen der Massenschwerpunkte der Areale des SPC in den individuellen Gehirnen ähnlich waren, fand sich eine beträchtliche anatomische interindividuelle Variabilität (Abb. 24). Dies äußerte sich zum einen insofern, als sich das Muster wechselseitiger zytoarchitektonischer Grenzen zwischen Individuen unterschied (Tab. 5). Zum anderen variierte die Lage dieser Grenzen in Bezug zu makroanatomischen Landmarken. Während die Variabilität der Massenschwerpunkte bei allen untersuchten Arealen ähnlich war (Abb. 24), fand sich ein Trend zu geringerer Variabilität der Volumenfraktion bei den medialen Arealen 5Ci und 7M (Abb. 41).

Die Untersuchung von strukturellen interhemisphärischen Asymmetrien und Geschlechtsunterschieden ergab, dass sich die Lage der Grenzen der Areale 5L, 7A und 7P, sowie die Position der Massenschwerpunkte der Areale 7P und 7M systematisch zwischen beiden Hemisphären unterschieden. Bezüglich der Volumenfraktion fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Hemisphären oder Geschlechtern (Abb. 40 u. 42). Die Variabilität der Massenschwerpunkte war für einige Areale signifi-

kant höher in der linken Hemisphäre (7A und 7P) bzw. bei Männern (5M, 7PC, 7A, 7P). Eine signifikante Interaktion von Geschlecht und Hemisphäre fand sich für die Areale 5Ci und 5M (Abb. 43). Bei der Variabilität der Volumenfraktion wurde ein Trend zu höherer Variabilität der Areale 5M, 5L, 7PC, 7A und hIP3 bei Männern beobachtet (Abb. 41).

## 4 Diskussion

### 4.1 Methodische Aspekte

#### 4.1.1 Stichprobe

Trotz der im Vergleich zu früheren anatomischen Studien großen Stichprobe (Brodmann, 1909, 1914; Vogt, 1911; von Economo und Koskinas, 1925; Gerhardt, 1940; Sarkisov et al., 1955; Batsch, 1956; Rajkowska und Goldman-Rakic, 1995; Petrides und Pandya, 1999; Morris et al., 2000; Öngür et al., 2003; Vogt et al., 2006), ist die Anzahl der hier untersuchten Gehirne geringer als bei den meisten funktionellen Untersuchungen. In der Vergangenheit konnte jedoch gezeigt werden, dass betreffend BA 4 bereits eine Wahrscheinlichkeitskarte basierend auf nur fünf Gehirnen eine verhältnismäßig gute Wiedergabe der interindividuellen Variabilität liefert (Geyer et al., 1996). Durch eine Vergrößerung der Stichprobe konnte zwar eine höhere Präzision erreicht werden, jedoch war diese Verbesserung nur marginal, wenn mehr als zehn Gehirne in die Wahrscheinlichkeitskarte einbezogen wurden (Rademacher et al., 2001). Des Weiteren ist die Präzision der auf zehn Gehirnen basierenden Karten ausreichend, in Anbetracht der relativ geringen Auflösungskraft funktioneller Bildgebungsstudien. So konnte bereits gezeigt werden, dass Parzellierungen bzw. Wahrscheinlichkeitskarten basierend auf zehn Gehirnen gute Korrelationen mit funktionellen Befunden zeigen: Somatotopie in SII (Eickhoff et al., 2007a), elektromagnetische Signale der Areale V1 und V5 bei alternierender visueller Schachbrettstimulation (Barnikol et al., 2006), differentielle Beteiligung der Brodmann-Areale 44 und 45 bei der Sprachproduktion (Amunts et al., 2004b). Auch betreffend der volumetrischen Untersuchungen ist bekannt, dass die hier verwendete Stichprobengröße und Methodik eine gute Sensitivität für die Detektion von Geschlechtsunterschieden und interhemisphärischen Asymmetrien hat (Amunts et al., 2007).

Das Durchschnittsalter der für die zytoarchitektonische Untersuchung verwendeten Gehirne lag bei  $67,5 \pm 17,0$  Jahren und das der Gehirne für die autoradiographische Untersuchung bei  $71,8 \pm 7,5$  Jahren. Dies übersteigt das durchschnittliche Alter der Probanden in den meisten funktionellen Bildgebungsstudien und wirft die Frage nach der Repräsentativität der hier vorgestellten strukturellen Ergebnisse für derartige Untersuchungen auf. Es ist jedoch unwahrscheinlich, dass die hier präsentierten zytoarchitektonischen Daten durch Alterseinflüsse verzerrt wurden. Unterschiede der Rindendicke hatten keinen Einfluss auf die Analyse, da alle Profile zuvor bezüglich ihrer Länge normalisiert worden waren. Ebenso wurde keine Korrelation der durchschnittlichen Volumenfraktion der Zellkörper oder der relativen Schichtdicke mit dem Alter beobachtet. Betreffend der Untersuchung von Rezeptorverteilungen ist bekannt, dass altersabhängige Verminderungen der Rezeptorbindungsstellenkonzentration für einige

Rezeptortypen auftreten können (u.a. NMDA-,  $\alpha$ -, 5-HT-, sowie muskarinische und nikotinische Acetylcholin-Rezeptoren; Gross-Isseroff et al., 1990; Dillon et al., 1991; Piggott et al., 1992; Sastre und Garcia-Sevilla, 1993; Suhara et al., 1993; Lee et al., 1996; Marutle et al., 1998; Kaye et al., 2001; Adams et al., 2004; Moore et al., 2005). Jedoch finden sich diese Veränderungen, wie auch die meisten anderen altersbedingten Strukturveränderungen des Gehirns, am frühesten und ausgeprägtesten in den Frontallappen, wohingegen die Parietal- und Okzipitallappen in den meisten Untersuchungen nur geringe oder gar keine Veränderungen aufweisen (Moore et al., 2005). Demzufolge kann nicht ausgeschlossen werden, dass sich die in der vorliegenden Arbeit gemessenen Bindungsstellenkonzentrationen von denen des „Durchschnittsprobanden“ einer funktionellen Bildgebungsstudie unterscheiden. Jedoch kann angenommen werden, dass diese Unterschiede in den hier untersuchten Rindenregionen deutlich geringer ausfallen als in anderen Teilen des Gehirns. Gleiches gilt für Alterseinflüsse auf das kortikale Volumen. Es ist bekannt, dass das kortikale Volumen mit zunehmendem Alter abnimmt (Good et al., 2001a). Diese Veränderung verläuft im superioren parietalen Kortex (SPC) jedoch mit der gleichen Geschwindigkeit, wie beim Gesamtvolumen (Good et al., 2001a). Da für die hier durchgeführten Analysen die Volumina auf das Gesamtvolumen normiert wurden, sind Störeffekte durch das vergleichsweise hohe Alter der Probanden weitgehend ausgeschlossen.

#### 4.1.2 Analyse von Zytoarchitektonik und Rezeptorverteilungen

Die in der vorliegenden Arbeit präsentierte Karte des SPC (Abb. 22) basiert auf einer objektiven zytoarchitektonischen Analyse, welche jeglichen Einfluss subjektiver Interpretation des Untersuchers ausschließt (Scheperjans et al., 2008a). Der Algorithmus zur automatischen Suche zytoarchitektonischer Grenzen detektierte die Arealgrenzen in allen *post-mortem* Gehirnen (Abb. 14-16), trotz der Feinheit der architektonischen Arealunterschiede im Vergleich zu bisher kartierten Arealen, insbesondere Primärarealen (Geyer et al., 1999; Amunts et al., 2000). Da jedes Areal in zehn *post-mortem* Gehirnen untersucht wurde, wurde ebenfalls der beträchtlichen anatomischen Variabilität der menschlichen Hirnrinde Rechnung getragen (Uylings et al., 2005) und die Reproduzierbarkeit der Parzellierung nachgewiesen. Darüber hinaus war es möglich, die spezifischen Muster der Zytoarchitektonik und Rezeptorverteilungen jedes Areals zu messen und mit denen anderer Areale statistisch zu vergleichen (Scheperjans et al., 2005a,b, 2008a).

Dieser multimodale quantitative Ansatz stellt einen großen methodischen Vorteil gegenüber klassischen zytoarchitektonischen (Brodmann, 1909, 1914; von Economo und Koskinas, 1925; Gerhardt, 1940; Sarkisov et al., 1955) und myeloarchitektonischen (Vogt, 1911; Batsch, 1956) Untersuchungen dar, welche auf der subjektiven visuellen Analyse von Hirnschnitten sehr kleiner Stichproben oder sogar nur einer Hemisphäre beruhen. Beispielsweise basiert die extensive Subparzellierung des SPC in 34 Unterareale, welche von Gerhardt (1940) veröffentlicht wurde, auf der Analyse einer einzigen Hemisphäre und spiegelt wahrscheinlich zum Teil Fluktuationen des zytoarchitek-

tonischen Musters innerhalb der Hauptareale wider. Derartige Fluktuationen wurden auch in der vorliegenden Untersuchung beobachtet. Jedoch ließ sich über die gesamte Stichprobe kein reproduzierbares Muster dieser Fluktuationen ableiten, welches zusätzliche Subparzellierungen gerechtfertigt hätte. Dies macht deutlich, dass eine ausreichende Stichprobengröße in anatomischen Studien unabdingbar ist, um eindeutig reproduzierbare zytoarchitektonische Arealunterschiede von individuellen Fluktuationen unterscheiden zu können.

Zur hier vorgestellten Analyse relativer Schichtbreiten (Abb. 28) muss angemerkt werden, dass diese Parameter besonders den Einflüssen kortikaler Faltung unterliegen (von Economo und Koskinas, 1925; Bok und von Kip, 1936; Eickhoff et al., 2007b). In Area hIP3 war die Schicht IV relativ breiter und die Schichten V und VI schmäler im Vergleich mit einigen Unterarealen von BA 5 und 7. Jedoch wurden die Profile der Area hIP3 nahezu ausschließlich aus der Wand des IPS extrahiert, wohingegen Profile der Areale 5M, 7PC, 7A und 7M häufiger auch von Windungsoberflächen extrahiert wurden. Generell neigen die tiefen kortikalen Schichten dazu, in Furchenwänden relativ schmäler, und die oberflächlichen Schichten dazu, relativ breiter zu sein als in Windungskuppen (von Economo und Koskinas, 1925; Bok und von Kip, 1936; Eickhoff et al., 2007b). Derartige Verschiebungen könnten also zu dem Ergebnis beigetragen haben. Betreffend der signifikant breiteren Schicht IV und der schmäleren Schicht VI in Area 5Ci, im Vergleich mit den Arealen 5M bzw. 7PC, könnte ein ähnlicher Effekt eine Rolle gespielt haben. Dies ist weniger wahrscheinlich bei den beobachteten Unterschieden zwischen Area 7PC und den Arealen 5L und 7M, da die Verteilung der Messstellen bei diesen Arealen ähnlich war. Bei der Analyse der GLI-Profile wurde der Einfluss von Verzerrungen durch kortikale Faltung mittels PLWN minimiert.

### 4.1.3 Analyse topographischer Beziehungen

In der vorliegenden Studie wurden methodologische Faktoren, welche Einfluss auf die Analyse von interhemisphärischen topographischen Unterschieden haben könnten minimiert. Während der Fixation der Gehirne wurden diese an der Arteria basilaris aufgehängt um gewichtsinduzierte Lageveränderungen und Deformationen durch Kontakt mit dem Behälter zu vermeiden (Amunts et al., 2000; Scheperjans et al., 2008b). Des Weiteren wurde, für die Analyse interhemisphärischer Unterschiede der Massenschwerpunkte, nur eine lineare affine Anpassung der *post-mortem* Gehirne an das Referenzgehirn angewendet, welche beide Hemisphären stets gleich behandelt (Amunts et al., 2000).

### 4.1.4 Volumetrie

Die hier angewendeten volumetrischen Methoden haben sich in der Vergangenheit bei der Suche nach Geschlechts- bzw. Hemisphärenunterschieden, in Stichproben vergleichbarer Größe, als sehr sensitiv erwiesen (Amunts et al., 2007). So konnte beispielsweise kürzlich für den visuellen Kortex gezeigt werden, dass derartige Unterschiede keineswegs immer komplette Hirnloben involvieren, sondern dass einzelne

zytoarchitektonische Areale sehr spezifisch betroffen sein können (Amunts et al., 2007). Derartige Unterschiede haben sehr wahrscheinlich funktionelle Relevanz, können jedoch nicht nachgewiesen werden, wenn die Definition von Regionen für volumetrische Messungen ausschließlich auf makro-anatomischen Kriterien beruht. Die vorliegende Untersuchung ist die erste, welche volumetrische Daten des menschlichen SPC für einzelne zytoarchitektonische Areale liefert (Abb. 40 u. 42). Daher, und aufgrund starker Unterschiede bezüglich Stichprobengröße, gemessener Parameter und Mess-Stellen-Definition, ist der Vergleich der hier präsentierten Daten mit früheren volumetrischen Studien schwierig. Alle diese methodologischen Faktoren könnten für teilweise widersprüchliche Ergebnisse (siehe 4.4 u. 4.5) verantwortlich sein.

## 4.2 Vergleich mit früheren anatomischen Studien

### 4.2.1 Gesamtausdehnung des SPC

Die räumliche Gesamtausdehnung der Areale im SPC, wie sie in der vorliegenden Untersuchung festgestellt wurde (Abb. 22), war größtenteils mit den Beschreibungen aus früheren Untersuchungen vergleichbar (Abb. 3 u. 4; Brodmann, 1909, 1914; Vogt, 1911; von Economo und Koskinas, 1925; Gerhardt, 1940; Sarkisov et al., 1955; Batsch, 1956; Geyer et al., 1996, 1999; Grefkes et al., 2001; Choi et al., 2006; Vogt et al., 2006). Abweichungen im Detail existieren bezüglich der Lagebeziehungen zu größeren Furchen und Windungen und dürften teilweise auf anatomischen Unterschieden zwischen den in früheren Studien untersuchten, und in den gezeichneten Karten dargestellten, Gehirnen beruhen (Uylings et al., 2005; Ono et al., 2007).

Einige spezifische Beobachtungen, im Vergleich mit früheren Karten, scheinen jedoch erwähnenswert. So deckt sich die in der vorliegenden Arbeit beobachtete Lokalisation der BA 5, welche in der Nähe der Mantelkante BA 2 in der Vorderwand des PoCS ersetzt (Abb. 22), mit Ergebnissen von von Economo und Koskinas (1925; Abb. 3) und Grefkes et al. (2001). Diese berichteten, dass sich BA 2 (Area PD, von Economo und Koskinas, 1925; Area 71, Vogt, 1911) nicht bis auf die mediale Hemisphärenoberfläche erstreckt, was den Beschreibungen von Brodmann (1909; Abb. 3) und Vogt (1911; Abb. 4) widerspricht.

Des Weiteren klassifizierten von Economo und Koskinas (1925; Abb. 3) ihr Areal PA<sub>2</sub> (d.h. BA 5) als Unterareal der primär somatosensorischen Area 3a (d.h. Area PA<sub>1</sub>) und machten geometrische Verzerrungen durch die kortikale Faltung für zytoarchitektonische Unterschiede zwischen diesen beiden Arealen verantwortlich. Diese Auffassung konnte in der vorliegenden Untersuchung nicht bestätigt werden. Während zytoarchitektonische Ähnlichkeiten zwischen beiden Arealen bestehen (granulärer Kortex, eingestreute große Pyramidenzellen in Schicht V; Geyer et al., 1999; Scheperjans et al., 2005a), überwiegen jedoch die Unterschiede. So ist der Kortex in Area 3a insgesamt deutlich schmaler als in BA 5. Die Pyramidenzellen in den Schichten III und V sind in Area 3a kleiner, und der Gradient in der dritten Schicht weniger ausgeprägt als in BA 5.

Schicht IV ist in Area 3a schmaler und weniger deutlich sichtbar als in BA 5. Noch offensichtlicher sind allerdings die neurochemischen Unterschiede zwischen beiden Arealen. So konnte in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden, dass das Verteilungsmuster von zwölf Transmitter-Rezeptoren (insbesondere Kainat und  $\alpha_1$ ) in beiden Arealen signifikant unterschiedlich ist (Abb. 31). Darüber hinaus war die laminäre Verteilung des nikotinischen Acetylcholin-Rezeptors in beiden Arealen fundamental anders. Der schmale Streifen intensiver Bindung in Schicht IV, welcher die meisten thalamischen Afferenzen erhält (Zilles, 1990), war in BA 5 nicht vorhanden (Abb. 39). Dies zeigt, dass die Areale 3a und 5 strukturell eindeutig voneinander abgegrenzt werden können (Scheperjans et al., 2005a). Ein Befund, welcher durch funktionelle Untersuchungen untermauert wird (siehe 4.3.2).

In historischen Karten wurde der Kortex in der medialen Wand des IPS (mIPS) meist als Teil der BA 2 (Area PD; von Economo und Koskinas, 1925) oder BA 7 (Brodmann, 1909; Talairach und Tournoux, 1988) angesehen (Abb. 3). Diese Auffassung wird durch die hier vorgestellten Beobachtungen widerlegt, da ein zytoarchitektonisch sehr distinktes Areal (hIP3) in der amIPS hier erstmals beschrieben wurde (Abb. 20). BA 7 reichte zwar häufig bis in oberflächliche Teile der mIPS hinein, füllte sie jedoch nie komplett aus (Abb. 23). Auch caudal von hIP3 wurde Kortex in der mIPS beobachtet, der nicht BA 7 entsprach. Dieser wurde jedoch, im Rahmen der vorliegenden Studie, nicht weiter parzelliert. Somit wurden also die Beobachtungen von Grefkes et al. (2001) und Choi et al. (2006) bestätigt, dass BA 2 sich nicht bis in den IPS ausdehnt, bzw. dass distinkte zytoarchitektonische Areale (hIP1-3) in den Wänden des humanen IPS existieren.

#### 4.2.2 Parzellierung des SPC

**Tab. 6: Vergleich der hier vorgestellten Parzellierung mit historischen Karten des SPC.**

Vorliegende Untersuchung	Brodmann (1909, 1914)	Von Economo und Koskinas (1925)	Sarkisov (1955)	Vogt (1911)	Gerhardt (1940)	Batsch (1956)
<b>5Ci</b>	5	PA <sub>2</sub>	5	75	75scm	75sup
<b>5M</b>	5	PA <sub>2</sub>	5	75	75	75sup
<b>5L</b>	5	PA <sub>2</sub>	7	75	75	75inf
<b>7PC</b>	7a	PE <sub>m</sub>	7	86/87	86/87	86
<b>7A</b>	7/7a	PE <sub>m</sub>	7	83	83	83
<b>7P</b>	7/7b	PE <sub>p</sub> /PE <sub>γ</sub>	7a	85	85	85
<b>7M</b>	7	PE <sub>p</sub> /PE <sub>γ</sub>	7a	84	84	84
<b>hIP3</b>	7a	PD/PE(D)	7	86	86/87	86/87

Areale in einer Zeile sind als äquivalent anzusehen.

Frühere Beschreibungen der charakteristischen Zytoarchitektur der Hauptareale 5 und 7 im SPC, sowie umgebender Areale (Brodmann, 1909; von Economo und Koskinas, 1925; Gerhardt, 1940; Grefkes et al., 2001; Choi et al., 2006), ähneln weitestgehend den Beobachtungen in der vorliegenden Arbeit (Scheperjans et al., 2008a). So wurden beispielsweise die charakteristischen Riesenpyramidenzellen in der Schicht V der BA 5 (Abb. 17) bereits früher erwähnt (Brodmann, 1909; von Economo und Koskinas, 1925). In den historischen Karten, auch den myeloarchitektonischen, findet sich somit auch immer eine Unterteilung, welche ein rostral-mediales Areal (BA 5, PA<sub>2</sub>, 75) und ein größeres, mehr posterior lokalisiertes Areal (BA 7, PE, 83-87) zeigt (Tab. 6; Abb. 3 u. 4).

Unterschiede bestehen jedoch bezüglich der Anzahl der innerhalb dieser Hauptareale beschriebenen Unterareale (Tab. 6; Zilles et al., 2003). Neben methodologischen Faktoren (siehe 4.1) dürfte hierbei auch die Tatsache eine Rolle spielen, dass die architektonischen Unterschiede zwischen Unterarealen des SPC deutlich feiner sind, als zwischen dem SPC und umgebenden Arealen. Die hier vorgestellte Karte des SPC zeigt mehr Unterareale als die Karten von Brodmann (1909, 1914), von Economo und Koskinas (1925) und Sarkisov (1955). Sie ähnelt stärker den Parzellierungen, welche von Vogt (1911), Gerhardt (1940) und Batsch (1956) vorgeschlagen wurden, sofern nur die Hauptareale dieser Autoren betrachtet werden (Tab. 6; Abb. 3, 4, 22).

In der vorliegenden Arbeit wurde BA 5, basierend auf zytoarchitektonischen Unterschieden, in drei Unterareale unterteilt (Abb. 17), welche auch in den Rezeptor-Autoradiogrammen voneinander abgegrenzt werden konnten (Abb. 29 u. 32). Der Grund für die gemeinsame Klassifizierung der Areale 5Ci, 5M und 5L als Teile der BA 5 war die Tatsache, dass in allen drei Arealen Riesenpyramidenzellen in der fünften Schicht, wenn auch mit unterschiedlicher Häufigkeit, gefunden wurden (Abb. 17). Da diese Zellen jedoch in größeren Abständen voneinander lagen, waren sie nicht vollständig in den GLI-Profilen repräsentiert. Gerhardt (1940) erwähnte bereits, dass in ihrem Areal 75, welches BA 5 entspricht, Riesenpyramidenzellen nicht homogen verteilt und in dem Subareal 75scm im CiS nicht vorhanden seien (Abb. 4). Somit könnte das Areal 75scm der hier vorgestellten Area 5Ci entsprechen, in welcher diese Zellen zwar gefunden wurden, jedoch selten waren (Tab. 6; Abb. 17 u. 23). Anhand myeloarchitektonischer Kriterien unterteilte Batsch (1956) Area 75 (BA 5) in ein superiores und ein inferiores Areal auf der lateralen Hemisphärenoberfläche (Abb. 4). Das superiore Unterareal dehnte sich jedoch bis auf die mediale Oberfläche aus, so dass diese beiden Areale den hier beschriebenen Arealen 5M und 5L entsprechen könnten (Tab. 6; Abb. 22).

Die GLI-Differenzprofile der Areale 7PC, 7A, 7P und 7M zeigten zwar zytoarchitektonische Unterschiede, diese waren jedoch deutlich feiner als die Unterschiede zwischen den Hauptarealen 5, 7 und HIP3 (Abb. 26). Dies rechtfertigt die Klassifizierung dieser vier Areale als Unterareale der BA 7. Innerhalb von BA 7 (Area PE) zeigen die Karten von Brodmann (1914), von Economo und Koskinas (1925) und Sarkisov (1955) eine rostrocaudale Abfolge von Unterarealen auf der lateralen, bei von Economo und

Koskinas (1925) und Sarkisov (1955) auch auf der medialen, Hemisphärenoberfläche (Abb. 3; Tab. 6). Von Economo und Koskinas (1925) begründeten die Abgrenzung der rostralen Area PE<sub>m</sub> von der caudalen Area PE<sub>p</sub> mit einem Rückgang der Zellgröße von rostral nach caudal. Diese Parzellierung ist im Einklang mit der hier vorgestellten Unterteilung in die Unterareale 7A und 7P (Abb. 18 u. 19) und mit der Beobachtung, dass zwar rostrocaudale Unterschiede der Zytoarchitektonik und Rezeptorverteilungen zwischen diesen Arealen, jedoch keine mediolateralen Unterschiede innerhalb dieser Areale festgestellt werden konnten (Tab. 6; Abb. 22 u. 31). In der vorliegenden Studie wurde jedoch kein caudales Areal mit wiederum ansteigender Zellgröße beobachtet, welches Area PE<sub>v</sub> (Abb. 3; von Economo und Koskinas, 1925) entsprechen könnte. In den Karten der Vogt-Schule (Vogt, 1911; Gerhardt, 1940; Batsch, 1956) findet sich ebenfalls eine rostrocaudale Unterteilung in die Areale 83 und 85, wohingegen mediolaterale Unterschiede innerhalb dieser Areale deutlich schwächer ausgeprägt waren (Abb. 4). Diese beiden Areale dürften den hier beschriebenen Arealen 7A und 7P entsprechen (Tab. 6; Abb. 18, 19, 22). Im Unterschied zu den Karten von Brodmann (1914), von Economo und Koskinas (1925) und Sarkisov (1955) finden sich bei den Karten der Vogt-Schule (Vogt, 1911; Gerhardt, 1940; Batsch, 1956) jedoch noch zusätzlich anterior lateral die Areale 86 und 87 sowie medial ventral das Areal 84 (Abb. 3 u. 4; Tab. 6). Die Areale 86 und 84 liegen in sehr ähnlichen Positionen wie die hier beschriebenen Areale 7PC bzw. 7M (Abb. 4 u. 22; Tab. 6). Die Position des sehr kleinen Areals 87 schwankt stark in den historischen Karten (Abb. 4), so dass ein Bezug zu der hier vorgestellten Parzellierung kaum hergestellt werden kann (Tab. 6).

Betreffend der Areale des extrastriären visuellen Kortex, die in dieser Arbeit autoradiographisch analysiert wurden (Abb. 13), ist zu erwähnen, dass BA 17 und BA 18 (Brodmann, 1909), entsprechend den Arealen OC und OB bei von Economo und Koskinas (1925), den funktionell definierten Arealen V1 und V2 entsprechen (Tootell et al., 1997; Zilles und Clarke, 1997; van Essen et al., 2001). BA 19 (Brodmann, 1909) wurde durch von Economo und Koskinas (1925) in die Unterareale OA<sub>1</sub> und OA<sub>2</sub> geteilt. Die Messungen in der vorliegenden Untersuchung erfolgten nur in OA<sub>1</sub>. Neuere Studien zeigten jedoch eine größere Anzahl strukturell und funktionell definierbarer Unterareale in BA 19 (DeYoe et al., 1996; Tootell et al., 1997; Zilles und Clarke, 1997; van Essen et al., 2001). Demnach lagen die Mess-Stellen 19MD und 19L wahrscheinlich in den Arealen V3 bzw. V3A und die Mess-Stelle 19MV wahrscheinlich in den Arealen VP bzw. V4 (Abb. 13). Es wurden keine Messungen in Area V5 durchgeführt, da diese Region deutliche Unterschiede zum restlichen extrastriären Kortex aufweist (sehr niedrige Konzentrationen von Kainat und  $\alpha_1$ -Rezeptoren; Zilles und Clarke, 1997).

Neben den oben genannten histologischen und autoradiographischen Methoden zur Kartierung der Hirnrinde, ist die Immunhistochemie eine leistungsfähige Technik um den Kortex in mikrostrukturell unterschiedliche Areale zu unterteilen. Die in diesem Zusammenhang am häufigsten angewandte Variante ist die Färbung einer Untergruppe kortikokortikal projizierender Pyramidenzellen, vorwiegend im tiefen Teil der Schicht

III und oberflächlichen Teil der Schicht V, mittels des SMI-32-Antikörpers gegen nicht phosphorylierte Neurofilamentproteine (Campbell und Morrison, 1989; Hof et al., 1995). Betreffend einer Parzellierung des parietalen Kortex ist diese Methode bisher nur an Gehirnen nichthumaner Primaten angewendet worden (Hof und Morrison, 1995; Lewis et al., 1999; Lewis und van Essen, 2000a; Luppino et al., 2005; Gregoriou et al., 2006). In menschlichem Gewebe ist es, aufgrund einer größeren Fraktion immunreaktiver Neuronen, schwieriger, arealspezifische Muster zu erkennen (Campbell und Morrison, 1989). Es konnte im Gehirn des Rhesusaffen (Abb. 5) gezeigt werden, dass zyto- und myeloarchitektonische Grenzen zwischen den superioren parietalen Arealen PE und PEc und umgebenden Hirnregionen (z.B. PEc/V6A, PE/cingulärer Kortex) mit Änderungen der Größe, Form und Verteilung von SMI-32-reaktiven Pyramidenzellen einhergehen (Hof und Morrison, 1995; Lewis und van Essen, 2000a; Luppino et al., 2005). Die Grenze zwischen den Arealen 2 und PE ist in SMI-32-Färbungen sogar deutlicher sichtbar, als in zytoarchitektonischen Präparaten (Lewis et al., 1999). Mehrere Grenzen zwischen Unterarealen des SPC (z.B. PE/PEip, PE/MIP) können ebenso im Gehirn des Rhesusaffen in SMI-32-gefärbten Schnitten nachvollzogen werden (Hof und Morrison, 1995; Lewis und van Essen, 2000a). In der vorliegenden Studie wurden acht Areale basierend auf zytoarchitektonischen Unterschieden innerhalb des menschlichen SPC abgegrenzt. Wichtige Unterscheidungskriterien waren hierbei die Größe und Anordnung von Pyramidenzellen in den Schichten III und V (Abb. 17-20). Somit könnte eine immunhistochemische Anfärbung einer Untergruppe dieser Zellen mit kortikokortikalen Projektionsfasern, z.B. mittels des SMI-32-Antikörpers, ein möglicher Ansatz sein, um in zukünftigen Untersuchungen die hier vorgestellte Einteilung zu validieren oder sogar zu erweitern. Des Weiteren könnten so erhobene Daten mit Konnektivitätsmustern verglichen werden, welche mittels diffusionsgewichteter Magnetresonanztomographie dargestellt werden (Rushworth et al., 2006).

#### 4.2.3 Rezeptorverteilungen

Die vorliegende Arbeit liefert die erste detaillierte Beschreibung der Rezeptorarchitektur des menschlichen superioren parietalen Kortex. Für die angrenzenden sensorischen und motorischen Areale ist jedoch ein Literaturvergleich möglich. Die systematischen graduellen Konzentrationsänderungen der M2-,  $\alpha$ - und 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren von sensorischen Primärarealen in Richtung hierarchisch höherer Areale (Abb. 31 u. 34) wurden bereits früher für den visuellen und somatosensorischen Kortex beschrieben (Mash et al., 1988; Geyer et al., 1997; Zilles und Clarke, 1997; Zilles et al., 2002a; Scheperjans et al., 2005b). Ähnliche Verteilungsmuster finden sich auch im auditorischen Kortex (Zilles et al., 2002a). Systematische Änderungen von Rezeptorkonzentrationen wurden auch für das motorische System beschrieben. Im Gehirn des Rhesusaffen steigen die Konzentrationen mehrerer Rezeptortypen ausgehend vom primär motorischen Kortex durch das supplementärmotorische Areal (SMA) hin zum prä-supplementärmotorischen Areal (pre-SMA) an (Zilles et al., 1995; Geyer et al., 1998). Dies ist im Einklang mit der hier gemachten Beobachtung, dass BA 4 niedrige Rezeptorkonzentrationen aufwies (Abb. 31).

Bezüglich der laminären Verteilung des M2-Rezeptors wurden beim Rhesusaffen höhere M2-Rezeptorkonzentrationen in den oberflächlichen Kortexschichten des Parietallappens beobachtet (Lidow et al., 1989). Die vorliegende Arbeit ist jedoch die erste, in welcher systematische graduelle Änderungen der laminären M2-Rezeptorverteilung entlang einer rostrocaudalen Sequenz von Arealen im somatosensorischen (höhere supragranuläre Konzentration), superior parietalen (schrittweiser Übergang zu höherer infragranulärer Konzentration) und visuellen Kortex (höhere infragranuläre Konzentration in BA 19) beschrieben werden (Abb. 37 u. 38). Interessanterweise fanden sich, wie bei der durchschnittlichen Konzentration, auch bei der laminären Verteilung des M2-Rezeptors systematische gerichtete Änderungen von somatosensorischen und visuellen Arealen niedriger Hierarchie (starkes Überwiegen der supragranulären Konzentration) hin zu Arealen höherer Ordnung (geringerer bzw. umgekehrter Gradient).

## 4.3 Bezug zwischen Struktur und Funktion

### 4.3.1 Allgemeine Beobachtungen

Es ist bis heute nicht vollständig verstanden, was die strukturellen Korrelate beobachteter funktioneller bzw. behavioraler Unterschiede zwischen Individuen, Hemisphären, Geschlechtern oder verschiedenen kortikalen Arealen sind. Es scheint jedoch logisch anzunehmen, dass ein Zusammenhang zwischen strukturellen und funktionellen Eigenschaften besteht (Scheperjans et al., 2005b). Tatsächlich konnte vor kurzem gezeigt werden, dass bestimmte makro-anatomische Parameter der grauen (Volumen) und weißen (anisotrope Wasserdiffusion) Substanz im Parietallappen mit spezifischen Aspekten kognitiver Leistungsfähigkeit korrelieren (Meyer-Lindenberg et al., 2004; Eckert et al., 2005; Tuch et al., 2005; Wolbers et al., 2006). Auf mikroskopischer Ebene konnte überdies ein Zusammenhang zwischen bestimmten zytoarchitektonischen Merkmalen in der Broca-Region und herausragender Sprachkompetenz belegt werden (Amunts et al., 2004a). Die Konnektivität und mikroskopische Anatomie eines Kortexareals stehen in enger Beziehung zu dessen neurochemischer Konfiguration (z.B. Rezeptorverteilungen; Rakic et al., 1988). Alle Komponenten zusammen dürften die Grundlage für die funktionelle Eigenschaften des Areals sein. Somit weisen zytoarchitektonisch und über ihre Konnektivität definierte Areale im Gehirn des Rhesusaffen auch spezifische elektrophysiologische Eigenschaften auf (Mountcastle et al., 1975; Kaas, 1993; Lacquaniti et al., 1995) und auch im menschlichen Gehirn fand sich für einige Hirnregionen bereits eine gute Kongruenz von funktionell definierten Arealen und zytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarten (Grefkes et al., 2002; Amunts et al., 2004b; Barnikol et al., 2006; Eickhoff et al., 2007a).

Exzitatorische und inhibitorische ionotrope Rezeptoren (glutamaterg: AMPA, Kainat, NMDA; GABAerg: GABA<sub>A</sub>; cholinerg: nikotinisch), sowie metabotrope Rezeptoren (GABAerg: GABA<sub>B</sub>; cholinerg: M2; adrenerg:  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ; serotonerg: 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2</sub>; dopa-

minerg: D1; Watkins und Evans, 1981; Limbird, 1988; Barnes und Sharp, 1999; Schramm und Limbird, 1999; Berkeley und Levey, 2000; Bormann, 2000; Minneman et al., 2000; Krnjevic, 2004; Volpicelli und Levey, 2004) aller großen Transmittersysteme der Hirnrinde wurden in der vorliegenden Arbeit untersucht. Die Balance zwischen den Konzentrationen dieser Rezeptortypen innerhalb eines kortikalen Areals ist somit ein strukturelles Korrelat nicht nur schneller, durch Ionenkanäle vermittelter elektrochemischer Neurotransmission, sondern auch langsamerer modulatorischer Prozesse, wie beispielsweise einer Beeinflussung der Genexpression (Aston-Jones, 1985; Barnes und Sharp, 1999; Bredt und Nicoll, 2003). Diese Verteilungsmuster stehen in engem Zusammenhang mit elektrophysiologischen Eigenschaften des neuronalen Netzwerkes des entsprechenden Areals und mit psychophysiologischen Phänomenen wie beispielsweise Vigilanz, Lernen, Gedächtnis und Aufmerksamkeit bzw. deren Störungen (Mash et al., 1988; Lidow et al., 1989; Alloway und Burton, 1991; Goldman-Rakic et al., 2000; Carlsson et al., 2001; Gibbs und Summers, 2002; Bergson et al., 2003; Bredt und Nicoll, 2003; Dean, 2003; Friedman et al., 2004; Bellgrove et al., 2007).

In Anbetracht des Obengenannten scheint es einleuchtend, dass ähnliche Rezeptorverteilungsmuster zwischen kortikalen Arealen ein Indikator für ähnliche funktionelle Eigenschaften sein können. In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass sich die durchschnittliche Konzentration und laminäre Verteilung von Transmitter-Rezeptoren unabhängig voneinander ändern können. Zwei benachbarte Areale können ähnliche durchschnittliche Konzentrationen, jedoch unterschiedliche laminäre Verteilungsmuster aufweisen und umgekehrt (Abb. 31 u. 37; Scheperjans et al., 2005b). Konzentration und laminäre Verteilung eines Transmitter-Rezeptors sind somit unterschiedlich regulierte Parameter der neurochemischen Organisation kortikaler Funktion. So könnte bereits ein Unterschied nur eines dieser beiden Parameter funktionelle Unterschiede zwischen Arealen widerspiegeln. Die komplexen gegenseitigen Konzentrationsverhältnisse und Verteilungsmuster verschiedener Rezeptoren stehen unter anderem mit der Einordnung der Areale innerhalb eines großen funktionellen Systems, z.B. des somatosensorischen, visuellen oder motorischen, in Zusammenhang (Geyer et al., 1996, 1997, 1998; Zilles und Clarke, 1997; Zilles und Palomero-Gallagher, 2001; Zilles et al., 2002a,b; Scheperjans et al., 2005a,b). Die Konzentrationen von M2-,  $\alpha$ - und 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren scheinen darüber hinaus in enger Beziehung zur hierarchischen Position eines Areals in dem entsprechenden System zu stehen (Mash et al., 1988; Geyer et al., 1997; Zilles und Clarke, 1997; Zilles et al., 2002a; Scheperjans et al., 2005b).

Die gegenseitigen Ähnlichkeitsbeziehungen von kortikalen Arealen können sich in Abhängigkeit von der Analysemethode (Zytoarchitektonik, durchschnittliche Rezeptorkonzentrationen, laminäre Rezeptorverteilungen) unterscheiden (Scheperjans et al., 2005b). Dies ist nicht überraschend, da jede Methode unterschiedliche strukturelle Korrelate physiologischer Prozesse darstellt, welche in Kombination für die spezifischen funktionellen Eigenschaften jedes Areals verantwortlich sind.

### 4.3.2 Struktur-Funktions-Beziehungen im SPC

In Anbetracht der allgemeinen Beobachtungen über die Beziehung von mikroskopisch-anatomischen und neurochemischen Parametern zu physiologischen bzw. funktionellen Eigenschaften kortikaler Areale (siehe 4.3.1), ist es sehr wahrscheinlich, dass die in der vorliegenden Untersuchung beschriebenen Areale funktionellen Einheiten innerhalb des SPC und der mIPS entsprechen (Scheperjans et al., 2005a,b, 2008a,b). Während Brodmanns (1909, 1914) Abgrenzung von BA 5 und BA 7 in der vorliegenden Arbeit prinzipiell bestätigt werden konnte (siehe 4.2.2), zeigte sich jedoch ein komplexeres Muster von acht Arealen im SPC und amIPS. Diese feinere Parzellierung korrespondiert, besser als Brodmanns Karte (1909, 1914), mit dem beschriebenen detaillierten Muster funktionell distinkter Areale in dieser Region (Simon et al., 2004; Grefkes und Fink, 2005; Orban et al., 2006).

Der SPC und die mIPS spielen eine wichtige Rolle bei vielen kognitiven Hirnleistungen, insbesondere bei der Integration somatosensorischer und visueller Information, sowie bei visuell-räumlichen Verarbeitungs-, Aufmerksamkeits- und Gedächtnisprozessen (Cavanna und Trimble, 2006; Culham et al., 2006; Curtis, 2006; Hahn et al., 2006; Iacoboni, 2006; Pellijeff et al., 2006; Ricciardi et al., 2006). Es werden jedoch nicht nur somatosensorische und visuelle Informationen integriert, sondern es finden auch sensomotorische Transformationsprozesse statt, welche die Grundlage für zielgerichtete motorische Handlungen darstellen (parietale Greif-Region, engl. parietal reach region, PRR; Grèzes und Decety, 2001; Connolly et al., 2003; Cavanna und Trimble, 2006; Culham et al., 2006; Iacoboni, 2006). Daher besitzt der SPC auch eine enge funktionelle Konnektivität mit dem dorsalen prämotorischen Kortex (Chouinard et al., 2003), ist bei motorischen Lernprozessen involviert (Seitz und Roland, 1992; Shadmehr und Holcomb, 1997; Muller et al., 2002) und zeigt eine Aktivierung, deren Stärke mit dem Schwierigkeitsgrad der Bewegung korreliert (Catalan et al., 1998).

Sensomotorische Information wird also im SPC auf hierarchisch hoher Ebene verarbeitet, welcher daher als Assoziationsregion bezeichnet werden kann. Diese Auffassung wird durch die hier nachgewiesenen deutlichen neurochemischen Unterschiede zwischen den Arealen des SPC und den sensomotorischen Primärarealen (4, 3a, 3b, 1 und 17) bekräftigt. Eine rezeptorarchitektonische Ähnlichkeit mit BA 2 steht hierzu nicht im Widerspruch, da BA 2 somatosensorische und propriozeptive Information aus den Primärarealen 3a, 3b und 1 integriert und hauptsächlich durch komplexe somatosensorische Stimulation aktiviert wird (Bodegard et al., 2001; siehe auch 4.3.2.1). BA 2 selbst ist also bereits ein somatosensorisches Areal höherer Ordnung (Grefkes et al., 2002).

Die Repräsentation von somatosensorischer und visueller Informationsverarbeitung ist im SPC jedoch nicht homogen verteilt. Bei Untersuchungen der sensomotorischen Transformation zeigte sich, dass bei somatosensorisch geleiteten zielgerichteten Greif- oder Zeigebewegungen vorwiegend anteriore Teile des SPC aktiviert werden (Stephan et al., 1995; Simon et al., 2004; Stoeckel et al., 2004; Wenderoth et al., 2006; Fiehler et al., 2008). Dies ist im Einklang mit der Beobachtung, dass der anteriore SPC durch somatosensorische Stimulation aktiviert wird und direkte elektrische Stimulation dieser

Region motorische Aktionen hervorrufen kann (Richer et al., 1993; Forss et al., 1994; Lim et al., 1994; Allison et al., 1996). Die somatosensorische Aktivierung im anterioren SPC (BA 5) ist allerdings aufmerksamkeitsabhängig (Allison et al., 1996; Forss et al., 1996) und könnte unter anderem durch eine funktionelle Interaktion mit dem cingulären Areal 23c moduliert werden (siehe 4.3.2.1), was durch die hier nachgewiesene neurochemische Ähnlichkeit beider Areale untermauert würde. Visuelle Führung von Greif- oder Zeigebewegungen führt zu Aktivierungen des posterioren SPC (Simon et al., 2004; Wenderoth et al., 2006). Ebenso führt die Wahrnehmung und Erinnerung visuell präsentierter Zielpunkte für derartige Bewegungen zu umschriebenen Aktivierungen im posterioren SPC (Kawashima et al., 1995). Die Ausbreitung kortikaler Aktivität vom extrastriären visuellen Kortex zum posterioren SPC konnte kürzlich in einer Studie zur visuellen Bewertung geteilter Linien dargestellt werden (Foxye et al., 2003). Diese funktionellen Unterschiede zwischen dem rostralen und caudalen SPC sind in guter Übereinstimmung mit den hier vorgestellten strukturellen Befunden, da anteriore Areale des SPC (insbesondere die Areale 5Ci, 5M und 5L) starke rezeptorarchitektonische Ähnlichkeit mit dem somatosensorischen Kortex (BA 2) aufwiesen (Abb. 31 u. 37), wohingegen posteriore Areale (insbesondere Area 7P) viel größere Ähnlichkeit mit dem visuellen Kortex (BA 19) hatten (Scheperjans et al., 2005b). Weitere anatomische Hinweise auf eine rostrocaudale Unterteilung des SPC lieferte eine Studie mittels diffusionsgewichteter Magnetresonanztomographie und Traktographie, in der gezeigt werden konnte, dass der menschliche posteriore SPC und die mIPS eine höhere Wahrscheinlichkeit einer Faserverbindung mit dem Colliculus superior haben, einer wichtigen Hirnstruktur zur Steuerung von Augenbewegungen, als der anteriore SPC (Rushworth et al., 2006). Während somatosensorische Repräsentationen weitgehend auf den rostralen SPC beschränkt zu sein scheinen, finden sich superior parietale Aktivierungen in visuellen Experimenten nicht ausschließlich caudal, sondern können im gesamten SPC beobachtet werden (Macaluso et al., 2003; Orban et al., 2006; Hagler, Jr. et al., 2007).

Insbesondere der schrittweise architektonische Übergang zwischen dem „somatosensorischen Muster“ (BA 2 und BA 5) und dem „visuellen Muster“ (Area 7P und BA 19), welcher in den Arealen 7PC und 7A beobachtet wurde (Abb. 31 u. 37), könnte ein Hinweis auf dort stattfindende Integration von somatosensorischer und visueller Information sein (Scheperjans et al., 2005b). Diese Annahme wird unterstützt durch eine Publikation, welche kürzlich ein funktionelles Areal beschrieb, dessen Lokalisation vergleichbar mit dem hier beschriebenen Areal 7PC ist (Abb. 22), und das topisch organisierte sensorische und visuomotorische Repräsentationen beinhaltet (Sereno und Huang, 2006). Die in der vorliegenden Arbeit beobachteten zytoarchitektonischen Fluktuationen innerhalb der Areale (siehe 4.1.2) könnten strukturelle Korrelate derartiger topischer Organisationsprinzipien sein (Luppino et al., 1993; Fink et al., 1997; Sereno und Huang, 2006).

Auch zwischen lateralen (SPL) und medialen (PCL, PrC) Teilen des SPC bestehen funktionelle Unterschiede, was die hier beschriebene zyto- und rezeptorarchitektonische Abgrenzung distinkter Areale (z.B. Area 5M) unterstützt (Scheperjans et al.,

2005a, 2008a,b). Der PCL ist die wichtigste parietale Region für die Kontrolle der Miktion (Sakakibara et al., 1999). Der SPL und PrC haben unterschiedliche Funktionen bei visuell-räumlichen Navigationsaufgaben (Grön et al., 2000; Ohnishi et al., 2006) und der PrC gehört zu den sogenannten kortikalen Mittellinienstrukturen welche eine Rolle bei selbstbezogener Informationsverarbeitung spielen (Raichle et al., 2001; Cavanna und Trimble, 2006; Northoff et al., 2006). Strukturell wurden in der vorliegenden Studie Unterschiede zwischen dem SPL und PrC hauptsächlich im posterioren Teil beobachtet, wo Area 7M abgegrenzt werden konnte (Abb. 22). Funktionelle Unterteilungen wurden auch innerhalb des PrC beschrieben. Aktivierungen in Bezug zu selbstzentriertem Vorstellungsvermögen finden sich hauptsächlich im vorderen Teil, wohingegen der hintere Teil eine Rolle beim Zugriff auf das episodische Gedächtnis und bei Sakkaden spielt (Simon et al., 2004; Cavanna und Trimble, 2006). Eine derartige Unterteilung könnte strukturell durch die hier abgegrenzten Areale 7A (anterior) sowie 7P und 7M (posterior) repräsentiert sein (Abb. 22).

Funktionelle Unterschiede zwischen den Arealen des SPL und denen des IPS wurden unter anderem bei Aufmerksamkeitsprozessen beschrieben. Während der Aktualisierung von Aufmerksamkeitsprioritäten ist ein Areal im anterioren Teil des IPS, im Vergleich mit exogen gesteuerten Aktualisierungen, stärker als der SPL bei endogen gesteuerten aktiv (Molenberghs et al., 2007). Bei visuell geführten Greifbewegungen scheint der posteriore SPL vermehrt aktiv zu sein, wenn der Zielpunkt in der Peripherie des Gesichtsfeldes liegt, wohingegen die mIPS auch bei Zielen im Zentrum aktiviert wird (Prado et al., 2005). Diese Befunde untermauern die hier erstmals vorgenommene strukturelle Abgrenzung der Area hIP3 gegenüber der BA 7 in der amIPS (Abb. 14, 20, 22, 23). Eine strukturelle Parzellierung der menschlichen mIPS, wie sie bereits für Teile der lateralen Wand vorgenommen wurde (Choi et al., 2006), ist auch naheliegend in Anbetracht der in dieser Region beim Menschen definierten funktionellen Areale (z.B. DIPSM, DIPSA, hMIP, mIPS, IPS1-3; Grefkes et al., 2004; Grefkes und Fink, 2005; Culham et al., 2006; Iacoboni, 2006; Orban et al., 2006; Hagler, Jr. et al., 2007). Die genaue funktionelle Einteilung des menschlichen IPS ist weiterhin Gegenstand der Diskussion. Erste Anwendungen der zytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarten haben jedoch bereits eine differentielle Beteiligung der Areale hIP1-3 bei der Verarbeitung von Zahlen und geordneten Kategorien nachweisen können, was diese Parzellierung unterstützt (Ischebeck et al., 2008).

Die oben genannten Funktionen des SPC stehen im Einklang mit den beobachteten klinischen Symptomen bei Läsionen dieser Region bzw. mit Effekten temporärer Neuromodulation mittels TMS. Hierbei treten insbesondere Störungen gezielter visuell geführter Greifbewegungen (optische Ataxie) sowie Unfähigkeit der taktilen Objekterkennung (Astereognosie) auf (Bálint, 1909; Perenin und Vighetto, 1988; Wolpert et al., 1998; Battaglia-Mayer und Caminiti, 2002; MacDonald und Paus, 2003; Karnath und Perenin, 2005; Iacoboni, 2006; Vallar, 2007). Die teilweise unterschiedlich starke oder sogar dissoziierte Ausprägung von Störungen der visuellen (optische Ataxie) oder somatosensorischen Verarbeitung (Astereognosie) könnte zumindest teilweise durch

unterschiedliche Beteiligung der hier abgegrenzten zytoarchitektonischen Areale im SPC erklärbar sein. Die detaillierte Parzellierung des SPC und IPS wird darüber hinaus durch Untersuchungen an Patienten mit Williams-Beuren-Syndrom unterstützt. Dieses genetisch determinierte (Hemideletion auf Chromosom 7q11.23) Krankheitsbild zeichnet sich unter anderem durch eine ausgeprägte Störung des visuell-räumlichen Vorstellungsvermögens aus, welche mit eng umschriebenen parietalen anatomischen (Reduktion der grauen Substanz im posterioren Teil des IPS) und funktionellen (Hypoaktivierung im Bereich des IPS und lateralen SPL) Alterationen assoziiert ist (Meyer-Lindenberg et al., 2004, 2006; Eckert et al., 2005).

Zusammenfassend lässt sich also feststellen, dass das in der vorliegenden Arbeit beschriebene komplexe Mosaik struktureller Areale im menschlichen SPC gute Übereinstimmung mit beobachteten funktionellen Spezialisierungen in dieser Region zeigt (Scheperjans et al., 2008b). Die strukturellen Daten aus der vorliegenden Studie erlauben eine Einordnung des SPC in die Gruppe der Assoziationsareale und eine eindeutige Abgrenzung von sensomotorischen Primärarealen, was mit funktionellen Beobachtungen übereinstimmt (Scheperjans et al., 2005a,b). Darüber hinaus wurde belegt, dass die regional unterschiedliche Gewichtung somatosensorischer bzw. visueller Informationsverarbeitung im menschlichen SPC auf struktureller Ebene nachvollziehbar ist (Scheperjans et al., 2005b). So lässt sich auch die anfangs gestellte Frage nach der funktionellen Einordnung der BA 5 beantworten. Es handelt sich allem Anschein nach um ein Assoziationsareal, welches hauptsächlich somatosensorische Information verarbeitet und wahrscheinlich in enger funktioneller Verbindung zum cingulären Kortex steht (Scheperjans et al., 2005a).

#### 4.3.2.1 Vergleich mit dem SPC des Rhesusaffen

Das Netzwerk, welches im Gehirn des Rhesusaffen für raumbezogene Wahrnehmungen und Handlungen verantwortlich ist, umfasst Areale deren Lokalisationen mit denen der entsprechenden Areale beim Menschen vergleichbar sind (Pandya und Seltzer, 1982; Lacquaniti und Caminiti, 1998; Matelli et al., 1998; Lewis und van Essen, 2000b; Battaglia-Mayer und Caminiti, 2002; Buneo et al., 2002; Rizzolatti und Matelli, 2003; Simon et al., 2004; Grefkes und Fink, 2005; Buneo und Andersen, 2006; Orban et al., 2006).

Area PE im anterioren SPC (Abb. 5) erhält über die somatosensorischen Areale 3a und 2 vorwiegend propriozeptive Information von Muskelspindeln und Gelenkrezeptoren und hat keine direkte Verbindung zur primär somatosensorischen Area 3b (Mountcastle et al., 1975; Pandya und Seltzer, 1982; Pons und Kaas, 1986; Kaas, 1993; Burton und Fabri, 1995; Huffman und Krubitzer, 2001). Die Aktivität von Neuronen in Area PE wird auch von aufgabenspezifischer räumlicher Information und von Aufmerksamkeit beeinflusst und zeigt somit komplexere Muster als die neuronale Aktivität in Area 3a oder BA 2 (Kalaska et al., 1990; Iwamura et al., 1993; Lacquaniti et al., 1995). Somatosensorische Information wird also in Area PE auf hierarchisch höherer Ebene verarbeitet als im somatosensorischen Kortex. Im Rahmen von zielgerichteten

Greifbewegungen versorgt dieses Areal den dorsalen prämotorischen Kortex (PMd) mit einer räumlichen Repräsentation der Körperteile (Körperschema; Mountcastle et al., 1975; Jones et al., 1978; Lacquaniti et al., 1995). Area PE hat weiterhin Verbindungen zum anterioren Teil (Area PF) des IPC, der ebenfalls von somatosensorischer Information dominiert wird, wohingegen Verbindungen zum posterioren visuell dominierten IPC (Area PG) kaum nachweisbar sind (Neal et al., 1986). Im CiS liegt überdies das Areal PEci, welches ebenfalls vorwiegend Informationen vom somatosensorischen Kortex erhält (Pandya und Seltzer, 1982; Morecraft et al., 2004). Dieses Areal hat jedoch auch Verbindungen zum cingulären Areal 23c (Vogt et al., 1987), das wiederum Informationen aus dem somatosensorischen, motorischen, präfrontalen, orbitofrontalen und parahippocampalen Kortex, sowie aus den Arealen PE und PEc erhält (Abb. 5; Morecraft et al., 2004). Somit verwundert es einerseits nicht, dass Area PEci bei Bewegungen der oberen Extremitäten aktiv ist (Shima et al., 1991; Lacquaniti et al., 1995), andererseits könnte Area 23c eine Schnittstelle der funktionellen Interaktion des präfrontalen, orbitofrontalen und parahippocampalen Kortex mit dem SPC sein, da diese Areale über keine direkten Verbindungen verfügen (Morecraft et al., 2004). Diese Verbindung könnte sensomotorische Transformationsprozesse essentiell auf der Aufmerksamkeits- und Intentionsebene beeinflussen. Somit bestehen Ähnlichkeiten zwischen dem anterioren Teil des menschlichen SPC (BA 5) und dem des Rhesusaffen (Areale PE und PEci). Strukturelle und funktionelle Befunde legen nahe, dass in beiden vorwiegend somatosensorische Informationsverarbeitung auf hierarchisch hohem Niveau stattfindet, und dass die funktionelle Verbindung zu BA 2 deutlich stärker ist, als zu sensomotorischen Primärarealen (4, 3b; siehe 4.3.2; Scheperjans et al., 2005b). Überdies zeigte Area 5Ci beim Menschen starke neurochemische Ähnlichkeit mit Area 23c, was eine funktionelle Interaktion beider Areale nahelegt und Area 5Ci als mögliches Äquivalent der Area PEci erscheinen lässt (Scheperjans et al., 2005a).

Der PMd des Rhesusaffen ist auch bei visuell geführten Greifbewegungen involviert (Caminiti et al., 1991), obwohl dieses Areal keine Verbindung zu visuell dominierten Teilen des IPC (Area PG) hat (Jones et al., 1978; Cavada und Goldman-Rakic, 1989a,b; Tanne-Gariepy et al., 2002). Visuelle Information erreicht den PMd hauptsächlich über die Areale PEc (posteriorer SPC) und PGm (ventraler PrC) welche auch miteinander verbunden sind (Abb. 5; Leichnetz, 2001; Marconi et al., 2001). Der SPC erhält seine visuellen Zuflüsse direkt aus den Arealen V4, V6A und MST oder indirekt aus den Arealen V2, DP und V6 über Area PG (Pandya und Seltzer, 1982; Colby et al., 1988; Cavada und Goldman-Rakic, 1989a,b; Andersen et al., 1990; Tanne et al., 1995; Caminiti et al., 1996; Leichnetz, 2001; Marconi et al., 2001). Diese Information erreicht jedoch vornehmlich den posterioren Teil des SPC (Area PEc; Marconi et al., 2001). Kürzlich wurden zudem rückläufige Verbindungen aus Area PEc zu frühen visuellen Arealen (V1 und V2) nachgewiesen (Rockland und Ojima, 2003). Diese Befunde betreffend Area PEc lassen Ähnlichkeiten zu den Verhältnissen im posterioren SPC (Area 7P) des Menschen erkennen, welcher ebenfalls enge Beziehungen zu visuellen Arealen hat (siehe 4.3.2; Scheperjans et al., 2005b). Das Areal PGm, im ventralen PrC

des Rhesusaffen (Pandya und Seltzer, 1982), könnte der hier beschriebenen Area 7M entsprechen (Scheperjans et al., 2008a,b).

Der anteriore Teil von Area P<sub>Ec</sub> zeigt jedoch auch Verbindungen zu Area PE, und die elektrische Aktivität in diesem Areal wird von Greifbewegungen, Augenposition sowie somatosensorischer und visueller Stimulation beeinflusst (Pandya und Seltzer, 1982; Battaglia-Mayer et al., 2001; Ferraina et al., 2001; Marconi et al., 2001; Squatrito et al., 2001; Raffi et al., 2002; Breveglieri et al., 2006). Diese Ergebnisse deuten auf eine Integration von somatosensorischer und visueller Information hin, wie sie, anhand der hier präsentierten Daten, für die menschlichen Areale 7PC und 7A vermutet werden kann (siehe 4.3.2; Scheperjans et al., 2005b).

Aus der gemeinsamen Betrachtung der Erkenntnisse über den SPC von Mensch und Rhesusaffe wird ersichtlich, dass in dieser Hirnregion, durch die Integration somatosensorischer und visueller Information, eine interne räumliche Repräsentation sowohl der Körperteile als auch der peripersonalen Umgebung generiert wird (Assoziationsareal), welche als Grundlage für zielgerichtete motorische Aktionen dient (Graziano et al., 2000). Obwohl Informationen beider sensorischer Modalitäten im SPC konvergieren, ist der SPC weder strukturell noch funktionell homogen (Scheperjans et al., 2008b). Insbesondere findet sich bei beiden Spezies ein rostrocaudaler Gradient der dominierenden sensorischen Modalität (Scheperjans et al., 2005a). Das Muster von Arealen zeigt zwar Ähnlichkeiten, ist jedoch nicht identisch. Insbesondere im anterioren Teil findet sich beim Rhesusaffen keine mediolaterale Unterteilung (Pandya und Seltzer, 1982), wie sie hier in Form der Areale 5M, 5L und 7PC für den Menschen beschrieben wurde (Abb. 22).

Im IPS sind beim Rhesusaffen mehrere Areale anatomisch und funktionell charakterisiert worden (Abb. 5; Matelli et al., 1998; Lewis und van Essen, 2000b; Grefkes und Fink, 2005; Orban et al., 2006). Die in der mIPS am häufigsten beschriebenen Areale (Matelli et al., 1998; Grefkes und Fink, 2005) sind PE<sub>ip</sub> (anterior) und MIP (posterior). Auch diese Regionen sind wichtig für die Planung und Ausführung von zielgerichteten Greifbewegungen und sind Teil der parietalen Greif-Region (siehe 4.3.2; Eskandar und Assad, 1999; Cohen und Andersen, 2002). Wie an der kortikalen Oberfläche (Areale PE und P<sub>Ec</sub>), findet sich auch in der mIPS ein rostrocaudaler Gradient mit somatosensorischer Dominanz anterior und stärkerer visueller Repräsentation posterior (Colby und Duhamel, 1991). Weil der menschliche IPS eine deutlich komplexere Struktur als derjenige des Rhesusaffen hat, sind direkte Vergleiche zwischen beiden Spezies schwierig (Choi et al., 2006; Ono et al., 2007). Da Studien der visuomotorischen Transformation beim Menschen aber unter anderem auch Aktivierungen in der mIPS zeigten (Grefkes et al., 2004) ist es wahrscheinlich, dass hier ebenfalls Homologien existieren (Grefkes und Fink, 2005).

## 4.4 Anatomische Variabilität im menschlichen SPC

Es besteht ein Zusammenhang zwischen interindividuellen Unterschieden der parietalen Marklageranatomie und Leistungsunterschieden bei visuell-räumlichen Aufgaben (Tuch et al., 2005; Wolbers et al., 2006). Es kann somit gemutmaßt werden, dass, wie in der Broca-Region (Amunts et al., 2004a), auch im parietalen Kortex interindividuelle Variationen der Zytoarchitektonik, Rezeptorarchitektonik bzw. des Volumens zu Leistungsunterschieden beitragen. Generell wurde in der vorliegenden Untersuchung eine beachtliche interindividuelle anatomische Variabilität im menschlichen SPC auf allen untersuchten Ebenen (Zytoarchitektonik, Rezeptorarchitektonik, Topographie von Arealen und Grenzen, Arealvolumina) festgestellt (Scheperjans et al., 2005a,b, 2008a,b).

Vergleichsdaten existieren nur bezüglich der Volumenvariabilität und sind, aufgrund starker methodologischer Unterschiede, nur eingeschränkt mit den hier erhobenen Daten vergleichbar (siehe 4.1.4). Da keine Studie zuvor die Volumenfraktionen zytoarchitektonischer Areale im SPC untersucht hat, müssen die auf den frischen Absolutvolumina basierenden CV-Werte aus der vorliegenden Untersuchung zum Vergleich verwendet werden. Für das Volumen des gesamten Parietallappens (graue und weiße Substanz) wurden bisher CV-Werte zwischen 0,09 und 0,13 berichtet (Allen et al., 2002). Für das Summenvolumen der Areale 5 und 7 (nur graue Substanz) ergaben sich in der vorliegenden Arbeit nahezu doppelt so hohe Werte (Frauen: 0,21; Männer: 0,25), die jedoch mit denen einer anderen Studie vergleichbar sind (Kennedy et al., 1998). Dies legt nahe, dass die Volumenvariabilität der grauen Substanz im SPC größer ist als die der weißen Substanz. Kennedy et al. (1998) beschrieben überdies regional unterschiedliche kortikale Volumenvariabilität im SPC, d.h. stärkere Variation im SPL (lateral; CV: 0,35) als im PrC (medial; CV: 0,13). Dies unterstützt den in der vorliegenden Untersuchung beobachteten Trend zu höherer Volumenvariabilität in lateralen als in medialen Arealen (5Ci und 7M; Abb. 41).

Einige zytoarchitektonische Grenzen waren konstant in allen Hemisphären zu finden, und es konnten signifikante Unterschiede zwischen den Arealen im SPC, sowohl bezüglich ihrer Lage (Massenschwerpunkte) und ihres Volumens, als auch bezüglich ihrer mikroskopischen und neurochemischen Anatomie, nachgewiesen werden (siehe auch 4.3.2). Somit ergab sich, trotz der beträchtlichen interindividuellen Variabilität, ein konstantes grundlegendes Muster von Arealen, dessen Topographie auch in der MPM wiedergegeben wurde. In der vorliegenden Arbeit konnte jedoch erstmals gezeigt werden, dass eine erhebliche Anzahl zytoarchitektonischer Grenzen nicht in jedem Gehirn vorhanden ist (Scheperjans et al., 2008b).

Somit waren die relativen Positionen der Areale innerhalb dieses Musters in allen Hemisphären zwar ähnlich, ihre präzise Anordnung, und die ihrer Grenzen, war jedoch, aufgrund anatomischer Variationen der Areale innerhalb dieses Musters, nicht in allen Gehirnen identisch. Ebenso zeigten die gegenseitigen Grenzen starke Schwankungen bezüglich ihrer Lage im Verhältnis zu makro-anatomischen Landmarken. Somit kann

die makroskopische Struktur der Windungen und Furchen im superioren parietalen Kortex nicht zur Abschätzung der Lage, Größe oder Form der zytoarchitektonischen Areale herangezogen werden. Letzteres wurde zuvor bereits für andere Hirnregionen festgestellt (Geyer et al., 1996, 1999; Amunts et al., 1999, 2000; Grefkes et al., 2001; Morosan et al., 2001; Caspers et al., 2006; Choi et al., 2006; Eickhoff et al., 2006b; Malikovic et al., 2007; Rottschy et al., 2007).

Diese Befunde, sowie die in der vorliegenden Untersuchung gemachte Beobachtung, dass bestimmte zytoarchitektonische Grenzen gar nicht in jedem Gehirn existieren, widersprechen einer Annahme, welche nahezu allen historischen Hirnatlanten (Brodmann, 1909, 1914; Vogt, 1911; von Economo und Koskinas, 1925; Gerhardt, 1940; Sarkisov et al., 1955; Batsch, 1956), sowie deren, heute vielfach verwendeten, modernen dreidimensionalen Adaptationen (Talairach und Tournoux, 1988) zugrunde liegt. Diese Annahme besagt, dass ein gleiches Muster von zytoarchitektonischen Arealen allen menschlichen Gehirnen gemeinsam ist. Funktionelle Studien zeigten jedoch bereits, dass das Muster funktionell definierbarer Areale im SPC und IPS interindividuell stark variiert und ließen an der Richtigkeit dieser Annahme zweifeln (Hagler, Jr. et al., 2007). In der vorliegenden Arbeit wurde sie auf struktureller Basis widerlegt.

## **4.5 Asymmetrien und Geschlechtsunterschiede im SPC**

### **4.5.1 Zytoarchitektonik**

Statistisch bestätigte interhemisphärische zytoarchitektonische Unterschiede sind für verschiedene kortikale Areale beschrieben worden, basierend auf vergleichbaren Stichprobengrößen wie in der vorliegenden Arbeit (z.B. primär motorischer Kortex und Broca-Region; Amunts et al., 1996, 2003; Uylings et al., 2006). In der hier präsentierten Studie wurden keine signifikanten interhemisphärischen Unterschiede der arealspezifischen Zytoarchitektonik gefunden. Störeinflüsse durch Unterschiede der Kortexdicke (siehe 4.5.3) wurden ausgeschlossen, da die Länge aller GLI-Profile vor der Analyse normalisiert worden war. Allerdings sind funktionelle Lateralisierungen für den motorischen Kortex und auch für die Broca-Region deutlich stärker ausgeprägt, als für den parietalen Assoziationskortex (siehe 4.5.6).

### **4.5.2 Rezeptorverteilungen**

Aufgrund der außergewöhnlich hohen Qualitätsansprüche, welche bezüglich der *post-mortem* Latenz und der Komorbiditäten an das Probenmaterial gestellt wurden, bestand die Stichprobe, welche in der vorliegenden Arbeit autoradiographisch untersucht wurde, insgesamt nur aus drei weiblichen und einer männlichen Hemisphäre. Da neuropsychologische Geschlechtsunterschiede existieren (siehe 4.5.6), scheint es möglich, dass bezüglich der Rezeptorverteilungen Unterschiede vorhanden sind. Es gibt jedoch nur wenige Studien, die explizit geschlechtsbezogene Unterschiede der Rezeptorverteilung untersucht haben. Zwei Studien fanden keine Unterschiede in der kor-

tikalen Verteilung von serotonergen 5-HT-Rezeptoren (Palego et al., 1997; Adams et al., 2004). Eine weitere beschrieb jedoch höhere 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptor Konzentrationen im Frontallappen bei Frauen (Parsey et al., 2002). Ein Anstieg der Konzentration von 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptorbindungsstellen im Frontallappen fand sich bei postmenopausalen Frauen nach Östrogensubstitution (Kugaya et al., 2003). Im somatosensorischen, parietalen und okzipitalen Kortex wurde jedoch keine derartige Reaktion beobachtet (Kugaya et al., 2003). Dies zeigt, dass geschlechtsbezogene Unterschiede der Transmitter-Rezeptorverteilungen existieren. Diese scheinen jedoch im Frontallappen deutlich ausgeprägter zu sein als im parietalen oder okzipitalen Kortex. Eine Verzerrung der hier präsentierten Ergebnisse durch die größere Anzahl weiblicher Hemisphären scheint also unwahrscheinlich.

Für die hier vorgestellte Analyse der Rezeptorverteilungen wurden ausschließlich rechte Hemisphären untersucht. Interhemisphärische funktionelle Asymmetrien im Parietallappen sind noch nicht vollständig charakterisiert (siehe 4.5.6). Es findet sich jedoch ein deutlicher Trend, dass, wenn Lateralisierungen gefunden wurden (z.B. für Aufmerksamkeitsprozesse, Bewegungsplanung und visuomotorische Transformation), diese meist als rechtsdominant beschrieben wurden (Barthélémy und Boulinguez, 2002; Culham et al., 2006). Also sollte, auch im Fall einer funktionellen Lateralisierung, die hier untersuchte Stichprobe eine gute Repräsentation der diesen Prozessen zugrundeliegenden Anatomie bieten. Jedoch ist nichts über die Händigkeit der Körperspender bekannt und es können keine sicheren Aussagen dahingehend gemacht werden, ob die nicht-dominante Hemisphäre exakt das gleiche anatomische Muster zeigt.

### 4.5.3 Volumen

Wie zuvor bereits erwähnt (siehe 4.1.4), stellen sich erhebliche Probleme beim Vergleich der hier vorgestellten volumetrischen Ergebnisse mit früheren Arbeiten, die größtenteils durch Unterschiede in der Messmethodik bedingt sind. Auch untereinander sind frühere Studien schwer vergleichbar und berichten teilweise widersprüchliche Ergebnisse. Es wurde beschrieben, dass das Volumen des gesamten Parietallappens bei Männern größer und bei Frauen eine Asymmetrie (rechts > links) vorhanden sei (Allen et al., 2002;  $n_m + n_f = 23 + 23$ ). Ergebnisse bezüglich der Asymmetrie der grauen Substanz sind inkonsistent. Asymmetrien der Kortexdicke wurden für den SPL (links > rechts) und PrC (rechts > links) berichtet, mit stärkeren Unterschieden bei Männern (Luders et al., 2006;  $n_m + n_f = 30 + 30$ ). Eine andere Studie ermittelte ein größeres Volumen des SPC bei Männern, jedoch ohne Asymmetrien (Kennedy et al., 1998;  $n_m + n_f = 10 + 10$ ). Eine dritte Arbeit erwähnte keine hemisphärischen Asymmetrien, jedoch eine höhere Konzentration parietaler grauer Substanz bei Frauen (Good et al., 2001b;  $n_m + n_f = 265 + 200$ ), wohingegen eine andere Publikation geschlechtsunabhängig mehr parietale graue Substanz in der linken Hemisphäre beschrieb (Watkins et al., 2001;  $n_m + n_f = 81 + 61$ ). Allen et al. (2003;  $n_m + n_f = 23 + 23$ ) berichteten, dass, nur in der linken Hemisphäre, das Volumen parietaler grauer Substanz bei Männern größer sei. Nur bei Frauen sei eine rechtsgerichtete Asymmetrie vorhanden.

Die oben genannten Studien verdeutlichen, dass differentielle parietale Makro-Anatomie zwischen Geschlechtern bzw. Hemisphären noch Diskussionsgegenstand ist. In der vorliegenden Untersuchung wurden keine signifikanten Unterschiede der Volumina der Areale des SPC zwischen Geschlechtern oder Hemisphären gefunden, nachdem für globale Unterschiede des Hirnvolumens korrigiert worden war. Beim Vergleich dieser Ergebnisse mit denen von Amunts et al. (2007; siehe auch 4.1.4), welche signifikante Unterschiede im okzipitalen visuellen Kortex feststellten, muss beachtet werden, dass Geschlechtsunterschiede der Hirngröße in frontalen und okzipitalen Hirnregionen generell stärker ausgeprägt sind als im Parietallappen (Goldstein et al., 2001; Sowell et al., 2007). Die hier gezeigten Ergebnisse sind zudem in Übereinstimmung mit einer kürzlich publizierten Arbeit, welche die kortikale Dicke in einer großen Stichprobe ( $n_m + n_f = 90 + 86$ ) untersuchte (Sowell et al., 2007). Dort waren Geschlechtsunterschiede im SPC nicht signifikant und deutlich schwächer ausgeprägt als im IPC.

#### 4.5.4 Topographisches Arealmuster

Signifikante interhemisphärische Asymmetrien wurden für die stereotaktische Position einiger Areale gefunden, jedoch nicht für ihre Volumenfraktionen. Bezüglich der zytoarchitektonischen Grenzen fanden sich keine interhemisphärischen Unterschiede ihrer Häufigkeit, jedoch wurden signifikante Asymmetrien der relativen Position einiger Areale bzw. Grenzen zu makro-anatomischen Landmarken beobachtet. Interessanterweise decken sich für Area 7P die Beobachtungen zur Asymmetrie bezüglich des Massenschwerpunktes und der Grenzen, obwohl diesen Daten unterschiedliche Untersuchungsmethoden zugrunde liegen.

Zusammengenommen legen diese Befunde nahe, dass innerhalb der individuellen Gehirne die relative topographische Anordnung der Areale in beiden Hemisphären ähnlich war, wobei jedoch systematische räumliche Verschiebungen in diesem Muster zwischen der rechten und linken Hemisphäre vorhanden waren. Diese Verschiebungen waren hauptsächlich mit Unterschieden der Position bestimmter Areale und weniger mit Volumenunterschieden assoziiert. Diese beobachteten Asymmetrien entsprechen wahrscheinlich tatsächlichen topographischen Asymmetrien des lebendigen menschlichen Gehirnes, welche geschlechtsunabhängig zu sein scheinen und funktionell relevant sein könnten.

#### 4.5.5 Anatomische Variabilität

Eine frühere Studie berichtete höhere Variationskoeffizienten (CV) für das Gesamtvolumen des Parietallappens bei Frauen und rechten Hemisphären (Allen et al., 2002). Hingegen wurden ein höherer CV für das kortikale Volumen des SPL bei Frauen und kein Geschlechtsunterschied im PrC in einer anderen Publikation erwähnt (Kennedy et al., 1998). Die vorliegende Arbeit ist die erste, in welcher volumetrische Daten über den SPC berichtet werden, die nicht auf der makroskopischen Definition von Messregionen, sondern auf der Abgrenzung zytoarchitektonisch definierter Areale beruhen. Mit dieser Methode wurden hier, nach Korrektur für Unterschiede im Gesamtvolumen, keine signi-

fikanten Unterschiede der Volumenvariation zwischen Hemisphären oder Geschlechtern beobachtet. Jedoch fand sich für einige Areale eine Tendenz zu höherer Variabilität bei Männern. Zusätzlich hatten Hemisphäre und Geschlecht einen signifikanten Einfluss auf die Variabilität der stereotaktischen Koordinaten der Massenschwerpunkte einiger Areale. In Teilen der BA 5 waren die interhemisphärischen Unterschiede der stereotaktischen Variabilität geschlechtsspezifisch.

Somit konnte gezeigt werden, dass die interindividuelle anatomische Variation verschiedener zytoarchitektonischer Areale unterschiedlichen geschlechts- und hemisphärenspezifischen Einflüssen unterliegt. Folglich könnten unterschiedliche Kriterien für die Auswahl von Messregionen zumindest teilweise für widersprüchliche Ergebnisse verschiedener volumetrischer Studien verantwortlich sein. Aus den hier vorgestellten Ergebnissen ergeben sich zudem wichtige Implikationen für die Durchführung und Interpretation funktioneller Bildgebungsstudien (siehe 4.5.6.1).

#### **4.5.6 Funktion**

Wie bereits zuvor erwähnt (siehe 4.3.1), sind Zusammenhänge zwischen funktionellen und strukturellen Unterschieden zwischen Hemisphären bzw. Geschlechtern wahrscheinlich, jedoch noch nicht ausreichend charakterisiert. Bezüglich interhemisphärischer anatomischer Asymmetrien ist jedoch zu bedenken, dass funktionelle Unterschiede nicht notwendigerweise mit differentieller kortikaler Anatomie einhergehen müssen. So könnte beispielsweise auch eine rechtsgerichtete asymmetrische Konfiguration der Faserbahnen, wie sie kürzlich für das superiore parietale Läppchen beschrieben wurde (Barrick et al., 2007), mit funktionellen Unterschieden assoziiert sein. Des Weiteren ist auch bekannt, dass die interhemisphärische Integration und funktionelle Konnektivität im menschlichen SPC vom Kontext abhängig sind und daher eine differentielle Beteiligung beider Hemisphären nicht notwendigerweise in Form konstanter anatomischer Unterschiede repräsentiert sein muss (Stephan et al., 2007).

##### **4.5.6.1 Implikationen für die Interpretation funktioneller Bildgebungsstudien**

Wie in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden konnte, existieren starke und regional unterschiedliche interindividuelle topographische Variationen der zytoarchitektonischen Areale im SPC (siehe 4.4 u. 4.5.5). Es ist nicht möglich, die präzise Lokalisation dieser Areale und ihrer Grenzen anhand makro-anatomischer Landmarken anzugeben (Zilles et al., 2002b; Uylings et al., 2005; Scheperjans et al., 2008a). Werden in funktionellen Bildgebungsstudien (z.B. mittels fMRI) Gehirnaktivierungen analysiert, dann werden zunächst die individuellen Datensätze der Probanden bzw. Patienten räumlich normalisiert, um makro-anatomische interindividuelle Variationen vor der Gruppenanalyse zu korrigieren. Die verwendeten Anpassungsalgorithmen basieren üblicherweise auf der Ausrichtung und Angleichung makro-anatomischer Merkmale. Sich entsprechende Teile der Individualgehirne werden im Referenzraum überlagert. Wenn in einer solchen Studie eine Gruppe von Probanden eine bestimmte Aufgabe ausführt, könnte angenommen werden, dass bei allen Teilnehmern das gleiche zytoarchitektonische Areal

spezifisch aktiviert wird. Wenn sich dieses mikro-anatomische Areal immer an der gleichen Position in Bezug zu bestimmten makro-anatomischen Landmarken befände, könnte erwartet werden, dass sich diejenigen Voxel, welche das Areal in den Datensätzen der individuellen Probanden repräsentieren, nach der Normalisierung alle an der selben stereotaktischen Position überlagern würden. In der Gruppenanalyse würde dies dann zu einer signifikanten Aktivierung in den entsprechenden Voxeln führen. Würde jedoch die Größe und Lokalisation eines solchen zytoarchitektonischen Areals zwischen Individuen unabhängig von makro-anatomischen Landmarken variieren, wie es in der vorliegenden Arbeit für den SPC demonstriert wurde, würden sich die individuellen Aktivierungen nach räumlicher Normalisierung nicht notwendigerweise überlagern.

Dieser Faktor wird in den normalerweise benutzten anatomischen Referenzen (Talairach und Tournoux, 1988) nicht berücksichtigt und hat das Potential, Aktivierungen von Arealen mit hoher Variabilität in Gruppenanalysen zu verwischen, so dass möglicherweise keine signifikanten Aktivierungen detektiert würden. Demzufolge könnte die hohe anatomische Variabilität der zytoarchitektonischen Areale im SPC ein wichtiger Faktor in Studien gewesen sein, welche, bei gleicher Aufgabenstellung, eine Reduktion der Sensitivität in Gruppenanalysen durch unterschiedliche parietale Aktivierungsmuster zwischen Probanden zeigten (z.B. beim Erlernen motorischer Fähigkeiten; Schlaug et al., 1994). Unterschiedliche Intensitäten dieser Variationen zwischen Arealen (siehe 4.4) könnten dazu beitragen, dass Aktivierungen einiger Areale sowohl in individuellen als auch in Gruppenanalysen detektiert werden (geringe Variationen), wohingegen Aktivierungen anderer Areale in der Gruppenanalyse verwischt werden und dadurch das Signifikanzniveau nicht erreichen (starke Variationen; Schlaug et al., 1994).

In der vorliegenden Arbeit konnten spezifische Unterschiede der anatomischen Variabilität einiger zytoarchitektonischer Areale zwischen Hemisphären bzw. Geschlechtern nachgewiesen werden. Dies könnte ein Störfaktor in Studien gewesen sein, welche funktionelle Unterschiede zwischen dem linken und rechten bzw. dem weiblichen und männlichen SPC untersuchten. Eine Dominanz des rechten parietalen Kortex wurde für räumliche Aufmerksamkeitsprozesse, Bewegungsplanung und visuomotorische Transformationen beschrieben (Barthélémy und Boulinguez, 2002; Culham et al., 2006). Jedoch erwähnten viele Publikationen bei Greifbewegungen auch kontra- oder bilaterale Aktivierungen (Culham et al., 2006). Es wurde überdies eine stärkere funktionelle Lateralisierung im SPL im Vergleich zum PrC berichtet (Cavanna und Trimble, 2006). Die höhere linksseitige Variabilität der Areale 7A und 7P (SPL), welche nicht für Area 7M (PrC) gefunden wurde, könnte zu einer geringeren Sensitivität für die Detektion linksseitiger SPL-Aktivierungen führen und somit frühere Untersuchungen über funktionelle hemisphärische Asymmetrien beeinflusst haben.

Es wurde mehrfach nachgewiesen, dass Männer bei visuell-räumlichen Aufgaben, wie beispielsweise mentaler Rotation von Objekten (Voyer et al., 1995) oder Navigation (Astur et al., 1998), im Durchschnitt besser abschneiden als Frauen. Die Beziehung

dieses Phänomens zu Aktivierungsmustern im SPC ist noch in der Diskussion. Es gibt Uneinigkeit über die Theorie, dass differentielle Aktivierungsmuster bei Männern und Frauen nicht geschlechtsbedingt, sondern größtenteils durch Leistungsunterschiede erklärbar sind (Grön et al., 2000; Unterrainer et al., 2000, 2005; Jordan et al., 2002; Weiss et al., 2003; Boghi et al., 2006; Halari et al., 2006; Ohnishi et al., 2006; Gorbet und Sergio, 2007). In der vorliegenden Arbeit wurden, nachdem für globale Volumenunterschiede korrigiert worden war, keine signifikanten strukturellen Geschlechtsunterschiede im menschlichen SPC festgestellt. Jedoch könnte die höhere Variabilität einiger Areale bei Männern die Sensitivität für die Detektion von Aktivierungen in Gruppenanalysen reduzieren. Beispielsweise berichtete eine Studie zur mentalen Rotation von Objekten stärkere leistungsunabhängige bilaterale Aktivierungen an der Verbindung des PoCS und IPS bei Frauen im Vergleich zu Männern (Jordan et al., 2002). Es scheint möglich, dass in der Gruppenanalyse der männlichen Probanden eine anteriore Aktivierung im SPL (z.B. Area 7PC) bei Männern, aufgrund einer größeren anatomischen Variabilität, schwächer detektiert wurde als in der weiblichen Stichprobe.

In früheren Studien wurde vermutet, dass ein Grund für die bessere visuell-räumliche Leistungsfähigkeit bei Männern eine stärkere rechtsgerichtete funktionelle Lateralisierung im Parietallappen sei (Gur et al., 2000). Diese Ansicht wurde jedoch von anderen Autoren angezweifelt (Dietrich et al., 2001; Halari et al., 2006). Für Teile von BA 5 konnte in der vorliegenden Arbeit nachgewiesen werden, dass Männer eine höhere anatomische Variabilität in der linken Hemisphäre aufwiesen, wohingegen bei Frauen eine höhere rechtshemisphärische Variabilität beobachtet wurde (signifikante Interaktion; Abb. 43). Die stärkere linksseitige Variabilität bei Männern könnte die Sensitivität für die Detektion von SPL Aktivierungen der linken Hemisphäre herabsetzen, und ein gegenteiliger Effekt könnte bei Frauen eine Rolle spielen. Diese Faktoren könnten Analysen von geschlechtsspezifischen funktionellen Asymmetrien im SPC beeinflussen und sind bisher in funktionellen Bildgebungsstudien nicht berücksichtigt worden.

## 4.6 Schlussfolgerungen und offene Fragen

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass im SPC ein deutlich komplexeres Muster mikro-anatomischer Areale vorhanden ist als bisher angenommen, welches zudem interhemisphärische Asymmetrien zeigt. Diese anatomische Parzellierung, und auch die neurochemische Konfiguration der Areale, sind in guter Übereinstimmung mit bereits beschriebenen funktionellen Subspezialisierungen in dieser Region. Insbesondere spiegeln die Verteilungsmuster der Transmitter-Rezeptoren die regional unterschiedliche Gewichtung somatosensorischer und visueller Informationsverarbeitung wider. Des Weiteren konnte eine ausgeprägte interindividuelle anatomische Variabilität nachgewiesen werden, die sich arealspezifisch zwischen Hemisphären bzw. Geschlechtern unterschied. Insbesondere wurde die Beobachtung gemacht, dass sich individuelle Gehirne, betreffend der präzisen Anordnung von Arealen und ihrer Grenzen, voneinander unterscheiden, obwohl bei allen ein ähnliches grundlegendes topographisches Arealmuster vorhanden ist. Die hier präsentierte Parzellierung besitzt Ähn-

lichkeiten mit der des Rhesusaffen, ist jedoch mit dieser nicht identisch. Es ist nicht geklärt, ob die anterioren Unterareale im SPC menschengespezifisch sind oder auch beim Rhesusaffen, durch genauere Untersuchungen, nachgewiesen werden könnten.

Anhand der hier vorgestellten anatomischen Daten können zwar Vermutungen über die funktionellen Beziehungen der einzelnen Areale zueinander und zu anderen kortikalen Regionen angestellt werden, die exakte Beschreibung ihrer physiologischen Eigenschaften steht jedoch noch aus. Gleiches gilt für die Erforschung von interhemisphärischen Asymmetrien und Geschlechtsunterschieden, insbesondere da Unterschiede der anatomischen Variabilität zwischen Arealen, Hemisphären und Geschlechtern bisherige funktionelle Untersuchungen beeinflusst haben könnten. Mögliche genetische Grundlagen der unterschiedlichen Variabilität bei Männern und Frauen und deren funktionelle Konsequenzen sind zurzeit noch unbekannt. Interessante Fragestellungen ergeben sich auch aus den Beobachtungen differentieller Störungen kognitiver Funktionen nach fokalen Läsionen des SPC oder beispielsweise beim Williams-Beuren-Syndrom. Hierbei könnten unterschiedliche Beteiligungen der zytoarchitektonischen Areale für unterschiedliche Symptomkonstellationen verantwortlich sein. Diese Zusammenhänge sind bisher nicht erforscht.

## 4.7 Zukunftsperspektiven

Die in der vorliegenden Arbeit vorgestellten Wahrscheinlichkeitskarten der zytoarchitektonischen Areale im SPC stellen eine objektive anatomische Referenz dar, welche die ausgeprägte und regional unterschiedliche strukturelle interindividuelle Variabilität des menschlichen Gehirnes berücksichtigt (Mazziotta et al., 2001; Amunts und Zilles, 2001; Zilles et al., 2002b; Uylings et al., 2005). Da diese Karten im selben stereotaktischen Referenzraum repräsentiert sind wie die Daten funktioneller Bildgebungsstudien, können beide leicht miteinander kombiniert werden (Eickhoff et al., 2005a, 2006a). Separate funktionelle Analysen sind dann für jedes zytoarchitektonische Areal in beiden Hemisphären durchführbar. Die Möglichkeit, eine superior parietale Aktivierung auf probabilistischer Basis einem zytoarchitektonischen Areal zuzuordnen, erlaubt weitaus validere Untersuchungen der komplexen Struktur-Funktions-Beziehungen im SPC als bisher. Funktionelle Parzellierungen des SPC auf Basis topisch organisierter sensorischer Repräsentationen (Serenio und Huang, 2006; Hagler, Jr. et al., 2007) könnten mit den hier vorgestellten Wahrscheinlichkeitskarten verglichen werden.

Das Verständnis pathologischer Veränderungen des SPC und ihrer funktionellen Konsequenzen könnte durch die Anwendung der Wahrscheinlichkeitskarten deutlich verbessert werden. Bei Anwendung der Karten zur Definition von Zielregionen für TMS böte sich die Möglichkeit, bei gesunden Probanden, die Aktivität eines bestimmten zytoarchitektonischen Areals spezifisch temporär zu modulieren, und die funktionellen Effekte zu beobachten (Iacoboni, 2006). Im parietalen Kortex kann nach ischämischen Läsionen durch TMS der kontraläsionalen Seite eine Linderung neurokognitiver Defizite erzielt werden (Brighina et al., 2003). Hier könnte eine präzisere Planung therapeuti-

scher Stimulationen durch die Wahrscheinlichkeitskarten ermöglicht werden. Seit den Anfängen der Hirnforschung erbringen Analysen funktioneller Defizite bei Patienten mit fokalen Hirnläsionen wichtige Erkenntnisse über Struktur-Funktions-Beziehungen der Hirnrinde. Die Methodik dieser Studien ist in den letzten Jahren signifikant verbessert und objektiviert worden (Karnath und Perenin, 2005). Eine Kombination mit Wahrscheinlichkeitskarten könnte es erlauben, exakt zu bestimmen, welche zytoarchitektonischen Areale durch eine Läsion in Mitleidenschaft gezogen worden sind und dazu beitragen, deren funktionelle Eigenschaften besser zu charakterisieren. Dies könnte auch Erklärungen für die subtilen behavioralen Unterschiede zwischen Patienten mit makroskopisch ähnlichen Läsionsausdehnungen liefern. Auch bei genetisch bedingten Funktionseinschränkungen im SPC könnte die Integration probabilistischer Karten zeigen, ob bestimmte zytoarchitektonische Areale spezifisch verändert sind. Eine Integration genetischer Analysen und funktioneller Bildgebungsstudien, wie sie zum Teil bereits für das Williams-Beuren- und das Turner-Syndrom durchgeführt wurde (Good et al., 2003; Meyer-Lindenberg et al., 2004, 2006; Eckert et al., 2005; Chiang et al., 2007), könnte auch Erklärungen für funktionelle und strukturelle Geschlechtsunterschiede liefern.

Die Auflösungskraft heutiger Magnetresonanztomographen, deren Feldstärken meist bei ca. 3 Tesla liegen, reicht bei weitem nicht aus, um histologische Kartierungen der menschlichen Hirnrinde *in vivo* zu realisieren. Es bestehen jedoch Bestrebungen, Geräte mit stärkeren Magnetfeldern zu entwickeln, und vereinzelt sind bereits Tomographen mit Feldstärken  $\geq 7$  Tesla in Betrieb. Da eine höhere Feldstärke potentiell ein verbessertes Signal-Rausch-Verhältnis bietet, ist eine Verbesserung des Auflösungsvermögens zu erwarten. Das Ziel einiger Forschungsgruppen ist es, basierend auf dieser Technik, mikro-anatomische Parzellierungen der Hirnrinde an individuellen Probanden *in vivo* durchzuführen, welche direkt mit funktionellen Befunden verglichen werden könnten. Des Weiteren sind Hybridgeräte entwickelt worden, welche die simultane Durchführung von MRT und PET ermöglichen. PET erlaubt beispielsweise die Darstellung von Transmitter-Rezeptoren *in vivo* (Bauer et al., 2003). Detaillierte mikro-anatomische und neurochemische Daten individueller Probanden könnten zusammengeführt und die funktionellen Effekte pharmakologischer Einflussnahme auf die Neurotransmitter-Balance untersucht werden. Auch bei hohen Magnetfeldstärken scheinen jedoch Voxelgrößen unter  $100 \times 100 \times 100 \mu\text{m}^3$  bei zumutbaren Aufnahmezeiten kaum realisierbar (Barbier et al., 2002). Diese Auflösungskraft wäre immer noch ca. einhundertfach geringer, als diejenige, die in der vorliegenden Studie für die histologische Analyse verwendet wurde. Zudem treten bereits bei Feldstärken über 4 Tesla zunehmend, durch das Magnetfeld induzierte, Nebenwirkungen auf (z.B. Schwindel oder Übelkeit). Kenntnisse über Langzeiteffekte existieren kaum. Eine unbegrenzte Steigerung des Magnetfeldes scheint also nicht möglich. Die hier vorgestellten Wahrscheinlichkeitskarten ermöglichen, bereits bei heute allgemein verfügbaren Feldstärken, separate Struktur-Funktions-Analysen mikro-anatomischer Hirnareale. Somit werden diese Karten wohl auf absehbare Zeit die beste verfügbare anatomische Referenz für den menschlichen suprioren parietalen Kortex sein.

## Abkürzungsverzeichnis

5-HT	5-Hydroxy-Tryptamin (= Serotonin)
Abb.	Abbildung
aCi	cingulärer Kortex ventral des Parazentralläppchens
amIPS	anteriore mediale Wand des Sulcus intraparietalis
AMPA	$\alpha$ -Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxalon-Propionsäure
BA	Brodmann-Area
ca.	ungefähr (lat. circa)
CI	Konfidenzintervall
CiS	Sulcus cinguli
CS	Sulcus centralis
CV	Variationskoeffizient
d.h.	das heißt
ED	Euklidische Distanz
et al.	und andere (lat. et alii)
fMRI	funktionelle Magnetresonanztomographie
GABA	$\gamma$ -Amino-Buttersäure
GLI	grey level index
IPC	inferiorer parietaler Kortex
IPS	Sulcus intraparietalis
MD	Mahalanobis Distanz
MDS	multidimensionale Skalierung
MIP	mediales intraparietales Areal
mIPS	mediale Wand des Sulcus intraparietalis
MNI	Montreal Neurological Institute
MPM	Maximalwahrscheinlichkeitskarte (engl. maximum probability map)
MRT	Magnetresonanztomographie
$n/n_f/n_m$	Stichprobengröße (gesamt/weiblich/männlich)
NIC	nikotinischer Acetylcholin-Rezeptor
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
OR	Chancenverhältnis (engl. odds-ratio)
pCi	cingulärer Kortex ventral des Praecuneus
PCL	Parazentralläppchen
PET	Positronenemissionstomographie
pIPS	Kortex in der posterioren medialen Wand des Sulcus intraparietalis
PLWN	lineare Segmentbreitennormalisierung (engl. piecewise linear width normalization)
Pmd	dorsaler prämotorischer Kortex
POC	parieto-okzipitaler Kortex
PoCS	Sulcus postcentralis
POS	Sulcus parieto-occipitalis
PrC	Praecuneus
ROI	Analysefeld (engl. region of interest)
SD	Standardabweichung
SEM	Standardfehler des Mittelwertes
SPC	superiorer parietaler Kortex
SPL	superiores parietales Läppchen
SuPS	Sulcus subparietalis
Tab.	Tabelle
TMS	transkranielle Magnetstimulation
u.a.	unter anderem
z.B.	zum Beispiel

## Literaturverzeichnis

- Adams KH, Pinborg LH, Svarer C, Hasselbalch SG, Holm S, Haugbol S, Madsen K, Frokjaer V, Martiny L, Paulson OB, Knudsen GM. 2004. A database of [(18)F]-altanserin binding to 5-HT(2A) receptors in normal volunteers: normative data and relationship to physiological and demographic variables. *Neuroimage*. 21:1105-1113.
- Allen JS, Damasio H, Grabowski TJ. 2002. Normal neuroanatomical variation in the human brain: an MRI-volumetric study. *Am J Phys Anthropol*. 118:341-358.
- Allen JS, Damasio H, Grabowski TJ, Bruss J, Zhang W. 2003. Sexual dimorphism and asymmetries in the gray-white composition of the human cerebrum. *Neuroimage*. 18:880-894.
- Allison T, McCarthy G, Luby M, Puce A, Spencer DD. 1996. Localization of functional regions of human mesial cortex by somatosensory evoked potential recording and by cortical stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 100:126-140.
- Alloway KD, Burton H. 1991. Differential effects of GABA and bicuculline on rapidly- and slowly-adapting neurons in primary somatosensory cortex of primates. *Exp Brain Res*. 85:598-610.
- Amunts K, Schlaug G, Schleicher A, Steinmetz H, Dabringhaus A, Roland PE, Zilles K. 1996. Asymmetry in the human motor cortex and handedness. *Neuroimage*. 4:216-222.
- Amunts K, Schleicher A, Burgel U, Mohlberg H, Uylings HB, Zilles K. 1999. Broca's region revisited: cytoarchitecture and intersubject variability. *J Comp Neurol*. 412:319-341.
- Amunts K, Malikovic A, Mohlberg H, Schormann T, Zilles K. 2000. Brodmann's areas 17 and 18 brought into stereotaxic space-where and how variable? *Neuroimage*. 11:66-84.
- Amunts K, Zilles K. 2001. Advances in cytoarchitectonic mapping of the human cerebral cortex. *Neuroimaging Clin N Am*. 11:151-169.
- Amunts K, Schleicher A, Ditterich A, Zilles K. 2003. Broca's region: cytoarchitectonic asymmetry and developmental changes. *J Comp Neurol*. 465:72-89.
- Amunts K, Schleicher A, Zilles K. 2004a. Outstanding language competence and cytoarchitecture in Broca's speech region. *Brain Lang*. 89:346-353.
- Amunts K, Weiss PH, Mohlberg H, Pieperhoff P, Eickhoff S, Gurd JM, Marshall JC, Shah NJ, Fink GR, Zilles K. 2004b. Analysis of neural mechanisms underlying verbal fluency in cytoarchitectonically defined stereotaxic space--the roles of Brodmann areas 44 and 45. *Neuroimage*. 22:42-56.
- Amunts K, Kedo O, Kindler M, Pieperhoff P, Mohlberg H, Shah NJ, Habel U, Schneider F, Zilles K. 2005. Cytoarchitectonic mapping of the human amygdala, hippocampal region and entorhinal cortex: intersubject variability and probability maps. *Anat Embryol*. 210:343-352.
- Amunts K, Armstrong E, Malikovic A, Homke L, Mohlberg H, Schleicher A, Zilles K. 2007. Gender-specific left-right asymmetries in human visual cortex. *J Neurosci*. 27:1356-1364.

- Andersen RA, Asanuma C, Essick G, Siegel RM. 1990. Corticocortical connections of anatomically and physiologically defined subdivisions within the inferior parietal lobule. *J Comp Neurol.* 296:65-113.
- Andersen RA, Snyder LH, Bradley DC, Xing J. 1997. Multimodal representation of space in the posterior parietal cortex and its use in planning movements. *Annu Rev Neurosci.* 20:303-330.
- Aston-Jones G. 1985. The locus coeruleus: behavioral functions of locus coeruleus derived from cellular attributes. *Physiol Psych.* 13:118-126.
- Astur RS, Ortiz ML, Sutherland RJ. 1998. A characterization of performance by men and women in a virtual Morris water task: a large and reliable sex difference. *Behav Brain Res.* 93:185-190.
- Backhaus K, Erichson B, Plinke W, Weiss PH. 2000. Clusteranalyse. In: Backhaus K, Erichson B, Plinke W, Weiss PH, Herausgeber. *Multivariate Analysemethoden.* 9. Auflage. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag. S 328-389.
- Bailey P, von Bonin G. 1951. *The Isocortex of Man.* Urbana: Univ. Illinois Press.
- Baillarger JGF. 1840. Recherches sur la structure de la couche corticale des circonvolutions du cerveau. *Mém Acad R Méd.* 8:149-183.
- Bálint R. 1909. Seelenlähmung des "Schauens", optische Ataxie, räumliche Störung der Aufmerksamkeit. *Monatsschrift für Psychiatrie und Neurologie.* 25:5-81.
- Barbier EL, Marrett S, Danek A, Vortmeyer A, van Gelderen P, Duyn J, Bandettini P, Grafman J, Koretsky AP. 2002. Imaging Cortical Anatomy by High-Resolution MR at 3.0T: Detection of the Stripe of Gennari in Visual Area 17. *Magn Reson Med.* 48:735-738.
- Barnes NM, Sharp T. 1999. A review of central 5-HT receptors and their function. *Neuropharmacology.* 38:1083-1152.
- Barnikol UB, Amunts K, Dammers J, Mohlberg H, Fieseler T, Malikovic A, Zilles K, Niedeggen M, Tass PA. 2006. Pattern reversal visual evoked responses of V1/V2 and V5/MT as revealed by MEG combined with probabilistic cytoarchitectonic maps. *Neuroimage.* 31:86-108.
- Barrick TR, Lawes IN, Mackay CE, Clark CA. 2007. White matter pathway asymmetry underlies functional lateralization. *Cereb Cortex.* 17:591-598.
- Barthélémy S, Boulinguez P. 2002. Manual asymmetries in the directional coding of reaching: further evidence for hemispatial effects and right hemisphere dominance for movement planning. *Exp Brain Res.* 147:305-312.
- Batsch EG. 1956. Die myeloarchitektonische Untergliederung des Isocortex parietalis beim Menschen. *J Hirnforsch.* 2:225-258.
- Battaglia-Mayer A, Ferraina S, Genovesio A, Marconi B, Squatrito S, Molinari M, Lacquaniti F, Caminiti R. 2001. Eye-hand coordination during reaching. II. An analysis of the relationships between visuomanual signals in parietal cortex and parieto-frontal association projections. *Cereb Cortex.* 11:528-544.
- Battaglia-Mayer A, Caminiti R. 2002. Optic ataxia as a result of the breakdown of the global tuning fields of parietal neurones. *Brain.* 125:225-237.
- Bauer A, Holschbach MH, Cremer M, Weber S, Boy C, Shah NJ, Olsson RA, Halling H, Coenen HH, Zilles K. 2003. Evaluation of 18F-CFPX, a novel adenosine A1 receptor ligand: in vitro autoradiography and high-resolution small animal PET. *J Nucl Med.* 44:1682-1689.

- Bellgrove MA, Chambers CD, Johnson KA, Daibhis A, Daly M, Hawi Z, Lambert D, Gill M, Robertson IH. 2007. Dopaminergic genotype biases spatial attention in healthy children. *Mol Psychiatry*. 12:786-792.
- Bergson C, Levenson R, Goldman-Rakic PS, Lidow MS. 2003. Dopamine receptor-interacting proteins: the Ca(2+) connection in dopamine signaling. *Trends Pharmacol Sci*. 24:486-492.
- Berkeley JL, Levey AI. 2000. Muscarinic activation of mitogen-activated protein kinase in PC12 cells. *J Neurochem*. 75:487-493.
- Betz W. 1874. Anatomischer Nachweis zweier Gehirnzentra. *Centrbl f med Wissensch*. 12:578-580; 595-599.
- Bodegard A, Geyer S, Grefkes C, Zilles K, Roland PE. 2001. Hierarchical processing of tactile shape in the human brain. *Neuron*. 31:317-328.
- Boghi A, Rasetti R, Avidano F, Manzone C, Orsi L, D'Agata F, Caroppo P, Bergui M, Rocca P, Pulvirenti L, Bradac GB, Bogetto F, Mutani R, Mortara P. 2006. The effect of gender on planning: An fMRI study using the Tower of London task. *Neuroimage*. 33:999-1010.
- Bok ST, von Kip M. 1936. The size of the body and the size and the number of the nerve cells in the cerebral cortex. *Acta Ned Morphol*. 3:1-22.
- Bormann J. 2000. The 'ABC' of GABA receptors. *Trends Pharmacol Sci*. 21:16-19.
- Bozkurt A, Zilles K, Schleicher A, Kamper L, Arigita ES, Uylings HB, Kotter R. 2005. Distributions of transmitter receptors in the macaque cingulate cortex. *Neuroimage*. 25:219-229.
- Bredt DS, Nicoll RA. 2003. AMPA receptor trafficking at excitatory synapses. *Neuron*. 40:361-379.
- Bremmer F, Schlack A, Shah NJ, Zafiris O, Kubischik M, Hoffmann K, Zilles K, Fink GR. 2001. Polymodal motion processing in posterior parietal and premotor cortex: a human fMRI study strongly implies equivalencies between humans and monkeys. *Neuron*. 29:287-296.
- Breveglieri R, Galletti C, Gamberini M, Passarelli L, Fattori P. 2006. Somatosensory cells in area PEc of macaque posterior parietal cortex. *J Neurosci*. 26:3679-3684.
- Brighina F, Bisiach E, Oliveri M, Piazza A, La Bua V, Daniele O, Fierro B. 2003. 1 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation of the unaffected hemisphere ameliorates contralesional visuospatial neglect in humans. *Neurosci Lett*. 336:131-133.
- Broca PP. 1861. Perte de la parole, ramollissement chronique et destruction partielle du lobe antérieur gauche du cerveau. *Bull Soc Anthropol*. 2:235-238.
- Brodmann K. 1909. Vergleichende Lokalisationslehre der Großhirnrinde - in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues. Leipzig: Verlag von Johann Ambrosius Barth.
- Brodmann K. 1914. Physiologie des Gehirns. In: Bruns B, Herausgeber. *Neue deutsche Chirurgie*. 11. Band: Die allgemeine Chirurgie der Gehirnkrankheiten. Stuttgart: Verlag von Ferdinand Enke. S 85-426.
- Buneo CA, Jarvis MR, Batista AP, Andersen RA. 2002. Direct visuomotor transformations for reaching. *Nature*. 416:632-636.
- Buneo CA, Andersen RA. 2006. The posterior parietal cortex: Sensorimotor interface for the planning and online control of visually guided movements. *Neuropsychologia*. 44:2594-2606.

- Burton H, Fabri M. 1995. Ipsilateral intracortical connections of physiologically defined cutaneous representations in areas 3b and 1 of macaque monkeys: projections in the vicinity of the central sulcus. *J Comp Neurol.* 355:508-538.
- Caminiti R, Johnson PB, Galli C, Ferraina S, Burnod Y. 1991. Making arm movements within different parts of space: the premotor and motor cortical representation of a coordinate system for reaching to visual targets. *J Neurosci.* 11:1182-1197.
- Caminiti R, Ferraina S, Johnson PB. 1996. The sources of visual information to the primate frontal lobe: a novel role for the superior parietal lobule. *Cereb Cortex.* 6:319-328.
- Campbell AW. 1905. *Histological studies on the localization of cerebral function.* Cambridge: University Press.
- Campbell MJ, Morrison JH. 1989. Monoclonal antibody to neurofilament protein (SMI-32) labels a subpopulation of pyramidal neurons in the human and monkey neocortex. *J Comp Neurol.* 282:191-205.
- Carlsson A, Waters N, Holm-Waters S, Tedroff J, Nilsson M, Carlsson ML. 2001. Interactions between monoamines, glutamate, and GABA in schizophrenia: new evidence. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 41:237-260.
- Caspers S, Geyer S, Schleicher A, Mohlberg H, Amunts K, Zilles K. 2006. The human inferior parietal cortex: cytoarchitectonic parcellation and interindividual variability. *Neuroimage.* 33:430-448.
- Catalan MJ, Honda M, Weeks RA, Cohen LG, Hallett M. 1998. The functional neuroanatomy of simple and complex sequential finger movements: a PET study. *Brain.* 121:253-264.
- Cavada C, Goldman-Rakic PS. 1989a. Posterior parietal cortex in rhesus monkey: I. Parcellation of areas based on distinctive limbic and sensory corticocortical connections. *J Comp Neurol.* 287:393-421.
- Cavada C, Goldman-Rakic PS. 1989b. Posterior parietal cortex in rhesus monkey: II. Evidence for segregated corticocortical networks linking sensory and limbic areas with the frontal lobe. *J Comp Neurol.* 287:422-445.
- Cavanna AE, Trimble MR. 2006. The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates. *Brain.* 129:564-583.
- Chiang MC, Reiss AL, Lee AD, Beluggi U, Galaburda AM, Korenberg JR, Mills DL, Toga AW, Thompson PM. 2007. 3D pattern of brain abnormalities in Williams syndrome visualized using tensor-based morphometry. *Neuroimage.* 36:1096-1109.
- Choi HJ, Zilles K, Mohlberg H, Schleicher A, Fink GR, Armstrong E, Amunts K. 2006. Cytoarchitectonic identification and probabilistic mapping of two distinct areas within the anterior ventral bank of the human intraparietal sulcus. *J Comp Neurol.* 495:53-69.
- Chouinard PA, van der Werf YD, Leonard G, Paus T. 2003. Modulating neural networks with transcranial magnetic stimulation applied over the dorsal premotor and primary motor cortices. *J Neurophysiol.* 90:1071-1083.
- Cohen YE, Andersen RA. 2002. A common reference frame for movement plans in the posterior parietal cortex. *Nat Rev Neurosci.* 3:553-562.
- Colby CL, Gattass R, Olson CR, Gross CG. 1988. Topographical organization of cortical afferents to extrastriate visual area PO in the macaque: a dual tracer study. *J Comp Neurol.* 269:392-413.
- Colby CL, Duhamel JR. 1991. Heterogeneity of extrastriate visual areas and multiple parietal areas in the macaque monkey. *Neuropsychologia.* 29:517-537.

- Connolly JD, Andersen RA, Goodale MA. 2003. FMRI evidence for a 'parietal reach region' in the human brain. *Exp Brain Res.* 153:140-145.
- Culham JC, Cavina-Pratesi C, Singhal A. 2006. The role of parietal cortex in visuomotor control: What have we learned from neuroimaging? *Neuropsychologia.* 44:2668-2684.
- Curtis CE. 2006. Prefrontal and parietal contributions to spatial working memory. *Neuroscience.* 139:173-180.
- Dammers J, Mohlberg H, Boers F, Tass P, Amunts K, Mathiak K. 2007. A new toolbox for combining magnetoencephalographic source analysis and cytoarchitectonic probabilistic data for anatomical classification of dynamic brain activity. *Neuroimage.* 34:1577-1587.
- Dean B. 2003. [<sup>3</sup>H]RX 821002 in human dorsolateral prefrontal cortex: no changes in postmortem tissue from subjects with schizophrenia. *Psychiatry Res.* 119:25-31.
- DeYoe EA, Carman GJ, Bandettini P, Glickman S, Wieser J, Cox R, Miller D, Neitz J. 1996. Mapping striate and extrastriate visual areas in human cerebral cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 93:2382-2386.
- Dietrich T, Krings T, Neulen J, Willmes K, Erberich S, Thron A, Sturm W. 2001. Effects of blood estrogen level on cortical activation patterns during cognitive activation as measured by functional MRI. *Neuroimage.* 13:425-432.
- Dillon KA, Gross-Isseroff R, Israeli M, Biegon A. 1991. Autoradiographic analysis of serotonin 5-HT<sub>1A</sub> receptor binding in the human brain postmortem: effects of age and alcohol. *Brain Res.* 554:56-64.
- Dixon WJ, Brown MB, Engelman L, Hill MA, Jennrich RI. 1988. *BMDP Statistical Software Manual.* Univ. California Press.
- Eckert MA, Hu D, Eliez S, Bellugi U, Galaburda A, Korenberg J, Mills D, Reiss AL. 2005. Evidence for superior parietal impairment in Williams syndrome. *Neurology.* 64:152-153.
- Eickhoff SB, Stephan KE, Mohlberg H, Grefkes C, Fink GR, Amunts K, Zilles K. 2005a. A new SPM toolbox for combining probabilistic cytoarchitectonic maps and functional imaging data. *Neuroimage.* 25:1325-1335.
- Eickhoff S, Walters NB, Schleicher A, Kril J, Egan GF, Zilles K, Watson JD, Amunts K. 2005b. High-resolution MRI reflects myeloarchitecture and cytoarchitecture of human cerebral cortex. *Hum Brain Mapp.* 24:206-215.
- Eickhoff SB, Heim S, Zilles K, Amunts K. 2006a. Testing anatomically specified hypotheses in functional imaging using cytoarchitectonic maps. *Neuroimage.* 32:570-582.
- Eickhoff SB, Schleicher A, Zilles K, Amunts K. 2006b. The human parietal operculum. I. Cytoarchitectonic mapping of subdivisions. *Cereb Cortex.* 16:254-267.
- Eickhoff SB, Grefkes C, Zilles K, Fink GR. 2007a. The Somatotopic Organization of Cytoarchitectonic Areas on the Human Parietal Operculum. *Cereb Cortex.* 17:1800-1811.
- Eickhoff SB, Schleicher A, Scheperjans F, Palomero-Gallagher N, Zilles K. 2007b. Analysis of neurotransmitter receptor distribution patterns in the cerebral cortex. *Neuroimage.* 34:1317-1330.
- Eidelberg D, Galaburda AM. 1984. Inferior parietal lobule. Divergent architectonic asymmetries in the human brain. *Arch Neurol.* 41:843-852.
- Eskandar EN, Assad JA. 1999. Dissociation of visual, motor and predictive signals in parietal cortex during visual guidance. *Nat Neurosci.* 2:88-93.

- Evans AC, Marrett S, Neelin P, Collins L, Worsley K, Dai W, Milot S, Meyer E, Bub D. 1992. Anatomical mapping of functional activation in stereotactic coordinate space. *Neuroimage*. 1:43-53.
- Ferraina S, Battaglia-Mayer A, Genovesio A, Marconi B, Onorati P, Caminiti R. 2001. Early coding of visuomanual coordination during reaching in parietal area PEc. *J Neurophysiol*. 85:462-467.
- Fiehler K, Burke M, Engel A, Bien S, Rösler F. 2008. Kinesthetic Working Memory and Action Control within the Dorsal Stream. *Cereb Cortex*. 18:243-253.
- Fink GR, Frackowiak RS, Pietrzyk U, Passingham RE. 1997. Multiple nonprimary motor areas in the human cortex. *J Neurophysiol*. 77:2164-2174.
- Forss N, Hari R, Salmelin R, Ahonen A, Hamalainen M, Kajola M, Knuutila J, Simola J. 1994. Activation of the human posterior parietal cortex by median nerve stimulation. *Exp Brain Res*. 99:309-315.
- Forss N, Merlet I, Vanni S, Hamalainen M, Mauguiere F, Hari R. 1996. Activation of human mesial cortex during somatosensory target detection task. *Brain Res*. 734:229-235.
- Foxe JJ, McCourt ME, Javitt DC. 2003. Right hemisphere control of visuospatial attention: line-bisection judgments evaluated with high-density electrical mapping and source analysis. *Neuroimage*. 19:710-726.
- Friedman JI, Stewart DG, Gorman JM. 2004. Potential noradrenergic targets for cognitive enhancement in schizophrenia. *CNS Spectr*. 9:350-355.
- Gall FJ. 1798. Des Herrn Dr. F. J. Gall Schreiben über seinen bereits geendigten Prodomus über die Verrichtungen des Gehirns der Menschen und Thiere an Herrn Jos. Fr. v. Retzer. *Neuer deutscher Mercur von Wieland*. 12.
- Galletti C, Kutz DF, Gamberini M, Breveglieri R, Fattori P. 2003. Role of the medial parieto-occipital cortex in the control of reaching and grasping movements. *Exp Brain Res*. 153:158-170.
- Garcin R, Rondot P, de Recondo J. 1967. Ataxie optique localisee aux deux hemichamps visuels homonymes gauches (etude clinique avec presentation d'un film). *Revue Neurologique*. 116:707-714.
- Gazzaniga MS. 2004. *The Cognitive Neurosciences*. Cambridge: The MIT Press.
- Gennari F. 1782. *De Peculiari Structura Cerebri. Nonnullisque ejus morbis*. Parma: Ex Regio Typographeo.
- Gerhardt E. 1940. Die Cytoarchitektonik des Isocortex parietalis beim Menschen. *Journal für Psychologie und Neurologie*. 40:367-419.
- Geyer S, Ledberg A, Schleicher A, Kinomura S, Schormann T, Burgel U, Klingberg T, Larsson J, Zilles K, Roland PE. 1996. Two different areas within the primary motor cortex of man. *Nature*. 382:805-807.
- Geyer S, Schleicher A, Zilles K. 1997. The somatosensory cortex of human: cytoarchitecture and regional distributions of receptor-binding sites. *Neuroimage*. 6:27-45.
- Geyer S, Matelli M, Luppino G, Schleicher A, Jansen Y, Palomero-Gallagher N, Zilles K. 1998. Receptor autoradiographic mapping of the mesial motor and premotor cortex of the macaque monkey. *J Comp Neurol*. 397:231-250.
- Geyer S, Schleicher A, Zilles K. 1999. Areas 3a, 3b, and 1 of human primary somatosensory cortex. *Neuroimage*. 10:63-83.

- Gibbs ME, Summers RJ. 2002. Role of adrenoceptor subtypes in memory consolidation. *Prog Neurobiol.* 67:345-391.
- Goldman-Rakic PS, Muly EC, III, Williams GV. 2000. D(1) receptors in prefrontal cells and circuits. *Brain Res Brain Res Rev.* 31:295-301.
- Goldstein JM, Seidman LJ, Horton NJ, Makris N, Kennedy DN, Caviness VS, Jr., Faraone SV, Tsuang MT. 2001. Normal sexual dimorphism of the adult human brain assessed by in vivo magnetic resonance imaging. *Cereb Cortex.* 11:490-497.
- Golgi C. 1873. Sulla struttura della sostanza grigia del cervello. *Gazz Med Ital Lomb.* 33:244-246.
- Good CD, Johnsrude IS, Ashburner J, Henson RNA, Friston KJ, Frackowiak RS. 2001a. A Voxel-Based Morphometric Study of Ageing in 465 Normal Adult Human Brains. *Neuroimage.* 14:21-36.
- Good CD, Johnsrude I, Ashburner J, Henson RN, Friston KJ, Frackowiak RS. 2001b. Cerebral asymmetry and the effects of sex and handedness on brain structure: a voxel-based morphometric analysis of 465 normal adult human brains. *Neuroimage.* 14:685-700.
- Good CD, Lawrence K, Thomas NS, Price CJ, Ashburner J, Friston KJ, Frackowiak RSJ, Orelund L, Skuse DH. 2003. Dosage-sensitive X-linked locus influences the development of amygdala and orbitofrontal cortex, and fear recognition in humans. *Brain.* 126:2431-2446.
- Gorbet DJ, Sergio LE. 2007. Preliminary sex differences in human cortical BOLD fMRI activity during the preparation of increasingly complex visually guided movements. *Eur J Neurosci.* 25:1228-1239.
- Graziano MS, Cooke DF, Taylor CS. 2000. Coding the location of the arm by sight. *Science.* 290:1782-1786.
- Grefkes C, Geyer S, Schormann T, Roland P, Zilles K. 2001. Human somatosensory area 2: observer-independent cytoarchitectonic mapping, interindividual variability, and population map. *Neuroimage.* 14:617-631.
- Grefkes C, Weiss PH, Zilles K, Fink GR. 2002. Crossmodal processing of object features in human anterior intraparietal cortex: an fMRI study implies equivalencies between humans and monkeys. *Neuron.* 35:173-184.
- Grefkes C, Ritzl A, Zilles K, Fink GR. 2004. Human medial intraparietal cortex subserves visuomotor coordinate transformation. *Neuroimage.* 23:1494-1506.
- Grefkes C, Fink GR. 2005. The functional organization of the intraparietal sulcus in humans and monkeys. *J Anat.* 207:3-17.
- Gregoriou GG, Borra E, Matelli M, Luppino G. 2006. Architectonic organization of the inferior parietal convexity of the macaque monkey. *J Comp Neurol.* 496:422-451.
- Grèzes J, Decety J. 2001. Functional anatomy of execution, mental simulation, observation, and verb generation of actions: a meta-analysis. *Hum Brain Mapp.* 12:1-19.
- Grön G, Wunderlich AP, Spitzer M, Tomczak R, Riepe MW. 2000. Brain activation during human navigation: gender-different neural networks as substrate of performance. *Nat Neurosci.* 3:404-408.
- Gross-Isseroff R, Salama D, Israeli M, Biegon A. 1990. Autoradiographic analysis of age-dependent changes in serotonin 5-HT<sub>2</sub> receptors of the human brain postmortem. *Brain Res.* 519:223-227.

- Gur RC, Alsop D, Glahn D, Petty R, Swanson CL, Maldjian JA, Turetsky BI, Detre JA, Gee J, Gur RE. 2000. An fMRI study of sex differences in regional activation to a verbal and a spatial task. *Brain Lang.* 74:157-170.
- Hagler DJ, Jr., Riecke L, Sereno MI. 2007. Parietal and superior frontal visuospatial maps activated by pointing and saccades. *Neuroimage.* 35:1562-1577.
- Hahn B, Ross TJ, Stein EA. 2006. Neuroanatomical dissociation between bottom-up and top-down processes of visuospatial selective attention. *Neuroimage.* 32:842-853.
- Halari R, Sharma T, Hines M, Andrew C, Simmons A, Kumari V. 2006. Comparable fMRI activity with differential behavioural performance on mental rotation and overt verbal fluency tasks in healthy men and women. *Exp Brain Res.* 169:1-14.
- Hof PR, Morrison JH. 1995. Neurofilament protein defines regional patterns of cortical organization in the macaque monkey visual system: a quantitative immunohistochemical analysis. *J Comp Neurol.* 352:161-186.
- Hof PR, Nimchinsky EA, Morrison JH. 1995. Neurochemical phenotype of corticocortical connections in the macaque monkey: quantitative analysis of a subset of neurofilament protein-immunoreactive projection neurons in frontal, parietal, temporal, and cingulate cortices. *J Comp Neurol.* 362:109-133.
- Hömke L. 2006. A multigrid method for anisotropic PDE's in elastic image registration. *Numer Lin Algebra Appl.* 13:215-229.
- Huffman KJ, Krubitzer L. 2001. Area 3a: topographic organization and cortical connections in marmoset monkeys. *Cereb Cortex.* 11:849-867.
- Iacoboni M. 2006. Visuo-motor integration and control in the human posterior parietal cortex: Evidence from TMS and fMRI. *Neuropsychologia.* 44:2691-2699.
- Ischebeck A, Heim S, Siedentopf C, Zamarian L, Schocke M, Kremser C, Egger K, Streng H, Scheperjans F, Delazer M. 2008. Are numbers special? Comparing the generation of verbal materials from ordered categories (months) to numbers and other categories (animals) in an fMRI study. *Hum Brain Mapp.* 29:894-909.
- Iwamura Y, Tanaka M, Sakamoto M, Hikosaka O. 1993. Rostrocaudal gradients in the neuronal receptive field complexity in the finger region of the alert monkey's postcentral gyrus. *Exp Brain Res.* 92:360-368.
- Jones EG, Coulter JD, Hendry SH. 1978. Intracortical connectivity of architectonic fields in the somatic sensory, motor and parietal cortex of monkeys. *J Comp Neurol.* 181:291-347.
- Jones SE, Buchbinder BR, Aharon I. 2000. Three-dimensional mapping of cortical thickness using Laplace's equation. *Hum Brain Mapp.* 11:12-32.
- Jordan K, Wustenberg T, Heinze HJ, Peters M, Jancke L. 2002. Women and men exhibit different cortical activation patterns during mental rotation tasks. *Neuropsychologia.* 40:2397-2408.
- Kaas JH. 1993. The functional organization of somatosensory cortex in primates. *Anat Anz.* 175:509-518.
- Kalaska JF, Cohen DA, Prud'homme M, Hyde ML. 1990. Parietal area 5 neuronal activity encodes movement kinematics, not movement dynamics. *Exp Brain Res.* 80:351-364.
- Karnath HO, Perenin MT. 2005. Cortical control of visually guided reaching: evidence from patients with optic ataxia. *Cereb Cortex.* 15:1561-1569.

- Kawashima R, Roland PE, O'Sullivan BT. 1995. Functional anatomy of reaching and visuomotor learning: a positron emission tomography study. *Cereb Cortex*. 5:111-122.
- Kaye WH, Frank GK, Meltzer CC, Price JC, McConaha CW, Crossan PJ, Klump KL, Rhodes L. 2001. Altered serotonin 2A receptor activity in women who have recovered from bulimia nervosa. *Am J Psychiatry*. 158:1152-1155.
- Kennedy DN, Lange N, Makris N, Bates J, Meyer J, Caviness VS, Jr. 1998. Gyri of the human neocortex: an MRI-based analysis of volume and variance. *Cereb Cortex*. 8:372-384.
- Kretschmann HJ, Wingert F. 1971. *Computeranwendungen bei Wachstumsproblemen in Biologie und Medizin*. Berlin Heidelberg New York: Springer.
- Krnjevic K. 2004. Synaptic mechanisms modulated by acetylcholine in cerebral cortex. *Prog Brain Res*. 145:81-93.
- Kugaya A, Epperson CN, Zoghbi S, van Dyck CH, Hou Y, Fujita M, Staley JK, Garg PK, Seibyl JP, Innis RB. 2003. Increase in prefrontal cortex serotonin 2A receptors following estrogen treatment in postmenopausal women. *Am J Psychiatry*. 160:1522-1524.
- Lacquaniti F, Guigon E, Bianchi L, Ferraina S, Caminiti R. 1995. Representing spatial information for limb movement: role of area 5 in the monkey. *Cereb Cortex*. 5:391-409.
- Lacquaniti F, Caminiti R. 1998. Visuo-motor transformations for arm reaching. *Eur J Neurosci*. 10:195-203.
- Lamm C, Windischberger C, Moser E, Bauer H. 2007. The functional role of dorso-lateral premotor cortex during mental rotation. An event-related fMRI study separating cognitive processing steps using a novel task paradigm. *Neuroimage*. 36:1374-1386.
- Lee KS, Frey KA, Koeppe RA, Buck A, Mulholland GK, Kuhl DE. 1996. In vivo quantification of cerebral muscarinic receptors in normal human aging using positron emission tomography and [<sup>11</sup>C]tropanyl benzilate. *J Cereb Blood Flow Metab*. 16:303-310.
- Leichnetz GR. 2001. Connections of the medial posterior parietal cortex (area 7m) in the monkey. *Anat Rec*. 263:215-236.
- Lewis JW, Burton H, van Essen DC. 1999. Anatomical evidence for the posterior boundary of area 2 in the macaque monkey. *Somatosens Mot Res*. 16:382-390.
- Lewis JW, van Essen DC. 2000a. Mapping of architectonic subdivisions in the macaque monkey, with emphasis on parieto-occipital cortex. *J Comp Neurol*. 428:79-111.
- Lewis JW, van Essen DC. 2000b. Corticocortical connections of visual, sensorimotor, and multimodal processing areas in the parietal lobe of the macaque monkey. *J Comp Neurol*. 428:112-137.
- Lidow MS, Gallager DW, Rakic P, Goldman-Rakic PS. 1989. Regional differences in the distribution of muscarinic cholinergic receptors in the macaque cerebral cortex. *J Comp Neurol*. 289:247-259.
- Lim SH, Dinner DS, Pillay PK, Luders H, Morris HH, Klem G, Wyllie E, Awad IA. 1994. Functional anatomy of the human supplementary sensorimotor area: results of extraoperative electrical stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 91:179-193.

- Limbird LE. 1988. Receptors linked to inhibition of adenylate cyclase: additional signaling mechanisms. *FASEB J.* 2:2686-2695.
- Luders E, Narr KL, Thompson PM, Rex DE, Jancke L, Toga AW. 2006. Hemispheric asymmetries in cortical thickness. *Cereb Cortex.* 16:1232-1238.
- Luppino G, Matelli M, Camarda R, Rizzolatti G. 1993. Corticocortical connections of area F3 (SMA-proper) and area F6 (pre-SMA) in the macaque monkey. *J Comp Neurol.* 338:114-140.
- Luppino G, Hamed SB, Gamberini M, Matelli M, Galletti C. 2005. Occipital (V6) and parietal (V6A) areas in the anterior wall of the parieto-occipital sulcus of the macaque: a cytoarchitectonic study. *Eur J Neurosci.* 21:3056-3076.
- Macaluso E, Driver J, Frith CD. 2003. Multimodal spatial representations engaged in human parietal cortex during both saccadic and manual spatial orienting. *Curr Biol.* 13:990-999.
- MacDonald PA, Paus T. 2003. The role of parietal cortex in awareness of self-generated movements: a transcranial magnetic stimulation study. *Cereb Cortex.* 13:962-967.
- Mahalanobis PC, Majumda DN, Rao CR. 1949. Anthropometric survey of the united provinces. A statistical study. *Sankhya.* 9:89-324.
- Malikovic A, Amunts K, Schleicher A, Mohlberg H, Eickhoff SB, Wilms M, Palomero-Gallagher N, Armstrong E, Zilles K. 2007. Cytoarchitectonic Analysis of the Human Extrastriate Cortex in the Region of V5/MT+: A Probabilistic, Stereotaxic Map of Area hOc5. *Cereb Cortex.* 17:562-574.
- Mangin JF, Riviere D, Cachia A, Duchesnay E, Cointepas Y, Papadopoulos-Orfanos D, Collins DL, Evans AC, Regis J. 2004. Object-based morphometry of the cerebral cortex. *IEEE Trans Med Imaging.* 23:968-982.
- Marconi B, Genovesio A, Battaglia-Mayer A, Ferraina S, Squatrito S, Molinari M, Lacquaniti F, Caminiti R. 2001. Eye-hand coordination during reaching. I. Anatomical relationships between parietal and frontal cortex. *Cereb Cortex.* 11:513-527.
- Marutle A, Warpman U, Bogdanovic N, Nordberg A. 1998. Regional distribution of subtypes of nicotinic receptors in human brain and effect of aging studied by (+/-)-[3H]epibatidine. *Brain Res.* 801:143-149.
- Mash DC, White WF, Mesulam MM. 1988. Distribution of muscarinic receptor subtypes within architectonic subregions of the primate cerebral cortex. *J Comp Neurol.* 278:265-274.
- Matelli M, Govoni P, Galletti C, Kutz DF, Luppino G. 1998. Superior area 6 afferents from the superior parietal lobule in the macaque monkey. *J Comp Neurol.* 402:327-352.
- 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, Parsons L, Narr K, Kabani N, Le Goualher G, Boomsma D, Cannon T, Kawashima R, Mazoyer B. 2001. A probabilistic atlas and reference system for the human brain: International Consortium for Brain Mapping (ICBM). *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 356:1293-1322.
- Merker B. 1983. Silver staining of cell bodies by means of physical development. *J Neurosci Methods.* 9:235-241.

- Meyer-Lindenberg A, Kohn P, Mervis CB, Kippenhan JS, Olsen RK, Morris CA, Berman KF. 2004. Neural basis of genetically determined visuospatial construction deficit in Williams syndrome. *Neuron*. 43:623-631.
- Meyer-Lindenberg A, Mervis CB, Berman KF. 2006. Neural mechanisms in Williams syndrome: a unique window to genetic influences on cognition and behaviour. *Nat Rev Neurosci*. 7:380-393.
- Meynert T. 1867. Der Bau der Grosshirnrinde und seine örtlichen Verschiedenheiten, nebst einem pathologisch-anatomischen Corollarium. *Vierteljahrsh f Psychiat*. 1:77-93, 125-217, 381-403.
- Meynert T. 1868. Der Bau der Grosshirnrinde und seine örtlichen Verschiedenheiten, nebst einem pathologisch-anatomischen Corollarium. *Vierteljahrsh f Psychiat*. 2:88-113.
- Minneman KP, Lee D, Zhong H, Berts A, Abbott KL, Murphy TJ. 2000. Transcriptional responses to growth factor and G protein-coupled receptors in PC12 cells: comparison of alpha(1)-adrenergic receptor subtypes. *J Neurochem*. 74:2392-2400.
- Molenberghs P, Mesulam MM, Peeters R, Vandenberghe RR. 2007. Remapping Attentional Priorities: Differential Contribution of Superior Parietal Lobule and Intraparietal Sulcus. *Cereb Cortex*. 17:2703-2712.
- Moore TL, Schettler SP, Killiany RJ, Herndon JG, Luebke JI, Moss MB, Rosene DL. 2005. Cognitive impairment in aged rhesus monkeys associated with monoamine receptors in the prefrontal cortex. *Behav Brain Res*. 160:208-221.
- Morecraft RJ, Cipolloni PB, Stilwell-Morecraft KS, Gedney MT, Pandya DN. 2004. Cytoarchitecture and cortical connections of the posterior cingulate and adjacent somatosensory fields in the rhesus monkey. *J Comp Neurol*. 469:37-69.
- Morosan P, Rademacher J, Schleicher A, Amunts K, Schormann T, Zilles K. 2001. Human primary auditory cortex: cytoarchitectonic subdivisions and mapping into a spatial reference system. *Neuroimage*. 13:684-701.
- Morris R, Paxinos G, Petrides M. 2000. Architectonic analysis of the human retrosplenial cortex. *J Comp Neurol*. 421:14-28.
- Mountcastle VB, Lynch JC, Georgopoulos A, Sakata H, Acuna C. 1975. Posterior parietal association cortex of the monkey: command functions for operations within extrapersonal space. *J Neurophysiol*. 38:871-908.
- Muller RA, Kleinhans N, Pierce K, Kemmotsu N, Courchesne E. 2002. Functional MRI of motor sequence acquisition: effects of learning stage and performance. *Brain Res Cogn Brain Res*. 14:277-293.
- Neal JW, Pearson RC, Powell TP. 1986. The organization of the corticocortical projection of area 5 upon area 7 in the parietal lobe of the monkey. *Brain Res*. 381:164-167.
- Nissl F. 1894. Über eine neue Untersuchungsmethode des Centralorgans zur Feststellung der Localisation der Nervenzellen. *Neurologisches Centralblatt*. 13:507-508.
- Northoff G, Heinz A, de GM, Bermpohl F, Dobrowolny H, Panksepp J. 2006. Self-referential processing in our brain--a meta-analysis of imaging studies on the self. *Neuroimage*. 31:440-457.
- Ohnishi T, Matsuda H, Hirakata M, Ugawa Y. 2006. Navigation ability dependent neural activation in the human brain: an fMRI study. *Neurosci Res*. 55:361-369.
- Öngür D, Ferry AT, Price JL. 2003. Architectonic subdivision of the human orbital and medial prefrontal cortex. *J Comp Neurol*. 460:425-449.

- Ono M, Kubik S, Abernathy CD. 2007. Atlas of the Cerebral Sulci. Stuttgart, New York: Thieme.
- Orban GA, Claeys K, Nelissen K, Smans R, Sunaert S, Todd JT, Wardak C, Durand JB, Vanduffel W. 2006. Mapping the parietal cortex of human and non-human primates. *Neuropsychologia*. 44:2647-2667.
- Palego L, Marazziti D, Rossi A, Giannaccini G, Naccarato AG, Lucacchini A, Cassano GB. 1997. Apparent absence of aging and gender effects on serotonin 1A receptors in human neocortex and hippocampus. *Brain Res*. 758:26-32.
- Pandya DN, Seltzer B. 1982. Intrinsic connections and architectonics of posterior parietal cortex in the rhesus monkey. *J Comp Neurol*. 204:196-210.
- Parsey RV, Oquendo MA, Simpson NR, Ogden RT, van Heertum R, Arango V, Mann JJ. 2002. Effects of sex, age, and aggressive traits in man on brain serotonin 5-HT<sub>1A</sub> receptor binding potential measured by PET using [C-11]WAY-100635. *Brain Res*. 954:173-182.
- Pellijeff A, Bonilha L, Morgan PS, McKenzie K, Jackson SR. 2006. Parietal updating of limb posture: An event-related fMRI study. *Neuropsychologia*. 44:2685-2690.
- Penfield W, Rasmussen T. 1950. The Cerebral Cortex of Man. A Clinical Study of Localization of Function. New York: Macmillan & Co.
- Perenin MT, Vighetto A. 1988. Optic ataxia: a specific disruption in visuomotor mechanisms. I. Different aspects of the deficit in reaching for objects. *Brain*. 111:643-674.
- Petrides M, Pandya DN. 1999. Dorsolateral prefrontal cortex: comparative cytoarchitectonic analysis in the human and the macaque brain and corticocortical connection patterns. *Eur J Neurosci*. 11:1011-1036.
- Piggott MA, Perry EK, Perry RH, Court JA. 1992. [3H]MK-801 binding to the NMDA receptor complex, and its modulation in human frontal cortex during development and aging. *Brain Res*. 588:277-286.
- Pons TP, Kaas JH. 1986. Corticocortical connections of area 2 of somatosensory cortex in macaque monkeys: a correlative anatomical and electrophysiological study. *J Comp Neurol*. 248:313-335.
- Prado J, Clavagnier S, Otzenberger H, Scheiber C, Kennedy H, Perenin MT. 2005. Two cortical systems for reaching in central and peripheral vision. *Neuron*. 48:849-858.
- Rademacher J, Burgel U, Geyer S, Schormann T, Schleicher A, Freund HJ, Zilles K. 2001. Variability and asymmetry in the human precentral motor system. A cytoarchitectonic and myeloarchitectonic brain mapping study. *Brain*. 124:2232-2258.
- Raffi M, Squatrito S, Maioli MG. 2002. Neuronal responses to optic flow in the monkey parietal area P<sub>Ec</sub>. *Cereb Cortex*. 12:639-646.
- Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL. 2001. A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 98:676-682.
- Rajkowska G, Goldman-Rakic PS. 1995. Cytoarchitectonic definition of prefrontal areas in the normal human cortex: I. Remapping of areas 9 and 46 using quantitative criteria. *Cereb Cortex*. 5:307-322.
- Rakic P, Goldman-Rakic PS, Gallager D. 1988. Quantitative autoradiography of major neurotransmitter receptors in the monkey striate and extrastriate cortex. *J Neurosci*. 8:3670-3690.

- Ricciardi E, Bonino D, Gentili C, Sani L, Pietrini P, Vecchi T. 2006. Neural correlates of spatial working memory in humans: a functional magnetic resonance imaging study comparing visual and tactile processes. *Neuroscience*. 139:339-349.
- Richer F, Martinez M, Robert M, Bouvier G, Saint-Hilaire JM. 1993. Stimulation of human somatosensory cortex: tactile and body displacement perceptions in medial regions. *Exp Brain Res*. 93:173-176.
- Rizzolatti G, Matelli M. 2003. Two different streams form the dorsal visual system: anatomy and functions. *Exp Brain Res*. 153:146-157.
- Rockland KS, Ojima H. 2003. Multisensory convergence in calcarine visual areas in macaque monkey. *Int J Psychophysiol*. 50:19-26.
- Rottschy C, Eickhoff SB, Schleicher A, Mohlberg H, Kujovic M, Zilles K, Amunts K. 2007. Ventral visual cortex in humans: Cytoarchitectonic mapping of two extrastriate areas. *Hum Brain Mapp*. 28:1045-1059.
- Rushworth MF, Behrens TE, Johansen-Berg H. 2006. Connection patterns distinguish 3 regions of human parietal cortex. *Cereb Cortex*. 16:1418-1430.
- Sakakibara R, Fowler CJ, Hattori T. 1999. Voiding and MRI analysis of the brain. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 10:192-199.
- Sarkisov SA, Filimonoff IN, Kononowa EP, Preobraschenskaja IS, Kukuw LA. 1955. Atlas of the Cytoarchitectonics of the Human Cerebral Cortex. Moscow: Medgiz.
- Sastre M, Garcia-Sevilla JA. 1993. Opposite age-dependent changes of alpha 2A-adrenoceptors and nonadrenoceptor [3H]idazoxan binding sites (I2-imidazoline sites) in the human brain: strong correlation of I2 with monoamine oxidase-B sites. *J Neurochem*. 61:881-889.
- Scheperjans F, Grefkes C, Palomero-Gallagher N, Schleicher A, Zilles K. 2005a. Subdivisions of human parietal area 5 revealed by quantitative receptor autoradiography: a parietal region between motor, somatosensory, and cingulate cortical areas. *Neuroimage*. 25:975-992.
- Scheperjans F, Palomero-Gallagher N, Grefkes C, Schleicher A, Zilles K. 2005b. Transmitter receptors reveal segregation of cortical areas in the human superior parietal cortex: relations to visual and somatosensory regions. *Neuroimage*. 28:362-379.
- Scheperjans F, Hermann K, Eickhoff SB, Amunts K, Schleicher A, Zilles K. 2008a. Observer-Independent Cytoarchitectonic Mapping of the Human Superior Parietal Cortex. *Cereb Cortex*. 18:846-867.
- Scheperjans F, Eickhoff SB, Hömke L, Mohlberg H, Hermann K, Amunts K, Zilles K. 2008b. Probabilistic Maps, Morphometry, and Variability of Cytoarchitectonic Areas in the Human Superior Parietal Cortex. *Cereb Cortex*. doi:10.1093/cercor/bhm241.
- Schlaug G, Knorr U, Seitz R. 1994. Inter-subject variability of cerebral activations in acquiring a motor skill: a study with positron emission tomography. *Exp Brain Res*. 98:523-534.
- Schleicher A, Amunts K, Geyer S, Kowalski T, Schormann T, Palomero-Gallagher N, Zilles K. 2000. A stereological approach to human cortical architecture: identification and delineation of cortical areas. *J Chem Neuroanat*. 20:31-47.
- Schleicher A, Palomero-Gallagher N, Morosan P, Eickhoff SB, Kowalski T, de VK, Amunts K, Zilles K. 2005. Quantitative architectural analysis: a new approach to cortical mapping. *Anat Embryol*. 210:373-386.

- Schramm NL, Limbird LE. 1999. Stimulation of mitogen-activated protein kinase by G protein-coupled alpha(2)-adrenergic receptors does not require agonist-elicited endocytosis. *J Biol Chem.* 274:24935-24940.
- Seitz RJ, Roland PE. 1992. Learning of Sequential Finger Movements in Man: A Combined Kinematic and Positron Emission Tomography (PET) Study. *Eur J Neurosci.* 4:154-165.
- Sereno MI, Huang RS. 2006. A human parietal face area contains aligned head-centered visual and tactile maps. *Nat Neurosci.* 9:1337-1343.
- Shadmehr R, Holcomb HH. 1997. Neural correlates of motor memory consolidation. *Science.* 277:821-825.
- Shima K, Aya K, Mushiake H, Inase M, Aizawa H, Tanji J. 1991. Two movement-related foci in the primate cingulate cortex observed in signal-triggered and self-paced forelimb movements. *J Neurophysiol.* 65:188-202.
- Sigalovsky IS, Fischl B, Melcher JR. 2006. Mapping an intrinsic MR property of gray matter in auditory cortex of living humans: a possible marker for primary cortex and hemispheric differences. *Neuroimage.* 32:1524-1537.
- Simon O, Kherif F, Flandin G, Poline JB, Riviere D, Mangin JF, Le BD, Dehaene S. 2004. Automated clustering and functional geometry of human parietofrontal networks for language, space, and number. *Neuroimage.* 23:1192-1202.
- Smith GE. 1907. A new topographical survey of the human cerebral cortex. *J Anat.* 41:237-254.
- Sowell ER, Peterson BS, Kan E, Woods RP, Yoshii J, Bansal R, Xu D, Zhu H, Thompson PM, Toga AW. 2007. Sex Differences in Cortical Thickness Mapped in 176 Healthy Individuals between 7 and 87 Years of Age. *Cereb Cortex.* 17:1550-1560.
- Squatrino S, Raffi M, Maioli MG, Battaglia-Mayer A. 2001. Visual motion responses of neurons in the caudal area pe of macaque monkeys. *J Neurosci.* 21:RC130:1-5.
- Stephan KE, Marshall JC, Penny WD, Friston KJ, Fink GR. 2007. Interhemispheric integration of visual processing during task-driven lateralization. *J Neurosci.* 27:3512-3522.
- Stephan KM, Fink GR, Passingham RE, Silbersweig D, Ceballos-Baumann AO, Frith CD, Frackowiak RS. 1995. Functional anatomy of the mental representation of upper extremity movements in healthy subjects. *J Neurophysiol.* 73:373-386.
- Stoeckel MC, Weder B, Binkofski F, Choi HJ, Amunts K, Pieperhoff P, Shah NJ, Seitz RJ. 2004. Left and right superior parietal lobule in tactile object discrimination. *Eur J Neurosci.* 19:1067-1072.
- Suhara T, Inoue O, Kobayashi K, Suzuki K, Tateno Y. 1993. Age-related changes in human muscarinic acetylcholine receptors measured by positron emission tomography. *Neurosci Lett.* 149:225-228.
- Talairach J, Tournoux P. 1988. Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. Stuttgart: Thieme.
- Tanne J, Boussaoud D, Boyer-Zeller N, Rouiller EM. 1995. Direct visual pathways for reaching movements in the macaque monkey. *Neuroreport.* 7:267-272.
- Tanne-Gariepy J, Rouiller EM, Boussaoud D. 2002. Parietal inputs to dorsal versus ventral premotor areas in the macaque monkey: evidence for largely segregated visuomotor pathways. *Exp Brain Res.* 145:91-103.

- Tootell RB, Mendola JD, Hadjikhani NK, Ledden PJ, Liu AK, Reppas JB, Sereno MI, Dale AM. 1997. Functional analysis of V3A and related areas in human visual cortex. *J Neurosci.* 17:7060-7078.
- Tuch DS, Salat DH, Wisco JJ, Zaleta AK, Hevelone ND, Rosas HD. 2005. Choice reaction time performance correlates with diffusion anisotropy in white matter pathways supporting visuospatial attention. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 102:12212-12217.
- Unterrainer J, Wranek U, Staffen W, Gruber T, Ladurner G. 2000. Lateralized cognitive visuospatial processing: is it primarily gender-related or due to quality of performance? A HMPAO-SPECT study. *Neuropsychobiology.* 41:95-101.
- Unterrainer JM, Ruff CC, Rahm B, Kaller CP, Spreer J, Schwarzwald R, Halsband U. 2005. The influence of sex differences and individual task performance on brain activation during planning. *Neuroimage.* 24:586-590.
- Uylings HB, van Eden CG, Hofman MA. 1986. Morphometry of size/volume variables and comparison of their bivariate relations in the nervous system under different conditions. *J Neurosci Methods.* 18:19-37.
- Uylings HB, Rajkowska G, Sanz-Arigita E, Amunts K, Zilles K. 2005. Consequences of large interindividual variability for human brain atlases: converging macroscopical imaging and microscopical neuroanatomy. *Anat Embryol.* 210:423-431.
- Uylings HB, Jacobsen AM, Zilles K, Amunts K. 2006. Left-right asymmetry in volume and number of neurons in adult Broca's area. *Cortex.* 42:652-658.
- Vallar G. 2007. Spatial neglect, Balint-Homes' and Gerstmann's syndrome, and other spatial disorders. *CNS Spectr.* 12:527-536.
- van Essen DC, Lewis JW, Drury HA, Hadjikhani N, Tootell RB, Bakircioglu M, Miller MI. 2001. Mapping visual cortex in monkeys and humans using surface-based atlases. *Vision Res.* 41:1359-1378.
- Vicq d'Azyr F. 1786. *Traité d'anatomie et de physiologie.* Paris: F. A. Didot.
- Vogt BA, Pandya DN, Rosene DL. 1987. Cingulate cortex of the rhesus monkey: I. Cytoarchitecture and thalamic afferents. *J Comp Neurol.* 262:256-270.
- Vogt BA, Nimchinsky EA, Vogt LJ, Hof PR. 1995. Human cingulate cortex: surface features, flat maps, and cytoarchitecture. *J Comp Neurol.* 359:490-506.
- Vogt BA, Vogt L, Laureys S. 2006. Cytology and functionally correlated circuits of human posterior cingulate areas. *Neuroimage.* 29:452-466.
- Vogt C, Vogt O. 1919. Allgemeinere Ergebnisse unserer Hirnforschung. *J f Psychol u Neurol.* 25:279-462.
- Vogt O. 1910. Die myeloarchitektonische Felderung des menschlichen Stirnhirns. *J f Psychol u Neurol.* 15:221-238.
- Vogt O. 1911. Die Myeloarchitektonik des Isocortex parietalis. *J f Psychol u Neurol.* 18:379-390.
- Vogt O. 1927. Architektonik der menschlichen Hirnrinde. *Allg Z Psychiatr.* 86:247-274.
- Volpicelli LA, Levey AI. 2004. Muscarinic acetylcholine receptor subtypes in cerebral cortex and hippocampus. *Prog Brain Res.* 145:59-66.
- von Bonin G, Bailey P. 1947. *The Neocortex of Macaca Mulatta.* Urbana: Univ. of Illinois Press.
- von Economo C, Koskinas GN. 1925. *Die Cytoarchitektonik der Hirnrinde des erwachsenen Menschen.* Wien, Berlin: Verlag von Julius Springer.

- Voyer D, Voyer S, Bryden MP. 1995. Magnitude of sex differences in spatial abilities: a meta-analysis and consideration of critical variables. *Psychol Bull.* 117:250-270.
- Walters NB, Eickhoff SB, Schleicher A, Zilles K, Amunts K, Egan GF, Watson JD. 2007. Observer-independent analysis of high-resolution MR images of the human cerebral cortex: in vivo delineation of cortical areas. *Hum Brain Mapp.* 28:1-8.
- Watkins JC, Evans RH. 1981. Excitatory amino acid transmitters. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 21:165-204.
- Watkins KE, Paus T, Lerch JP, Zijdenbos A, Collins DL, Neelin P, Taylor J, Worsley KJ, Evans AC. 2001. Structural asymmetries in the human brain: a voxel-based statistical analysis of 142 MRI scans. *Cereb Cortex.* 11:868-877.
- Weigert C. 1882. Über eine neue Untersuchungsmethode des Centralnervensystems. *Centrbl f med Wissensch.* 20:753-757, 772-774.
- Weiss E, Siedentopf CM, Hofer A, Deisenhammer EA, Hoptman MJ, Kremser C, Golaszewski S, Felber S, Fleischhacker WW, Delazer M. 2003. Sex differences in brain activation pattern during a visuospatial cognitive task: a functional magnetic resonance imaging study in healthy volunteers. *Neurosci Lett.* 344:169-172.
- Wenderoth N, Toni I, Bedeleem S, Debaere F, Swinnen SP. 2006. Information processing in human parieto-frontal circuits during goal-directed bimanual movements. *Neuroimage.* 31:264-278.
- Wernicke C. 1874. Der aphasische Symptomencomplex. Eine psychologische Studie auf anatomischer Basis. Breslau: Cohn und Weigert.
- Wolbers T, Schoell ED, Buchel C. 2006. The predictive value of white matter organization in posterior parietal cortex for spatial visualization ability. *Neuroimage.* 32:1450-1455.
- Wolpert DM, Goodbody SJ, Husain M. 1998. Maintaining internal representations: the role of the human superior parietal lobe. *Nat Neurosci.* 1:529-533.
- Wree A, Schleicher A, Zilles K. 1982. Estimation of volume fractions in nervous tissue with an image analyzer. *J Neurosci Methods.* 6:29-43.
- Zilles K. 1990. Cortex. In: Paxinos G, Herausgeber. *The Human Nervous System.* San Diego: Academic Press. S 757-802.
- Zilles K, Schlaug G, Matelli M, Luppino G, Schleicher A, Qu M, Dabringhaus A, Seitz R, Roland PE. 1995. Mapping of human and macaque sensorimotor areas by integrating architectonic, transmitter receptor, MRI and PET data. *J Anat.* 187:515-537.
- Zilles K, Schleicher A. 1995. Correlative imaging of transmitter receptor distributions in human cortex. In: Stumpf W and Solomon H, Herausgeber. *Autoradiography and Correlative Imaging.* San Diego: Academic Press. S 277-307.
- Zilles K, Clarke S. 1997. Architecture, Connectivity, and Transmitter Receptors of Human Extrastriate Visual Cortex - Comparison with Nonhuman Primates. In: Rockland et al., Herausgeber. *Cerebral Cortex.* New York: Plenum Press. S 673-742.
- Zilles K, Palomero-Gallagher N. 2001. Cyto-, myelo-, and receptor architectonics of the human parietal cortex. *Neuroimage.* 14:S8-20.
- Zilles K, Palomero-Gallagher N, Grefkes C, Scheperjans F, Boy C, Amunts K, Schleicher A. 2002a. Architectonics of the human cerebral cortex and transmitter receptor fingerprints: reconciling functional neuroanatomy and neurochemistry. *Eur Neuropsychopharmacol.* 12:587-599.

- Zilles K, Schleicher A, Palomero-Gallagher N, Amunts K. 2002b. Quantitative Analysis of Cyto- and Receptor Architecture of the Human Brain. In: Toga A and Mazziotta J, Herausgeber. Brain Mapping: The Methods. 2. Auflage. San Diego: Academic Press. S 573-602.
- Zilles K, Eickhoff S, Palomero-Gallagher N. 2003. The human parietal cortex: a novel approach to its architectonic mapping. Adv Neurol. 93:1-21.

## Zusammenfassung

Der superiore parietale Kortex (SPC) des Menschen verarbeitet und integriert sensorische Information als Grundlage einer internen räumlichen Repräsentation der Körperteile und extrapersonalen Umgebung. Somatosensorische Informationsverarbeitung findet überwiegend in anterioren und visuelle hauptsächlich in posterioren Teilen des SPC statt und es gibt Hinweise auf hemisphären- bzw. geschlechtsspezifische funktionelle Unterschiede. Historische Karten des SPC unterscheiden sich gravierend bezüglich der Anzahl, Lokalisation und Ausdehnung mikro-anatomischer Areale, u.a. aufgrund subjektiver Untersuchungsmethoden und kleiner Stichproben. Sie berücksichtigen nicht die ausgeprägte anatomische Variabilität und sind daher als Referenz für funktionelle Bildgebungsstudien ungeeignet. Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die Erstellung einer objektiven und repräsentativen zytoarchitektonischen Referenzkarte des SPC sowie die Suche nach anatomischen bzw. neurochemischen Korrelaten regionaler und hemisphären- bzw. geschlechtsspezifischer funktioneller Unterschiede.

Zunächst wurde der SPC an 10 *post-mortem* Gehirnen computergestützt in zytoarchitektonisch distinkte Areale parzelliert, deren probabilistische Karten im anatomischen Referenzraum repräsentiert wurden. Topographische Parameter, Volumina und Zytoarchitektonik der Areale wurden quantitativ verglichen und bezüglich hemisphären- und geschlechtsspezifischer Unterschiede analysiert. Zur neurochemischen Charakterisierung wurden mittels quantitativer *in vitro* Rezeptor-Autoradiographie die laminären und regionalen Verteilungsmuster von 12 Neurotransmitter-Rezeptoren im SPC und angrenzenden Regionen gemessen und miteinander verglichen.

Sieben Unterareale innerhalb der Brodmann-Areale (BA) 5 (5Ci, 5M, 5L) und 7 (7PC, 7A, 7P, 7M), sowie ein zytoarchitektonisch sehr distinktes Areal in der anterioren medialen Wand des Sulcus intraparietalis (hIP3), wurden abgegrenzt. Neurochemisch ähnelte der anteriore SPC (BA 5) dem somatosensorischen Kortex, der posteriore SPC (Area 7P) jedoch stärker visuellen Arealen. Bei gemeinsamer Betrachtung der Zyto- und Rezeptorarchitektonik war ein gradueller mikro-anatomischer Übergang von BA 5 zu Area 7P über die Areale 7PC und 7A zu beobachten. Interhemisphärische Asymmetrien wurden bei den Arealen 5L, 7A, 7P und 7M beobachtet. Die anatomische Variabilität war beträchtlich und für einige Areale höher in der linken Hemisphäre (7A und 7P) bzw. bei Männern (5M, 7PC, 7A, 7P). Eine Interaktion von Hemisphäre und Geschlecht fand sich für die Areale 5Ci und 5M.

Die hier multimodal beschriebenen mikro-anatomischen Areale dürften funktionellen Einheiten im menschlichen SPC entsprechen und die regional unterschiedliche Gewichtung somatosensorischer bzw. visueller Informationsverarbeitung konnte in der vorliegenden Arbeit erstmals strukturell nachvollzogen werden. Interhemisphärische anatomische Asymmetrien im SPC wurden nachgewiesen, die mit funktionellen Asymmetrien assoziiert sein könnten. Das Ausmaß der interindividuellen anatomischen Variabilität unterliegt hemisphären- und geschlechtsspezifischen Einflüssen und ist als möglicher Störfaktor in funktionellen Bildgebungsstudien zu beachten. Diese Arbeit liefert eine objektive, dreidimensionale mikro-anatomische Referenz des menschlichen SPC, welche die interindividuelle Variabilität berücksichtigt und leicht in Bildgebungsstudien integriert werden kann. Sie ermöglicht hierdurch weitaus validere Struktur-Funktions-Untersuchungen des gesunden und erkrankten Gehirns als bisher.



Filip Scheperjans



Prof. Dr. med. Karl Zilles

## Anhang

### Rezeptorbindungsstellenkonzentrationen der Individualgehirne [fmol/mg Protein]

HG 01/00

	AMPA	Kainat	NMDA	GABA <sub>A</sub>	GABA <sub>B</sub>	M2	NIC	$\alpha_1$	$\alpha_2$	5-HT <sub>1A</sub>	5-HT <sub>2</sub>	D1
<b>5Ci</b>	360	1017	1781	2121	3121		40	658	272	650	558	137
<b>5M</b>	329	995	1475	2145	3107		37	627	284	620	548	133
<b>5L</b>	284	853	1626	1966	2971		40	512	262	600	549	118
<b>7PC</b>	355	1026	1598	2146	3477	180	32	592	256	650	616	138
<b>7AL</b>	952	862	1273	2586		122	43	438		526	402	121
<b>7AM</b>	939	811	1551	2895		186	38	453		516	365	102
<b>7PL</b>	862	875	1650	3121		115	46	466		738	403	111
<b>7PM</b>	856	965	1456	3117		129	41	494		592	404	107
<b>23c</b>	330	1014	1977	2117	3439		44	595	273	720	616	137
<b>4</b>	397	748	1314	1596	2668	95	57	332	251	363	339	88
<b>3a</b>	326	768	1464	1805	2631	181	58	388	301	436	443	103
<b>3b</b>	299	773	1440	1802	2819	258	57	350	372	361	492	110
<b>2</b>	401	923	1680	1985	3444	116	38	467	272	625	469	111
<b>19L</b>	769	782	1453	4094		157	50	465		751	534	124
<b>19MD</b>	697	780	1628	3153		236	36	430		621	497	121
<b>19MV</b>	508	656	1402	3073		245	38	416		594	403	133
<b>18L</b>	624	640	1627	3525		209	47	397		732	565	134
<b>18MD</b>	652	613	1729	3467		276	37	397		600	577	129
<b>18MV</b>	600	656	1515	3185		363	36	413		505	536	138
<b>17</b>	566	627	1882	3869		461	41	325		392	673	146

## HG 04/00

	AMPA	Kainat	NMDA	GABA <sub>A</sub>	GABA <sub>B</sub>	M2	NIC	$\alpha_1$	$\alpha_2$	5-HT <sub>1A</sub>	5-HT <sub>2</sub>	D1
5Ci	654	507	963	1742	1904	131	12	210	132	394	225	47
5M	630	492	868	1535	1768	141	10	150	120	279	176	36
5L	759	471	981	1525	1804	139	6	169	118	333	162	36
7PC	727	510	807	1548	2298	152	10	179	126	321	133	58
7AL		267	691	667	2204	256	19	249	148	220	205	45
7AM		280	770	779	2225	244	24	267	135	245	268	53
7PL		413	732	1016	1931	238	16	224	85	200	318	38
7PM		418	761	1027	2173	225	20	253	95	250	289	49
23c	666	507	1051	1649	1932	146	14	246	138	447	239	57
4	494	441	828	1568	1508	152	11	150	110	249	249	43
3a	521	422	917	1652	1671	177	12	156	130	312	245	52
3b	526	431	1041	2149	1806	265	14	155	165	246	299	59
2	569	437	1062	1757	1814	154	7	187	104	448	299	59
19L												
19MD		339	853	894	1928	216	18	199	95	260	325	47
19MV		417	867	934	1992	194	15	244	99	310	286	49
18L												
18MD		461	918	950	2104	234	13	254	112	167	318	52
18MV		410	771	1066	1909	234	12	201	111	197	243	46
17		369	1050	1220	1781	334	13	201	213	109	299	52

## HG 05/00

	AMPA	Kainat	NMDA	GABA <sub>A</sub>	GABA <sub>B</sub>	M2	NIC	$\alpha_1$	$\alpha_2$	5-HT <sub>1A</sub>	5-HT <sub>2</sub>	D1
5Ci	443	403	1046	1134	2053	252	38	347	128	397	477	67
5M	373	424	986	1025	1948	226	32	266	125	406	464	60
5L	354	414	956	1047	2029	217	28	257	131	434	455	53
7PC	389	319	988	1103	1974	237	31	333	101	443	472	58
7AL	559	473	1120	1396	2258	304	41	254	87	401	206	95
7AM	579	453	1114	1638	2196	311	38	242	113	391	205	98
7PL	749	359	986	1418	2540	181	62	375	116	472	214	64
7PM	711	349	963	1373	2426	178	64	369	94	404	205	65
23c	480	344	1067	1079	2214	227	35	331	127	516	518	73
4	519	202	833	645	1741	181	35	177	90	312	305	32
3a	618	209	951	1088	1748	239	42	222	124	539	424	43
3b	456	235	933	1028	1712	288	38	199	137	350	408	47
2	545	241	920	946	1879	194	30	234	101	531	393	50
19L	593	307	1233	1309	2648	269	62	343	178	385	213	47
19MD	553	435	1173	1476	2489	292	54	302	140	357	299	97
19MV	634	392	1110	1403	2369	233	34	273	145	310	296	96
18L	387	318	926	1703	1977	374	16	169	209	290	206	55
18MD	519	353	1033	1374	2166	339	36	251	166	269	265	89
18MV	581	376	1058	1425	2181	308	40	222	155	240	250	84
17	546	346	1168	1754	2237	500	36	182	267	150	316	97

**HG 02/01**

	<b>AMPA</b>	<b>Kainat</b>	<b>NMDA</b>	<b>GABA<sub>A</sub></b>	<b>GABA<sub>B</sub></b>	<b>M2</b>	<b>NIC</b>	<b>α<sub>1</sub></b>	<b>α<sub>2</sub></b>	<b>5-HT<sub>1A</sub></b>	<b>5-HT<sub>2</sub></b>	<b>D1</b>
<b>5Ci</b>	401	402	1346	1895	1252	201	77	352	200	437	288	68
<b>5M</b>	372	418	1339	1860	1155	217	71	349	206	446	281	57
<b>5L</b>	372		999	1871	2486	147	83	215	204	381	173	58
<b>7PC</b>	429	450	1186	1881	1229	236	75	337	216	366	282	64
<b>7AL</b>	454		1002	2275	1740	214	88	234	191	293	185	84
<b>7AM</b>	512		1094	2076	2338	235	73	369	198	357	260	115
<b>7PL</b>	414		1216	2211	1924	221	79	339	157	246	288	73
<b>7PM</b>	452		1247	2280	2039	199	76	327	175	308	274	85
<b>23c</b>	364	396	1352	1781	1207	225	78	387	165	452	289	69
<b>4</b>	218	230	726	1111	680	166	60	283	145	190	219	41
<b>3a</b>	283	282	894	1496	829	224	65	312	197	340	247	48
<b>3b</b>	228	327	997	1681	840	331	73	266	235	249	268	56
<b>2</b>	455	322	1080	1642	1105	171	69	318	211	395	306	69
<b>19L</b>	455		1239	2299	2559	165	65	266	206	358	279	81
<b>19MD</b>	348		1109	2102	1903	183	60	281	181	302	290	97
<b>19MV</b>	464		1071	2338	2405	195	77	298	202	359	325	91
<b>18L</b>	398		1173	2143	2218	213	64	239	220	287	306	81
<b>18MD</b>	342		1119	2126	1971	264	58	274	209	210	320	95
<b>18MV</b>	353		1076	2236	2065	246	64	250	198	227	303	83
<b>17</b>	310		1244	2653	2046	376	60	224	361	132	313	90

# Lebenslauf

## Persönliche Daten

Name: Filip Scheperjans  
Geburtsdatum / -ort: 23.1.1981 in Castrop-Rauxel  
Nationalität: Deutsch  
Eltern: Frau Dr. med. Almut Scheperjans geb. Wehrmeyer, Internistin  
Herr Dr. med. Uwe Scheperjans, Internist  
Familienstand: Ledig

## Schulbildung

Grundschule: Gemeinschaftsgrundschule am Mattlerbusch, Duisburg  
(1987-1990)  
Gymnasium: Elly-Heuss-Knapp-Gymnasium, Duisburg (1990-1999)  
Abitur: 20.5.1999, Gesamtnote: 1,2

## Hochschulstudium

Universität Düsseldorf: Humanmedizin (1999-2006)  
Ärztliche Vorprüfung: 29.8.2001, Gesamtnote: 1,0  
Ärztliche Prüfung: 18.5.2006, Gesamtnote: 1,0  
Erster Abschnitt: 25.3.2003, Note: 1,0  
Zweiter Abschnitt: 22.3.2005, Note: 1,0  
Dritter Abschnitt: 18.5.2006, Note 1,0  
Ärztliche Approbation: 1.6.2006  
Auslandsaufenthalte: Praxis Dr. med. J. Hennig, Kurtatsch, Italien (2004)  
University College London, England (2005)  
Mount Sinai School of Medicine, New York City, USA (2005)  
Universität Helsinki, Finnland (2005/2006)

## Beruflicher Werdegang

Wissenschaftlicher

Mitarbeiter: Institut für Medizin, Forschungszentrum Jülich (2006-2007)

Allgemeinmedizinische

Tätigkeit: Gesundheitszentrum der Stadt Tuusula, Finnland (2007-)

## Auszeichnungen und Stipendien

Buchpreis des Fonds der Chemischen Industrie (1999)

Studienstiftung des deutschen Volkes (2002-2006)

Travel Award der Organization for Human Brain Mapping (2002)

Deutscher Akademischer Austauschdienst (2005)

## Publikationen

Caspers S, Eickhoff SB, Geyer S, Scheperjans F, Mohlberg H, Zilles K, Amunts K.

The human inferior parietal lobule in stereotaxic space.

*Brain Struct Funct.* 2008. doi:10.1007/s00429-008-0195-z.

Scheperjans F, Eickhoff SB, Hömke L, Mohlberg H, Hermann K, Amunts K, Zilles K.

Probabilistic Maps, Morphometry, and Variability of Cytoarchitectonic Areas in the Human Superior Parietal Cortex.

*Cereb Cortex.* 2008. doi:10.1093/cercor/bhm241.

Naito E, Scheperjans F, Eickhoff SB, Amunts K, Roland PE, Zilles K, Ehrsson HH.

Human superior parietal lobule is involved in somatic perception of bimanual interaction with an external object.

*J Neurophysiol.* 2008. 99:695-703.

Ischebeck A, Heim S, Siedentopf C, Zamarian L, Kremser C, Egger K, Schocke M, Strenge H, Scheperjans F, Delazer M.

Are numbers special? Comparing the generation of verbal materials from ordered categories (months) to numbers and other categories (animals) in an fMRI study.

*Hum Brain Mapp.* 2008. 29:894-909.

Scheperjans F, Hermann K, Eickhoff SB, Amunts K, Schleicher A, Zilles K.

Observer-Independent Cytoarchitectonic Mapping of the Human Superior Parietal Cortex.

*Cereb Cortex.* 2008. 18:846-67.

Eickhoff SB, Schleicher A, Scheperjans F, Palomero-Gallagher N, Zilles K.

Analysis of neurotransmitter receptor distribution patterns in the cerebral cortex.

*NeuroImage.* 2007. 34:1317-30.

Scheperjans F, Palomero-Gallagher N, Grefkes C, Schleicher A, Zilles K.  
Transmitter Receptors Reveal Segregation of Cortical Areas in the Human Superior Parietal Cortex: Relations to Visual and Somatosensory Regions.  
*NeuroImage*. 2005. 28:362–79.

Scheperjans F, Grefkes C, Palomero-Gallagher N, Schleicher A, Zilles K.  
Subdivisions of Human Parietal Area 5 Revealed by Quantitative Receptor Autoradiography: A Parietal Region between Motor, Somatosensory, and Cingulate Cortical Areas.  
*NeuroImage*. 2005. 25:975-92.

Zilles K, Palomero-Gallagher N, Grefkes C, Scheperjans F, Boy C, Amunts K, Schleicher A.  
Architectonics of the human cerebral cortex and transmitter receptor fingerprints: reconciling functional neuroanatomy and neurochemistry.  
*Eur Neuropsychopharmacol*. 2002. 12:587-99.

## **Vorträge**

Multimodal Observer-Independent Microstructural Parcellation and Probabilistic Mapping of Human Cortex: A New Map of the Superior Parietal Lobe and Anterior Intraparietal Sulcus.  
Max-Planck-Institut für Kognitions- und Neurowissenschaften.  
Leipzig (Januar 2007).

Human Area 5 in the Hierarchy of Sensorimotor Processing - Conclusions from Quantitative Receptor Autoradiography.  
8<sup>th</sup> International Conference on Functional Mapping of the Human Brain.  
Sendai, Japan (Juni 2002).

## **Abstracts / Poster**

Scheperjans F, Mohlberg H, Amunts K, Zilles K.  
Observer-Independent Cytoarchitectonic Mapping of Human Superior Parietal Lobule and Anterior Medial Intraparietal Sulcus.  
11<sup>th</sup> International Conference on Functional Mapping of the Human Brain.  
Toronto, Canada (Juni 2005).

Scheperjans F, Palomero-Gallagher N, Grefkes C, Schleicher A, Zilles K.  
Transmitter Receptors Reflect Interactions of Somatosensory and Visual Information Processing within the Human Superior Parietal Cortex.  
Second Vogt-Brodman Symposium: The Convergence of Structure and Function.  
Jülich (April 2004).

Scheperjans F, Palomero-Gallagher N, Grefkes C, Schleicher A, Zilles K.

Tracing Functional Relationships on the Structural Level - Transmitter Receptors Reflect Interactions of Somatosensory and Visual Information Processing within the Human Superior Parietal Cortex.

9<sup>th</sup> International Conference on Functional Mapping of the Human Brain.

New York, USA (Juni 2003).

Grefkes C, Fink GR, Scheperjans F, Schleicher A, Palomero-Gallagher N, Zilles K.

Transmitter Receptor Densities Reflect the Hierarchical Organization of the Human Cerebral Cortex.

9<sup>th</sup> International Conference on Functional Mapping of the Human Brain.

New York, USA (Juni 2003).

Scheperjans F, Grefkes C, Palomero-Gallagher N, Zilles K.

Human Area 5 in the Hierarchy of Sensorimotor Processing - Conclusions from Quantitative Receptor Autoradiography.

8<sup>th</sup> International Conference on Functional Mapping of the Human Brain.

Sendai, Japan (Juni 2002).

Grefkes C, Scheperjans F, Palomero-Gallagher N, Zilles K.

Which areas represent the human primary somatosensory cortex? New insights from receptor architectonics.

8<sup>th</sup> International Conference on Functional Mapping of the Human Brain.

Sendai, Japan (Juni 2002).