

Rezeptorarchitektonische Kartierung der Broca-Region und angrenzender Areale im posterioren inferior-frontalen Kortex

Von der Medizinischen Fakultät
der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen
zur Erlangung des akademischen Grades
einer Doktorin der Theoretischen Medizin
genehmigte Dissertation

vorgelegt von
Dipl.-Biol. Marianne Falk
aus
Düsseldorf

Berichter: Frau Universitätsprofessorin
Dr. med. Katrin Amunts

Frau Professorin
Dr. phil. Dipl.-Psych. Angela Dorkas Friederici

Tag der mündlichen Prüfung: 21. Januar 2008

Diese Dissertation ist auf den Internetseiten der Hochschulbibliothek online verfügbar.

Inhalt

1	EINLEITUNG.....	1
1.1	ZIELSETZUNG	4
2	STAND DER FORSCHUNG	5
2.1	ZYTOARCHITEKTUR UND LAGE DER AREALE DES POSTERIOREN INFERIOR-FRONTALEN KORTEX	5
2.2	REZEPTORARCHITEKTONISCHE KARTIERUNG.....	8
2.3	FUNKTIONELLE KONZEPTE DER BROCA-REGION.....	9
3	MATERIAL UND METHODEN.....	13
3.1	POST-MORTEM-GEHIRNE	13
3.2	HERSTELLUNG DER HIRNSCHNITTSERIEN	13
3.3	ZYTOARCHITEKTONIK	16
3.3.1	<i>Zellkörperfärbung.....</i>	<i>16</i>
3.3.2	<i>Digitalisierung der zellkörpergefärbten Hirnschnitte.....</i>	<i>16</i>
3.4	REZEPTORAUTORADIOGRAPHIE	17
3.4.1	<i>Bindungsprotokoll</i>	<i>17</i>
3.4.2	<i>Auflegen und Entwickeln der Filme</i>	<i>19</i>
3.4.3	<i>Digitalisierung der Rezeptorautoradiogramme.....</i>	<i>19</i>
3.5	ZYTO- UND REZEPTORARCHITEKTONISCHE AUSWERTUNGSSTRATEGIEN.....	20
3.5.1	<i>Betrachter-unabhängige Lokalisation der zytoarchitektonischen Arealgrenzen</i>	<i>20</i>
3.5.2	<i>Betrachter-unabhängige Lokalisation der rezeptorarchitektonischen Arealgrenzen.....</i>	<i>23</i>
3.5.3	<i>Messung und Normalisierung der mittleren Rezeptordichten kortikaler Areale</i>	<i>23</i>
3.5.4	<i>Receptor fingerprints</i>	<i>24</i>
3.5.5	<i>Multidimensional scaling und hierarchische Clusteranalyse</i>	<i>24</i>
3.5.6	<i>Untersuchung interhemisphärischer Unterschiede der Areale 44 und 45.....</i>	<i>25</i>
4	ERGEBNISSE	27
4.1	BETRACHTER-UNABHÄNGIGE BESTIMMUNG VON AREALGRENZEN IM INFERIOR-FRONTALEN KORTEX...	27
4.1.1	<i>Zytoarchitektonische Definition der kortikalen Arealgrenzen</i>	<i>27</i>
4.1.2	<i>Rezeptorarchitektonische Definition der kortikalen Arealgrenzen.....</i>	<i>28</i>
4.1.3	<i>Gegenüberstellung von zytoarchitektonischer und rezeptorarchitektonischer Parzellierung.....</i>	<i>36</i>
4.2	REZEPTORARCHITEKTONIK DER UNTERSUCHTEN AREALE.....	36
4.2.1	<i>Mittlere Rezeptordichten.....</i>	<i>36</i>
4.2.2	<i>Regionale und laminäre Verteilung der Rezeptorbindungsstellen in den kortikalen Arealen</i>	<i>37</i>
4.3	RECEPTOR FINGERPRINTS UND INTERAREALE ÄHNLICHKEITEN	39
4.3.1	<i>Receptor fingerprints</i>	<i>39</i>

4.3.2	<i>Multidimensional scaling (MDS)</i>	41
4.3.3	<i>Hierarchische Clusteranalyse</i>	43
4.4	INTERHEMISPHERISCHER VERGLEICH DER AREALE 44 UND 45.....	44
4.5	DIE LAGE DER AREALE IM POSTERIOREN INFERIOR-FRONTALEN KORTEX.....	46
5	DISKUSSION	49
5.1	REZEPTORARCHITEKTONISCHE KARTIERUNG DER KORTIKALEN AREALE	50
5.1.1	<i>Subparzellierungen der Broca-Region</i>	52
5.1.2	<i>Interhemisphärische Asymmetrien</i>	53
5.1.3	<i>Methodologische Überlegungen</i>	54
5.2	DIE AREALE DES POSTERIOREN INFERIOR-FRONTALEN KORTEX: REZEPTORARCHITEKTONISCHE DATEN UND ZYTOARCHITEKTONISCHE STUDIEN IM VERGLEICH	56
5.2.1	<i>Vergleich mit der zytoarchitektonischen Karte Brodmanns</i>	56
5.2.2	<i>Die Areale 45, 44, 6 und 4: Rezeptorarchitektonische Daten im Bezug zu neueren zytoarchitektonischen Studien</i>	56
5.2.3	<i>Die Areale IFJ 1, IFJ 2 und DTC: Zytoarchitektonische und rezeptorarchitektonische Lokalisation</i>	57
5.3	FUNKTIONELLE HIERARCHIEN DER AREALE DES POSTERIOREN INFERIOR-FRONTALEN KORTEX.....	58
5.3.1	<i>Multidimensional scaling und hierarchische Clusteranalyse</i>	58
5.3.2	<i>Der posteriore inferior-frontale Kortex: Kortikale Architektur und Funktion</i>	60
6	ZUSAMMENFASSUNG	65
7	LITERATUR	67
	DANKSAGUNG	77
	CURRICULUM VITAE	79

Verwendete Abkürzungen

DTC	<i>dysgranular transitional cortex</i>
FI	<i>Fissura lateralis</i>
Gfi	<i>Gyrus frontalis inferior</i>
Gprc	<i>Gyrus praecentralis</i>
IFJ	<i>inferior frontal junction</i>
Ra	<i>Ramus ascendens der Fissura lateralis</i>
Rh	<i>Ramus horizontalis der Fissura lateralis</i>
ROI	<i>region of interest</i>
Sc	<i>Sulcus centralis</i>
Sci	<i>Sulcus circularis insulae</i>
Sd	<i>Sulcus diagonalis</i>
Sfi	<i>Sulcus frontalis inferior</i>
Sfs	<i>Sulcus frontalis superior</i>
Sprs	<i>Sulcus praecentralis</i>
Sprci	<i>Sulcus praecentralis inferior</i>

1 Einleitung

Seit der ersten Beschreibung einer Sprachdomäne im inferior-frontalen Kortex (Broca, 1861a; Broca, 1861b) lag diese Region im Fokus des wissenschaftlichen Interesses, nicht zuletzt, weil Sprache lange Zeit als spezifisch menschliche Fähigkeit galt. Benannt wurde die Broca-Region nach ihrem Entdecker, dem Franzosen Pierre Paul Broca. Dieser beschrieb den Fall eines Patienten, der nach einer Läsion im inferior-frontalen Kortex im Bereich des linken *Gyrus frontalis inferior* die Fähigkeit zur Sprachproduktion fast vollständig verloren hatte. Wenige Jahre, nachdem Broca seine Studien zur Lokalisation der Sprache publiziert hatte, stellte Carl Wernicke das erste anatomisch basierte Sprachmodell vor, welches ein anterior gelegenes motorisches (Broca-Region) und ein posteriores semantisches Sprachzentrum postulierte, verbunden über einen Fasertrakt, den *Fasciculus arcuatus* (Lichtheim, 1885; Wernicke, 1874).

Die anatomische Basis für solche funktionellen Verarbeitungsmodelle wurde mit der beginnenden zytoarchitektonischen und myeloarchitektonischen Kartierung des menschlichen Kortex Anfang des 20. Jahrhunderts geschaffen (Brodmann, 1909; Vogt & Vogt, 1919; Vogt, 1910; von Economo & Koskinas, 1925; Elliott Smith, 1907). Die klassische zytoarchitektonische Karte von Brodmann (1909) war eine der ersten, die die zytoarchitektonische Unterteilung des inferior-frontalen Kortex zeigte. Bis heute zählt diese Karte, auch aufgrund ihrer Einbindung in den dreidimensionalen Atlas von Talairach and Tournoux (1988), zu den am weitest verbreiteten zytoarchitektonischen Karten des menschlichen Kortex.

Nach Brodmann liegen im Bereich des *Gyrus frontalis inferior* die zytoarchitektonischen Areale 44 und 45 und Teile von Area 47 (Abb. 1). Brodmanns Areal 44 befindet sich auf der *Pars opercularis*, Brodmanns Areal 45 auf der *Pars triangularis* des *Gyrus frontalis inferior*. Diese beiden Areale werden im Allgemeinen als Broca-Region (Aboitiz & Garcia, 1997; Lieberman, 2002) zusammengefasst. Obwohl die klassischen zytoarchitektonischen Karten einen guten Einblick in die anatomische Parzellierung des menschlichen Kortex bieten, weisen sie einige nicht unerhebliche Einschränkungen auf: Die Positionen der Arealgrenzen wurden anhand subjektiver

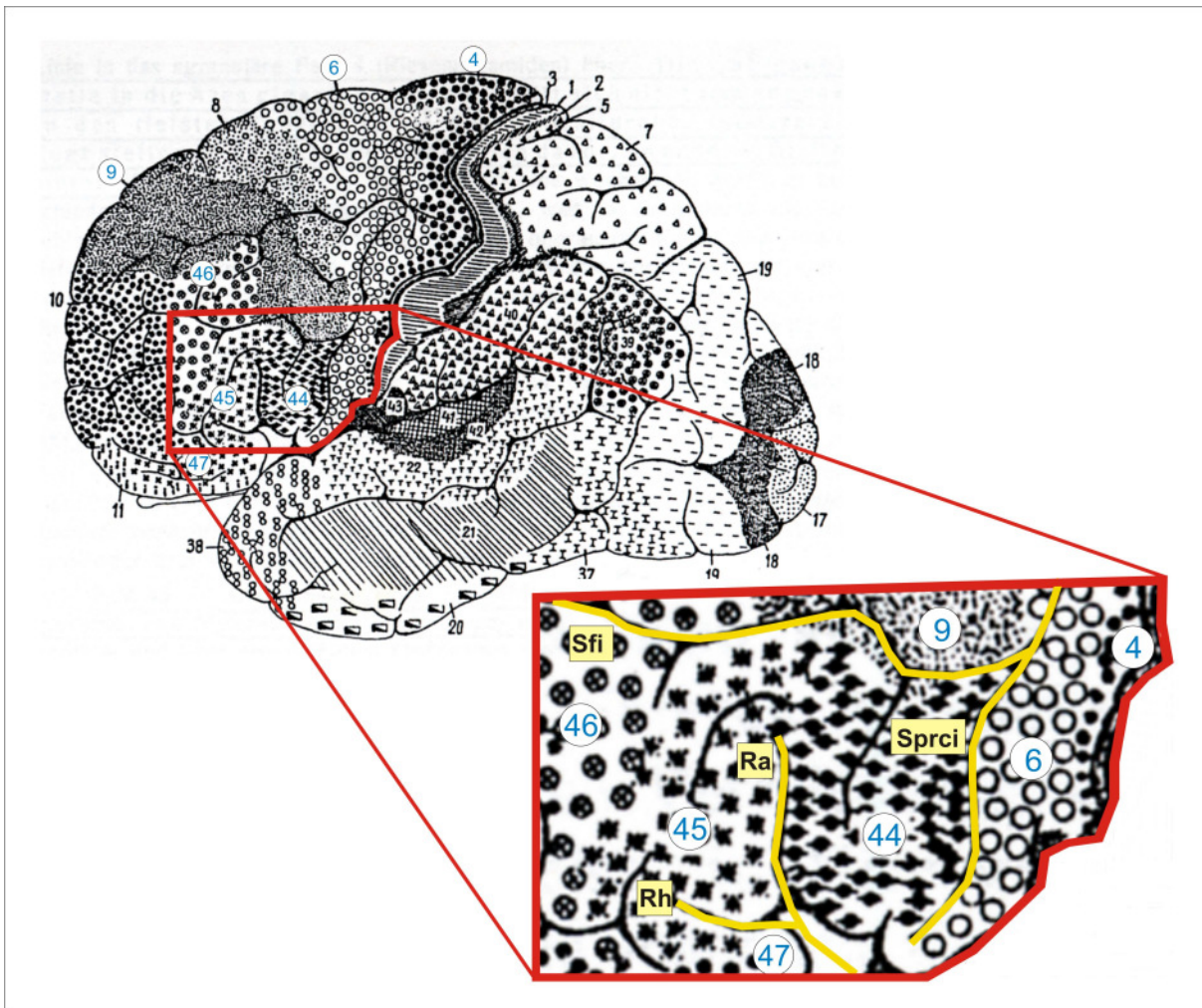


Abb. 1: Klassische zytoarchitektonische Karte der lateralen Oberfläche eines menschlichen Gehirns nach Brodmann (1909). Die unterschiedlichen zytoarchitektonischen Areale sind durch verschiedene Muster gekennzeichnet und nummeriert. Der in der vorliegenden Studie untersuchte Kortexbereich ist rot umrandet. Laut Brodmann umfasst diese Region die Areale 4, 6, 44, 45 und 47. Dorsal grenzen die Areale 44 und 45 an die Areale 9 und 46. Die gelben Linien markieren den Verlauf der Sulci.
 Ra: *Ramus ascendens*, Rh: *Ramus horizontalis*, Sfi: *Sulcus frontalis inferior*, Sprci: *Sulcus praecentralis inferior*

Kriterien der Betrachter definiert. Die Definition der Grenzen erfolgte nur in einer Modalität, z. B. Zytoarchitektur oder Myeloarchitektur. Die Karten bestehen meist aus zweidimensionalen schematischen Ansichten, Informationen über die dritte Dimension fehlen.

Diese Einschränkungen gelten nicht für neuere probabilistische, zytoarchitektonische Karten, die mit Hilfe von computerbasierten, Betrachter-unabhängigen Verfahren erstellt werden (Schleicher et al., 2005; Schleicher & Zilles, 1990; Schleicher et al., 1999). Unter Anwendung dieser neuen Kartierungsmethode erstellten Amunts et al. (1999) probabilistische zytoarchitektonische Karten der beiden Areale der Broca-Region, Area 44 und 45. Diese neuen Karten der Broca-Region stellen die Ausdeh-

nung der Areale und die Lage der Arealgrenzen unter Berücksichtigung der interindividuellen Variabilitäten in einem dreidimensionalen Referenzgehirn dar.

Die genauere kortikale Lokalisation der sprachlichen Funktionen gestaltete sich bis zur Einführung dieser Karten als sehr schwierig. Die Untersuchung der Funktion der Broca-Region anhand von Tiermodellen war im Gegensatz zu der Funktion von primären sensorischen und motorischen Arealen nur eingeschränkt möglich. Über die Untersuchung von neurologischen Ausfällen nach Hirnläsionen bei Patienten mit Aphasie wurde versucht, einen Zusammenhang zwischen kortikalen Arealen und Sprachfunktionen herzustellen. Die Entwicklung nicht-invasiver funktioneller bildgebender Verfahren in jüngerer Vergangenheit hat die Untersuchungen der verschiedenen sprachlichen Funktionen des Kortex entscheidend vereinfacht. So wurde es möglich, das Gehirn bei der Erzeugung und Verarbeitung von unterschiedlichen Aspekten von Sprache zu beobachten. Mit Hilfe solcher funktionellen bildgebenden Studien konnte gezeigt werden, dass die Broca-Region nicht nur an der Sprachverarbeitung (Bookheimer et al., 2000; Nishitani et al., 2005) beteiligt ist, sondern unter anderem auch an motorischen Funktionen (Nishitani et al., 2005) und an höheren kognitiven Prozessen (Herath et al., 2001).

Die Fortschritte bei der Messung und Analyse spezifischer Hirnfunktionen haben besonders im Hinblick auf mögliche Struktur-Funktionszusammenhänge das Interesse an den anatomischen Grundlagen verstärkt. Eine genaue Parzellierung der Broca-Region und des Übergangs zum prämotorischen Kortex muss die anatomische Referenz bilden für die Untersuchungen der verschiedenen Funktionen des inferior-frontalen Kortex. Probabilistische zytoarchitektonische Karten (Amunts et al., 1999) und funktionelle bildgebende Studien (Heim et al., 2002; Heim et al., 2003; Indefrey et al., 2001; Brass & von Cramon, 2002; Derrfuss et al., 2004; Friederici et al., 2003) deuten auf eine komplexere Parzellierung dieser Region hin, als sie bislang in den zytoarchitektonischen Karten zu finden ist.

In den letzten Jahren wurden neben der Zytoarchitektonik neue Kartierungsmethoden entwickelt, die funktionell-relevante Informationen zur Parzellierung des Kortex beinhalten. Eine dieser Methoden ist die Rezeptorautoradiographie, die eine Analyse der Verteilungsmuster unterschiedlicher Neurotransmitter-Rezeptoren im Kortex ermöglicht (Zilles et al., 2002b; Zilles et al., 2004; Zilles et al., 1991b). Die Verteilungsmuster der Rezeptoren stelle die enge Korrelation zwischen kortikalen Architek-

tur und funktioneller Parzellierung dar. Die Informationen über die regionale und laminäre Verteilung der Rezeptoren im Kortex können einen neuen, funktionell relevanten Einblick in die Organisation des Kortex geben. Die Analyse der Rezeptorverteilung dient dabei nicht nur zur Bestätigung etablierter Grenzen, sie erlaubt auch die Identifikation zusätzlicher kortikaler Areale. Eine multimodale Charakterisierung der kortikalen Organisation durch Kombination aus zyto- und rezeptorarchitektonischer Kartierung ermöglicht die Unterscheidung der verschiedenen funktionell relevanten kortikalen Areale, vermeidet aber gleichzeitig eine Überparzellierung des Kortex (Amunts et al., 2003a; Amunts et al., 2002; Geyer et al., 1997; Morosan et al., 2005; Scheperjans et al., 2005b; Zilles & Palomero-Gallagher, 2001; Zilles et al., 2002a; Zilles, 2004; Zilles et al., 2002b).

1.1 Zielsetzung

Ziel der vorliegenden Studie ist es, durch eine solche Kombination aus rezeptorarchitektonischen und zytoarchitektonischen Untersuchungsmethoden ein anatomisch basiertes, funktionell relevantes Parzellierungsschema des inferior-frontalen Kortex, mit Schwerpunkt auf der Broca-Region und deren Übergang zum motorischen Kortex, zu erstellen. Zu diesem Zweck wurden horizontale und koronale Schnittserien menschlicher Post-mortem-Gehirne untersucht. Die zyto- und rezeptorarchitektonischen Grenzen der Areale wurden mit Hilfe eines algorithmusbasierten Verfahrens festgelegt, welches das Auffinden lokaler und statistisch signifikanter Veränderungen in der kortikalen Architektur ermöglicht (Schleicher et al., 2005; Schleicher et al., 1999). In Kombination mit der zytoarchitektonischen Kartierung erlaubt die Analyse klassischer Neurotransmitter (z.B. Noradrenalin, Acetylcholin, GABA und Glutamat) eine detaillierte Charakterisierung der kortikalen Areale dieser Region. Die rezeptorarchitektonische Kartierung der Broca-Region und deren Übergang zum motorischen Kortex wird in Kombination mit bekannten zytoarchitektonischen Karten dieses Gebiets die neuroanatomische Grundlage für die funktionelle Aufklärung der Sprachverarbeitung liefern.

2 Stand der Forschung

2.1 Zytoarchitektur und Lage der Areale des posterioren inferior-frontalen Kortex

Der in der vorliegenden Studie untersuchte posteriore inferior-frontale Kortex umfasst den ventralen Teil des *Gyrus praecentralis*, die *Partes opercularis* und *triangularis* sowie Teile der *Pars orbitales* des *Gyrus frontalis inferior*. In der klassischen zytoarchitektonischen Hirnkarte von Brodmann (1909) beinhaltet diese Region die Areale 44 und 45, den ventralen Teil der Areale 6 und 4 sowie Teile von Area 47 (Abb. 1). Die beiden Areale 44 und 45 bilden die Broca-Region.

Für eine genauere Beschreibung der kortikalen Architektur dieser Region ist die Verwendung der neueren zytoarchitektonischen Karten hilfreich, die mit Hilfe computerbasierter Verfahren berechnet wurden. Entsprechende probabilistische zytoarchitektonische Karten existieren im frontalen Kortex für die Broca-Region (Amunts et al., 1999) sowie den primärmotorischen und den prämotorischen Kortex (Geyer, 2004; Geyer et al., 1996). Mit Hilfe der neuen computerbasierten Methoden konnte in dieser Region ein weiteres Areal, IFJ (IFJ: *inferior frontal junction*) nachgewiesen werden (Amunts & von Cramon, 2006).

Die probabilistischen Hirnkarten von Amunts et al. (1999) liefern detaillierte Informationen über Lage und Ausdehnung der Areale der Broca-Region im Kortex. In diesen Karten befindet sich Area 44 größtenteils auf der freien Oberfläche der *Partes opercularis* des *Gyrus frontalis inferior* und Area 45 auf der freien Oberfläche der *Pars triangularis* (Abb. 2). Die posteriore Grenze der Area 44 liegt im *Sulcus praecentralis inferior*. Ihre Position innerhalb des Sulcus ist jedoch variabel. Die dorsale Grenze der Areale der Broca-Region kann sowohl in der dorsalen als auch der ventralen Wand des *Sulcus frontalis inferior* liegen, erreicht aber nie die freie Oberfläche des *Gyrus frontalis medius*. Anterior-dorsal schließen sich die Brodmann-Areale 8, 9, 46 und 10 an die Broca-Region an. Die anterior-ventrale Grenze von Area 45 liegt meist in der ventralen Wand des *Ramus horizontalis* der *Fissura lateralis*. Sie kann aber auch ventral des *Ramus horizontalis* liegen. In diesen Fällen erreicht die Area 45 die

freie Oberfläche der *Pars orbitalis* des *Gyrus frontalis inferior*. Die Grenze zwischen Area 44 und Area 45 kann in der Umgebung des *Ramus ascendens*, in der Nähe des *Sulcus diagonalis* oder zwischen den beiden Sulci liegen (Amunts et al., 1999).

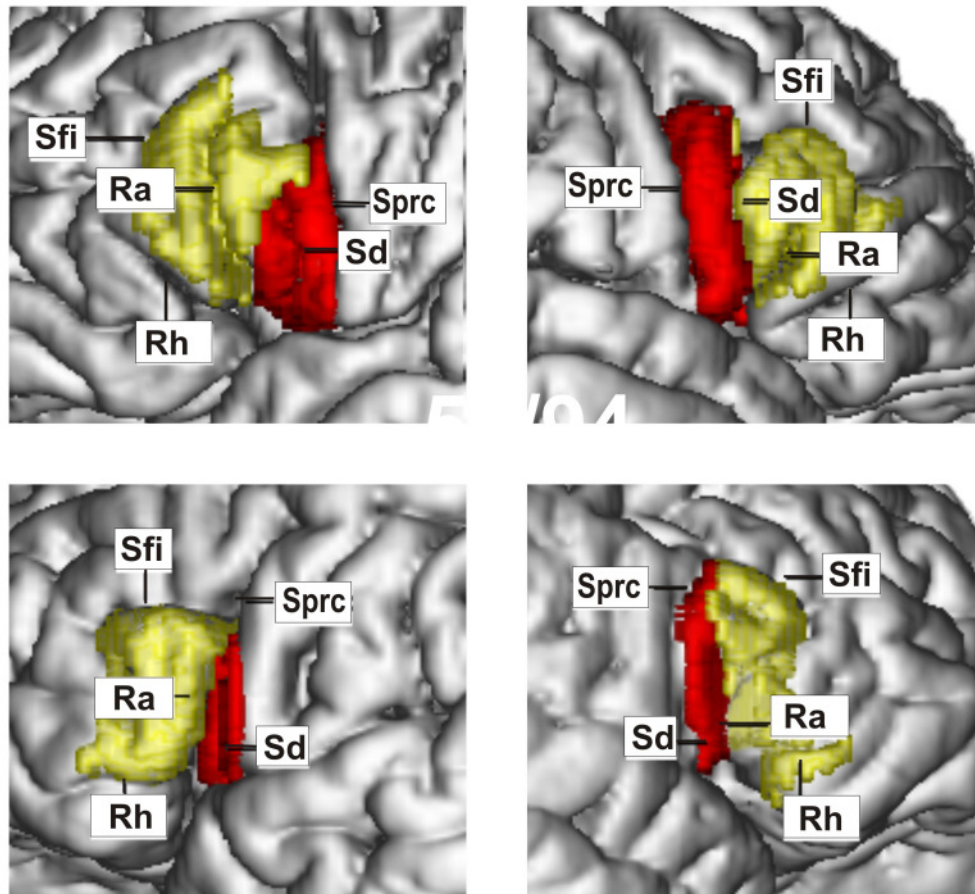


Abb. 2: Lateralansicht von 3D-Rekonstruktionen zweier unterschiedlicher Post-mortem-Gehirne nach Anfertigung histologischer Schnittserien, Anfärbung der Zellkörper und Betrachter-unabhängiger Definition der zytoarchitektonischen Grenzen in den histologischen Schnittserien. Gezeigt sind Area 44 (rot) und Area 45 (gelb) der rechten und linken Hemisphäre. Zu beachten sind die Unterschiede in Form und Ausdehnung der Areale, die Variabilität im Muster der Sulci sowie der Bezug der zytoarchitektonischen Grenzen zu den umgebenden Sulci. (nach Amunts et al., 2004)

Ra: *Ramus ascendens*, Rh: *Ramus horizontalis*, Sd: *Sulcus diagonalis*, Sfi: *Sulcus frontalis inferior*, Sprc: *Sulcus praecentralis*

Zytoarchitektonisch wurde Area 44 über auffallend große Pyramidenzellen in der unteren Lamina III und in Lamina V definiert. Ein weiteres Erkennungsmerkmal ist die kaum wahrnehmbare Lamina IV. Area 45 unterscheidet sich von Area 44 hauptsächlich aufgrund der breiter ausgeprägten Lamina IV und der damit einhergehenden deutlicheren Laminierung. Die Betrachter-unabhängige Untersuchung der Zytoarchi-

tektur legt zudem eine weitere Unterteilung der Areale der Broca-Region nahe (Amunts et al., 1999).

Posterior der Broca-Region liegen die ventralen Teile der motorischen Areale 4 und 6. Die ventrale Area 4 ist in der posterioren Wand des *Gyrus praecentralis* im *Sulcus centralis* lokalisiert. Auf der freien kortikalen Oberfläche findet sich Area 4 nur im Bereich des dorsalen *Gyrus praecentralis* (Rademacher et al., 2001). Area 6 liegt zu einem großen Teil auf der freien Oberfläche des *Gyrus praecentralis*. Die Grenze zwischen Area 4 und Area 6 verändert sich in ihrer Lage in dorso-ventraler Richtung: Im dorsalen Bereich liegt sie auf dem *Gyrus praecentralis*, weiter ventral liegt sie im *Sulcus praecentralis*. Die anteriore Grenze der ventralen Area 6 liegt im *Sulcus praecentralis inferior*. Bei den motorischen Arealen handelt es sich im Gegensatz zu den Arealen der Broca-Region um agranulären Kortex, erkennbar am Fehlen der inneren Körnerschicht. Area 4 ist weiter gekennzeichnet durch eine große Anzahl von Riesenpyramidenzellen in Lamina V, eine niedrige Zelldichte und einen allmählichen Übergang von Lamina VI in die weiße Substanz (Geyer et al., 1996). In Area 6 sind die Pyramidenzellen der Lamina V deutlich kleiner. In Lamina III von Area 6 kommen im Unterschied zu Area 4 dichter gepackte, größere und längere Pyramidenzellen (Geyer, 2004) vor.

Ventral von Area 45 auf der *Pars orbitalis* des *Gyrus frontalis inferior* liegt ein Teil der Area 47. Zytoarchitektonisch ist der orbito-frontale Kortex von Area 47 gekennzeichnet durch eine geringe Kortexbreite, eine klar erkennbare Lamina IV, eine schmale, kaum differenzierte Lamina II, breite infragranuläre Lamina V und Lamina VI sowie eine kleinere Größe der Neurone im Vergleich zu den andern frontalen Arealen.

An der Kreuzung von *Sulcus frontalis inferior* und *Sulcus praecentralis inferior* befinden sich das Areal IFJ. In ersten Voruntersuchungen konnten zytoarchitektonische Unterschiede dieses Areals zu den umgebenden Arealen 44, 45, 6, 8 und 9 gezeigt und die Grenzen Betrachter-unabhängig quantifiziert werden (Amunts & von Cramon, 2006). Die Zelldichte dieses Areals in Lamina II ist größer als in den benachbarten Arealen 44, 6 und 8. Zusätzlich unterscheidet sich die IFJ-Region durch eine sehr schwach entwickelte Lamina IV von dem benachbarten granulären Areal 9 und dem agranulären Areal 6. Ein weiteres Merkmal des IFJ-Areals ist das Fehlen der großen Pyramidenzellen in Lamina III, wie sie in den Arealen 44 und 6 vorkommen (Amunts & von Cramon, 2006).

Die Lokalisation der Areale 44 und 45 der Broca-Region entspricht annähernd den *Partes opercularis* und *triangularis* des *Gyrus frontalis inferior*. Für diesen kortikalen Bereich wurden Asymmetrien in der Größe der kortikalen Oberfläche berichtet (Falzi et al., 1982). Sowohl die freie kortikale Oberfläche als auch die Kortexoberfläche in den Sulci der *Partes opercularis* und *triangularis* war links größer als rechts. Weitere Asymmetrien zwischen der linken und der rechten Hemisphäre finden sich im kortikalen Volumen (Amunts et al., 1999) und der Anzahl der Neurone (Uylings et al., 2006) in Area 44. Beides ist in der linken Hemisphäre höher als in der rechten. Die Zytoarchitektur der Broca-Region zeigt ebenfalls interhemisphärische Unterschiede. Diese lassen sich bereits bei einjährigen Kleinkindern nachweisen (Amunts et al., 2003b; Amunts et al., 1997). Die Asymmetrie verstärkt sich mit zunehmendem Alter und unterliegt zeitlebens noch Veränderungen (Amunts et al., 2003b).

2.2 Rezeptorarchitektonische Kartierung

Die rezeptorarchitektonische Kartierung des inferior-frontalen Kortex ermöglicht neue Einblicke in die mikrostrukturelle und neurochemische Organisation der Broca-Region und der angrenzenden Areale. Neue Studien belegen, dass es sich hierbei um einen sehr viel versprechenden Ansatz zur Kartierung des menschlichen Kortex handelt (Bonaventure et al., 2000; d'Argy et al., 1988; Geyer et al., 1997; King et al., 1995; Pazos et al., 1987b; Pazos et al., 1987a; Zezula et al., 1988; Zilles et al., 1991c; Zilles et al., 1991b; Zilles et al., 1991a; Zilles et al., 1988; Thoss et al., 1996). Die regionale Verteilung der Neurotransmitter-Rezeptoren zeigt nicht nur etablierte zyto- und myeloarchitektonische Grenzen. Die Verteilungsmuster der Rezeptoren ermöglichen vielmehr das Aufzeigen zusätzlicher, bislang unbekannter Arealgrenzen und somit eine detailliertere Parzellierung des Kortex, als sie bislang gezeigt werden konnte (Geyer et al., 1996; Zilles et al., 2004). So wurde z. B. die Unterteilung des primärmotorischen Areals 4 in einen anterioren und einen posterioren Teil erst in Rezeptorautoradiogrammen gezeigt (Zilles et al., 1995). Anschließend wurde diese Grenze in histologischen Schnittserien definiert und mit PET Daten kombiniert, was die Korrelation dieser beiden Unterareale mit funktionellen Unterschieden erlaubte (Geyer et al., 1996). Das parietale Areal 5 konnte mit Hilfe der quantitativen Rezeptorautoradiographie in drei Unterareale unterteilt werden (Scheperjans et al., 2005a).

Die regionalen und laminären Verteilungsmuster der Rezeptoren der klassischen Transmittersysteme trennen funktionell unterschiedliche Bereiche deutlich voneinander ab (Zilles et al., 2002a; Amunts et al., 2002; Geyer et al., 1997). Areale mit ähnlicher Funktion zeigen dabei vergleichbare Rezeptorverteilungen und Rezeptordichten. Werden die Rezeptordichten eines definierten Areals in einem polaren Koordinatensystem aufgetragen, ergeben sich sogenannte *receptor fingerprints*. Funktionelle Verwandtschaftsgrade verschiedener Areale lassen sich an den Ähnlichkeiten und Unterschieden in der Form ihrer *receptor fingerprints* erkennen (Zilles et al., 2002a; Geyer et al., 1997). Eine Kombination der zytoarchitektonischen und der funktionellen Kartierung mit neurochemischen Kartierungsmethoden ist der nächste logische Schritt, um Struktur, Funktion und molekulare Mechanismen auf regionaler und laminärer Ebene miteinander in Einklang zu bringen.

Im Gegensatz zu parietalen, visuellen und motorischen Arealen wurde eine rezeptorarchitektonische Kartierung des inferior-frontalen Kortex bislang noch nicht durchgeführt. Für die Areale der Broca-Region und die IFJ-Areale existieren bislang nur Pilotuntersuchungen anhand einzelner Rezeptorautoradiogramme einiger weniger Rezeptoren (Amunts & Zilles, 2006; Amunts & von Cramon, 2006), die eine stärkere Parzellierung als in der Brodmann-Karte nahelegen. Die vollständige rezeptorarchitektonische Kartierung des inferior-frontalen Kortex und insbesondere der Broca-Region und ihres Übergangs zum motorischen Kortex ist essentiell für die weitere Aufklärung der Struktur-Funktionszusammenhänge in dieser Region. Funktionelle Aktivierungen können nur dann zuverlässig kortikalen Arealen zugeordnet werden, wenn die Grenzen und Subparzellierungen aller Areale genau bekannt sind.

2.3 Funktionelle Konzepte der Broca-Region

Frühe funktionelle Konzepte beschrieben die Broca-Region als ein kortikales Gebiet, das ausschließlich der Sprachproduktion dient. Heutzutage wird diesem kortikalen Gebiet im Bereich der sprachlich relevanten Funktionen (Bookheimer, 2002) ebenso wie in anderen, kommunikationsrelevanten Funktionen ein breiter Aufgabenbereich zugeordnet. Neuere Studien legen nahe, dass die Broca-Region oder zumindest Teile davon (Area 44) zusätzlich zu sprachrelevanten Funktionen auch motorische Funktionen unterstützen (Binkofski & Buccino, 2004; Binkofski et al., 2000).

Die unterschiedlichen sprachbezogenen Funktionen der Areale der Broca-Region sind durch eine Vielzahl von funktionellen bildgebenden Studien belegt. So konnte z. B. die Beteiligung des inferior-frontalen Kortex an der Produktion von Sprache (Kim et al., 1997; Petersen et al., 1988), am Sprachverständnis sowie an der syntaktischen und auch an der phonologischen Verarbeitung (Chee et al., 1999; Zatorre et al., 1996; Friederici et al., 2003) in funktionellen Studien gezeigt werden. Funktionelle Aktivierungen in der Broca-Region zeigen sich allerdings auch für andere, nicht direkt sprachkorrelierte Funktionen. Die Lage der verschiedenen Aktivierungen deutet darauf hin, dass die Broca-Region als eine Anordnung aus funktionell unterschiedlichen, sich teilweise überlagernden Untersystemen zu verstehen ist (Nishitani et al., 2005). Die Funktion dieser Subsysteme reicht über eine Beteiligung an Objektmanipulationen und Greifbewegungen (Binkofski et al., 1999), an der Vorbereitung von Bewegungen (Krams et al., 1998; Rushworth et al., 2001); an der Vorstellung und Ausführung visuell geleiteter Bewegungen (Binkofski et al., 2000; Decety et al., 1994; Stephan et al., 1995) bis zu der mentalen Vorstellung motorischer Aktivitäten (*mental/motor imagery*) (Binkofski et al., 2000; Decety et al., 1994; Gerardin et al., 2000; Grafton et al., 1996).

Die Beteiligung der *Pars opercularis* (Area 44) sowie des ventralen prämotorischen Kortex am Beobachten und Erkennen von Aktionen anderer (Buccino et al., 2001; Rizzolatti et al., 1996) sowie am Beobachten und Imitieren von Aktionen (Buccino et al., 2004) hat zu der Ansicht geführt, dass es sich bei der *Pars opercularis* und dem ventralen prämotorischen Kortex um Teile eines menschlichen *mirror neuron*-Systems handelt (Binkofski & Buccino, 2004; Buccino et al., 2004), dessen Neurone nicht nur auf eigene Bewegungen reagieren sondern auch auf beobachtete Bewegungen anderer Personen. Dieses *mirror neuron*-System kann als Schnittstelle zwischen Wahrnehmung und Handlung verstanden werden (Nishitani et al., 2005). Die Broca-Region wird daher auch als ein essentieller Bestandteil eines kortikalen Netzwerkes zum Verständnis von Handlungsabläufen angesehen (Rizzolatti & Craighero, 2004; Rizzolatti et al., 2002; Rizzolatti et al., 2001). Das Verstehen der Handlungen anderer Personen erfolge hier wahrscheinlich über die Abbildung beobachteter Handlungen, Haltung und Blicke auf eigene motorische Repräsentationen. Als Teil dieses *mirror neuron*-Systems spielt die Broca-Region eine wichtige Rolle bei der Imitation von Handlungen (Iacoboni et al., 1999; Koski et al., 2002;

Meltzoff & Decety, 2003). Die Funktion als Schnittstelle zwischen Wahrnehmung und Handlung könnte besonders beim Spracherwerb von Kindern zum Tragen kommen. Durch die Imitation neuer Laute könnten Kinder eine enge Verbindung zwischen Wahrnehmung (Hören) und Handlung (Artikulation) bilden (Nishitani et al., 2005). Spracherwerb durch die Imitation der Laute könnte dabei durch akustische *mirror neurons* in der Broca-Region gestützt werden (Kohler et al., 2002; Rizzolatti & Craighero, 2004).

Eine weitere Aufgabe der Broca-Region scheint im Erkennen und Beobachten der Reihenfolgen von motorischen Handlungen und perzeptuellen Wahrnehmungen zu liegen (Schubotz & von Cramon, 2001; Schubotz & von Cramon, 2002a; Schubotz & von Cramon, 2002b). Auch als eine potentielle Schnittstelle zwischen sequentiellen motorischen und sequentiellen sensorischen Abläufen scheint die Broca-Region essentiell, um das allgemeine Verstehen von Handlungsabläufen zu ermöglichen. Die Broca-Region könnte so als Orchestrator für zeitsensitive perzeptuelle und motorische Funktionen fungieren, die der verbalen und nonverbalen Kommunikation unterliegen (Nishitani et al., 2005).

Wie oben erläutert, ist die Broca-Region weit über die klassischen Sprachfunktionen hinaus an vielfältigen Prozessen, wie z. B. Planung, Beobachtung, Verständnis und Imitation von Handlungen, beteiligt. Ob es sich bei den genannten motorischen Funktionen aber tatsächlich um Funktionen der Broca-Region handelt oder ob diese Funktionen vielleicht eher in dem Übergangsbereich zwischen der Broca-Region und den posterior gelegenen Arealen anzusiedeln sind, bleibt noch zu klären. Ebenfalls noch offen ist die Frage, ob Sprache und Motorik wirklich von ein und demselben neuronalen Netzwerk unterstützt werden. Die Einbindung der rezeptorarchitektonischen Daten in zytoarchitektonischen Karten und in die Ergebnisse funktioneller PET-, fMRI und MEG-Studien an lebenden Menschen sind ein weiterer Schritt hin zum Verständnis der Zusammenhänge zwischen Struktur und Funktion in der Broca-Region und deren Übergang zum prämotorischen Kortex.

3 Material und Methoden

3.1 Post-mortem-Gehirne

Es wurden sieben Hemisphären (drei linke, vier rechte) von vier menschlichen Gehirnen (je zwei weibliche und zwei männliche) untersucht. Die Post-mortem-Gehirne wurden über das Anatomische Institut der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf in Übereinstimmung mit den gesetzlichen Bestimmungen bezogen. Die Autopsien wurden innerhalb von 5 - 23 Stunden post mortem durchgeführt. Die Krankenakten der Körperspender enthielten keine Hinweise auf neurologische oder psychiatrische Erkrankungen.

Tab. 1. Übersicht über die in der vorliegenden Studie verwendeten Gehirne.

Pro- koll- Nr.	Hemi- sphäre	Schnitt- richtung	Alter [Jahre]	Geschlecht	Todes- ursache	Post- mortem-Zeit [h]	Gehirn- gewicht* [g]
HG 02/01	re/li	Koronal (Scheibe)	77	weiblich	Lungen- ödem	18	1128
HG 05/00	re	Koronal (Scheibe)	72	männlich	Herzstill- stand	8	1326
HG 02/98	re/li	Horizontal (Block)	63	weiblich	Ersticken	23	1172
HG 03/97	re/li	Horizontal (Block)	56	männlich	Herzstill- stand	15	1340

* Frischgewicht

3.2 Herstellung der Hirnschnittserien

Nach der Autopsie wurden die Hemisphären getrennt, und Hirnstamm und Cerebellum entfernt. Die weichen Hirnhäute (*Pia mater* und *Arachnoidea*) und Blutgefäße wurden nicht entfernt, um eine Schädigung der oberen Kortexschichten zu verhindern. Für die koronalen Schnittserien wurden die Hemisphären in Scheiben (Dicke ca. 1,5-3 cm) geschnitten. Die horizontalen Schnittserien wurden aus

Gewebeblöcken angefertigt. Bei diesen Gewebeblöcken wurde der posteriore Teil des *Gyrus frontalis inferior* herauspräpariert (vgl. Abb. 1). Der posteriore Schnitt verlief im *Sulcus centralis*, der dorsale im *Gyrus frontalis medius*. Die ventrale Grenze der Blöcke bildete die *Fissura lateralis*. Anterior lief der Schnitt in deutlichem Abstand zur *Pars triangularis*. Vor, während und nach der Präparation der Hemisphären wurden Fotos von den verschiedenen Ansichten der Gehirne gemacht. Die zugeschnittenen Gehirnscheiben bzw. -blöcke wurden auf feste Aluminiumfolie gelegt, um Verformungen zu vermeiden. Anschließend wurden die Gewebestücke für 15 - 20 Minuten in -50°C kaltes Isopentan eingetaucht. Danach wurde das Gewebe bei -70°C gelagert.

Vor Beginn des Schneidens wurden die Gewebestücke über Nacht bei -20°C zwischengelagert, um sie von -70°C auf die Schneidetemperatur zu erwärmen. Am nächsten Tag erfolgte das Schneiden der Gehirnscheiben oder -blöcke im Kryostat-Mikrotom in lückenlosen Serien von koronalen oder horizontalen Hirnschnitten (Dicke 20 µm) (Abb. 3 a). Nicht alle Mikrotom-Schnitte wurden für die Analyse weiterverarbeitet. Gruppen im Abstand vom 1,5 - 3 mm wurden verwertet, die Schnitte zwischen diesen Gruppen wurden verworfen. Der Abstand zwischen den Gruppen wurde so gewählt, dass eine Verfolgung der zyto- und rezeptorarchitektonischen Grenzen über die Gruppen hinweg gewährleistet blieb. Während des Schneidens wurde, zumindest bei den neueren Schnittserien (HG 02/01, HG 05/00), zu Beginn jeder neuen Gruppe die Aufsicht auf die Schnittfläche und die Aufsicht auf den Kortex digital fotografiert. Die Gruppen wurden entsprechend der Schneiderichtung durchnummeriert. Die Anzahl der Schnitte pro Gruppe wurde im Schneideprotokoll festgelegt: je ein Schnitt pro Rezeptor (spezifische Bindung) sowie zwei bis vier Schnitte für histologische Färbungen (Silber- und Myelinscheidenfärbung). Für die unspezifische Bindung wurden pro Rezeptor ein bis zwei Schnitte verwendet.

Die angefertigten Schnitte wurden auf Kalium-Gelatine-beschichtete Objektträger aufgeschmolzen. Zu diesem Zweck wurde der -20°C kalte Objektträger zusammen mit dem auf ihm liegenden Schnitt von der Unterseite her durch Handwärme erwärmt. Als Folge schmilzt der Mikrotom-Schnitt und kommt so flach auf dem Objektträger zu ruhen (Abb. 3 b). Die aufgeschmolzenen Schnitte wurden über Nacht unter einem kalten Luftstrom getrocknet.

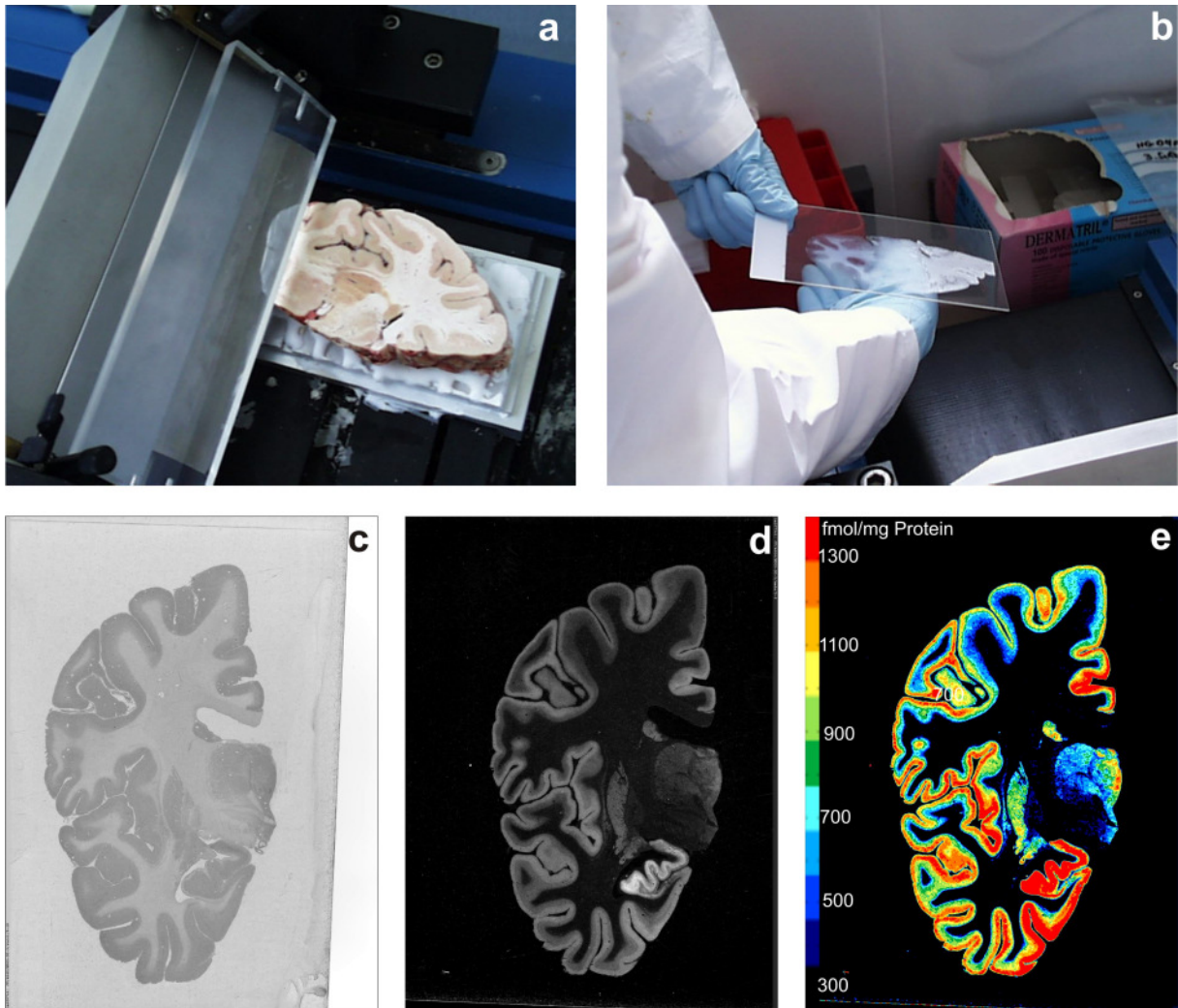


Abb. 3: Arbeitsschritte bei der Erstellung farbkodierter Rezeptorautoradiogramme.

(a) Die gefrorene Gehirnscheibe wird auf dem beweglichen Tisch des Kryostat-Mikrotoms fixiert. Von der Oberfläche werden serielle Schnitte (20 μm dick) angefertigt.

(b) Diese Schnitte werden vorsichtig auf -20°C kalten Objektträgern ausgebreitet und von der Unterseite durch Handwärme auf den Objektträger aufgeschmolzen.

(c) Nach der Inkubation mit den radioaktiv-markierten Liganden werden die Objektträger zusammen mit einer Serie von *microscales* mit bekannten Radioaktivitätskonzentrationen auf β -strahlungsempfindliche Filme aufgelegt. Auf den entwickelten Filmen zeigt die räumliche Verteilung der optischen Dichte im Rezeptorautoradiogramm die lokalen Radioaktivitätskonzentrationen im Gehirngewebe an.

(d) Die bekannten Radioaktivitätskonzentrationen der *microscales* werden dazu benutzt, Transformationstabellen zu errechnen. Basierend auf diesen Transformationstabellen werden die digitalisierten Bilder der Folien in linearisierte Bilder umgerechnet. Jeder Grauwert entspricht einer bestimmten Radioaktivitätskonzentration [fmol/mg Protein].

(e) Zur besseren Visualisierung der regionalen und laminären Verteilung der Rezeptorbindungsstellen werden die Rezeptorautoradiogramme farbkodiert. Die Gesamtbreite der maximalen Rezeptordichte in 11 gleich große Abschnitte unterteilt, denen eine spektrale Anordnung von 11 Farben zugeordnet wird.

3.3 Zytoarchitektonik

3.3.1 Zellkörperfärbung

Mindestens ein Schnitt pro Gruppe wurde mit einer Silberfärbung für Zellkörper (Merker, 1983) behandelt. Die Färbung ist vergleichbar mit der klassischen Nisslfärbung mit Kresylviolett, jedoch kontrastreicher. Diese histologischen Präparate wurden zur mikroskopischen und computerbasierten Auswertung der Zytoarchitektur des Kortex verwendet.

3.3.2 Digitalisierung der zellkörpergefärbten Hirnschnitte

Die Digitalisierung der zellkörpergefärbten Schnitte erfolgte über das KS400 Bildanalysesystem (ZEISS, Deutschland) mit einer CCD-Kamera (Axiocam MRm, ZEISS, Deutschland), die an ein Lichtmikroskop (Axioplan 2 imaging, ZEISS, Deutschland) mit motorbetriebenem Objekttisch angeschlossen war. Die *region of interest* (ROI) wurde auf den Schnitten als rechteckiger Bereich markiert. Die ROIs umfassten die Areale 44 und 45, anterior-ventral von Area 45 gelegene Teile von Area 47 sowie den ventralen Teil von Area 6 und Area 4 bis hin zum *Sulcus centralis*. Bereits veröffentlichte zytoarchitektonische Kriterien (Amunts et al., 1999; Geyer, 2004; Geyer et al., 1996) wurden für die zytoarchitektonische Definition genutzt.

Der markierte Bereich wurde mittels des KS400 Bildanalysesystem in gleich große Messfelder, sogenannte *tiles* (1376x1036 Pixel), unterteilt und bei einer geringen mikroskopischen Vergrößerung (10x) Reihe für Reihe (von rechts nach links) digitalisiert. Ein Pixel erfasst bei der verwendeten Optik eine Fläche von 1,02 x 1,02 µm. Die Einzelbilder wurden im Anschluss in KS400 wieder zu einem vollständigen Übersichtsbild zusammengesetzt.

Systematische Fehler, die durch die Restinhomogenität der Beleuchtung entstanden, wurden mit Hilfe einer *shading*-Korrektur ausgeglichen. Hierzu wurde eine leere Stelle des Objektträgers als Referenzbild aufgenommen und gespeichert. Dieses Referenzbild wurde genutzt, um jeden Pixel des digitalisierten histologischen Präparates in einen korrigierten Grauwert umzurechnen. Somit konnte bei der Aufnahme

weiterer Bilder die aufnahmebedingte technische Inhomogenität des homogenen Objektes vermieden werden.

Nach Festsetzung eines Schwellenwertes wurde der Flächenanteil der dunkel gefärbten Zellkörper gegenüber dem hellen Hintergrund des Neurons in jeder der *tiles* berechnet (Schleicher & Zilles, 1990; Schleicher et al., 1999). Dieser Flächenanteil, der GLI (*grey level index*; $0\% < \text{GLI} < 100\%$), fungiert als Schätzwert für die Volumenfraktion der Neurone (Zellpackungsdichte). Jeder GLI korreliert mit einer bestimmten Zellpackungsdichte (Wree et al., 1980). Ergebnis dieser Berechnung war ein vollständiges GLI-Bild der ROI, das der weiteren quantitativen Bildanalyse zugrunde gelegt wurde.

3.4 Rezeptorautoradiographie

3.4.1 Bindungsprotokoll

Die autoradiographische Markierung der Schnitte wurde entsprechend bereits publizierter, standardisierter Protokolle (Zilles & Palomero-Gallagher, 2001; Zilles et al., 2002a; Zilles, 2004) durchgeführt. Es wurden sechs verschiedene, radioaktiv markierte Liganden verwendet (Tab. 2). Der Markierungs-Prozess setzt sich aus drei Schritten zusammen: Vorinkubation, Hauptinkubation und Waschvorgang.

Die Vorinkubation dient dazu, das Gewebe zu rehydrieren und endogene Substanzen auszuwaschen, die im untersuchten Gewebe an die Rezeptoren binden. Dies ist nötig, um eine Blockade der Bindungsstellen für die tritierten Liganden durch endogene Substanzen zu vermeiden.

Während der Hauptinkubation binden die radioaktiv markierten Liganden an die Rezeptoren. Benachbarte Hirnschnitte wurden in verschiedenen Pufferlösungen inkubiert. Die Pufferlösungen enthielten entweder nur den radioaktiv markierten Liganden (in nM-Konzentrationen) oder den radioaktiv markierten Liganden (in nM-Konzentrationen) sowie einen nicht markierten Kompetitor (in μM -Konzentrationen), der mit hoher Affinität an den gesuchten Rezeptor bindet. Das erste Experiment (Inkubation mit dem radioaktiv markierten Liganden) lieferte die Gesamtbindung des Liganden. Diese Gesamtbindung umfasste nicht nur die spezifische Bindung des

Liganden an den gesuchten Rezeptor, sondern auch unspezifische Bindungen des Liganden an andere Strukturen.

Tab. 2. Die in der vorliegenden Arbeit verwendeten radioaktiv markierten Liganden sind aufgelistet mit den entsprechenden Rezeptoren, Neurotransmittern, ihrer Funktion sowie der Belichtungszeit der β -strahlungsempfindlichen Filme.

Neuro- transmitter	Rezeptor	[^3H] Ligand	Wirkung	Expositionszeit [Wochen]
Noradrenalin	α_1	Prazosin	Antagonist	12
Acetylcholin	Muskarinisch M_1	Pirenzepin	Antagonist	10
	Muskarinisch M_2	Oxotremorin-M	Agonist	12
GABA	GABA _A	Muscimol	Agonist	10
Glutamat	AMPA	AMPA	Agonist	10
	Kainat	Kainat	Agonist	10

In einem zweiten Experiment (Inkubation mit Ligand und Kompetitor) wurden die spezifischen Bindungsstellen am Rezeptor durch den Kompetitor blockiert. Der radioaktiv markierte Ligand konnte daher nur an die unspezifischen Bindungsstellen binden. Auf dem entsprechenden Rezeptorautoradiogramm wurden nur die unspezifischen Bindungen dargestellt. Die spezifische Bindung entsprach der Differenz zwischen Gesamtbindung und unspezifischer Bindung. Die unspezifische Bindung wurde nur berücksichtigt, wenn diese mehr als 10% der Gesamtbindung betrug. Ansonsten wurde die spezifische Bindung gleich der Gesamtbindung gesetzt.

Im Waschvorgang wurden die Bindungen gestoppt. Überschüssige radioaktiv markierte Liganden und Salze der Pufferlösung wurden ausgewaschen. Anschließend wurden die Schnitte unter einem kalten Luftstrom getrocknet. Einen Überblick über die verwendeten Liganden und die verschiedenen Inkubations- und Waschschritte gibt Tabelle 3.

3.4.2 Auflegen und Entwickeln der Filme

Die radioaktiv markierten Schnitte wurden zusammen mit so genannten *microscales*, Plastik-[³H]-Standards (*microscales*, Amersham, Braunschweig, Deutschland) mit bekannten Radioaktivitätskonzentrationen, auf β -strahlungsempfindliche Filme (Hyperfilm, Amersham, Braunschweig, Deutschland) aufgelegt und für 10 - 12 Wochen (vgl. Tab. 2) belichtet. Nach der Entwicklung der Filme zeigt die räumliche Verteilung der optischen Dichte im Rezeptorautoradiogramm die lokalen Radioaktivitätskonzentrationen im Gehirngewebe an (Abb. 3 c). Die optische Dichte ist somit ein Maß für die lokalen Konzentrationen der verschiedenen Bindungsstellen.

3.4.3 Digitalisierung der Rezeptorautoradiogramme

Die Rezeptorautoradiogramme wurden über ein computer-gestütztes Bildverarbeitungsverfahren densitometrisch ausgewertet. Das Digitalisieren der Rezeptorautoradiogramme erfolgte mit Hilfe einer mit dem KS400 Bildanalysesystem verbundenen digitalen Kamera (ProgRes C14, Jenoptik, Deutschland). Die Filme wurden auf ein Leuchtpult (Kaiser pro lite scan SC, Kaiser Fototechnik, Deutschland) gelegt, das für eine diffuse, weitgehend homogene Ausleuchtung sorgte. Analog zu dem Vorgehen bei der Digitalisierung der histologischen Präparate wurde eine *shading*-Korrektur der Bilder durchgeführt, um Artefakte durch technisch bedingte Inhomogenitäten zu vermeiden.

Als erstes Bild eines jeden Films wurden die *microscales* digitalisiert, gefolgt von Einzelbildern jedes Rezeptorautoradiogramms. Die Bilder wurden als 8-Bit-Grauwertbilder, d.h. mit Grauwerten von 0 (schwarz) bis 255 (weiß), mit einer Auflösung von 2060 x 2600 Pixel gespeichert. Mit Hilfe der bekannten Radioaktivitäts-Konzentrationen der *microscales* wurden nicht-lineare Transformationskurven berechnet, die jedem Grauwert eine bestimmte Rezeptordichte [fmol/mg Protein] zuordneten (Zilles et al., 2002b). So konnten aus den ursprünglichen Bildern linearisierte Bilder berechnet werden, in denen jeder Grauwert einer bestimmten radioaktiven Konzentration entspricht (Abb. 3 d).

Zur besseren Visualisierung der regionalen und laminären Verteilungsmuster der Rezeptoren wurden die Rezeptorautoradiogramme kontrastverstärkt und mit Falschfarben farbkodiert. Die Farbkodierung ordnet der Rezeptordichte eines Autoradiogramms eine spektrale Anordnung von 11 Farben zu. Die Gesamtbreite der

Tab. 3. Übersicht über die verwendeten Liganden, die dazugehörigen Kompetitoren, die Zusammensetzung der verschiedenen Inkubationspuffer sowie die unterschiedlichen Inkubations- und Waschschritte.

³ H-Ligand	Kompetitor	Inkubationspuffer	Vorinkubation	Hauptinkubation	Waschvorgang
AMPA [10 nM]	Quisqualat [10 µM]	50 mM Trisacetat (ph 7,2) + 100 mM KSCN	3 x 10 min bei 4°C	45 min bei 4°C	3 x 4 s in Puffer bei 4°C 2 x 2 s in Aceton/Glutataldehyd bei 4°C (100ml/2,5ml)
Muscimol [7,7 nM]	GABA [10 µM]	50 mM Tris-citrat (pH 7,0)	3 x 5 min bei 4°C	40 min bei 4°C	3 x in 3 Küvetten Puffer
Kainat [9,4 nM]	Sym 2081 [100 µM]	50mM Tris-citrat (pH 7,1) + 10mM Ca-acetat	3 x 10 min bei 4°C	45 min bei 4°C	3 x 4 s in Puffer bei 4°C 2 x 2 s in Aceton/Glutataldehyd bei 4°C (100ml/2,5ml)
Ketanserin [1,14 nM]	Miranserin [10 µM]	170 mM Tris-HCL (pH 7,7)	30 min bei 22°C	120 min bei 22°C	2 x 10 min in Puffer bei 4°C 3 x in Aqua bidest
Oxotremorin-M [0,8 nM]	Carbachol [1 µM]	20 mM Hepes-Tris (ph 7,5) + 10 mM MgCl ₂	20 min bei 22°C	60 min bei 22°C	2 x 2 min in Puffer bei 4°C 3 x in Aqua bidest
Pirenzepin [1,0 nM]	Pirenzepin [10 µM]	mod. Krebs-Ringer (pH 7,4)	20 min bei 22°C Fixierung 20 min Bouin-Dampf Waschen 3 x 3 min in Puffer	60 min bei 22°C	2 x 5 min in Puffer 3 x in Aqua bidest bei 4°C
Prazosin [0,4nM]	Phentolaminmesylat [10µM]	50 mM Tris-HCL (pH 7,4)	30 min bei 30°C	45 min bei 30°C	2 x 5 min in Puffer bei 4°C 3 x in Aqua bidest

maximalen Rezeptordichte wird dabei in 11 gleich große Abschnitte unterteilt, die den 11 Farben zugeordnet werden. Rot und Orange entsprechen dabei einer hohen, Blau einer niedrigen Rezeptordichte. Gelb und Grün zeigen eine mittlere Rezeptorendichte (Abb. 3 e).

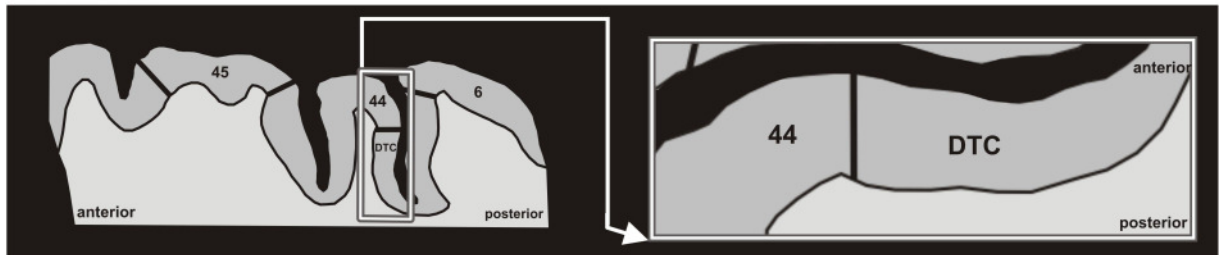
3.5 Zyto- und rezeptorarchitektonische Auswertungsstrategien

3.5.1 Betrachter-unabhängige Lokalisation der zytoarchitektonischen Arealgrenzen

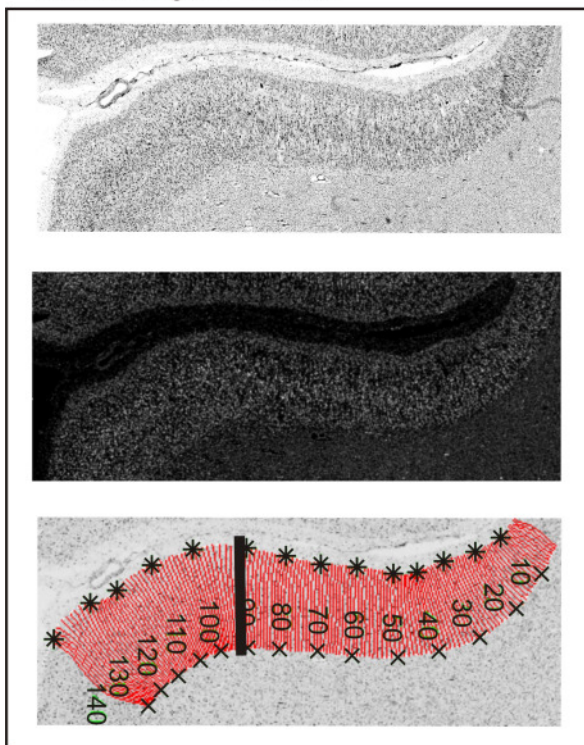
Entlang der Grenze Lamina I/Lamina II und der Rinden-Markgrenze wurden am Bildschirm manuell Konturlinien in den von KS400 erzeugten Übersichtsbildern eingezeichnet. Diese Konturlinien dienten als Start- und Endpunkte der Traversen, entlang derer Dichte-Profile extrahiert wurden (Abb. 4 b). Diese Dichte-Profile erstrecken sich über die gesamte Breite des Kortex von der äußeren zur inneren

Konturlinie. Die Profile verliefen im rechten Winkel zur Oberfläche des Kortex und den kortikalen Laminae (Schleicher et al., 2000). Die Form der Profile erfasst quantitativ das laminäre Muster, also auch die kortikale Architektur.

a. Übersicht



b. Zytoarchitektonische Bestimmung der Grenzen



c. Rezeptorarchitektonische Bestimmung der Grenzen

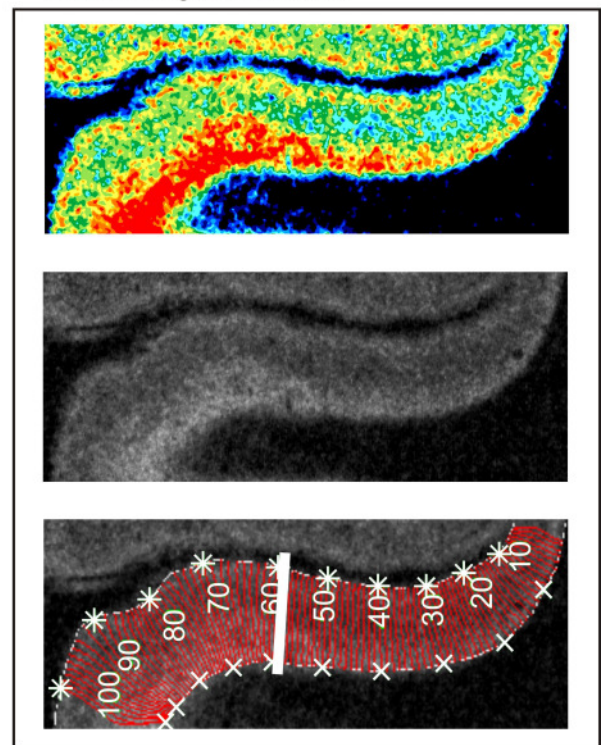


Abb. 4: Algorithmusbasierte Grenzfindung im histologischen Präparat (b) und im Kainat- Rezeptorautoradiogramm (c) des Nachbarschnitts.

(a) Die Übersichtsskizze zeigt einen Horizontalschnitt durch den inferior-frontalen Kortex einer rechten Hemisphäre (oben links) und die Vergrößerung der ROI (oben rechts), in der die Grenze zwischen Area 44 und DTC quantifiziert wurde.

(b) Für das histologische Präparat sind ein Ausschnitt aus dem digitalisierten histologischen Präparat, das dazugehörige GLI-Bild und eine Übersicht mit den berechneten Profilen (schwarze nummerierte Linien) und der quantifizierten Grenze gezeigt.

(c) Die Quantifizierung der Grenze im Rezeptorautoradiogramm ist anhand des farbkodierten Rezeptorautoradiogramms, des dazugehörigen linearisierten Bildes und der Übersicht mit eingezeichneten Profilen (weiße nummerierte Linien) und einer Markierung der Position der Grenze dokumentiert.

Die Profile wurden mittels einer *sliding window*-Prozedur untersucht (Schleicher et al., 2005). Diese Untersuchungsmethode geht von der Prämisse aus, dass sich die verschiedenen anatomischen Areale durch ihre unterschiedliche laminäre Struktur unterscheiden. Diese laminäre Struktur wiederum bestimmt die Form der Profile. Der maximale Unterschied in der Form benachbarter Profile kann von daher dort erwartet werden, wo sich die laminäre Struktur abrupt ändert: an den Grenzen zwischen verschiedenen Arealen. Der Vorteil der *sliding window*-Prozedur liegt darin, dass nicht zwei benachbarte Profile, sondern zwei benachbarte Gruppen einer Blockweite von n Profilen verglichen werden. Dies verbessert das Signal-Rausch-Verhältnis und ermöglicht die statistische Untersuchung der Ergebnisse.

Die Form der Profile wurde durch Merkmalsvektoren aus zehn Elementen (Mittelwert und die ersten vier zentralen Momente der Originalkurve und die analogen Parameter der ersten Ableitung) quantitativ erfasst (Zilles et al., 2002b; Schleicher et al., 2005; Schleicher et al., 1999). Basierend auf diesen Merkmalsvektoren wurden die Unterschiede zwischen kortikalen Segmenten ermittelt. Als Maß für diese Unterschiede diente die Mahalanobis-Distanz. Das *sliding window* der Blockweite $2n$ wurde in Ein-Profil-Schritten entlang des kortikalen Bandes bewegt. Für jede Position erfasste die Mahalanobis-Distanz den Grad der Unähnlichkeit der beiden Segmente. Je größer die Mahalanobis-Distanz, desto größer der Unterschied in der Form der Profile. Stellt man die Mahalanobis-Distanz in Abhängigkeit von der Profilposition dar, erhält man eine Distanzfunktion. Maxima dieser Distanzfunktion deuten auf signifikante Unterschiede in der Form benachbarter Profile hin. Maxima der Distanzfunktion wurden mit Hilfe des Hotellings T^2 -Tests auf Signifikanz getestet. Ergebnisse mit einer Wahrscheinlichkeit von $P < 0.001$ wurden als signifikant angesehen.

Die Profile, die aus den digitalisierten histologischen Präparaten extrahiert wurden, waren teilweise mit Artefakten belastet. Um die Anerkennung falsch-positiver Grenzen zu vermeiden, wurde mit einem im Vergleich zur rezeptorarchitektonischen Analyse ($P < 0,01$) höheren Signifikanzniveau gearbeitet.

Lokale Maxima in der Mahalanobis-Distanzfunktion können außer durch Arealgrenzen auch durch Blutgefäße oder Schnittartefakte verursacht werden. Artefakte als Ursache der Maxima wurden durch die mikroskopische Analyse der histologischen Schnitte ausgeschlossen. Als Arealgrenze wurde ein Maximum anerkannt, wenn es

folgende Kriterien erfüllt: (a) Das Maximum hatte statistische Signifikanz. (b) Es war konstant bei verschiedenen Blockweiten zu finden. (c) Es wiederholt sich auf Schnitten der benachbarten Gruppen in ähnlicher Lage.

3.5.2 Betrachter-unabhängige Lokalisation der rezeptorarchitektonischen Arealgrenzen

Die computerbasierte Quantifizierung der rezeptorarchitektonischen Grenzen erfolgte ebenfalls mit Hilfe der *sliding window*-Prozedur (Schleicher et al., 2005; Schleicher et al., 2000). Die Konturlinien wurden auf den linearisierten Bildern der digitalisierten Rezeptorautoradiogramme entlang der äußeren und inneren Kortexgrenzen eingezeichnet. Die Berechnung der Profile und die Grenzfindung erfolgten anhand dieser Konturlinien (Abb. 4 c). Die Positionen der Grenzen wurden analog der Prozedur für zytoarchitektonische Grenzen berechnet. Die beiden Verfahren unterschieden sich lediglich im Signifikanzniveau des Hotellings T^2 -Tests für die Maxima der Distanzfunktion. Ergebnisse mit einer Wahrscheinlichkeit von $P < 0.01$ wurden für die Rezeptorautoradiogramme als signifikant angesehen.

3.5.3 Messung und Normalisierung der mittleren Rezeptordichten kortikaler Areale

Für die quantitative Beschreibung der rezeptorarchitektonisch definierten Areale wurde pro Areal und Hemisphäre in artefaktfreien ROIs die mittlere regionale Rezeptordichte über die gesamte Breite des Kortex gemessen. Die ROIs wurden definiert durch manuell gelegte Konturlinien und die Angabe der zwei Profilpositionen, zwischen denen gemessen werden sollte. Die mittlere Rezeptordichte wurde basierend auf allen Pixeln entlang der Profile des gekennzeichneten Bereichs gemessen, wobei der Grauwert jedes Pixels für eine bestimmte Rezeptordichte stand.

Um die absoluten Konzentrationsunterschiede zwischen den Gehirnen auszugleichen, wurden die gemessenen Mittelwerte normalisiert. Zu diesem Zweck wurde für jeden Rezeptor einer Hemisphäre der Mittelwert der gemessenen mittleren Rezeptordichten über alle Areale gleich 100% gesetzt. Die Mittelwerte für jedes Areal und jeden Rezeptor wurde dementsprechend in Prozent mit Bezug auf diesen Mittelwert

angegeben. Normalisierte Werte gleichen die absoluten Konzentrationsunterschiede zwischen den Gehirnen aus und ermöglichen einen besseren Vergleich von Gehirnen mit unterschiedlichen absoluten Werten, wie sie durch methodische Probleme (z.B. unterschiedliche Post-mortem-Zeit) verursacht werden können.

3.5.4 *Receptor fingerprints*

Die Mittelwerte der normalisierten mittleren Rezeptordichten aller Hemisphären (links und rechts gemeinsam gemittelt) der verschiedenen Rezeptoren wurden nach Arealen getrennt in polaren Koordinatensystemen aufgetragen. Die einzelnen Werte der mittleren Rezeptordichten wurden durch Linien verbunden. Diese Linien definieren die Form der *receptor fingerprints*. Diese *receptor fingerprints* haben für jedes Areal eine charakteristische Form und Größe, abhängig von den unterschiedlichen Konzentrationen der verschiedenen Rezeptorbindungsstellen innerhalb eines Areals. Die Ähnlichkeiten und Unterschiede in der Verteilung der Rezeptorbindungsstellen zwischen verschiedenen Arealen lassen sich auf diese Weise anschaulich darstellen. Verwandtschaftsbeziehungen der Areale untereinander können anhand der Form der *receptor fingerprints* eingeschätzt werden (Zilles et al., 2002a; Morosan, 2005).

3.5.5 *Multidimensional scaling* und hierarchische Clusteranalyse

Die Ähnlichkeiten und Unterschiede der verschiedenen Areale können durch eine multivariate Distanz-Analyse der gemittelten Rezeptordichten der Areale ermittelt werden. Zu diesem Zweck wurden die gemittelten Rezeptordichten der verschiedenen Areale miteinander verglichen. Im Unterschied zur Grenzfindung wurde hier die Euklid'sche Distanz als Maß für die Unterschiedlichkeit der Areale genutzt. Der Euklid'sche Abstand zwischen den Schwerpunkten der Vektoren der mittleren Rezeptordichten aller Arealpaarungen wurde bestimmt. Die Dimension der Vektoren entspricht der Anzahl der betrachteten Rezeptoren (6). Die Abstände zeigen den Grad der Unterschiedlichkeit zwischen den Arealen an. Die Euklid'sche Distanz wird im Gegensatz zur Mahalanobis-Distanz nicht von der Variabilität innerhalb der Areale beeinflusst (Schleicher et al., 2005; Schleicher et al., 2000).

Da die Werte der gemittelten Rezeptordichten für die einzelnen Rezeptoren erheblich variierten, wurden die gemessenen Werte normalisiert. Die absoluten Werte für die Dichte der Rezeptorbindungsstellen wurde z-transformiert, um jedem Rezeptor in den folgenden Untersuchungen die gleiche Gewichtung zu geben. Für jedes Areal bilden diese *z-scores* einen Merkmalsvektor, der das Verteilungsmuster der Rezeptoren dieses Areals repräsentiert.

Die Ähnlichkeiten und Unterschiede in der mittleren Rezeptorendichte der verschiedenen Areale sowie die Beziehungen der Areale untereinander wurden mit Hilfe der Methode des *multidimensional scaling* (MDS) und einer hierarchischen Clusteranalyse genauer dargestellt. Das MDS projiziert die Daten auf einen niederdimensionalen Raum, hier die zweidimensionale Ebene, und ermöglicht so eine bessere Visualisierung der interarealen Unterschiede (Schleicher et al., 2005; Schleicher et al., 2000). Je größer die Unterschiede in den Rezeptordichten zweier Areale, desto größer ist ihr Abstand in der Abbildung. Die standardisierten Euklid'schen Distanzen zwischen den Merkmalsvektoren der verschiedenen ROIs wurden für eine hierarchische Clusteranalyse (MATLAB® 7.2, inklusive der Statistic Toolbox, MathWorks, Inc.) basierend auf der *Ward linking*-Methode genutzt, um die Unterschiede der Rezeptorverteilungsmuster zwischen den verschiedenen kortikalen Regionen weiter zu untersuchen.

3.5.6 Untersuchung interhemisphärischer Unterschiede der Areale 44 und 45

Um eventuell vorhandene interhemisphärische Unterschiede in der Rezeptorverteilung der Areale 44 und 45 zu visualisieren, wurden die normalisierten Rezeptordichten dieser Areale nach links und rechts getrennt und gemittelt. Aus diesen gemittelten normalisierten Werten wurden für beide Areale *receptor fingerprints* erstellt. Die interhemisphärischen Unterschiede der Areale 44 und 45 wurden mittels einer MANOVA-Analyse auf signifikante Seiten- und/oder Arealunterschiede getestet. Es wurden nur Gehirne ausgewertet, bei denen beide Hemisphären zur Untersuchung zur Verfügung waren, HG 05/00 rechts wurde somit nicht berücksichtigt.

4 Ergebnisse

4.1 Betrachter-unabhängige Bestimmung von Arealgrenzen im inferior-frontalen Kortex

4.1.1 Zytoarchitektonische Definition der kortikalen Arealgrenzen

Es wurden acht Areale aufgrund ihrer Zytoarchitektur identifiziert: die Areale 4, 6, 44, 45 und 47. Die IFJ-Region wurde in zwei Unterareale, IFJ 1 und IFJ 2, unterteilt. Außerdem wurde ein bislang noch nicht kartiertes Areal im *Sulcus praecentralis inferior* lokalisiert: das Areal DTC (DTC: *dysgranular transitional cortex*).

Area 44 und Area 45 Area 44 wurde über auffallend große Pyramidenzellen in der unteren Lamina III und in Lamina V sowie über eine kaum erkennbare Lamina IV gefunden. Zusätzlich drängen sich in die Lamina IV in unterschiedlichem Ausmaß Pyramidenzellen aus Lamina III oder Lamina V. Der zytoarchitektonische Aufbau von Area 45 ähnelt dem von Area 44. In Area 45 ist jedoch im Gegensatz zu Area 44 die Lamina IV klar zu erkennen. Durch die stärkere Ausprägung der Lamina IV erhielt Area 45 eine deutlicher erkennbare horizontale Laminierung als Area 44. In Area 45 waren die großen Pyramidenzellen ebenso wie in Area 44 hauptsächlich in Lamina III zu finden.

DTC Nach seiner Lage im Übergangsbereich zwischen prämotorischem und präfrontalem Kortex und seinem zytoarchitektonischen Aufbau haben wir dieses Areal als dysgranulären Übergangskortex (*dysgranular transitional cortex*) bezeichnet. Die Lamina IV von DTC ist noch schwächer ausgeprägt als die Lamina IV von Area 44. Die schwächere Laminierung von DTC und seine im Vergleich kleineren Pyramidenzellen bilden den Hauptunterschied zu Area 44. Trotz der schwachen Ausprägung der Lamina IV ist das dysgranuläre Areal DTC klar von dem agranulären Areal 6 zu trennen.

IFJ 1 und IFJ 2 Von den benachbarten Arealen ließen sich die beiden IFJ-Areale durch eine höhere Zelldichte in Lamina II und das Fehlen der großen Pyramiden-

zellen in Lamina III unterscheiden. Im Unterschied zu IFJ 1, das eine schwache, aber erkennbare Lamina IV aufwies, fehlte diese im IFJ 2.

Area 47 Die Area 47 war durch einen schmalen Kortex gekennzeichnet, eine deutlich erkennbare Lamina IV, eine schmale Lamina III und breite infragranuläre Laminæ V und VI.

Area 6 und Area 4 Die Areale 4 und 6 gehören zum agranulären Kortex. Die Laminierung des agranulären Kortex zeichnet sich durch die völlige Abwesenheit der Lamina IV aus. Der auffälligste Unterschied zwischen diesen beiden agranulären Arealen bestand im Vorkommen der Betz'schen Riesenpyramidenzellen in Lamina V von Area 4. In Area 6 sind diese charakteristischen Zellen nicht vorhanden. Neben den Riesenpyramidenzellen kennzeichnete Area 4 eine niedrige Zelldichte und eine schwer erkennbare Grenze zwischen Lamina VI des Kortex und der weißen Substanz. Area 6 unterschied sich von Area 4 zusätzlich durch das Vorkommen von dichter gepackten und größeren Pyramidenzellen in Lamina III.

Im inferior-frontalen Kortex wurden folgenden Arealgrenzen in den horizontalen Schnittserien zytoarchitektonisch quantifiziert:

4/6, 6/DTC, DTC/44, 44/45, 45/47 sowie die anteriore Grenze von Area 45 zum frontalen Kortex.

4.1.2 Rezeptorarchitektonische Definition der kortikalen Arealgrenzen

Der rezeptorarchitektonische Analyse basiert auf sechs verschiedenen Rezeptoren: dem noradrenergen α_1 -Rezeptor, dem GABAergen GABA_A-Rezeptor, den acetylcholinergen M₁- und M₂-Rezeptoren sowie den glutamatergen AMPA- und Kainat-Rezeptoren.

Area 44 und Area 45 Die anteriore Grenze von Area 44 zu Area 45 ließ sich in allen untersuchten Rezeptoren nachweisen. Die Grenze zwischen Area 44 und Area 45 ist charakterisiert durch einen Konzentrationsabfall von Area 44 zu Area 45 in den α_1 -, AMPA- und M₁-Rezeptorbindungsstellen (Abb. 5, α_1 , AMPA, M₁). In der visuellen Betrachtung lässt sich die Grenze in den GABA_A-Rezeptorbindungsstellen nur schwer zu erkennen (Abb. 5, GABA_A); sie konnte aber ebenfalls mit Hilfe der

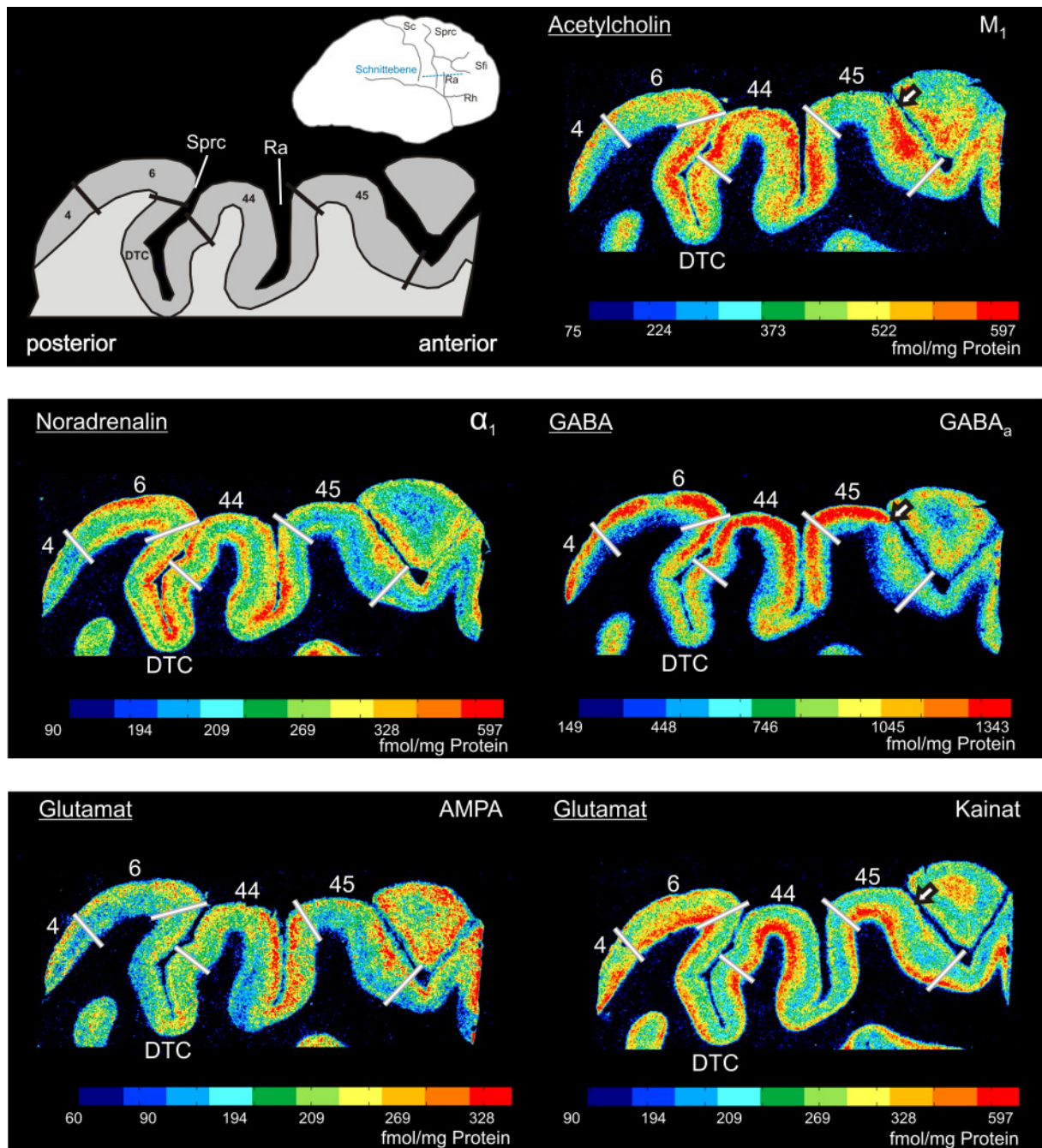


Abb. 5: Rezeptorarchitektur des posterioren inferior-frontalen Kortex. In der Lateralansicht (oben links) ist die Lage des Horizontalschnittes in der rechten Hemisphäre markiert (blau). Die Skizze zeigt die zytoarchitektonisch definierten Areale und ihre quantifizierten Grenzen. Die Rezeptorarchitektur der Region wird gezeigt für den acetylcholinergen M_1 -, den noradrenergen α_1 -, den GABAergen $GABA_A$ - und die glutamatergen AMPA- und Kainat-Rezeptoren. Die weißen Linien markieren die Arealgrenzen. Weiße Pfeile mit schwarzer Umrandung zeigen die Position einer rezeptorarchitektonischen Unterteilung von Area 45.

DTC: dysgranular transitional cortex, Ra: Ramus ascendens, Rh: Ramus horizontalis, Sc: Sulcus centralis, Sfi: Sulcus frontalis inferior, Sprc: Sulcus praecentralis

algorithmusbasierten Grenzfindung nachgewiesen werden. In den Kainat-Rezeptorautoradiogrammen stellt sich die Grenze zwischen den Arealen 44 und 45 über eine Verbreiterung der erhöhten Rezeptorendichte in den unteren Laminae des Kortex dar (Abb. 5, Kainat).

Die posteriore Grenze von Area 44 zu Area DTC ist in den Rezeptorbindungsstellen der GABA_A- und der α_1 -Rezeptoren gut zu erkennen (Abb. 5). Die GABA_A-Rezeptorbindungsstellen weisen in der Area 44 eine höhere Konzentration auf als in der Area DTC. Die Bindungsstellen der α_1 -Rezeptoren zeigen in ihrer Verteilung über den Kortex in den Arealen 44 und DTC erhöhte Rezeptordichten im Bereich der Lamina II/oberen Lamina III sowie der Lamina V. Diese beiden Bereiche erhöhter Rezeptordichten erscheinen in Area DTC breiter und mit einer höheren Dichte der Rezeptorbindungsstellen. Die Grenze zwischen Area 44 und Area DTC konnte in der in Abb. 5 gezeigten Schnittebene für die M₁- und AMPA-Rezeptorbindungsstellen mit Hilfe der algorithmusbasierten Grenzfindung nachgewiesen werden. Die dorsale und ventrale Grenze von Area 44 konnte für alle untersuchten Rezeptoren mittels des algorithmusbasierten Verfahrens bestätigt werden (Abb. 6). Dorsal zeigt sich die Grenze durch einen Abfall in der Konzentration der Rezeptorbindungsstellen für AMPA-, Kainat-, und M₂-Rezeptoren und durch einen Anstieg in der Konzentration der GABA_A-Rezeptorbindungsstellen. Ventral ist die Grenze an einer Verringerung der Dichte der Rezeptorbindungsstellen der AMPA- und GABA_A-Rezeptoren zu erkennen.

Die anteriore Grenze von Area 45 zeigt sich durch eine erhöhte Konzentration der M₁-, α_1 - und AMPA-Rezeptorbindungsstellen in den äußeren Laminae des Kortex in Area 45 gegenüber den anterior gelegenen Arealen (Abb. 5). Mit Hilfe der algorithmusbasierten Grenzfindung konnte die anteriore Grenze der Area 45 für die acetylcholinergen M₁- und M₂-Rezeptoren, den GABAergen GABA_A-Rezeptor, sowie den glutamatergen Kainat-Rezeptor nachgewiesen werden. Die anterior-ventrale Grenze von Area 45 zu Area 47 ließ sich konsistent in den α_1 -, M₁- und M₂-Rezeptoren quantifizieren. Der α_1 -Rezeptor weist in den äußeren Kortexschichten von Area 45 eine im Vergleich zu Area 47 erhöhte Rezeptorendichte auf. Die dorsale Grenze von Area 45 konnte für vier der sechs untersuchten Rezeptoren algorithmusbasiert bestätigt werden: Die glutamatergen AMPA- und Kainat-Rezeptoren, den acetylcholinergen M₁- und den noradrenergen α_1 -Rezeptor. Visuell

ist diese Grenze gut in den Rezeptorautoradiogrammen der AMPA-Rezeptoren zu erkennen. Die ventrale Grenze von Area 45 konnte in folgenden Rezeptoren algorithmusbasiert bestätigt werden: AMPA, Kainat, M_2 und α_1 (Abb. 7, AMPA, M_2 , α_1). Erkennbar ist diese Grenze anhand eines Konzentrationsabfalls in der Dichte der Kainat- und M_2 -Rezeptoren und eines Anstiegs in der Konzentration des α_1 -Rezeptors.

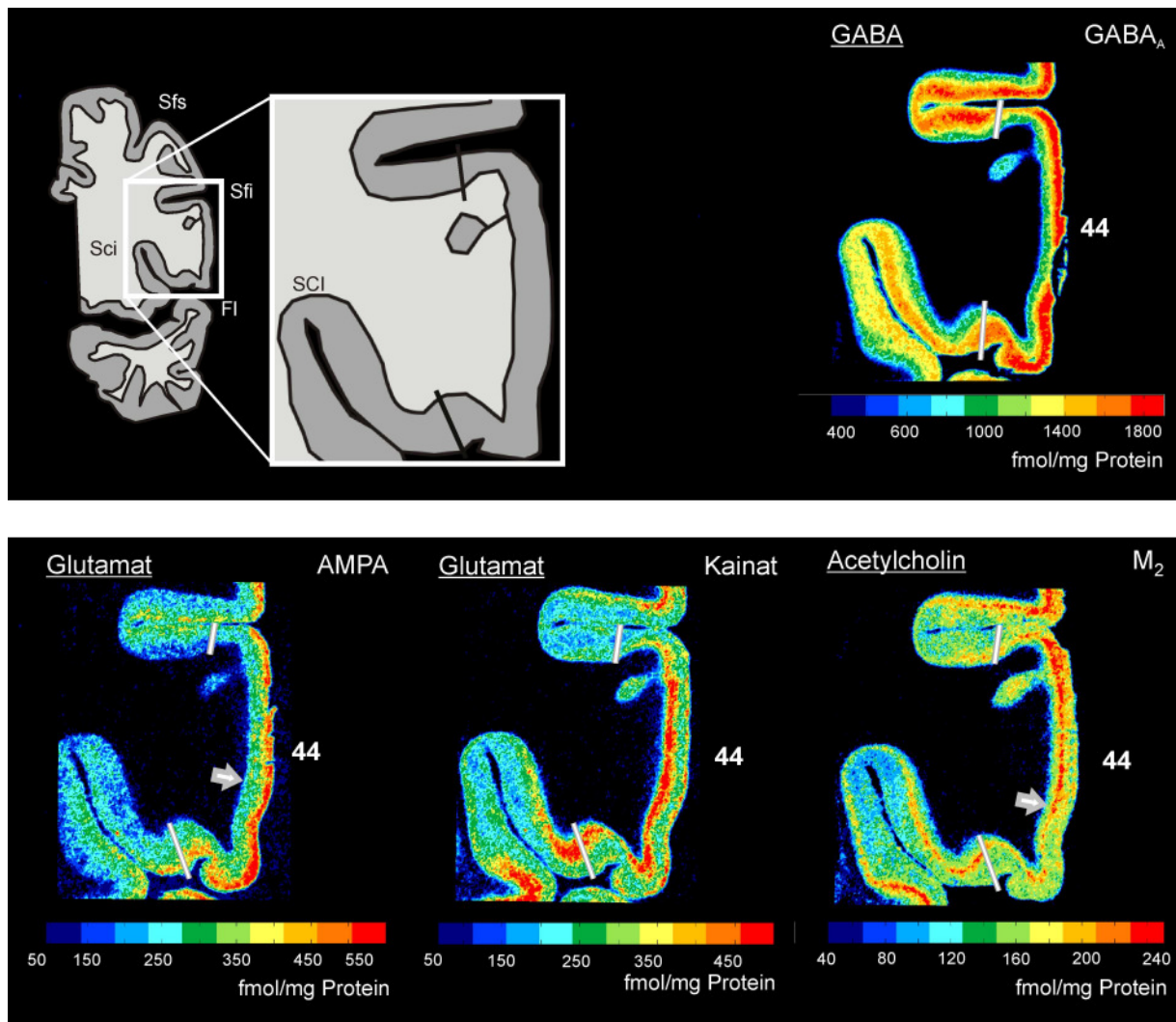


Abb. 6: Rezeptorarchitektur der *Pars opercularis* des *Gyrus frontalis inferior* gezeigt in einem Koronarschnitt einer linken Hemisphäre für den acetylcholinergen M_2 - und die glutamatergen AMPA- und Kainat-Rezeptoren sowie dem GABAergen $GABA_A$ -Rezeptor. Der in den Rezeptorautoradiogrammen dargestellte Ausschnitt des Koronarschnittes und die Position der Arealgrenzen von Area 44 sind in der Übersicht (oben links) eingezeichnet. Weiße Linien markieren die Arealgrenzen, weiße Pfeile mit grauer Umrandung zeigen die Position einer möglichen rezeptorarchitektonischen Unterteilung von Area 44.

Fl: *Fissura lateralis*, Sci: *Sulcus circularis insulae*, Sfi: *Sulcus frontalis inferior*, Sfs: *Sulcus frontalis superior*

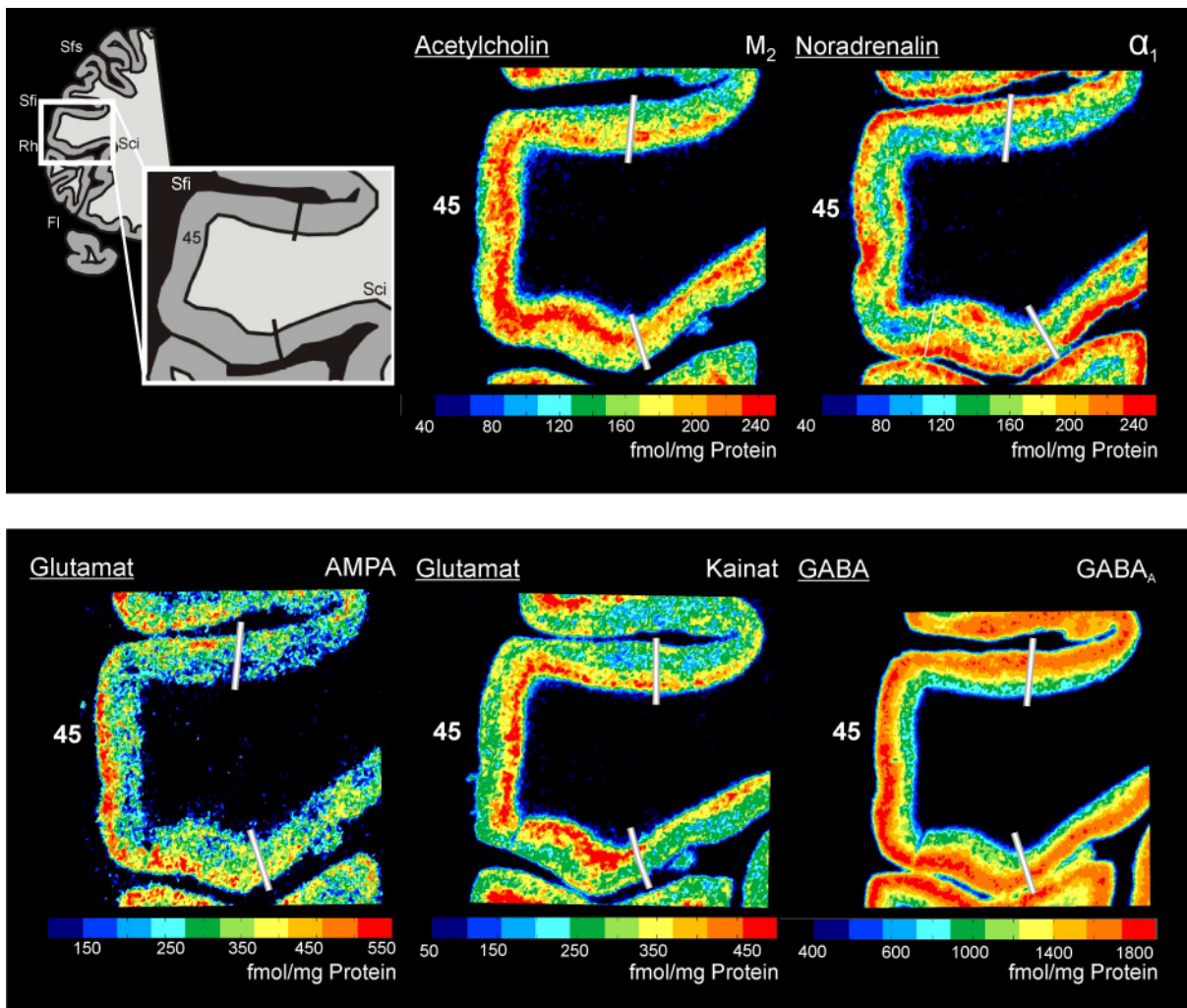


Abb. 7: Rezeptorarchitektur der *Pars triangularis* des *Gyrus frontalis inferior* gezeigt in einem Koronalschnitt einer rechten Hemisphäre für die glutamatergen AMPA- und Kainat- Rezeptoren, den GABAergen GABA_A- Rezeptor, den acetylcholinergen M₂-Rezeptor und den noradrenergen α₁-Rezeptor. Die Lage der Rezeptorautoradiogramme innerhalb des Koronalschnittes und die Position der Grenzen von Area 45 sind in der Übersicht (links oben) eingezeichnet. Weiße Linien markieren die Arealgrenzen.

Fl: *Fissura lateralis*, Rh: *Ramus horizontalis*, Sci: *Sulcus circularis insulae*, Sfi: *Sulcus frontalis inferior*, Sfs: *Sulcus frontalis superior*

DTC Besonders klar erkennbar sind die Grenzen von DTC zu den benachbarten Arealen in den M₁-Rezeptorautoradiogramme (Abb. 8; DTC). In der horizontalen Schnittserie von Abb. 5 konnte die Grenze zur Area 44 für die AMPA- und M₁-Rezeptorbindungsstellen nachgewiesen werden. Die Grenze zu Area 6 ließ sich anhand der M₁-, α₁-, AMPA- und Kainat-Rezeptorbindungsstellen quantifizieren. Die Rezeptorbindungsstellen für AMPA sind in DTC gleichmäßiger über den Kortex verteilt als in Area 44. Die M₁-Rezeptorbindungsstellen weisen in Area 44 eine Erhöhung der Rezeptorendichte in den äußeren Laminae des Kortex auf, die sich

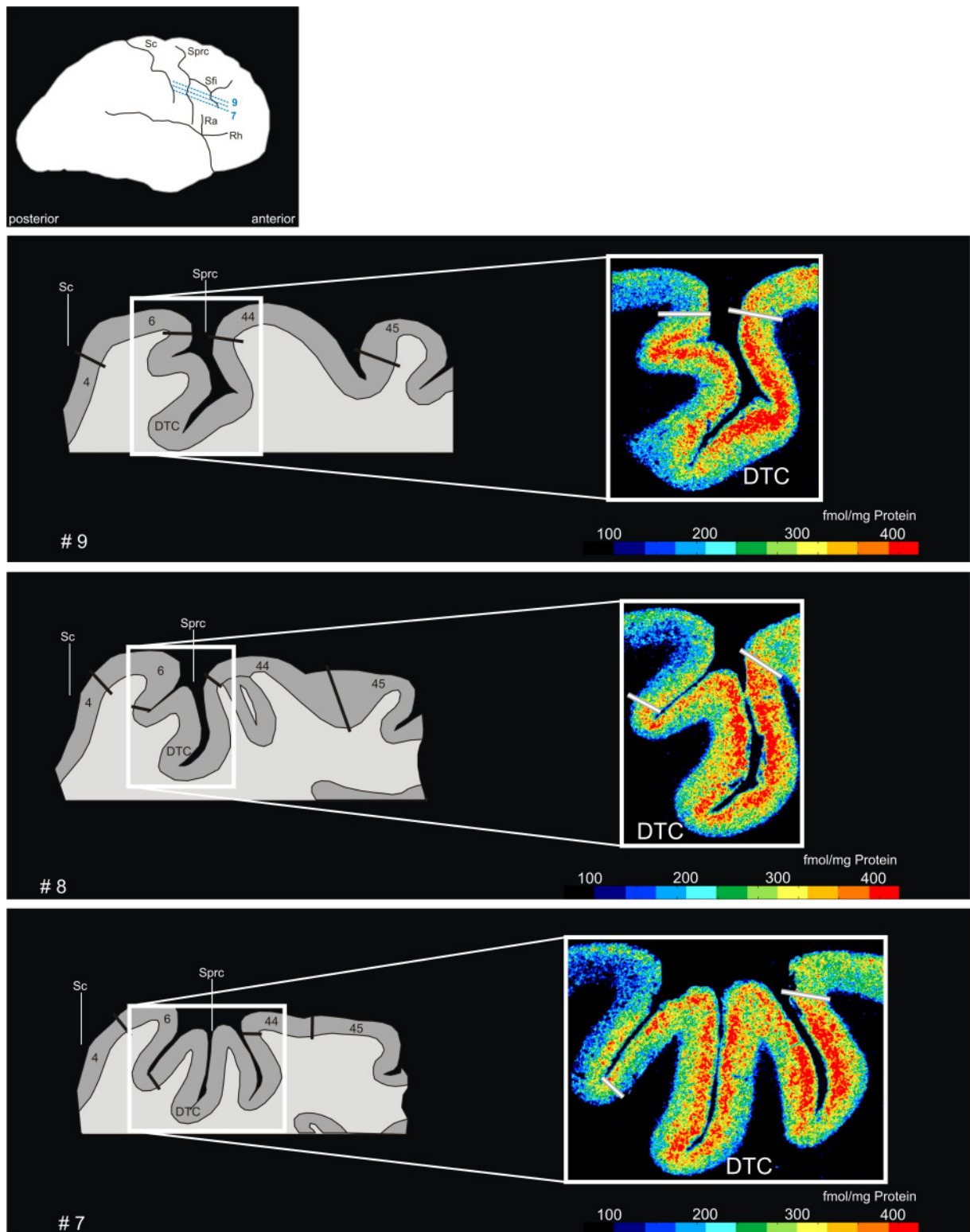


Abb. 8: Rezeptorarchitektonische Grenzen von DTC in drei benachbarten M_1 -Rezeptorautoradiogrammen. Die Schnittebenen durch eine linke Hemisphäre sind in der Übersichtsskizze dargestellt. Die Schnitte sind in Schnittrichtung von ventral (# 7) nach dorsal (# 9) durchnummeriert. Die Übersicht jedes Schnittes (links) zeigt die Lage der dargestellten Rezeptorautoradiogramme. Weiße Linien markieren die Arealgrenzen.

DTC: *dysgranular transitional cortex*, Ra: *Ramus ascendens*, Rh: *Ramus horizontalis*, Sc: *Sulcus centralis*, Sfi: *Sulcus frontalis inferior*, Sprc: *Sulcus praecentralis*

über einen breiteren Teil des Kortex erstreckt als in Area DTC. Area 6 unterscheidet sich von Area DTC durch eine geringere Dichte der Rezeptorbindungsstellen in den äußeren Schichten des Kortex. In den Rezeptorautoradiogrammen des α_1 -Rezeptors ist die Erhöhung der Rezeptordichte in Lamina V in Area 6 breiter als in Area DTC.

IFJ Die Lage der IFJ-Areale im Kreuzungsbereich des *Sulcus praecentralis inferior* mit dem *Sulcus frontalis inferior* hat zur Folge, dass der umgebende Kortex in den Koronalschnitten häufig tangential geschnitten ist. Aus diesem Grund konnten die Grenzen der IFJ-Areale nicht an allen Stellen quantifiziert werden. In dem hier gezeigten Beispiel der IFJ-Areale in einer koronalen Schnittserie ließ sich die Grenze zwischen IFJ 1 und IFJ 2 in allen untersuchten Rezeptoren quantifizieren (Abb. 9). Die dorsale Grenze von IFJ 1 und die ventrale Grenze von IFJ 2 konnte jeweils in einer der acetylcholinergen Rezeptorbindungsstellen quantifiziert werden: die IFJ 1-Grenze in den M_2 - und die IFJ 2-Grenze in den M_1 -Rezeptorbindungsstellen.

Zusätzlich konnten Veränderungen in der lokalen Rezeptordichte weiterer Rezeptoren aufgezeigt werden, die aufgrund der tangentialen Schnittrichtung durch den Kortex nicht quantifiziert werden konnten. So ist die dorsale und die ventrale Grenze der IFJ-Areale im $GABA_A$ -Rezeptor an einer Veränderung in der Rezeptordichte zu erkennen (Abb. 9; $GABA_A$).

Im inferior-frontalen Kortex wurden folgenden Arealgrenzen rezeptorarchitektonisch quantifiziert:

in den horizontalen Schnittserien: 4/6, 6/DTC, DTC/44, 44/45, 45/47 sowie die anteriore Grenze von Area 45,

in den koronalen Schnittserien: 4/6, 6/IFJ, 44/IFJ, IFJ 1/IFJ 2 sowie die dorsalen und ventralen Grenzen der Areale 44 und 45.

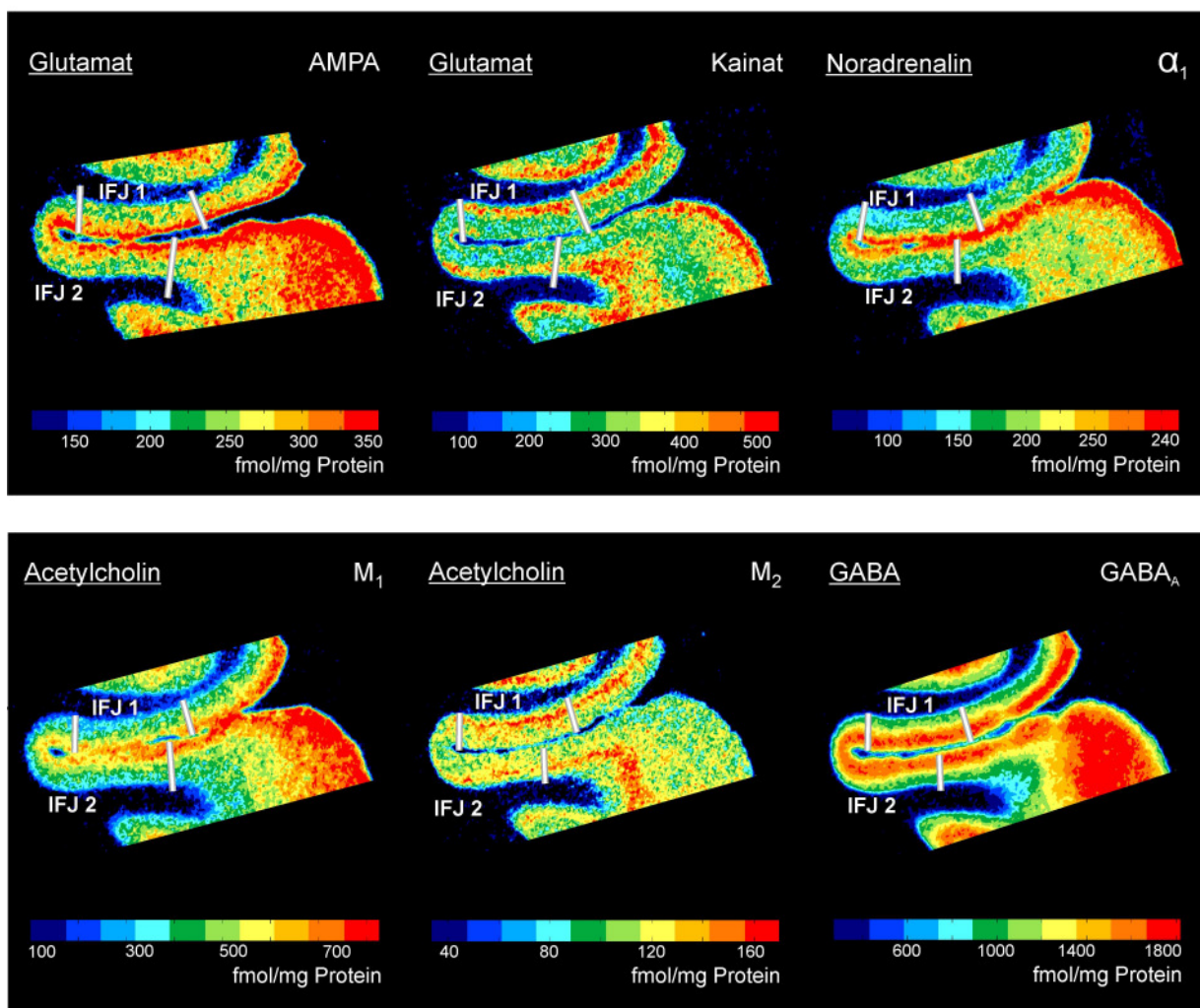
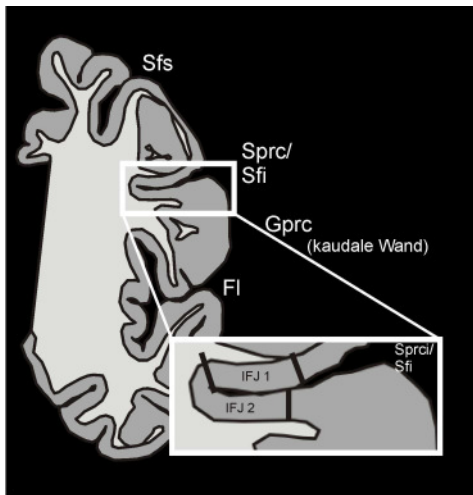


Abb. 9: Rezeptorarchitektur der Kreuzungsregion des *Sulcus praecentralis inferior* und des *Sulcus frontalis inferior* gezeigt in einem Koronalschnitt einer rechten Hemisphäre anhand der glutamatergen AMPA- und Kainat- Rezeptoren, des GABAergen $GABA_A$ -Rezeptors, der acetylcholinergen M_1 - und M_2 -Rezeptoren und des noradrenergen α_1 -Rezeptors. Die Lage der Rezeptorautoradiogramme innerhalb des Koronalschnittes und die Position der Arealgrenzen von IFJ 1 und IFJ 2 sind in der Übersicht (oben links) eingezeichnet. Weiße Linien markieren die Arealgrenzen innerhalb der Rezeptorautoradiogramme.

Fl: Fissura lateralis, Gprc: Gyrus praecentralis, IFJ: inferior frontal junction, Sfi: Sulcus frontalis inferior, Sfs: Sulcus frontalis superior, Sprci: Sulcus praecentralis inferior

4.1.3 Gegenüberstellung von zytoarchitektonischer und rezeptorarchitektonischer Parzellierung

Der Vergleich der rezeptorarchitektonisch quantifizierten Grenzen mit denen der Zytoarchitektonik zeigt eine gute Übereinstimmung (Abb. 4). Die Positionen der zytoarchitektonischen Grenzen fallen mit deutlichen Veränderungen in den laminären Verteilungsmustern verschiedener Rezeptorbindungsstellen zusammen. Allerdings wird nicht jede zytoarchitektonische Grenze von allen Rezeptorbindungsstellen wiedergegeben. So konnte die anteriore Grenze von Area 45 in der horizontalen Schnittebene in den M_1 -, $GABA_A$ - und Kainat-, nicht aber in den α_1 - und AMPA-Rezeptorbindungsstellen quantifiziert werden (Abb. 5). Die Grenzen von DTC zu Area 44 und Area 6 lassen sich nicht in den Rezeptorautoradiogrammen der $GABA_A$ -, wohl aber in denen der AMPA- und M_1 -Rezeptorbindungsstellen quantifizieren (Abb. 5).

In den Schnittserien, die die Quantifizierung der zytoarchitektonischen Grenzen erlaubten, zeigen diese eine gute Übereinstimmung mit den rezeptorarchitektonisch quantifizierten Grenzen der verwendeten Rezeptoren.

4.2 Rezeptorarchitektonik der untersuchten Areale

4.2.1 Mittlere Rezeptordichten

Die mittleren Dichten der Rezeptorbindungsstellen der sechs untersuchten Rezeptoren (α_1 -, $GABA_A$ -, M_1 -, M_2 -, AMPA- und Kainat-Rezeptoren) in den acht kortikalen Arealen sind Tab. 4 zu entnehmen. Gezeigt sind für jedes Gehirn die normalisierten Werte der gemessenen Rezeptordichten (nicht die absoluten Rezeptordichten).

Tab. 4. Die normalisierten Mittelwerte (MW) der gemessenen Rezeptordichten je Areal und die dazugehörigen Standardabweichungen (SA), gemittelt über alle untersuchten Hemisphären.

	Glutamat				GABA		Acetylcholin				Noradrenalin	
	AMPA		Kainat		GABA _A		M ₂		M ₁		α ₁	
Areal	MW	SA	MW	SA	MW	SA	MW	SA	MW	SA	MW	SA
4	75,71	± 18,87	77,37	± 20,41	66,49	± 18,73	64,84	± 44,64	73,48	± 19,90	65,56	± 41,68
6	97,80	± 10,75	109,72	± 5,00	92,30	± 6,51	97,57	± 11,86	98,08	± 21,25	108,36	± 7,73
DTC	97,81	± 14,83	97,51	± 4,99	107,15	± 2,90	101,37	± 1,82	122,14	± 24,96	106,76	± 11,57
44	106,01	± 14,66	103,57	± 13,11	106,03	± 7,69	104,08	± 12,13	100,04	± 18,23	99,78	± 16,95
45	103,22	± 13,94	101,66	± 10,28	107,60	± 10,21	104,75	± 11,83	93,21	± 5,87	87,56	± 13,27
47	119,93	± 14,11	114,76	± 10,43	104,20	± 8,44	109,83	± 10,70	110,00	± 21,75	97,99	± 20,16
IFJ 1	97,17	± 7,31	97,01	± 9,16	104,71	± 11,02	98,61	± 12,52	127,83	± 8,58	104,70	± 6,03
IFJ 2	98,97	± 8,64	100,26	± 2,49	104,72	± 3,66	89,64	± 11,98	120,94	± 19,06	104,83	± 12,37

4.2.2 Regionale und laminäre Verteilung der Rezeptorbindungsstellen in den kortikalen Arealen

Area 44 Das Verteilungsmuster des α₁-Rezeptors für Area 44 zeigt zwei schmale lokale Erhöhungen in der Rezeptorendichte in den äußeren und inneren Schichten des Kortex. Der mittlere Bereich des Kortex (untere Lamina III, Lamina IV und obere Lamina V) zeigt ebenso wie Lamina VI eine geringere Rezeptordichte (Abb. 5, α₁). Der acetylcholinerge M₂-Rezeptor zeigt eine hohe Dichte der Rezeptorbindungsstellen in den inneren Schichten des Kortex (Lamina V) (Abb. 6, M₂). Der GABAerge GABA_A-Rezeptor hat in Area 44 einen sehr breiten, klar erkennbaren Anstieg in der Konzentration der Rezeptorendichten, der sich von Lamina II bis in Lamina IV erstreckt (Abb. 6, GABA_A). Die glutamatergen Rezeptoren in Area 44 unterscheiden sich voneinander in der Verteilung ihrer Rezeptorbindungsstellen über den Kortex. Während AMPA die höchsten Konzentrationen an Rezeptorbindungsstellen in den äußeren Laminae des Kortex erreicht, zeigt Kainat eine breite Erhöhung in der Konzentration der Rezeptorbindungsstellen in Lamina V und einen äußerst schmalen Konzentrationsanstieg in Lamina II (Abb. 6, AMPA, Kainat).

Eine Unterteilung von Area 44 in einen dorsalen und einen ventralen Teil deutet sich in der Verteilung acetylcholinergischer und glutamaterger Rezeptorbindungsstellen an (Abb. 6). Die Quantifizierung dieser Unterteilung war nur in einer geringen Anzahl

von Koronalschnitten möglich. Die Schnittrichtung in Kombination mit dem Verlauf der Gyri und Sulci erlaubte nur in zwei von drei untersuchten Hemisphären die Messung der Rezeptordichte in einem dorsalen und einem ventralen Bereich von Area 44 innerhalb desselben Schnittes. Der Verlauf der Sulci und Gyri in Bezug auf die Schnittrichtung der dritten koronal geschnittenen Hemisphäre hatte zur Folge, dass eine Messung der Rezeptordichte innerhalb eines Schnittes nur im dorsalen oder im ventralen Teil von Area 44 möglich war. Von daher war ein Vergleich zwischen dem dorsalen und dem ventralen Teil von Area 44 in dieser Hemisphäre nicht möglich.

Area 45 Die Verteilungsmuster der Rezeptorbindungsstellen über den Kortex in Area 45 weisen auf den ersten Blick vielleicht Übereinstimmungen mit denen der Area 44 auf. Bei genauer Betrachtung werden jedoch Unterschiede erkennbar: Die Verteilung der GABA_A-Rezeptorbindungsstellen in Area 45 mit hohen Werten für die Rezeptorkonzentrationen in Lamina III und Lamina IV ähnelt der Verteilung in Area 44; die Erhöhung der Rezeptorkonzentration erscheint jedoch in Area 45 breiter, aber auch weniger intensiv als in Area 44. In den gemittelten Rezeptordichten über alle Hemisphären ist für die GABA_A-Rezeptorbindungsstellen kein deutlicher Unterschied zwischen den Arealen 44 und 45 festzustellen. Die Dichte der α_1 -Rezeptorbindungsstellen dagegen ist in Lamina IV der Area 45 geringer als in Lamina IV der Area 44. Unterschiede in der mittleren Rezeptorbindungsstellendichte der beiden Areale gibt es trotz der Ähnlichkeiten im Verteilungsmuster der Rezeptoren über den Kortex für die M₁- und α_1 -Rezeptorbindungsstellen, beide weisen eine im Vergleich zu Area 44 geringere Dichte in Area 45 auf (Tab. 4).

Die Rezeptorverteilung in den horizontalen Schnittserien von Area 45 lässt eine Unterteilung dieses Areals in einen anterioren und einen posterioren Teil erkennen (Abb. 5, M₁, GABA_A, Kainat). Der statistische Vergleich aller gemessenen Rezeptorkonzentrationen ergibt jedoch keine signifikanten Unterschiede.

DTC Anterior grenzt Area DTC an Area 44, posterior an Area 6 (Abb. 5). Die normalisierten Mittelwerte der gemessenen Rezeptordichten zeigen einen Anstieg der mittleren Rezeptordichte von Area 44 zu Area DTC in den M₁- und α_1 -Rezeptorbindungsstellen und einen Abfall der Konzentration in den AMPA-Rezeptorbindungsstellen (Tab. 4). Der Anstieg der Rezeptordichte in Lamina V erscheint für den Kainat-Rezeptor in DTC geringer als in den angrenzenden Arealen

44 und 6. Im Vergleich zu Area 44 und 6 weist die Rezeptordichte in den äußeren Laminae II und III in Area DTC eine stärkere Erhöhung der Rezeptorkonzentration auf. Die übrigen Rezeptorbindungsstellen ähneln in ihren kortikalen Verteilungsmustern in Area DTC denen der benachbarten Areale im posterioren inferior-frontalen Kortex.

IFJ 1 und IFJ 2 Die beiden IFJ-Areale sind von den benachbarten Arealen 44 und 6 besonders in Bezug auf die α_1 -Rezeptorbindungsstellen zu unterscheiden. Während die Areale 44 und 6 ebenso wie die beiden IFJ-Areale in den oberen Laminae (Lamina II) eine erhöhte Konzentration an α_1 -Rezeptorbindungsstellen aufweisen, fehlt in den unteren Laminae des IFJ diese jedoch im Unterschied zu Area 44 und 6 (Abb. 5, α_1 ; Abb. 9, α_1). Auch die AMPA-Rezeptorbindungsstellen scheinen in den IFJ-Arealen stärker auf die äußeren Kortexschichten beschränkt zu sein, als in den Arealen 44 und 6 (Abb. 6, AMPA; Abb. 9, AMPA). Der Anstieg in der Dichte der Kainat-Rezeptorbindungsstellen in den unteren Laminae des Kortex ist in Area 44 gegenüber den IFJ-Arealen intensiver und breiter in seiner Ausprägung (Abb. 6, Kainat; Abb. 9, Kainat).

Innerhalb der IFJ-Region haben die glutamatergen Kainat-Rezeptorbindungsstellen in IFJ 1 höhere Rezeptordichten in den untern Schichten des Kortex als in IFJ 2 (Abb. 9, Kainat). Das gleiche gilt für die hohen Werte in der Konzentration der GABA_A-Rezeptorbindungsstellen in den äußeren Laminae von IFJ 1 und IFJ 2; auch hier ist die Rezeptordichte in IFJ 1 höher als in IFJ 2 (Abb. 9, GABA_A). Umgekehrt verhält es sich für die M₁-Rezeptorbindungsstellen: Diese zeigen eine höhere Konzentration in den äußeren Laminae von IFJ 2 im Vergleich zu IFJ 1 (Abb. 9, M₁).

4.3 *Receptor fingerprints* und interareale Ähnlichkeiten

4.3.1 *Receptor fingerprints*

Die *receptor fingerprints* wurden für das primärmotorische Areal 4, das prämotorische Areal 6, die Areale der Broca-Region, Area 44 und 45, das frontale Areal 47 sowie für die Areale DTC, IFJ 1 und IFJ 2 berechnet. Den *receptor fingerprints* liegen, je nach Areal, die gemittelten normalisierten Werte der Rezeptordichten aus drei bis sieben Hemisphären zu Grunde.

Allein aufgrund der geringeren Größe unterscheidet sich der *receptor fingerprint* des primärmotorischen Kortex (Area 4) von denen der anderen untersuchten Areale (Abb. 10; Area 4). Seine Form zeigt zu keinem der anderen Areale eine große Ähnlichkeit, allenfalls die Form des *receptor fingerprints* von Area 6 lässt gewisse Ähnlichkeit erkennen.

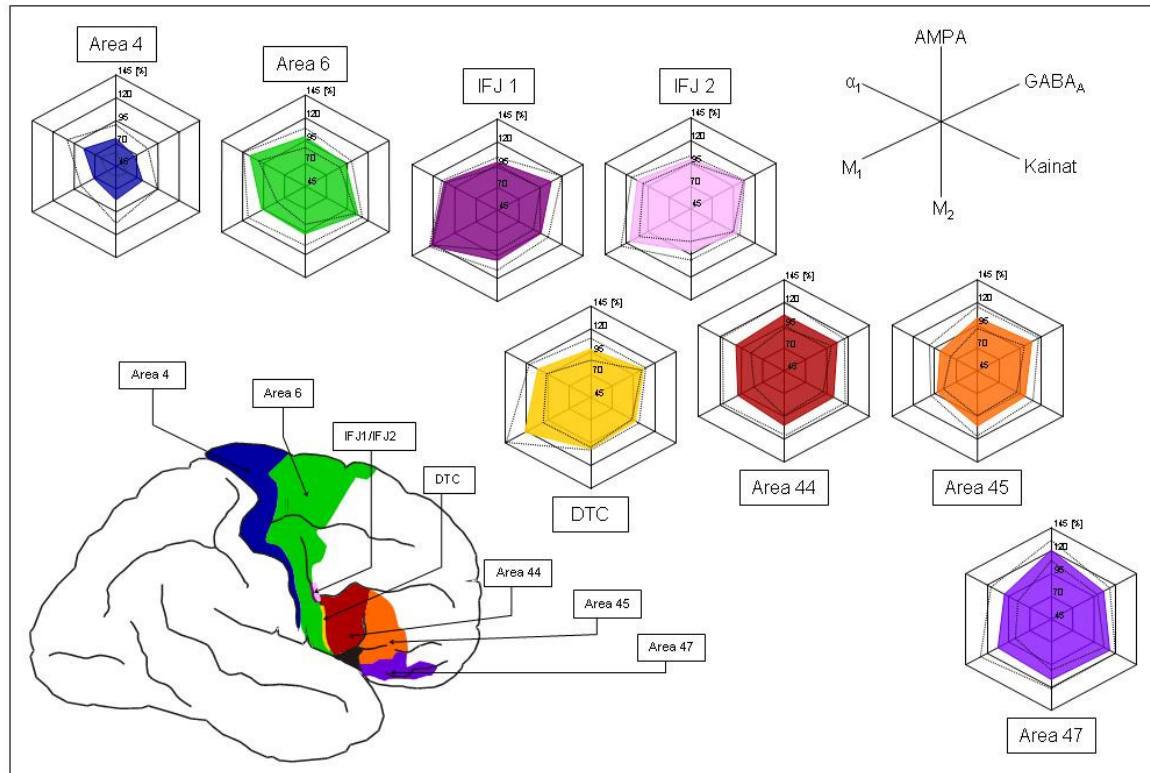


Abb. 10: *Receptor fingerprints* der Areale des posterioren inferior-frontalen Kortex. In der skizzierten Lateralansicht ist die Lage der Areale in der entsprechenden Farbe ihrer *fingerprints* markiert. Den *fingerprints* liegen die gemittelten normalisierten Daten aller gemessenen Hemisphären zugrunde. Die Anordnung der verschiedenen Rezeptoren in den Diagrammen ist oben rechts dargestellt. Auffällige Ähnlichkeiten gibt es zwischen den beiden Arealen der Broca-Region: Area 44 und 45 sowie zwischen IFJ 1 und IFJ 2.

Eben so klar wie Area 4 unterscheidet sich Area 47 aufgrund der Form des *receptor fingerprints* von denen der anderen Areale. Die generell hohe Rezeptordichte dieses Areals fällt besonders durch die Erhöhung der Dichte der AMPA-Rezeptoren auf, die in dieser Form bei keinem der anderen Areale vorliegt (Abb. 10; Area 47).

Die beiden Areale der Broca-Region weisen sowohl in der Form, als auch von der Größe ihrer *receptor fingerprints* eine starke Ähnlichkeit zueinander auf (Abb. 10; Area 44 und 45). Im Vergleich zu Area 44 ist die normalisierte Rezeptordichte für die

M₁- und die α_1 -Rezeptoren in Area 45 geringer. Die Dichte der übrigen Rezeptoren ist für beide Areale ähnlich.

Die *receptor fingerprints* des Areal DTC und der IFJ-Areale weichen in ihrer Form klar von denen der anderen *receptor fingerprints* ab. Die beiden IFJ-Areale und Area DTC weisen eine im Vergleich zu den anderen Rezeptoren höhere normalisierte Dichte der GABA_A- und M₁-Rezeptorbindungsstellen auf. Die *receptor fingerprints* dieser drei Areale zeigen eine gestauchte Form entlang der Achse GABA_A/M₁ mit den höchsten Rezeptordichten für die GABA_A- und die M₁-Rezeptoren (Abb. 10; IFJ1, IFJ2, DTC).

4.3.2 Multidimensional scaling (MDS)

Das MDS der mittleren Dichten der sechs Rezeptoren zeigt eine größere Nähe der Areale 6, 44 und 45 zueinander als zu den Arealen 4, DTC, 47, IFJ 1 und IFJ 2 (Abb. 11). Obwohl Area 6 bezüglich seiner zytoarchitektonischen Eigenschaften eine große Ähnlichkeit zu Area 4 aufweist, erscheinen die rezeptorarchitektonischen Gemeinsamkeiten mit den Arealen der Broca-Region größer. Der Abstand zwischen Area 44 und Area 45 ist jedoch geringer (und damit die Ähnlichkeit zueinander größer) als der jeweilige Abstand beider Areale zu Area 6.

Auffällig sind die großen Abstände und der damit einhergehende Unterschied des Areals DTC und der beiden IFJ-Areale zu den Arealen 44, 45 und 6 (Abb. 11). Der jeweilige Abstand von DTC und den IFJ-Arealen zu den Arealen 44, 45 und 6 im MDS ist deutlich geringer als der Abstand zwischen den IFJ-Arealen und DTC (Abb. 11). Trotz der Ähnlichkeiten in der Form ihrer *receptor fingerprints* weist dieser große Abstand zwischen Area DTC und den beiden IFJ-Arealen im MDS auf klare Unterschiede in ihrem rezeptorarchitektonischen Aufbau hin. Die Ähnlichkeit der IFJ-Areale untereinander wird durch ihren geringen Abstand im MDS verdeutlicht. In der Nähe der beiden IFJ-Areale im MDS findet sich Area 47, ein Zeichen für eine größere rezeptorarchitektonische Ähnlichkeit der IFJ-Areale zu Area 47 als zu den anderen Arealen im posterioren inferior-frontalen Kortex.

Im MDS hält Area DTC vergleichbare Abstände zu den Arealen 44, 45 und 6 sowie zu Area 4 ein. Der Abstand zu Area 6 ist geringfügig kleiner als zu Area 44. In Bezug auf seine rezeptorarchitektonische Organisation zeigt die Area DTC also keine ausgeprägte Ähnlichkeit zu den anderen Arealen des posterioren inferior-frontalen Kortex, sondern scheinen sich, wie auch die Area 4, von allen anderen untersuchten Arealen deutlich zu unterscheiden.

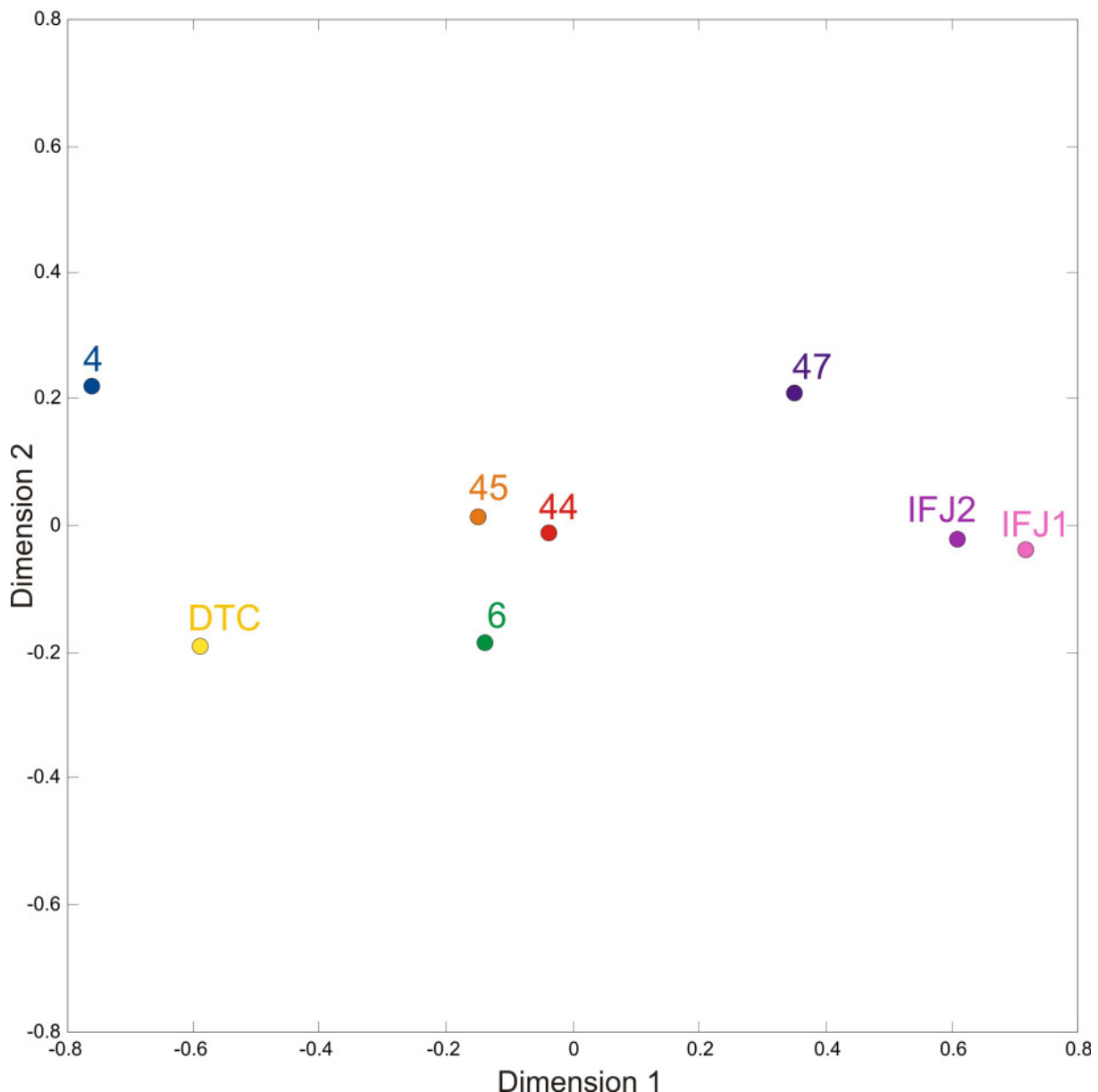


Abb. 11: *Multidimensional scaling* der Areale des inferior-frontalen Kortex: Area 4, 6, 44, 45, 47, DTC, IFJ 1 und IFJ 2 basierend auf quantitativen rezeptor-autoradiographischen Daten. Euklid'sche Abstände wurden als multivariates Maß für die Unterschiede zwischen den mittleren Rezeptordichten verschiedener Areale berechnet. Je sechs Rezeptordichten liegen einem Areal zugrunde. Das MDS wurde angewandt, um die Unterschiede zwischen den Arealen besser zu visualisieren und die Datenfülle auf eine zweidimensionale Ebene zu reduzieren. Je größer der Unterschied in der Rezeptorarchitektur zweier Areale, desto größer ihr Abstand zueinander im Graph.

4.3.3 Hierarchische Clusteranalyse

Die hierarchische Clusteranalyse stellt eine hierarchische Gliederung der Areale anhand ihrer rezeptorarchitektonischen Eigenschaften vor. Beginnend am obersten Level des Cluster-Baumes zeigt sich eine Unterteilung in zwei Äste, die jeweils ein weiteres Cluster bilden. Cluster 1 besteht aus den Arealen 6, 44, 45, 4 und DTC, Cluster 2 aus den Arealen IFJ 1, IFJ 2 und 47 (Abb.12). Cluster 1 zeigt eine weitere Untergliederung zwischen den Arealen der Broca-Region (Area 44 und 45) und der prämotorischen Area 6 auf der einen und der primärmotorischen Area 4 und Area DTC auf der anderen Seite. Zusätzlich bildet sich ein weiteres Cluster, bestehend aus Area 44 und 45 gegenüber Area 6. Cluster 2 zeigt eine weitere Unterteilung zwischen Area 47 und den beiden Arealen IFJ 1 und IFJ 2.

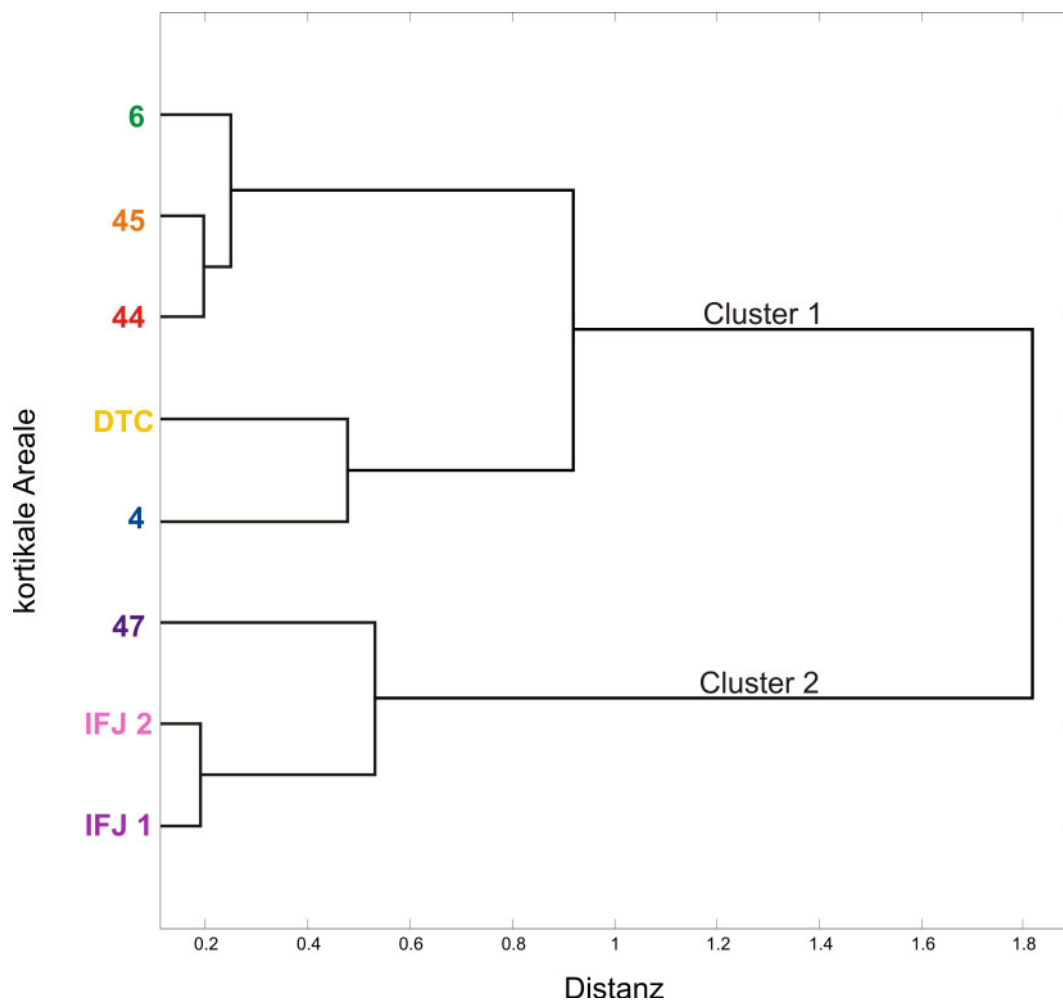


Abb. 12: Hierarchisches Cluster der Areale des inferior-frontalen Kortex: Area 4, 6, 44, 45, 47, DTC, IFJ 1 und IFJ 2 basierend auf quantitativen rezeptorautoradiographischen Daten.

4.4 Interhemisphärischer Vergleich der Areale 44 und 45

Die Analyse der interhemisphärischen Unterschiede erfolgte über die *receptor fingerprints* der Areale analog Kapitel 2. Es zeigen sich folgende Unterschiede in den normalisierten Rezeptordichten: Die mittlere Dichte des M₁-Rezeptors ist in der linken Hemisphäre geringer, die Rezeptordichten der AMPA- und GABA_A-Rezeptoren leicht erhöht gegenüber der rechten Hemisphäre (Abb. 13, oben). Ebenso verhält es sich für Area 45 (Abb. 13, unten). Auch hier sind Unterschiede in der Rezeptordichte der Hemisphären vorhanden, besonders die AMPA- und GABA_A-Rezeptoren zeigen in der linken Hemisphäre eine erhöhte Konzentration im Vergleich zur rechten Hemisphäre. Die MANOVA-Analyse zeigte signifikante Hemisphäre/Ligand-Interaktionen ($p > 0,05$), diese waren aber im nachfolgenden Test nicht arealspezifisch.

Tab. 5. Die normalisierten Mittelwerte (MW) der gemessenen Rezeptordichten je Areal getrennt, gemittelt nach rechter und linker Hemisphäre mit den dazugehörigen Standardabweichungen (SA).

Transmitter	Rezeptor	Area 44				Area 45			
		links		rechts		links		rechts	
		MW	SA	MW	SA	MW	SA	MW	SA
Glutamat	AMPA	112,10	±11,87	101,45	±16,46	109,48	±20,76	98,53	± 5,73
	Kainat	107,51	±12,20	100,62	±14,74	100,25	± 5,18	102,72	±13,78
GABA	GABA _A	111,66	± 8,38	101,81	± 3,99	115,01	± 9,62	102,05	± 7,11
Acetylcholin	M ₂	106,10	±15,69	102,07	±10,46	101,58	±14,55	107,93	±10,38
	M ₁	91,66	±14,83	106,32	±19,88	94,11	± 4,59	92,55	± 7,32
Noradrenalin	α ₁	96,90	±13,96	101,95	±20,74	85,95	±17,85	88,78	±11,64

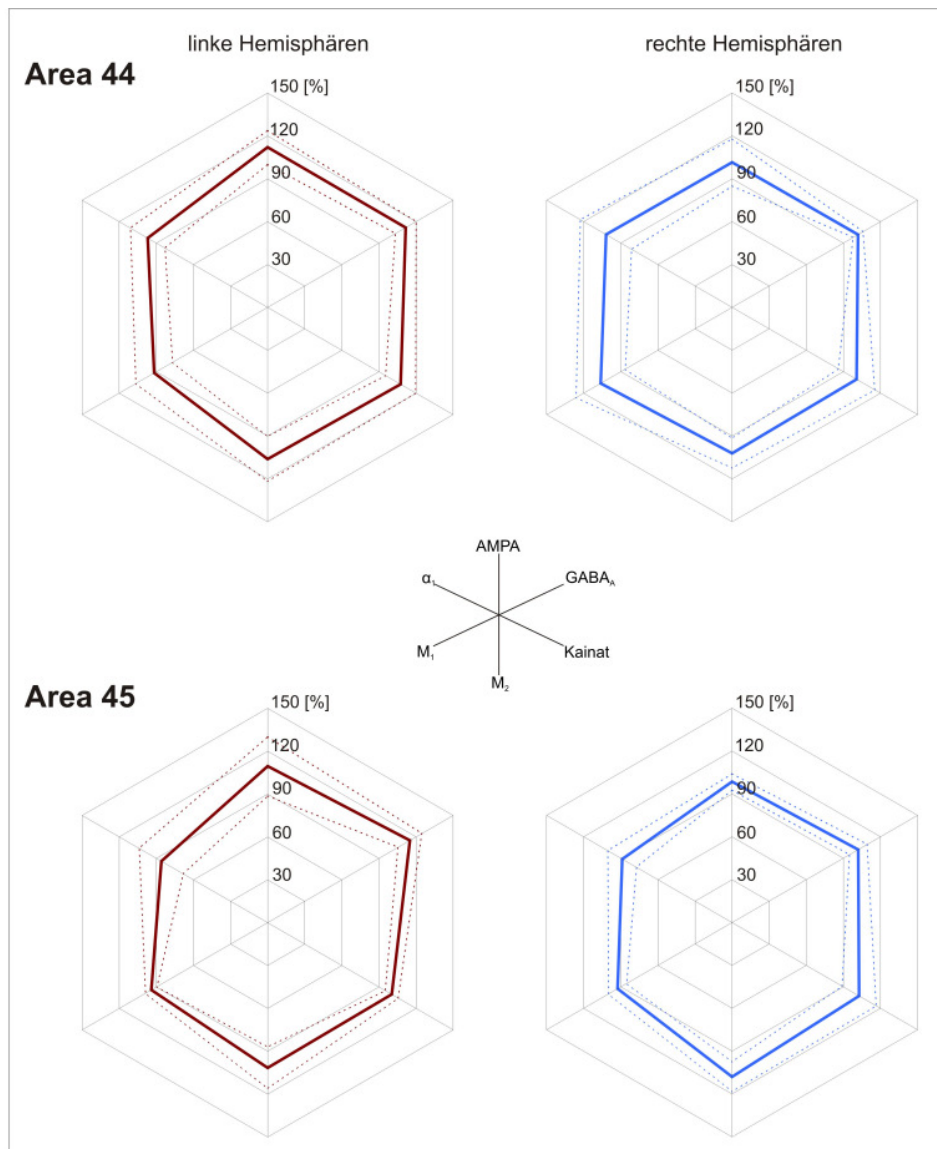


Abb. 13: *Receptor fingerprints* der Areale 44 (oben) und 45 (unten), aufgeteilt nach rechter (blau) und linker (rot) Hemisphäre (normalisierte Daten). Die gestrichelten Linien stellen die Standardabweichung dar. Die interhemisphärischen Unterschiede waren nicht signifikant ($p > 0,05$)

4.5 Die Lage der Areale im posterioren inferior-frontalen Kortex

Im posterioren Bereich des inferioren frontalen Kortex konnten zunächst fünf „klassische“ Areale aufgrund ihrer Zyto- und Rezeptorarchitektur voneinander unterschieden werden: Area 4, 6, 44, 45, 47. Area 44 und 45 liegen im Bereich der *Pars opercularis* bzw. *Pars triangularis* des *Gyrus frontalis inferior*, Area 47 auf der *Pars orbitalis* des *Gyrus frontalis inferior*, Area 6 auf dem *Gyrus praecentralis inferior* sowie Area 4 im ventralen Teil des *Sulcus centralis* und teilweise auf der kortikalen Oberfläche des *Gyrus praecentralis* (vgl. Abb. 1).

Darüber hinaus wurden drei neue, bisher noch nicht beschriebene Areale rezeptorarchitektonisch identifiziert: DTC, ein dysgranuläres Areal im *Sulcus precentralis* zwischen prämotorischem und frontalem Kortex gelegen sowie die Areale IFJ 1 und IFJ 2 im Kreuzungsbereich des *Sulcus praecentralis* mit dem *Sulcus frontalis inferior*.

Area 44 und Area 45 Die Area 44 bedeckte die Oberfläche der *Pars opercularis* des *Gyrus frontalis inferior*. Die anteriore Grenze zu Area 45 konnte im Umfeld des *Ramus ascendens* der *Fissura lateralis* oder dorsal des *Ramus ascendens* auf der freien Oberfläche des *Gyrus frontalis inferior* beobachtet werden. Die posteriore Grenze zu DTC lag in der anterioren Wand des *Sulcus praecentralis inferior*. Die dorsale Grenze von Area 44 lag stets in der ventralen Wand des *Sulcus frontalis inferior*. Die Lage der Grenze in Bezug auf die Sulcustiefe variierte. Die ventrale Grenze von Area 44 befand sich auf dem frontalen Operculum, entweder am ventralen Rand oder weiter Richtung *Sulcus circularis insulae* gelegen.

Area 45 lag auf der freien Oberfläche der *Pars triangularis* des *Gyrus frontalis inferior*. Die dorsale Grenze von Areal 45 in den koronalen Schnitten befand sich ebenso wie die dorsale Grenze von Area 44 im *Sulcus frontalis inferior*. Die anteriore Grenze von Area 45 konnte an verschiedenen Positionen auf der Oberfläche des *Gyrus frontalis inferior* gezeigt werden. In einigen horizontalen Schnitten fand sich eine gemeinsame anteriore Grenze mit Area 47. Die ventrale Grenze von Area 45 fand sich entweder in der Wand des *Ramus horizontalis* der *Fissura lateralis* oder auf dem frontalen Operculum.

DTC Die Area DTC befand sich in allen untersuchten Schnitten im *Sulcus praecentralis inferior*. Die Grenze zu Area 44 lag stets in der anterioren, die Grenze zu Area 6 in der posterioren Sulcuswand. Die Position innerhalb der Sulcuswand ließ weder für die anteriore, noch für die posteriore Grenze eine Regelmäßigkeit erkennen. In einigen Schnitten lag die Grenze in der Nähe des Sulcusrandes, in anderen tiefer in Richtung Sulcusgrund. Die dorsale und ventrale Grenze ließen sich anhand des zur Verfügung stehenden Materials nicht feststellen. In keinem der Präparate war DTC auf der freien Oberfläche des *Gyrus frontalis inferior* oder des *Gyrus praecentralis* zu beobachten.

IFJ Die beiden IFJ-Areale waren in allen koronalen Präparaten im Kreuzungsbereich des *Sulcus frontalis inferior* mit dem *Sulcus praecentralis inferior* lokalisiert. In einigen Fällen erstreckte sich IFJ 2 auf die freie Oberfläche des *Gyrus praecentralis*. Die Grenze zwischen IFJ 1 und IFJ 2 lag immer in der Tiefe der Sulci. In anterior-posteriorer Richtung zeigten IFJ 1 und IFJ 2 unterschiedliche Ausdehnungen. Außer ihrer steten Lage innerhalb des Kreuzungsbereichs der genannten Sulci ließ sich kein weiterer Zusammenhang zwischen den makroanatomischen Landmarken und den Positionen der Arealgrenzen nachweisen.

Area 47 In den koronalen Schnitten befand sich Area 47 auf der *Pars orbitalis* des *Gyrus frontalis inferior*. In einigen horizontalen Schnitten konnte zudem eine gemeinsame Grenze von Area 45 und Area 47 gezeigt werden. In diesen Fällen fanden sich Teile von Area 47 auf der freien Oberfläche des *Gyrus frontalis inferior* anterior von Area 45.

Area 6 und Area 4 Der ventrale Teil der Area 6 war auf dem *Gyrus praecentralis inferior* lokalisiert, die anteriore Grenze von Area 6 zu Area DTC in der posterioren Wand des *Sulcus praecentralis inferior*. In einigen Präparaten befand sich die Grenze in der Nähe des Sulcusrandes, in anderen dagegen tiefer in Richtung Sulcusgrund. Auf einigen weiter dorsal gelegenen Horizontalschnitten sowie auf den Koronalschnitten lag Area 4 posterior der Area 6. Die Grenze von Area 6 zu Area 4 befand sich in der anterioren Wand des *Sulcus centralis*. In einigen Präparaten war Area 4 nur im *Sulcus centralis* zu finden, weiter dorsal lag dieses Areal auch auf der freien Oberfläche des *Gyrus praecentralis inferior*.

5 Diskussion

Der Broca-Region als einer der wichtigsten Verarbeitungsstellen für Sprache im menschlichen Gehirn gilt seit langer Zeit großes wissenschaftliches Interesse. Einen Forschungsschwerpunkt bildet dabei die strukturelle Organisation dieses kortikalen Gebietes. Hierzu gehören sowohl zytoarchitektonische (Amunts et al., 1999; Brodmann, 1909; Kreht, 1935; Riegele, 1931), myeloarchitektonische (Straßburger, 1938; Sanides, 1960; Vogt & Vogt, 1919; Vogt, 1910) als auch pigmentoarchitektonische (Braak, 1979) Untersuchungen zur Aufklärung der Feinstruktur der Broca-Region. Die Anwendung von funktioneller Bildgebung (wie z.B. fMRI und PET) hat unsere Kenntnisse über die Organisation der Broca-Region im lebenden menschlichen Gehirn erweitert. Parallel zur Entwicklung der funktionellen Bildgebung wurden jedoch immer genauere und zuverlässigere anatomische Karten für die topografische Interpretation funktioneller Aktivierungen erforderlich. Die Frage, ob eine funktionelle Aktivierung innerhalb eines bestimmten Areals liegt, kann nur geklärt werden, wenn die Grenzen und Subparzellierungen dieses Areals genau bekannt sind.

Um die Aufklärung der Struktur-Funktionszusammenhänge im Bereich der Broca-Region weiter voranzubringen, haben wir zytoarchitektonische Untersuchungen mit rezeptorarchitektonischen Untersuchungen wichtiger Neurotransmittersysteme der Region kombiniert. Die rezeptorarchitektonische Untersuchung des menschlichen Kortex hat in den letzten Jahrzehnten große Fortschritte gemacht (Pazos et al., 1987b; Pazos et al., 1987a; Zilles et al., 2002a; Zilles et al., 2002b; Zilles et al., 1993; Zilles, 1991), aber detaillierte Studien zum rezeptorarchitektonischen Aufbau des inferior-frontalen Kortex im Allgemeinen und der Broca-Region im Speziellen fehlten bisher.

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde erstmals eine vollständige, Betrachter-unabhängige rezeptorarchitektonische Kartierung des posterioren inferior-frontalen Kortex mit Schwerpunkt auf der Broca-Region durchgeführt. Die Daten dieser Studie konnten zum Vergleich der rezeptorarchitektonischen Gliederung der Broca-Region und deren Übergang zum prämotorischen Kortex mit zytoarchitektonischen Parzellie-

rungen herangezogen werden. Die hierarchische Gliederung der inferior-frontalen Areale, die sich aus der hierarchischen Clusteranalyse und dem *multidimensional scaling* der Rezeptordichten der untersuchten Areale ergibt, erlaubt eine Charakterisierung der funktionell relevanten, strukturellen Verwandtschaftsverhältnisse der Areale des posterioren inferior-frontalen Kortex.

5.1 Rezeptorarchitektonische Kartierung der kortikalen Areale

Die rezeptorarchitektonischen Grenzen des posterioren inferior-frontalen Kortex wurden mittels einer Betrachter-unabhängigen Kartierungsmethode (Schleicher et al., 2005; Schleicher et al., 2000; Schleicher et al., 1999) untersucht. Diese Betrachter-unabhängige Kartierungsmethode wurde bereits erfolgreich zur zytoarchitektonischen Kartierung einiger inferior-frontaler Areale eingesetzt (Amunts et al., 1999; Geyer, 2004). Im Gegensatz zu den bisherigen, zytoarchitektonischen Studien wurden die Areale des posterioren inferior-frontalen Kortex in der vorliegenden Arbeit sowohl in horizontalen als auch in koronalen Schnittserien kartiert, was Vorteile bei der Erkennung der Grenzen dieser komplex gestalteten Region mit ihren vielen tangentialen Schnittebenen hat.

Bislang existierte keine rezeptorarchitektonische Karte der Areale des posterioren inferior-frontalen Kortex des Menschen. Lediglich der motorische Kortex von Area 4 und der prämotorische Kortex von Area 6 wurden bereits mit dieser noch relativ neuen und aufwendigen Methode kartiert (Geyer, 2004; Geyer et al., 1996; Geyer et al., 2000). Die vorliegende Arbeit schließt hier an und liefert eine neue, zusammenhängende rezeptorarchitektonische Charakterisierung des posterioren inferior-frontalen Kortex. Es wurden erstmals umfassende Daten zur Rezeptorarchitektur (regionale und laminäre Verteilungsmuster, mittlere Rezeptordichten) der Broca-Region und des Kortexbereichs zwischen der Broca-Region und dem prämotorischen Kortex erhoben. Die rezeptorarchitektonisch bereits beschriebenen Areale 4 und 6 wurden als angrenzende Nachbarareale in die Kartierung miteinbezogen. Ebenso wurden rezeptorarchitektonische Daten zur Verteilung der Rezeptoren in Area 47 ausgewertet. Insgesamt konnten folgende Areale anhand ihrer Rezeptorverteilungen identifiziert und voneinander abgegrenzt werden: die beiden Areale der Broca-Region, Area 44 und 45, das in dieser Arbeit erstmals beschriebene Areal

DTC, die Areale IFJ 1 und IFJ 2 im Bereich der *inferior frontal junction*, sowie die Areale 47, 6 und 4.

Die rezeptorarchitektonisch quantifizierten Arealgrenzen ließen eine gute Korrespondenz mit den zytoarchitektonisch quantifizierten Arealgrenzen in den benachbarten histologischen Schnitten erkennen. Da nicht jede zytoarchitektonische Grenze durch Veränderungen im laminären Verteilungsmuster jedes Rezeptors reflektiert wird, ist die Verwendung unterschiedlicher Rezeptoren zur vollständigen Kartierung einer kortikalen Region sinnvoll und notwendig (Zilles et al., 2004). Die in dieser Studie verwendete Kombination aus sechs verschiedenen Rezeptoren, dem noradrenergen α_1 -Rezeptor, dem GABAergen GABA_A-Rezeptor, den acetylcholinergen M₁- und M₂-Rezeptoren sowie den glutamatergen AMPA- und Kainat-Rezeptoren, ermöglicht eine reliable Kartierung der Areale dieser Region und ihrer Grenzen.

In der vorliegenden Arbeit konnte erstmals die rezeptorarchitektonische Charakterisierung der Areale IFJ 1 und IFJ 2 gezeigt werden. Die Differenzierung des bislang nicht beschriebenen Areals DTC im *Sulcus praecentralis* gelang aufgrund seiner auffälligen Rezeptorarchitektur. In den laminären und regionalen Rezeptorverteilungsmustern einiger der verwendeten Rezeptoren weicht DTC deutlich von den benachbarten Arealen 44 und 6 ab. Besonders auffällig treten diese interarealen Unterschiede in den Rezeptorautoradiogrammen des M₁-Rezeptors hervor. Aufgrund der vielen tangentialen Schnittebenen im Bereich des *Sulcus praecentralis* konnte nicht geklärt werden, ob die IFJ-Areale immer eine gemeinsame Grenze mit DTC haben oder ob diese Areale durch die Areale 44 oder 6 voneinander getrennt werden. Die Unterschiede in der rezeptorarchitektonischen wie auch in der zytoarchitektonischen Organisation von DTC und den beiden IFJ-Arealen zeigen jedoch, dass es sich um eindeutig zu unterscheidende Areale handelt.

Im posterioren inferior-frontalen Kortex wurden die zytoarchitektonisch beschriebenen Areale 44, 45, 47 erstmals anhand der Unterschiede in den Verteilungsmustern ihrer Rezeptorbindungsstellen beschrieben und lokalisiert. Zudem wurden drei weitere neue Areale, DTC, IFJ 1 und IFJ 2, über ihre Rezeptorarchitektur definiert. In anterior-posteriorer Richtung konnten folgende Areale unterschieden werden: Area 45, 44, DTC, 6 und 4 (vgl. Abb. 5). Im Kreuzungsbereich des *Sulcus frontalis inferior*

und des *Sulcus praecentralis inferior* befanden sich die zwei Areale der IFJ-Region: IFJ 1 und IFJ 2. Ventrolateral von Area 45 wurde außerdem Area 47 rezeptorarchitektonisch beschrieben. Somit liefert die vorliegende Arbeit erstmals eine vollständige rezeptorarchitektonische Parzellierung des posterioren inferior-frontalen Kortex, mit Schwerpunkt auf der rezeptorarchitektonischen Beschreibung der Broca-Region und ihres Übergangs zu den motorischen Kortexarealen.

5.1.1 Subparzellierungen der Broca-Region

Mit Hilfe der rezeptorautoradiographischen Daten konnten zwei neue rezeptorarchitektonische Unterteilungen in den Arealen der Broca-Region aufgezeigt werden. Die laminäre Verteilung der Rezeptoren zeigt eine Unterteilung von Area 45 in einen anterioren und einen posterioren Teil. Diese Unterteilung ließ sich in den M₁-, den GABA_A- und den Kainat-Rezeptorautoradiogrammen der horizontalen Schnittserien quantifizieren. Diese rezeptorarchitektonische Unterteilung von Area 45 in einen anterioren und einen posterioren Teil steht in Einklang mit den Daten einer vergleichenden zytoarchitektonischen Studie des Gehirns von Menschen und Makaken (Petrides & Pandya, 2002).

In Area 44 gibt die Rezeptorarchitektur der koronalen Schnittserien ebenfalls Hinweise auf eine rezeptorarchitektonische Unterteilung dieses Areals. Die laminären Verteilungsmuster einiger Rezeptoren weisen auf eine Unterteilung von Area 44 in einen ventralen und einen dorsalen Teil hin. Eine zuverlässige Quantifizierung dieser Ergebnisse war infolge einer zu geringen Stichprobe koronaler Schnittserien nicht möglich. Eine solche Unterteilung von Area 44 in einen ventralen und einen dorsalen Bereich wurde bereits von Amunts et al. (1999) in einer Studie zur Zytoarchitektur der Broca-Region aufgezeigt. Die systematische Quantifizierung dieser zytoarchitektonischen Unterteilung steht allerdings noch aus.

Funktionelle bildgebende Studien lassen ebenfalls Aktivierungsmuster erkennen, die eine Unterteilung von Area 44 zu belegen scheinen. Molnar-Szakacs et al. (2005) fanden Aktivierungen in zwei unterschiedlichen Sektoren von Area 44, in einem dorsalen und einem ventralen Bereich. Der dorsale Bereich zeigt die typischen Aktivierungen des *mirror neuron*-Systems sowohl während der Beobachtung als auch während der Imitation von Handlungen. Der ventrale Teil dagegen wurde nur

während der Imitation, nicht aber während Beobachtung aktiviert (Molnar-Szakacs et al., 2005). Weitere Studien liefern Hinweise auf unterschiedliche Funktionen im dorsalen und ventralen Bereich von Area 44. So findet sich eine Aktivierung im ventralen Bereich von Area 44 bei syntaktischen Verarbeitungen (Indefrey et al., 2001). Die Vorstellung motorischer Abläufe und Bewegungen (*imagery of movement*) aktiviert eher posterior-ventrale Bereiche von Area 44 (Binkofski et al., 2000), wohingegen phonologische Verarbeitungen einen superioren Teil der *Pars opercularis* des linken *Gyrus frontalis inferior* aktivieren (Heim & Friederici, 2003).

Die Untersuchung der Rezeptorarchitektur weist auf zusätzliche, neue Unterteilungen der Areale der Broca-Region hin. Area 45 kann aufgrund ihrer Rezeptorarchitektur in ein posteriores und ein anteriores Unterareal aufgeteilt werden. Für Area 44 gibt es starke rezeptorarchitektonische Hinweise auf eine Unterteilung in einen dorsalen und einen ventralen Bereich.

5.1.2 Interhemisphärische Asymmetrien

Die linke Hemisphäre ist bei ungefähr 95% der Menschen die dominante Hemisphäre im Bezug auf Sprache (Branche et al., 1964). Die linkshemisphärische Dominanz der Areale 44 und 45 bei sprachbezogenen Funktionen des Kortex gilt als allgemein anerkannt (Bookheimer, 2002). Aufgaben, die semantische, lexikalische oder syntaktische Verarbeitung erfordern, aktivieren die Broca-Region in der linken Hemisphäre (Ben-Shachar et al., 2001; Desmond et al., 1995; Friederici & Alter, 2004; Just et al., 1996; Meinschaefer et al., 1999; Poldrack et al., 1999; Roland, 1993). Im Gegensatz dazu wird die Broca-Region der rechten Hemisphäre z. B. bei dem Verständnis bildhafter Sprache (Bottini et al., 1994), dem Verständnis nicht-kohärenter Texte (St George et al., 1999), der Integration semantischer Informationen (Caplan & Dapretto, 2001) oder der Korrektur grammatikalischer Fehler in akustisch wahrgenommen Sätzen (Meyer et al., 2000) aktiviert.

Auf zytoarchitektonischer Ebene lassen sich einige interhemisphärische Unterschiede feststellen (Amunts et al., 2003b; Amunts et al., 1997; Uylings et al., 2006). Ob solche interhemisphärischen Unterschiede auch in der Verteilung der Rezeptoren zu finden sind, bleibt jedoch noch ungeklärt. Aufgrund der

zytoarchitektonischen Daten und der funktionellen Lateralisierung der Broca-Region in Bezug auf sprachliche Verarbeitungen wären hier ebenfalls interhemisphärische Unterschiede in der Rezeptorverteilung zu erwarten. Allerdings gilt die Broca-Region mittlerweile auch als wichtiger Bestandteil des menschlichen *mirror neuron*-Systems. Dieses *mirror neuron*-System gilt jedoch als größtenteils bilateral (Aziz-Zadeh et al., 2006).

Die vorliegenden Daten legen interhemisphärische Unterschiede in der Verteilung der Rezeptorbindungsstellen nahe. Um zu prüfen, ob zytoarchitektonisch und funktionell gezeigte interhemisphärische Unterschiede sich auch in Bezug auf die Rezeptorarchitektur der einzelnen Areale als signifikant erweisen, sind weitere Untersuchungen an größeren Stichproben nötig. Idealerweise sollten hierzu die rechten und linken Hemisphären eines Gehirns gleichzeitig mit radioaktiven Liganden inkubiert werden, um interhemisphärische Unterschiede aufgrund von methodischen Variabilitäten auszuschließen.

Interhemisphärische Unterschiede wurden bereits für die Zytoarchitektur sowie für funktionelle Aktivierungen bei bestimmten sprachbezogenen Funktionen der Broca-Region gezeigt. Obwohl sich auch für die rezeptorarchitektonische Organisation der Broca-Region interhemisphärische Unterschiede andeuten, erwiesen diese sich nicht als arealspezifisch. Hier ist eine Prüfung der interhemisphärischen Unterschiede in der Verteilung der Rezeptorbindungsstellen anhand einer größeren Stichprobe nötig.

5.1.3 Methodologische Überlegungen

Die rezeptorautoradiographische Analyse menschlichen Post-mortem-Gewebes wirft verschiedene Probleme auf, die sowohl die Krankengeschichte als auch die Post-mortem-Bedingungen betreffen. Ein wichtiger Faktor, der Einfluß auf die Qualität der rezeptorarchitektonischen Präparate hat, sind neurologische oder psychische Vorerkrankungen der Körperspender, da diese Erkrankungen sich auf die Verteilung, Dichte und Affinität spezifischer Neurotransmitter-Rezeptoren auswirken können (Blows, 2000; Mann et al., 2001; Mihailescu & Drucker-Colin, 2000; Tedroff, 1999). Auch andere Erkrankungen, sowie Alter, Geschlecht und Todesursache können hier eine Rolle spielen.

Die Post-mortem-Zeit bis zum Einfrieren des Gewebes sowie lange Lagerzeiten des tiefgefrorenen Gewebes vor der autoradiographischen Markierung sind ebenfalls Fehlerquellen, die die Auswertung der spezifischen Rezeptordichten beeinflussen könnten. Für einige Rezeptoren wurde eine sehr hohe Stabilität gezeigt, mit konstanten Dichten der Rezeptorbindungsstellen für bis zu 70 – 80 Stunden post mortem, z. B. für GABA- (Lloyd & Dreksler, 1979) und M₁-Rezeptoren (Burke & Greenbaum, 1987). Für andere Rezeptoren wurden jedoch deutliche Verringerungen in den Rezeptordichten innerhalb weniger Stunden gezeigt (Kontur et al., 1994; Rodriguez-Puertas et al., 1996). Da die Post-mortem-Zeit der in dieser Studie verwendeten Gehirne stets unter 24 h lag, kann davon ausgegangen werden, dass keine großen Veränderungen eingetreten sind. Längere Lagerzeiten des gefrorenen Gewebes, die bei der Verarbeitung und Analyse von ausreichend großen Stichproben menschlichen Gewebes nicht immer zu vermeiden sind, könnten ebenfalls Auswirkungen auf die Qualität der Rezeptorautoradiogramme haben. Allerdings wurde in Studien verschiedener Rezeptoren gezeigt, dass Lagerzeiten von drei (Rodriguez-Puertas et al., 1996; Whitehouse et al., 1984) bis zu sechs Jahren (Faull et al., 1988; Lloyd & Dreksler, 1979), welche bei keinem der hier untersuchten Gehirne erreicht wurden, keine Auswirkungen auf die Rezeptorbindungsstellen hatten.

In Zusammenhang mit den möglichen Faktoren, die die Bindungseigenschaften der Rezeptoren beeinflussen könnten, stellt sich die Frage, inwieweit die Rezeptorautoradiogramme die In-vivo-Situation der Rezeptorverteilung zuverlässig darstellen. Zu diesem Thema gibt es bislang zwar keine systematischen Untersuchungen, aber Zilles et al. (2002a) konnten zeigen, dass die Post-mortem-Verteilung der GABA_A-Rezeptoren mit der In-vivo-Situation der Rezeptorverteilung übereinstimmt. Die In-vivo-Abbildungen der Rezeptorenverteilung sowie die Darstellung der Grenzen zwischen dem primären und dem sekundären visuellen Kortex mittels PET zeigten eine gute Übereinstimmung mit den In-vitro-Daten. Die rezeptorarchitektonisch gezeigten kortikalen Grenzen des visuellen Kortex entsprachen den zytoarchitektonischen Grenzen (Amunts et al., 2000). Die In-vitro-Verteilung der Rezeptorbindungsstellen kann von daher als gute Darstellung der In-vivo-Verteilung angesehen werden.

Ein weiterer wichtiger Aspekt betrifft die Frage, ob die räumliche Auflösung der Rezeptorautoradiogramme hoch genug ist, um alle relevanten kortikalen Strukturen

darzustellen. Mittels der rezeptorautoradiographischen Markierung mit tritierten Liganden können Strukturen, deren kleinste räumliche Dimension bei 50 µm liegt, zuverlässig dargestellt werden. Die Breite des menschlichen Isokortex reicht von 1,5 mm bis zu 5 mm (von Economo and Koskinas, 1925). Die Breite der einzelnen Laminae des Isokortex ist von Areal zu Areal verschieden, liegt aber deutlich über 50 µm (von Economo & Koskinas, 1925; Zilles et al., 1986). Die räumliche Auflösung der Rezeptorautoradiogramme reicht somit aus, um sowohl die regionalen, als auch die laminären Verteilungen der Rezeptoren erkennbar werden zu lassen.

5.2 Die Areale des posterioren inferior-frontalen Kortex: Rezeptorarchitektonische Daten und zytoarchitektonische Studien im Vergleich

5.2.1 Vergleich mit der zytoarchitektonischen Karte Brodmanns

In der klassischen zytoarchitektonischen Hirnkarte von Brodmann entspricht die Lokalisation der Areale 4, 6, 44, 45 und 47 ungefähr der Position, die diese Areale in den Rezeptorautoradiogrammen der in der vorliegenden Studie untersuchten Hemisphären einnehmen. Aufgrund der interindividuellen Variationen in der makroskopischen Gehirnanatomie lässt sich jedoch keine präzisere Aussage zu den Übereinstimmungen treffen. Die Areale, die nicht auf der freien kortikalen Oberfläche zu finden sind, DTC, IFJ 1 und IFJ 2, sind in der Karte von Brodmann nicht enthalten.

5.2.2 Die Areale 45, 44, 6 und 4: Rezeptorarchitektonische Daten im Bezug zu neueren zytoarchitektonischen Studien

Direkte Vergleiche der Lage der in der vorliegenden Studie rezeptorarchitektonisch definierten Areale und der Position ihrer Grenzen sind über zytoarchitektonische Studien möglich (Amunts & von Cramon, 2006; Amunts et al., 1999; Geyer, 2004; Geyer et al., 1996). Die rezeptorarchitektonisch quantifizierten Grenzen der beiden Areale der Broca-Region, Area 44 und Area 45, entsprechen in ihrer makroskopischen Lage, zytoarchitektonischen Eigenschaften und Position den von Amunts et al. (1999) kartierten zytoarchitektonischen Arealen. Die rezeptorarchitektonische

Lokalisation der motorischen Areale 4 und 6 stimmt ebenfalls mit den Angaben zytoarchitektonischer Studien (Geyer, 2004; Geyer et al., 1996; Rademacher et al., 2001) überein. Allerdings war die anteriore Grenze von Area 6 in den hier untersuchten rezeptorarchitektonischen Präparaten nur in der posterioren Wand des *Sulcus praecentralis* zu finden, nie in der anterioren Sulcuswand.

Die hier bestimmten rezeptorarchitektonischen Areale 45, 44, 6 und 4 weisen insgesamt eine gute Übereinstimmung mit den zytoarchitektonisch beschriebenen Arealen in Bezug auf Lokalisation und Position ihrer Grenzen auf. Die Übereinstimmung zwischen den rezeptorarchitektonischen und den zytoarchitektonischen Daten erlaubt eine Integration der rezeptorarchitektonischen Informationen über die Zytoarchitektur in ein allgemeines dreidimensionales Referenzsystem. Somit stehen indirekt auch die rezeptorarchitektonischen Daten als Referenz für funktionelle bildgebende Studien zur Verfügung.

5.2.3 Die Areale IFJ 1, IFJ 2 und DTC: Zytoarchitektonische und rezeptorarchitektonische Lokalisation

Für die IFJ-Areale wurde eine gute Übereinstimmung ihrer rezeptorarchitektonischen Lage im Kreuzungsbereich des *Sulcus frontalis inferior* und des *Sulcus praecentralis inferior* mit Pilotstudien zur zytoarchitektonischen und rezeptorarchitektonischen Lokalisationen (Amunts & von Cramon, 2006) gezeigt. Für genauere Aussagen zur Lokalisation und Ausdehnung der IFJ-Areale sind jedoch weitere systematische Untersuchungen an einer größeren Stichprobe von Koronalschnitten nötig.

Der Übergangsbereich zwischen den Arealen 44 und 6, in dem DTC lokalisiert ist, wurde mit dieser Methode in der vorliegenden Studie erstmalig untersucht. Die zytoarchitektonischen Grenzen von Area 44 und Area 6 sind mikroskopisch anhand deutlicher Unterschiede im laminären Muster zu erkennen. Auch rezeptorarchitektonisch ist DTC ein sehr auffälliges Areal, das sich z. B. in der Verteilung der M₁-Rezeptorbindungsstellen deutlich von den umgebenden Arealen absetzt. Die rezeptorarchitektonisch bestimmten Grenzen von DTC zu Area 44 und Area 6 zeigen eine sehr gute Übereinstimmung mit den zytoarchitektonisch bestimmten Grenzen in den benachbarten Schnitten. Da die Position der rezeptorarchitektonischen Grenzen von

Area 44 und Area 6 (wie oben erläutert) eine gute Übereinstimmung mit den Positionen der Grenzen in neueren zytoarchitektonischen Untersuchungen zeigen, kann dies als indirekte Bestätigung der Grenzen von DTC gewertet werden. Detaillierte zytoarchitektonische Untersuchungen dieses Übergangsbereiches sind erforderlich, um das Areal DTC in die neuen probabilistischen zytoarchitektonischen Karten zu integrieren.

Durch die rezeptorautoradiographische Untersuchung des inferior-frontalen Kortex konnte zusätzlich ein neues Areal, DTC, lokalisiert werden, das zytoarchitektonisch noch nicht kartiert ist. Für die IFJ-Region konnte anhand der Rezeptorarchitektur eine Aufteilung in zwei Areale, IFJ 1 und IFJ 2, gezeigt werden.

5.3 Funktionelle Hierarchien der Areale des posterioren inferior-frontalen Kortex

5.3.1 *Multidimensional scaling* und hierarchische Clusteranalyse

Kortikale Areale können anhand unterschiedlicher Kriterien wie z. B. der Ähnlichkeiten in ihrer Zytoarchitektur oder ihrer Myeloarchitektur gruppiert werden. Im Unterschied zu den anderen Kartierungsmethoden ermöglicht die rezeptorarchitektonische Kartierung direkte Rückschlüsse auf die neurochemische Organisation des Kortex und somit auch auf die Struktur-Funktionszusammenhänge der verschiedenen Areale. Motorische, primär sensorische, unimodal sensorische Kortexareale, multimodale Assoziationsareale und andere Areale bekannter Funktion können aufgrund der unterschiedlichen Dichten und Verteilungsmuster ihrer verschiedenen Rezeptoren voneinander unterschieden werden (Zilles et al., 2002a). Der Grad der Ähnlichkeit in der Rezeptorverteilung kann dabei als Maß für die funktionelle Ähnlichkeit interpretiert werden. Je größer die funktionelle Ähnlichkeit zweier kortikaler Areale, desto ähnlicher das Muster ihrer Rezeptorverteilung (Zilles et al., 2002b). Anhand der Rezeptorverteilungsmuster und der mittleren Rezeptordichten lassen sich die Verwandtschaftsverhältnisse der kortikalen Areale beurteilen. Mit Hilfe eines *multidimensional scaling* (MDS) und einer Clusteranalyse wurden diese Ähnlichkeitsverhältnisse veranschaulicht. Multidimensionale

Zusammenhänge wurden anhand einer zweidimensionalen Abbildung dargestellt. Je näher zwei Areale in der Abbildung des MDS beieinander liegen, desto größer sind die Gemeinsamkeiten. Bezogen auf die rezeptorarchitektonisch definierten Areale bedeutet das: Je näher aneinander die Areale im MDS liegen, desto größer sind die strukturellen und funktionellen Gemeinsamkeiten.

Im MDS weist die Nähe der Areale 44, 45 und 6 zueinander auf klare Gemeinsamkeiten in ihrer rezeptorarchitektonischen Organisation hin. Die rezeptorarchitektonischen und damit funktionellen Gemeinsamkeiten der beiden Areale der Broca-Region untereinander sind hierbei größer, als deren Ähnlichkeit mit Area 6. Dieser Befund entspricht dem einer zytoarchitektonischen Untersuchung, in welcher ebenfalls Unterschiede dieser Areale mittels MDS visualisiert wurden und die gleiche Ähnlichkeitsverhältnisse zeigt (Amunts et al., 2002).

Die Areale DTC, IFJ 1 und IFJ 2 weisen im MDS einen klaren Abstand zu den Arealen 44, 45 und 6 auf. Trotz ihrer räumlichen Nähe im Gehirn sind die beiden IFJ-Areale klar von Area DTC zu unterscheiden. Die Verteilungsmuster der Rezeptoren der Areale 4 und 47 lassen sich deutlich von denen der Areale 44, 45 und 6 unterscheiden. Die IFJ-Areale sind in der rezeptorarchitektonischen Nähe von Area 47 anzusiedeln, Area DTC liegt eher in der Nähe von Area 4.

Die Ergebnisse der hierarchischen Clusteranalyse entsprechen den dargestellten Ergebnissen des MDS. Es zeigt sich eine frühe Teilung des Clusterbaumes in zwei Äste (Abb. 12, Cluster 1 und Cluster 2), die die rezeptorarchitektonischen Unterschiede zwischen den Arealen 4, 6, 44, 45 und DTC auf der einen und den Arealen 47, IFJ 1 und IFJ 2 auf der anderen Seite widerspiegelt. Die Areale 6, 44 und 45 unterscheiden sich genau wie im MDS deutlich von den Arealen 4 und DTC. Obwohl die rezeptorarchitektonischen Ähnlichkeiten der Areale 6, 44 und 45 zueinander deutlich größer sind, als zu den anderen untersuchten Arealen, ist Area 6 anhand der hierarchischen Clusteranalyse klar von den beiden Arealen der Broca-Region zu trennen.

Die Ergebnisse des MDS verdeutlichen die beschriebenen rezeptorarchitektonischen Ähnlichkeiten der Areale 44, 45 und 6 untereinander ebenso wie die jeweiligen Unterschiede der Areale DTC sowie IFJ 1 und IFJ 2 zu diesen drei Arealen. Die

beiden Areale der Broca-Region weisen untereinander eine größere rezeptorarchitektonische Ähnlichkeit auf, als zu Area 6. Die hierarchische Clusteranalyse bestätigt die Ähnlichkeitsverhältnisse, die im MDS gezeigt werden. Die Areale der Broca-Region zeigen eine funktionelle Nähe zu Area 6. DTC und die Areale der IFJ-Region sind deutlich voneinander getrennt. DTC befindet sich aufgrund seiner rezeptorarchitektonischen Organisation in der Nähe von Area 4, während die rezeptorarchitektonische Organisation der IFJ-Areale größere Ähnlichkeiten mit Area 47 aufweist.

5.3.2 Der posteriore inferior-frontale Kortex: Kortikale Architektur und Funktion

Aus den oben genannten Ergebnissen lassen sich in Hinblick auf die Broca-Region und ihre strukturelle und funktionelle Verwandtschaft mit den anderen Regionen verschiedene Schlussfolgerungen ableiten. Der Zusammenschluss der Areale 44 und 45 zu der als Broca-Region bezeichneten funktionellen Einheit wird durch die Verteilung der Rezeptorbindungsstellen in diesen beiden Arealen bestätigt. In der Literatur finden sich einige Beispiele, in denen zur Broca-Region nicht nur die Areale 44 und 45 gezählt wurden, sondern auch Area 47 auf der *Pars orbitalis* des *Gyrus frontalis inferior* (Harasty et al., 1996). Der deutliche Abstand dieser Areale im MDS der vorliegenden Arbeit und der damit einhergehende Unterschied ihrem neurochemischen Aufbau sprechen gegen eine solche Einteilung. Als ein Maß für architektonische und funktionelle Ähnlichkeiten geben weder die *receptor fingerprints* noch das MDS oder die hierarchische Clusteranalyse Hinweise auf eine enge architektonische und funktionelle Beziehung zwischen den Arealen 44 und 45 auf der einen und Area 47 auf der anderen Seite. Vielmehr legt der rezeptorarchitektonische Unterschied zwischen Area 47 und der Broca-Region eine klare strukturelle und funktionelle Differenz nahe.

Die Kombination der beiden Areale 44 und 45, nicht aber der Area 6 zu einer Region stimmt mit den Untersuchungen zu Ähnlichkeiten der Zytoarchitektur dieser Areale anhand eines MDS in einer Studie von Amunts et al. (2002) überein. Area 6 wird durch die hier gezeigten Ergebnisse des MDS in strukturelle und funktionelle Nähe zur Broca-Region gebracht. Der zytoarchitektonische Aufbau von Area 44 zeigt sowohl Ähnlichkeiten mit Area 45 als auch mit Area 6 (Amunts et al., 2002). Anhand

der rezeptorarchitektonischen Daten lässt sich eine ähnliche Position von Area 44 erkennen, ein zusätzliches Indiz für eine enge funktionelle Beziehung dieser Areale. Die ähnlichen Rezeptorverteilungsmuster können als neurochemisches Korrelat funktioneller Ähnlichkeiten zwischen der Broca-Region und Area 6 verstanden werden. Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang auch der Unterschied in der neurochemischen Zusammensetzung zwischen Area 4 einerseits und den Arealen 44, 45 und 6 andererseits. Die dadurch implizierten funktionellen Unterschiede finden keine Entsprechung in der klassischen Unterteilung der Areale anhand der Zytoarchitektur, welche die motorischen Areale 4 und 6 den präfrontalen Arealen gegenüberstellt, zu denen auch die Broca-Region gehört. Bezogen auf die Funktionsweise dieser Areale stützen die Ergebnisse der rezeptorarchitektonischen Analyse die These, dass Area 6 eher eine funktionelle Einheit mit den Arealen 44 und 45 bildet als mit Area 4.

Zieht man neuere funktionelle Studien zur Beurteilung dieser Ergebnisse heran, kann man vermuten, dass Teile der Broca-Region ebenso wie Area 6 Bestandteil des menschlichen *mirror neuron*-Systems sind (Iacoboni et al., 1999; Iacoboni et al., 2005; Iacoboni & Wilson, 2006; Rizzolatti & Craighero, 2004; Rizzolatti et al., 2002; Rizzolatti & Arbib, 1998). Diese funktionellen Gemeinsamkeiten könnten die festgestellten rezeptorarchitektonischen Ähnlichkeiten zwischen der Broca-Region und Area 6 widerspiegeln. Die Beteiligung der Broca-Region an der Imitation von Bewegungen scheint sinnvoll, wenn man die rezeptorarchitektonische Ähnlichkeit zum prämotorischen Areal 6 bedenkt. Dieses auf den neurochemischen Gemeinsamkeiten beruhende Cluster der Areale 44, 45 und 6 findet mögliche funktionelle Entsprechungen in jüngst erschienenen Publikationen, die explizit gemeinsame Funktionen der Broca-Region und des ventralen prämotorischen Kortex mit Beteiligungen an unterschiedlichsten Verarbeitungsprozessen postulieren, auch an solchen, die sich nicht mit Sprache befassen (Fadiga & Craighero, 2006; van Schie et al., 2006; Amunts K. et al., 1998). So wurde diesen Arealen eine Funktion als supramodaler hierarchischer Prozessor (Tettamanti & Weniger, 2006) oder als flexibler Prozessor sequentieller Informationen (Fiebach & Schubotz, 2006) zugewiesen.

Andererseits ist zu bedenken, dass die hier vorgestellte Parzellierung des posterioren inferior-frontalen Kortex über bisher bekannte Karten weit hinausgeht. So

könnten auch die neuen Übergangsregionen, wie IFJ 1, IFJ 2 oder DTC, nicht jedoch die Areale der Broca-Region in motorische Funktionen involviert sein. Dies zu klären bleibt ein Ziel weiterer Forschung, einschliesslich der Erarbeitung zytoarchitektonischer *probability maps* und ihrer Gegenüberstellung mit funktionellen bildgebenden Befunden.

Für DTC kann aufgrund seiner Rezeptorarchitektur eine funktionelle Abgrenzung gegenüber der Broca-Region und Area 6 angenommen werden. Indefrey et al. (2001) zeigen in einer Studie zur syntaktischen Enkodierung während des Sprechens auf Satz- und auf Phrasenebene funktionelle Aktivierungen, die von den Autoren als zu einem geringen Teil mit Area 44 überlappend und zum Großteil in der ventralen Area 6 lokalisiert beschrieben wurden. Eine Interpretation dieser Daten anhand der in der vorliegenden Studie erstellten rezeptorarchitektonischen Parzellierung eröffnet eine neue Möglichkeit zur Lokalisierung der funktionellen Aktivierung. Zumindest ein Teil der beschriebenen funktionellen Aktivierung könnte auf eine Aktivierung der Area DTC zurückzuführen sein.

Auch Santi und Grodzinsky (2006) fanden in einer Untersuchung zur Beteiligung der Broca-Region an Arbeitsgedächtnis-Prozessen funktionelle Aktivierungen des *Sulcus praecentralis inferior* innerhalb des rezeptorarchitektonisch neu beschriebenen Areals DTC bei der Verarbeitung syntaktischer Bewegungen. DTC könnte eine von Area 44 zu trennende Rolle bei der Verarbeitung von Sprache zukommen. Ebenso wäre die Beteiligung an Aspekten des *mirror neuron*-Systems möglich, die sich von denen der Areale 44 und 6 unterscheiden. Die Integration von Area DTC in die probabilistischen zytoarchitektonischen Karten ist erforderlich, um eine präzise Lokalisation funktioneller Aktivierungen im posterioren inferior-frontalen Kortex zu ermöglichen und das Wissen über die funktionellen Aufgaben der posterioren inferior-frontalen Areale zu erweitern.

Die neurochemische Organisation der beiden IFJ-Areale unterscheidet sich klar von den benachbarten Arealen 44, 45, 6. Dies deutet auf funktionelle Unterschiede zwischen diesen Arealen hin. Funktionelle bildgebende Studien konnten im Kreuzungsbereich des *Sulcus frontalis inferior* und des *Sulcus praecentralis inferior* lokalisierte Aktivierungen zeigen. So wird eine Beteiligung des IFJ bei der Repräsentation und der Aktualisierung von Aufgabenregeln postuliert (Brass & von Cramon, 2002; Derrfuss et al., 2004; Brass et al., 2005). Zusätzlich wurde eine Beteiligung an

Stimulus-Response-Kompatibilitätsaufgaben (Bunge et al., 2002; Dassonville et al., 2001; Weissman et al., 2002) und der Alternation von Regeln (Omori et al., 1999) sowie der abstrakten Repräsentation von Regeln (Bunge et al., 2003) nachgewiesen. Die funktionelle Dissoziation der Areale IFJ 1 und IFJ 2 wird sich aufgrund methodischer Einschränkungen im Zusammenhang mit der Lage und Ausdehnung der Areale schwierig gestalten.

Das auf den rezeptorarchitektonischen Daten beruhende hierarchische Cluster des posterioren inferior-frontalen Kortex zeigt eine große strukturelle Ähnlichkeit zwischen den Arealen der Broca-Region und dem ventralen Teil des prämotorischen Kortex der Area 6. Diese Ähnlichkeit kann als neurochemisches Korrelat für eventuelle funktionelle Gemeinsamkeiten der Areale 44, 45 und 6 aufgefasst werden. Diese Areale könnten gemeinsame Funktionen im Bereich der Sprachverarbeitung, der motorischen Organisation von sprachbezogenen Bewegungen oder als ein Bestandteil des menschlichen *mirror neuron*-Systems erfüllen. Als hierarchischer oder sequentieller Prozessor wäre eine gemeinsame Beteiligung an verschiedenen funktionellen Systemen denkbar.

Die Areale DTC, IFJ 1 und IFJ 2 des posterioren inferior-frontalen Kortex weisen in ihrer neurochemischen Organisation klare, funktionell relevante Unterschiede zu den Arealen 44, 45 und 6 auf. Einige funktionelle Studien zeigen bereits unterschiedliche Aktivierungen dieser Areale. Auf Grundlage der neuen rezeptorarchitektonischen Parzellierungen werden sich die unterschiedlichen Aktivierungen im posterioren inferior-frontalen Kortex eindeutiger zuordnen lassen.

6 Zusammenfassung

Die vorliegende Doktorarbeit liefert die erste vollständige rezeptorarchitektonische Kartierung der Broca-Region und der angrenzenden Areale im posterioren inferior-frontalen Kortex. Die laminären und regionalen Verteilungsmuster der Neurotransmitter Noradrenalin, Acetylcholin, GABA und Glutamat wurden in Kombination mit der zytoarchitektonischen Kartierung für eine detaillierten Parzellierung des posterioren inferior-frontalen Kortex verwendet. Neben den klassischen zytoarchitektonischen Arealen 4, 6, 44, 45, 47 konnten zusätzlich die bislang nicht kartierten Areale IFJ 1, IFJ 2 und DTC anhand ihrer rezeptorarchitektonischen Unterschiede identifiziert werden. Darüber hinaus ermöglichte die Untersuchung der Rezeptorarchitektur neue Unterteilungen der Areale der Broca-Region Area 44 und 45. Für Area 44 gibt es starke Hinweise in eine Unterteilung in einen dorsalen und einen ventralen Bereich, bei Area 45 konnte zwischen einem anterioren und einem posterioren Teil unterschieden werden.

Die rezeptorarchitektonische Organisation kortikaler Areale trennen nicht nur funktionell unterschiedliche Bereiche deutlich voneinander ab, sie kann auch zur Darstellung funktioneller Verwandtschaftsgrade zwischen Arealen herangezogen werden (Zilles et al., 2002a). Für die Areale des posterioren inferior-frontalen Kortex zeigen sich die größten rezeptorarchitektonischen Gemeinsamkeiten zwischen den beiden Arealen der Broca-Region, Area 44 und 45. Die rezeptorarchitektonische Organisation der Area 6 weist große Ähnlichkeit zu Rezeptorarchitektur der Areale der Broca-Region auf, während die weiteren Areale des posterioren inferior-frontalen Kortex deutliche Unterschiede zeigen. Die Ähnlichkeiten in dem rezeptorarchitektonischen Aufbau der Broca-Region und Area 6 deuten darauf hin, dass diese Areale ähnliche Funktionen ausüben könnten, während für die Areale DTC, IFJ 1 und IFJ 2 aufgrund ihrer Rezeptorarchitektur deutliche funktionelle Unterschiede impliziert werden können.

Die vorliegende rezeptorarchitektonische Kartierung des posterioren inferior-frontalen Kortex und insbesondere der Broca-Region und ihres Übergangs zum motorischen Kortex kann in Kombination mit neueren probabilistischen zytoarchitektonischen Karten als Grundlage für die weitere Aufklärung der Struktur-Funktionszusammenhänge in dieser Region dienen, indem sie die zuverlässige kortikale Zuordnung funktionelle Aktivierungen ermöglicht.

7 Literatur

- Aboitiz F, Garcia GL, 1997. The evolutionary origin of language areas in the human brain. A neuroanatomical perspective. *Brain Res Rev* 25: 381-396.
- Amunts K., Klingberg T, Binkofski F, Schormann T., Seitz R, Roland P, Zilles K, 1998. Cytoarchitectonic definition of Broca's region and its role in functions different from speech. *NeuroImage* 7: 8.
- Amunts K, Eickhoff SB, Zilles K, 2003a Multimodal mapping of human cerebral cortex - individual variability. In: NG, V., Barker, G. J., Hendler, T. (Eds.), *Psychiatric Neuroimaging*. IOS Press, Amsterdam, pp. 16-20.
- 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*: 66-84.
- Amunts K, Schleicher A, Bürgel U, Mohlberg H, Uylings HBM, Zilles K, 1999. Broca's Region Revisited: Cytoarchitecture and Intersubject Variability. *J Comp Neurol* 412: 319-341.
- Amunts K, Schleicher A, Zilles K, 2002 Architectonic Mapping of Human Cerebral Cortex. In: Schütz, A., Miller, R. (Eds.), *Cortical Areas: Unity and Diversity*. Taylor & Francis Inc, London, pp. 29-52.
- Amunts K, Zilles K, 2006 A multimodal Analysis of Structure and Function in Broca's Region. In: Grodzinsky, Y., Amunts, K. (Eds.), *Broca's Region*. Oxford University Press, New York, pp. 17-30.
- Amunts K, Schleicher A, Ditterich A, Zilles K, 2003b. Broca's region: cytoarchitectonic asymmetry and developmental changes. *J Comp Neurol* 465: 72-89.
- Amunts K, Schmidt-Passos F, Schleicher A, Zilles K, 1997. Postnatal development of interhemispheric asymmetry in the cytoarchitecture of human area 4. *Anat Embryol* 196: 393-402.
- Amunts K, von Cramon DY, 2006. The anatomical segregation of the frontal cortex: what does it mean for function? *Cortex* 42: 525-528.
- Aziz-Zadeh L, Koski L, Zaidel E, Mazziotta J, Iacoboni M, 2006. Lateralization of the human mirror neuron system. *J Neurosci* 26: 2964-2970.
- Ben-Shachar M, Hendler T, Kahn I, Ben-Bashat D, Grodzinsky Y, 2001. Grammatical transformations activate the language regions - An fMRI study. *NeuroImage* 13.
- Binkofski F, Amunts K, Stephan KM, Posse S, Schormann T, Freund HJ, Zilles K, Seitz RJ, 2000. Broca's region subserves imagery of motion: a combined cytoarchitectonic and fMRI study. *Hum Brain Mapp* 11: 273-285.

- Binkofski F, Buccino G, 2004. Motor functions of the Broca's region. *Brain Lang* 89: 362-369.
- Binkofski F, Buccino G, Posse S, Seitz RJ, Rizzolatti G, Freund H, 1999. A fronto-parietal circuit for object manipulation in man: evidence from an fMRI-study. *Eur J Neurosci* 11: 3276-3286.
- Blows WT, 2000. Neurotransmitters of the brain: serotonin, noradrenaline (norepinephrine), and dopamine. *J Neurosci Nurs* 32: 234-238.
- Bonaventure P, Hall H, Gommeren W, Cras P, Langlois X, Jurzak M, Leysen JE, 2000. Mapping of serotonin 5-HT(4) receptor mRNA and ligand binding sites in the post-mortem human brain. *Synapse* 36: 35-46.
- Bookheimer S, 2002. Functional MRI of language: new approaches to understanding the cortical organization of semantic processing. *Annu Rev Neurosci* 25: 151-188.
- Bookheimer SY, Zeffiro TA, Blaxton TA, Gaillard PW, Theodore WH, 2000. Activation of language cortex with automatic speech tasks. *Neurology* 55: 1151-1157.
- Bottini G, Corcoran R, Sterzi R, Paulesu E, Schenone P, Scarpa P, Frackowiak RS, Frith CD, 1994. The role of the right hemisphere in the interpretation of figurative aspects of language. A positron emission tomography activation study. *Brain* 117 (Pt 6): 1241-1253.
- Braak H, 1979. The pigment architecture of the human frontal lobe. I. Precentral, subcentral and frontal region. *Anat Embryol* 157: 35-68.
- Branche C, Milner B, Rasmussen T, 1964. Intracarotid sodium amytal for the lateralization of cerebral speech dominance. *J Neurosurg* 22: 399-405.
- Brass M, Derrfuss J, Forstmann B, von Cramon DY, 2005. The role of the inferior frontal junction area in cognitive control. *Trends Cogn Sci* 9: 314-316.
- Brass M, von Cramon DY, 2002. The role of the frontal cortex in task preparation. *Cereb Cortex* 12: 908-914.
- Broca PP, 1861b. Remarques sur le siège de la faculté du langage articulé, suivies d'une observation d'aphémie (Perte de la Parole). *Bull Soc Anat (Paris)* 36: 330-357.
- Broca PP, 1861a. Perte de la parole, ramollissement chronique et destruction partielle du lobe antérieur de cerveau. *Bull Mem Soc Anthropol Paris* 62: 235-238.
- Brodmann K, 1909. Vergleichende Lokalisationslehre der Großhirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues. Barth, Leipzig.
- Buccino G, Binkofski F, Fink GR, Fadiga L, Fogassi L, Gallese V, Seitz RJ, Zilles K, Rizzolatti G, Freund HJ, 2001. Action observation activates premotor and parietal areas in a somatotopic manner: an fMRI study. *Eur J Neurosci* 13: 400-404.

- Buccino G, Vogt S, Ritzl A, Fink GR, Zilles K, Freund HJ, Rizzolatti G, 2004. Neural circuits underlying imitation learning of hand actions: an event-related fMRI study. *Neuron* 42: 323-334.
- Bunge SA, Hazeltine E, Scanlon MD, Rosen AC, Gabrieli JD, 2002. Dissociable contributions of prefrontal and parietal cortices to response selection. *NeuroImage* 17: 1562-1571.
- Bunge SA, Kahn I, Wallis JD, Miller EK, Wagner AD, 2003. Neural circuits subserving the retrieval and maintenance of abstract rules. *J Neurophysiol* 90: 3419-3428.
- Burke RE, Greenbaum D, 1987. Effect of postmortem factors on muscarinic receptor subtypes in rat brain. *J Neurochem* 49: 592-596.
- Caplan R, Dapretto M, 2001. Making sense during conversation: an fMRI study. *Neuroreport* 12: 3625-3632.
- Chee MW, O'Craven KM, Bergida R, Rosen BR, Savoy RL, 1999. Auditory and visual word processing studied with fMRI. *Hum. Brain Mapp.* 7: 15-28.
- d'Argy R, Gillberg PG, Stalnacke CG, Persson A, Bergstrom M, Langstrom B, Schoeps KO, Aquilonius SM, 1988. In vivo and in vitro receptor autoradiography of the human brain using an ¹¹C-labelled benzodiazepine analogue. *Neurosci Lett* 85: 304-310.
- Dassonville P, Lewis SM, Zhu XH, Ugurbil K, Kim SG, Ashe J, 2001. The effect of stimulus-response compatibility on cortical motor activation. *NeuroImage* 13: 1-14.
- Decety J, Perani D, Jeannerod M, Bettinardi V, Tadary B, Woods R, Mazziotta JC, Fazio F, 1994. Mapping motor representations with positron emission tomography. *Nature* 371: 600-602.
- Derrfuss J, Brass M, von Cramon DY, 2004. Cognitive control in the posterior frontolateral cortex: evidence from common activations in task coordination, interference control, and working memory. *NeuroImage* 23: 604-612.
- Desmond JE, Sum JM, Wagner AD, Demb JB, Shear PK, Glover GH, Gabrieli JD, Morrell MJ, 1995. Functional MRI measurement of language lateralization in Wada-tested patients. *Brain* 118 (Pt 6): 1411-1419.
- Elliott Smith G, 1907. A new topographical survey of the human cerebral cortex, being an account of the distribution of the anatomical distinct areas and their relationship to the cerebral sulci. *J Anat* 41: 237-254.
- Fadiga L, Craighero L, 2006. Hand actions and speech representation in Broca's area. *Cortex* 42: 486-490.
- Falzi G, Perrone P, Vignolo LA, 1982. Right-left asymmetry in anterior speech region. *Arch Neurol* 39: 239-240.
- Faull KF, Bowersox SS, Zeller-DeAmicis L, Maddaluno JF, Ciaranello RD, Dement WC, 1988. Influence of freezer storage time on cerebral biogenic amine and me-

tabolite concentrations and receptor ligand binding characteristics. *Brain Res* 450: 225-230.

Fiebach CJ, Schubotz RI, 2006. Dynamic anticipatory processing of hierarchical sequential events: a common role for Broca's area and ventral premotor cortex across domains? *Cortex* 42: 499-502.

Friederici AD, Alter K, 2004. Lateralization of auditory language functions: a dynamic dual pathway model. *Brain Lang* 89: 267-276.

Friederici AD, Ruschemeyer SA, Hahne A, Fiebach CJ, 2003. The role of left inferior frontal and superior temporal cortex in sentence comprehension: localizing syntactic and semantic processes. *Cereb Cortex* 13: 170-177.

Gerardin E, Sirigu A, Lehericy S, Poline JB, Gaymard B, Marsault C, Agid Y, Le BD, 2000. Partially overlapping neural networks for real and imagined hand movements. *Cereb Cortex* 10: 1093-1104.

Geyer S, 2004. The microstructural border between the motor and the cognitive domain in the human cerebral cortex. *Adv Anat Embryol Cell Biol* 174: 1-89.

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

Geyer S, Schleicher A, Zilles K, 1997. The somatosensory cortex of human: Cytoarchitecture and regional distribution of receptor-binding sites. *NeuroImage* 6: 231-250.

Geyer S, Matelli M, Luppino G, Zilles K, 2000. Functional neuroanatomy of the primate isocortical motor system. *Anat Embryol* 202: 443-474.

Grafton ST, Fagg AH, Woods RP, Arbib MA, 1996. Functional anatomy of pointing and grasping in humans. *Cereb. Cortex* 6: 226-237.

Harasty J, Halliday GM, Kril JJ, 1996. Reproducible sampling regimen for specific cortical regions: application to speech-associated areas. *J Neurosci Methods* 67: 43-51.

Heim S, Friederici AD, 2003. Phonological processing in language production: time course of brain activity. *Neuroreport* 14: 2031-2033.

Heim S, Opitz B, Friederici AD, 2002. Broca's area in the human brain is involved in the selection of grammatical gender for language production: evidence from event-related functional magnetic resonance imaging. *Neurosci Lett* 328: 101-104.

Heim S, Opitz B, Muller K, Friederici AD, 2003. Phonological processing during language production: fMRI evidence for a shared production-comprehension network. *Brain Res Cogn Brain Res* 16: 285-296.

- Herath P, Klingberg T, Young J, Amunts K, Roland P, 2001. Neural correlates of dual task interference can be dissociated from those of divided attention: an fMRI study. *Cereb Cortex* 11: 796-805.
- Iacoboni M, Molnar-Szakacs I, Gallese V, Buccino G, Mazziotta JC, Rizzolatti G, 2005. Grasping the intentions of others with one's own mirror neuron system. *PLoS Biol* 3: e79.
- Iacoboni M, Wilson SM, 2006. Beyond a single area: motor control and language within a neural architecture encompassing Broca's area. *Cortex* 42: 503-506.
- Iacoboni M, Woods RP, Brass M, Bekkering H, Mazziotta JC, Rizzolatti G, 1999. Cortical mechanisms of human imitation. *Science* 286: 2526-2528.
- Indefrey P, Brown CM, Hellwig F, Amunts K, Herzog H, Seitz RJ, Hagoort P, 2001. A neural correlate of syntactic encoding during speech production. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98: 5933-5936.
- Just MA, Carpenter PA, Keller TA, Eddy WF, Thulborn KR, 1996. Brain activation modulated by sentence comprehension. *Science* 274: 114-116.
- Kim KH, Relkin NR, Lee KM, Hirsch J, 1997. Distinct cortical areas associated with native and second languages. *Nature* 388: 171-174.
- King PR, Gundlach AL, Louis WJ, 1995. Quantitative autoradiographic localization in rat brain of alpha 2-adrenergic and non-adrenergic I-receptor binding sites labelled by [3H]rilmenidine. *Brain Res* 675: 264-278.
- Kohler E, Keysers C, Umiltà MA, Fogassi L, Gallese V, Rizzolatti G, 2002. Hearing sounds, understanding actions: action representation in mirror neurons. *Science* 297: 846-848.
- Kontur PJ, al-Tikriti M, Innis RB, Roth RH, 1994. Postmortem stability of monoamines, their metabolites, and receptor binding in rat brain regions. *J Neurochem* 62: 282-290.
- Koski L, Wohlschläger A, Bekkering H, Woods RP, Dubeau MC, Mazziotta JC, Iacoboni M, 2002. Modulation of motor and premotor activity during imitation of target-directed actions. *Cereb Cortex* 12: 847-855.
- Krams M, Rushworth MF, Deiber MP, Frackowiak RS, Passingham RE, 1998. The preparation, execution and suppression of copied movements in the human brain. *Exp Brain Res* 120: 386-398.
- Kreht E, 1935. Cytoarchitektonik und motorisches Sprachzentrum. *Z Mikrosk Anat Forsch* 39: 331-354.
- Lichtheim L, 1885. On aphasia. *Brain* 7: 433-484.
- Lieberman P, 2002. On the nature and evolution of the neural basis of human language. *Yearb Phys Anthropol* 45: 36-62.

- Lloyd KG, Dreksler S, 1979. An analysis of [3H]gamma-aminobutyric acid (GABA) binding in the human brain. *Brain Res* 163: 77-87.
- Mann JJ, Brent DA, Arango V, 2001. The neurobiology and genetics of suicide and attempted suicide: a focus on the serotonergic system. *Neuropsychopharmacology* 24: 467-477.
- Meinschaefer J, Hausmann M, Gunturkun O, 1999. Laterality effects in the processing of syllable structure. *Brain Lang* 70: 287-293.
- Meltzoff AN, Decety J, 2003. What imitation tells us about social cognition: a rapprochement between developmental psychology and cognitive neuroscience. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 358: 491-500.
- Merker B, 1983. Silver staining of cell bodies by means of physical development. *J Neurosci Methods* 9: 235-241.
- Meyer M, Friederici AD, von Cramon DY, 2000. Neurocognition of auditory sentence comprehension: event related fMRI reveals sensitivity to syntactic violations and task demands. *Brain Res Cogn Brain Res* 9: 19-33.
- Mihailescu S, Drucker-Colin R, 2000. Nicotine and brain disorders. *Acta Pharmacol Sin* 21: 97-104.
- Molnar-Szakacs I, Iacoboni M, Koski L, Mazziotta JC, 2005. Functional segregation within pars opercularis of the inferior frontal gyrus: evidence from fMRI studies of imitation and action observation. *Cereb Cortex* 15: 986-994.
- Morosan P, 2005 Anatomical organization of the human auditory cortex: Cytoarchitecture and transmitter receptors. In: König, R., Heil, P., Budinger, E., Scheich, H. (Eds.), *The Auditory Cortex. A synthesis of Human and Animal Research*. Lawrence Erlbaum Associates Inc, Mahaw, NJ.
- Morosan P, Schleicher A, Amunts K, Zilles K, 2005. Multimodal architectonic mapping of the human superior temporal gyrus. *Anat Embryol* 210: 401-406.
- Nishitani N, Schürmann M, Amunts K, Hari R, 2005. Broca's region: from action to language. *Physiology (Bethesda)* 20: 60-69.
- Omori M, Yamada H, Murata T, Sadato N, Tanaka M, Ishii Y, Isaki K, Yonekura Y, 1999. Neuronal substrates participating in attentional set-shifting of rules for visually guided motor selection: a functional magnetic resonance imaging investigation. *Neurosci Res* 33: 317-323.
- Pazos A, Probst A, Palacios JM, 1987a. Serotonin receptors in the human brain--III. Autoradiographic mapping of serotonin-1 receptors. *Neuroscience* 21: 97-122.
- Pazos A, Probst A, Palacios JM, 1987b. Serotonin receptors in the human brain--IV. Autoradiographic mapping of serotonin-2 receptors. *Neuroscience* 21: 123-139.

- Petersen SE, Fox PT, Posner MI, Mintun M, Raichle ME, 1988. Positron emission tomographic studies of the cortical anatomy of single-word processing. *Nature* 331: 585-589.
- Petrides M, Pandya DN, 2002. Comparative cytoarchitectonic analysis of the human and the macaque ventrolateral prefrontal cortex and corticocortical connection patterns in the monkey. *Eur J Neurosci* 16: 291-310.
- Poldrack RA, Wagner AD, Prull MW, Desmond JE, Glover GH, Gabrieli JD, 1999. Functional specialization for semantic and phonological processing in the left inferior prefrontal cortex. *NeuroImage* 10: 15-35.
- Rademacher J, Bürgel U, Geyer S, Schormann T, Schleicher A, Freund H-J, Zilles K, 2001. Variability and asymmetry in the human precentral motor system. A cytoarchitectonic and myeloarchitectonic brain mapping study. *Brain* 124: 2232-2258.
- Riegele L, 1931. Die Zytoarchitektonik der Felder der Brocaschen Region. *J Psychol neurol* 42: 496-514.
- Rizzolatti G, Arbib MA, 1998. Language within our grasp. *Trends Neurosci* 21: 188-194.
- Rizzolatti G, Craighero L, 2004. The mirror-neuron system. *Annu Rev Neurosci* 27: 169-192.
- Rizzolatti G, Fadiga L, Matelli M, Bettinardi V, Paulesu E, Perani D, Fazio F, 1996. Localization of grasp representations in humans by PET: 1. Observation versus execution. *Exp Brain Res* 111: 246-252.
- Rizzolatti G, Fogassi L, Gallese V, 2001. Neurophysiological mechanisms underlying the understanding and imitation of action. *Nat. Rev Neurosci* 2: 661-670.
- Rizzolatti G, Fogassi L, Gallese V, 2002. Motor and cognitive functions of the ventral premotor cortex. *Curr Opin Neurobiol* 12: 149-154.
- Rodriguez-Puertas R, Pascual J, Pazos A, 1996. Effects of freezing storage time on the density of muscarinic receptors in the human postmortem brain: an autoradiographic study in control and Alzheimer's disease brain tissues. *Brain Res* 728: 65-71.
- Roland PE, 1993. *Brain Activation*. Wiley Liss, New York.
- Rushworth MF, Krams M, Passingham RE, 2001. The attentional role of the left parietal cortex: the distinct lateralization and localization of motor attention in the human brain. *J Cogn Neurosci* 13: 698-710.
- Sanides F, 1960. Grenzerscheinungen an myeloarchitektonischen Feldergrenzen. *Dtsch Z Nervenheilkd* 180: 381-405.
- Santi A, Grodzinsky Y, 2006. Taxing working memory with syntax: Bihemispheric modulations. *Hum Brain Mapp*.

- 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.
- 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, Amunts K, Geyer S, Morosan P, Zilles K, 1999. Observer-Independent Method for Microstructural Parcellation of Cerebral Cortex: A Quantitative Approach to Cytoarchitectonics. *NeuroImage* 9: 165-1.
- Schleicher A, Palomero-Gallagher N, Morosan P, Eickhoff SB, Kowalski T, de Vos K, Amunts K, Zilles K, 2005. Quantitative architectural analysis: a new approach to cortical mapping. *Anat Embryol* 210: 373-386.
- Schleicher A, Zilles K, 1990. A quantitative approach to cytoarchitectonics: analysis of structural inhomogeneities in nervous tissue using an image analyser. *J Chem Neuroanat* 157: 367-381.
- Schubotz RI, von Cramon DY, 2001. Functional organization of the lateral premotor cortex: fMRI reveals different regions activated by anticipation of object properties, location and speed. *Brain Res Cogn Brain Res* 11: 97-112.
- Schubotz RI, von Cramon DY, 2002a. A blueprint for target motion: fMRI reveals perceived sequential complexity to modulate premotor cortex. *NeuroImage* 16: 920-935.
- Schubotz RI, von Cramon DY, 2002b. Predicting perceptual events activates corresponding motor schemes in lateral premotor cortex: an fMRI study. *NeuroImage* 15: 787-796.
- St George M, Kutas M, Martinez A, Sereno MI, 1999. Semantic integration in reading: engagement of the right hemisphere during discourse processing. *Brain* 122 (Pt 7): 1317-1325.
- 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.
- Straßburger EH, 1938. Vergleichende myeloarchitektonische Studien an der erweiterten Brocaschen Region des Menschen. *J Psychol neurol* 48: 477-511.
- Tailarach J, Tournoux P, 1988. Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain. 3-Dimensional Proportional System: An Approach to Cerebral Imaging. Thieme Medical Publishers, Inc., New York.

- Tedroff JM, 1999. Functional consequences of dopaminergic degeneration in Parkinson's disease. *Adv Neurol* 80: 67-70.
- Tettamanti M, Weniger D, 2006. Broca's area: a supramodal hierarchical processor? *Cortex* 42: 491-494.
- Thoss VS, Piwko C, Hoyer D, 1996. Somatostatin receptors in the rhesus monkey brain: localization and pharmacological characterization. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 353: 648-660.
- 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.
- van Schie HT, Toni I, Bekkering H, 2006. Comparable mechanisms for action and language: neural systems behind intentions, goals, and means. *Cortex* 42: 495-498.
- Vogt C, Vogt O, 1919. Allgemeinere Ergebnisse unserer Hirnforschung. *J Psychol neurol* 25: 7-462.
- Vogt O, 1910. Die myeloarchitektonische Felderung des menschlichen Stirnhirns. *J Psychol neurol* 15: 221-232.
- von Economo CF, Koskinas GN, 1925. Die Cytoarchitektonik der Hirnrinde des erwachsenen Menschen. Springer, Berlin.
- Weissman DH, Mangun GR, Woldorff MG, 2002. A role for top-down attentional orienting during interference between global and local aspects of hierarchical stimuli. *NeuroImage* 17: 1266-1276.
- Wernicke C, 1874. Der aphasische Symptomcomplex. Eine psychologische Studie auf anatomischer Basis. Springer Verlag, Berlin.
- Whitehouse PJ, Lynch D, Kuhar MJ, 1984. Effects of postmortem delay and temperature on neurotransmitter receptor binding in a rat model of the human autopsy process. *J Neurochem* 43: 553-559.
- Wree A, Braak H, Schleicher A, Zilles K, 1980. Biomathematical analysis of the neuronal loss in the aging human brain of both sexes, demonstrated in pigment preparations of the pars cerebellaris loci coerulei. *Anat Embryol* 160: 105-119.
- Zatorre RJ, Meyer E, Gjedde A, Evans AC, 1996. PET studies of phonetic processing of speech: review, replication, and reanalysis. *Cereb Cortex* 6: 21-30.
- Zezula J, Cortes R, Probst A, Palacios JM, 1988. Benzodiazepine receptor sites in the human brain: autoradiographic mapping. *Neuroscience* 25: 771-795.
- Zilles K, 2004 Architecture of the Human Cerebral Cortex. In: Paxinos, G. (Ed.), *The Human Nervous System* Amsterdam, pp. 997-1055.

- Zilles K, 1991 Codistribution of Receptors in the Human Cerebral Cortex. In: Paxinos, G. (Ed.), Receptors in the Human Nervous System. Academic Press, Inc., San Diego, pp. 165-206.
- Zilles K, Palomero-Gallagher N, 2001. Cyto-, Myelo-, and Receptor Architectonics of the Human Parietal Cortex. *NeuroImage* 14: S8-S20.
- 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, Palomero-Gallagher N, Schleicher A, 2004. Transmitter receptors and functional anatomy of the cerebral cortex. *J Anat* 205: 417-432.
- Zilles K, Schlaug A, Matelli M, Luppino G, Schleicher A, Qü 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, Palomero-Gallagher N, Amunts K, 2002b Quantitative Analysis of Cyto- and Receptor Architecture of the Human Brain. In: Toga, A. W., Mazziotta, J. C. (Eds.), *Brain Mapping: The Methods*. Elsevier Science, pp. 573-602.
- Zilles K, Gross G, Schleicher A, Schildgen S, Bauer A, Bahro M, Schwendemann G, Zech K, Kolassa N, 1991a. Regional and laminar distributions of alpha 1-adrenoceptors and their subtypes in human and rat hippocampus. *Neuroscience* 40: 307-320.
- Zilles K, Qu M, Schleicher A, 1993. Regional distribution and heterogeneity of alpha-adrenoceptors in the rat and human central nervous system. *J Hirnforsch* 34: 123-132.
- Zilles K, Qu MS, Schroder H, Schleicher A, 1991b. Neurotransmitter receptors and cortical architecture. *J Hirnforsch* 32: 343-356.
- Zilles K, Schleicher A, Rath M, Bauer A, 1988. Quantitative receptor autoradiography in the human brain. Methodical aspects. *Histochemistry* 90: 129-137.
- Zilles K, Werner L, Qu M, Schleicher A, Gross G, 1991c. Quantitative autoradiography of 11 different transmitter binding sites in the basal forebrain region of the rat--evidence of heterogeneity in distribution patterns. *Neuroscience* 42: 473-481.
- Zilles K, Werners R, Busching U, Schleicher A, 1986. Ontogenesis of the laminar structure in areas 17 and 18 of the human visual cortex. A quantitative study. *Anat Embryol* 174: 339-353.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. K. Amunts für die Vergabe des Dissertationsthemas, für die intensive Förderung, die zahlreichen Anregungen und die richtungsweisende wissenschaftliche Betreuung.

Meine Dissertation entstand im Rahmen eines Kooperationsprojektes mit Frau Prof. Dr. A. D. Friederici vom Max-Planck-Institut für Kognitions- und Neurowissenschaften, Leipzig. Frau Prof. Friederici hat dieses Projekt erst ermöglicht. Für ihre Unterstützung, ihr Engagement und Interesse bedanke ich mich herzlich.

Die Möglichkeit in diesem Forschungsbereich zu arbeiten verdanke ich Herrn Prof. Dr. K. Zilles. Ich bin sehr dankbar für seine konstante Unterstützung.

Wesentlichen Anteil an dem Gelingen dieser Dissertation hat Herr Dr. A. Schleicher. Für seine Hilfsbereitschaft und seine große Geduld bei der Lösung methodischer Schwierigkeiten sowie seine Unterstützung bei der Analyse der Daten bin ich ihm sehr dankbar.

Mein weiterer Dank gilt Frau Dr. P. Morosan für die Vermittlung fundierter Kenntnisse in der methodischen Auswertung der rezeptorarchitektonischen und zytoarchitektonischen Daten, sowie für ihr stete Hilfsbereitschaft und freundschaftliche Unterstützung.

Frau Dr. N. Palomero-Gallagher danke ich für ihre freundliche Einführung in die rezeptorarchitektonische Arbeitsweise und für ihr stets offenes Ohr bei den Problemen der rezeptorarchitektonischen Datenanalyse.

Außerdem bin ich Frau F. Kocaer, Frau A. Börner, Frau S. Krause, Herrn M. Cremer, Frau S. Wilms und den Mitarbeitern der Arbeitsgruppe Brain Mapping am Institut für Medizin des Forschungszentrums Jülich für ihr Entgegenkommen, insbesondere für die freundschaftliche Arbeitsatmosphäre dankbar.

Für ihre fachliche und persönliche Unterstützung danke ich Herrn Dr. J. Derrfuß und Herrn Dr. L. Hömke.

Mein persönlicher Dank gilt meiner Familie und meinem Freund für ihren Beistand, ihre Ermutigung und ihren Glauben an mich.

Curriculum Vitae

12. Mai 1975	geboren in Düsseldorf
1994	Abitur, Gymnasium im Kannenbäckerland
1994 – 1996	Grundstudium der Germanistik und der neueren deutschen Geschichte, Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität, Bonn
1996	Beginn des Studiums der Biologie, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität, Bonn
2000	Studienaufenthalt an der University of New South Wales, Sydney, Australien
2002	Diplom in Biologie
2003	wissenschaftliche Mitarbeiterin, Institut für Zoologie, Abteilung Neuroethologie/Sensorische Ökologie, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität, Bonn
2004	wissenschaftliche Mitarbeiterin, Hertie-Institut für klinische Hirnforschung, NeuroCognition Laboratory, Eberhard Karls Universität, Tübingen
2005 – 2008	Wissenschaftliche Mitarbeiterin am Max-Planck-Institut für Kognitions- und Neurowissenschaften, Leipzig/Forschungszentrum Jülich, Institut für Medizin, Brain Mapping; Doktorandin in der Arbeitsgruppe Strukturell-funktionelles Brain Mapping der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Aachen, RWTH Aachen