

# **Traktographische Untersuchungen am frontalen Operculum des menschlichen Gehirns**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Hohen Medizinischen Fakultät  
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität  
Bonn

Martin Mercier  
aus Mönchengladbach

2012

Angefertigt mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. Bernd Weber
2. Gutachter: Prof. Dr. Volker Coenen

Tag der Mündlichen Prüfung: 28.06.2012

Aus der Epileptologischen Klinik  
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn  
Direktor: Prof. Dr. med. C. E. Elger

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>6</b>
<b>2. Einleitung</b> .....	<b>7</b>
<b>3. Zielsetzung der Arbeit</b> .....	<b>10</b>
<b>4. Grundlagen</b> .....	<b>11</b>
4.1. Historischer Überblick über die Erforschung der Marksubstanz des Gehirns .....	11
4.1.1. Sektionsstudien .....	11
4.1.2. Mikroskopische Untersuchungen und klinische Beobachtungen .....	12
4.1.3. Zytoarchitektur .....	13
4.1.4. Neuroanatomie der kortikalen Verbindungen.....	13
4.2. Messmethodische Grundlagen .....	14
4.2.1. Grundlagen des MRT.....	14
4.2.2. Ortskodierung .....	16
4.2.3. Standardverfahren der Bildakquisition: Spin-Echo-Technik.....	17
4.2.4. Standardverfahren der Bildakquisition: Gradienten-Echo-Technik ....	18
4.2.5. Echoplanare Sequenz (EPI) .....	18
4.2.6. Diffusionsgewichtete MRT .....	19
4.2.7. Diffusion-Tensor-Imaging.....	21
<b>5. Stand der Forschung</b> .....	<b>24</b>
5.1. Topographische Anatomie des frontalen Operculums .....	24
5.2. Zytoarchitektur .....	26
5.3. Funktion und Konnektivität des frontalen Operculums aus entwicklungsgeschichtlicher Sicht.....	28

5.4. Funktionelle Einordnung des frontalen Operculums.....	32
5.5. Konnektivistische Betrachtung des frontalen Operculums .....	35
<b>6. Material und Methode .....</b>	<b>42</b>
6.1. Topographische Eingrenzung des untersuchten Gebietes.....	42
6.2. Datenakquisition.....	43
6.3. Datenvorverarbeitung.....	43
6.4. DW-MRT-Daten-basierte In-vivo-Traktographie.....	44
6.4.1. Grundlagen der In-vivo-Traktographie .....	44
6.4.2. Deterministische Traktographie .....	44
6.4.3. Probabilistische Traktographie.....	46
6.5. Kortexparzellierung mittels Konnektivitäts-untersuchungen.....	47
6.5.1. Kortexparzellierung gemäß wahrscheinlicher Projektionsziele .....	48
6.5.2. Kortexparzellierung gemäß lokaler Diffusionseigenschaften .....	49
6.5.3. Kortexparzellierung gemäß messbarer Änderungen im Konnektivitätsprofil.....	49
6.5.4. K-Means-Clustering .....	52
6.5.5. Gütekriterien des Clustering .....	52
<b>7. Ergebnisse.....</b>	<b>55</b>
7.1. Ergebnisse der Clusteranalyse .....	55
7.2. Parzellierung und Konnektivitätsprofile .....	57
<b>8. Diskussion.....</b>	<b>64</b>
8.1. Anatomische Überlegungen.....	64
8.2. Die Einteilung des frontalen Operculums im Kontext funktioneller Untersuchungen.....	66

8.3. Zur Methode der Traktographie .....	67
8.4. Zur Methode der Kortexparzellierung mittels Konnektivitätsdaten .....	71
<b>9. Zusammenfassung .....</b>	<b>72</b>
<b>10. Anhang.....</b>	<b>74</b>
<b>11. Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>77</b>
<b>12. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>78</b>
<b>Danksagung.....</b>	<b>88</b>

## 1. Abkürzungsverzeichnis

ADC	Apparent Diffusion Coefficient
AF	Fasciculus arcuatus
CM	Clustermittelpunkt
DTI	Diffusion-Tensor-Imaging
DWI	Diffusion-Weight-Imaging (auch DW-MRT)
DW-MRT	Diffusionsgewichtete Magnet-Resonanz-Tomographie
EC	Capsula extrema/externa
EmC	Capsula extrema (anatomisch)
EPI	Echo-planar imaging
fOp	Frontales Operculum
FSG	Finite state grammar
HF	Magnetischer Hochfrequenz-Impuls
IFG	Gyrus frontalis inferior
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
PCAES	Partitionskoeffizient und exponentieller Separationsindex
PSG	Phrase structure grammar
Sigma, $\sigma$	Standardabweichung
SLF	Fasciculus longitudinalis superior
SMA	Supplementär-motorische Rinde
ZNS	Zentrales Nervensystem

## 2. Einleitung

Der menschliche Kortex lässt sich in strukturell und funktionell unterscheidbare Areale gliedern (Vogt et al., 1919). Die traditionsreichste Methode um eine strukturelle Parzellierung durchzuführen, besteht in der Untersuchung der Zellarchitektur. Die Klassifizierung der Areale erfolgt dabei anhand gradueller Unterschiede in Größe, Dichte und Schichtung der Zellen. Auf diese Weise entstanden detaillierte Kartierungen der Hirnoberfläche, etwa von Brodmann (1909) oder Sanides (1963). Der Hypothese folgend, dass funktionelle und strukturelle Grenzen sich weitgehend decken, dienen sie bis heute als Grundlage zur Interpretation funktioneller Daten. Diese Zuordnung wird jedoch durch interindividuelle Differenzen in der mikro- und makroanatomischen Hirnstruktur uneindeutig. Anatomische Demarkierungen wie Gyri und Sulci müssen nicht mit den zytoarchitektonischen Grenzen übereinstimmen (Amunts et al., 1999).

Frühere Untersuchungen, die sich der Funktion des menschlichen Kortex nähern wollten, sahen sich auf die Beschreibung kognitiver Ausfälle beschränkt, die erst post mortem mit lokalisierten Defekten in Zusammenhang gebracht werden konnten. Dabei zeigte sich zum einen, dass Läsionen umschriebener Areale zu deren Ausfall führten, zum anderen auch Läsionen der diese Areale verbindenden Strukturen, Ausfälle synergistischer Funktionen verursachten.

Die Untersuchung dieser Verbindungen, der sogenannten langen Assoziationsbahnen, konnte bei Primaten durch den Einsatz von Markern vorangetrieben werden. Bei dieser Methode werden Substanzen ins lebende Gewebe injiziert, die durch aktiven Transport entlang der Axone bewegt werden und die Fasertrakte auf ihrem Weg markieren. Diese Methode half das Bild kortikaler Verbindungsstrukturen zu differenzieren. So formte sich die heute gängige Vorstellung kortikaler Informationsverarbeitung, in der komplexe kognitive Leistungen nicht von isolierten und umgrenzten Gebieten, sondern in einem neuronalen Netzwerk ausgeführt werden (Mesulam, 1981; 1998; 1990). Eine kortikale Region ist nicht nur durch ihre Funktion und deren lokales strukturelles Korrelat, sondern auch durch ihre Einbindung in die Netzwerkfunktion charakterisiert (Passingham et al., 2002; Young, 1993).

Nach Auswertung der Verbindungsdaten beim Rhesusaffen beschrieben Passingham et al. (2002) die Komplexität der interkortikalen Verbindungen ausgewählter Hirnregionen.

Für zytoarchitektonisch unterscheidbare Regionen postulieren sie ein einzigartiges Verbindungsmuster, einen „anatomischen Fingerabdruck“.

Die fortschreitende Beschreibung der kortikalen Anatomie und die Aufklärung der Netzwerkfunktion bei Affen leistet der Suche nach Entsprechungen im menschlichen Gehirn Vorschub. Diese Suche wird dadurch erschwert, dass die Tracermethode, der wir die Informationsfülle über die langen Assoziationsbahnen des Primatenhirns verdanken, beim Menschen nicht angewendet werden kann.

In jüngerer Zeit wurde eine Methode eingeführt, die vielversprechende Ansätze zur Lösung dieses Problems zeigt. Durch die Anwendung diffusionsgewichteter Magnet-Resonanz-Tomographie (DW-MRT) und auf dieser basierenden traktographischen Verfahren, ist die In-vivo-Darstellung myelinisierter Nervenfaserbündel möglich geworden. Dabei macht man sich die Eigenschaft der Nervenfasertrakte zunutze, die Diffusionsfreiheit von Wasserstoffionen einzuschränken, deren Bewegungen messbar und quantifizierbar sind (Basser et al., 1994b). Aus den mittels DW-MRT (engl. auch DWI) gewonnenen Daten lässt sich die vorherrschende Diffusionsrichtung für jede Volumeneinheit (Voxel) errechnen, welche indirekt die zu Grunde liegende Mikrostruktur in diesem Voxel wiedergibt. So kann eine Annäherung an die Orientierung langer Assoziationsbahnen im dreidimensionalen Raum erreicht werden (Mori et al., 1999).

Dem Gedanken folgend, dass jede Region ein für sie einzigartiges Muster intrakortikaler Verbindungen aufweist, lassen sich benachbarte Regionen durch den Vergleich dieser Muster voneinander unterscheiden (Behrens et al., 2005). Anwender und Mitarbeiter (2007) zeigten die Reproduzierbarkeit der Methode und wandten sie auf die Broca-Region an. Die untersuchte Region ließ sich in drei Subeinheiten parzellieren, von denen zwei den Brodmann-Arealen 44 und 45 zugeordnet wurden, die sich nach allgemeinem Verständnis mit Brocas Sprachregion decken. Die dritte Untereinheit stellte das tiefe frontale Operculum dar. Seiner Lage in der Tiefe der lateralen Fissur wegen wurde diese Region von zytoarchitektonischen Untersuchungen wenig beachtet, deren Karten zweidimensionale Ansichten der lateralen Hirnoberfläche zeigen (Brodmann, 1909; Smith, 1907; Vogt et al., 1919). Auch handelt es sich bei dem Begriff „frontales Operculum“ nicht um ein topographisch eindeutig definiertes Areal. Die inhomogene Verwendung in der Literatur führt zu einer Unschärfe des Begriffes. Seit einiger Zeit erregt die Region des frontalen Operculums zunehmend Interesse, da funktionelle



Studien ihr wichtige Funktionen bei der Verarbeitung von Sprachprozessen zuschreiben (Friederici, 2004; Friederici et al., 2006a; Meyer et al., 2002). Die zitierten Arbeiten lassen die Annahme plausibel erscheinen, das frontale Operculum könnte sich sowohl funktionell, als auch strukturell-anatomisch, weiter differenzieren lassen. Bedenkt man die interindividuelle anatomische Varianz und die Unschärfe des Begriffs, erscheint diese Charakterisierung sinnvoll, etwa um funktionelle Daten aus diesem Gebiet präzise beschreiben zu können.

Zu diesem Zweck wird in der vorliegenden Arbeit, nach einer genauen topographischen Eingrenzung, das Gebiet des frontalen Operculums durch eine Untersuchung seiner kortikalen Verbindungsstruktur unterteilt. Dazu wurde bei acht Probanden die weiter oben beschriebene Methode angewandt, der in-vivo gewonnene, diffusionsgewichtete MRT-Daten zu Grunde liegen.

Die Arbeit eröffnet mit einem historischen Abriss der Untersuchungen, die maßgeblich zur Erschließung von Struktur und Funktion des menschlichen Kortex beigetragen haben. Im methodischen Grundlagenteil werden dann die technischen und physikalischen Voraussetzungen der diffusionsgewichteten Magnet-Resonanztomographie behandelt. Das Vorgehen zur In-vivo-Darstellung der axonalen Fasertrakte, wie auch das zu deren Verwendung als Grundlage der Kortexparzellierung, wird im Methodenteil beschrieben. Im Kapitel 5, *Stand der Forschung*, werden Informationen aus den Feldern der Hirnforschung zusammengetragen, um die Hirnregion, die im Fokus dieser Arbeit steht, nämlich das frontale Operculum, anatomisch, topographisch und funktionell zu charakterisieren. Zudem werden hier offene Fragestellungen besprochen, zu deren Lösung die vorliegende Arbeit beitragen möchte. Anschließend werden die Ergebnisse der traktographischen Untersuchungen, des Clusterungsverfahrens und der Kortexparzellierung dargestellt und im Kontext der Ergebnisse anderer Untersucher diskutiert.

### **3. Zielsetzung der Arbeit**

Das frontale Operculum in den hier untersuchten Abmessungen ist eine Schlüsselregion für die Verarbeitung von Sprache. Wie weiter unten zu zeigen sein wird (Kapitel 5.2) ist das frontale Operculum ein zytoarchitektonisch inhomogenes Areal. Es liegt, je nach Einteilung, in der Tiefe der lateralen Fissur, angrenzend an die Brodmann Areale 47/12, 45, 44 und 6. Individuelle Verschiebungen makroanatomischer Merkmale gegen die zytoarchitektonischen Grenzen der Brodmann Areale und fehlende zellarchitektonische Daten der operkularisierenden Regionen, haben in der Vergangenheit zu einer unscharfen Verwendung des Begriffs „frontales Operculum“ geführt. Dies kann ein Hindernis bei der Interpretation funktioneller Daten darstellen.

Ziel dieser Arbeit ist die erste In-vivo-Parzellierung des frontalen Operculums. Dabei wird die Unterteilung der Region durch die Analyse ihrer kortikalen Verbindungsstrukturen vorgenommen. Um Unschärfe bei der Gebietseingrenzung und bei der Beschreibung der Subregionen zu vermeiden, wird besonderer Wert auf die topographische Anatomie der untersuchten Region gelegt.

Soweit die Methode dies zulässt, sollen die gefundenen Subregionen anhand ihrer Verbindungsmuster charakterisiert werden. Als Ausblick soll untersucht werden, welchen Beitrag die zu erreichende Parzellierung zur Interpretation vorhandener funktioneller Daten leisten kann.

## **4. Grundlagen**

### **4.1. Historischer Überblick über die Erforschung der Marksubstanz des Gehirns**

#### **4.1.1. Sektionsstudien**

Eine der ausführlichsten frühen Sektionsstudien zur Erforschung der Struktur des menschlichen Gehirns geht auf Félix Vicq d'Azyr (1748-1794) (Vicq d'Azyr, 1786) zurück. In seinem „Traité d'anatomie et de physiologie“ gelang es ihm, makroanatomische Strukturen des Gehirns in ihrem Aussehen und Verlauf zu beschreiben. So identifizierte er den mamillo-thalamischen Trakt, dem er seinen Namen gab, sowie den Sulcus centralis, die prae- und postcentralen Windungen und die Insula. Des Weiteren beschrieb er die anteriore und posteriore Kommissur sowie das Corpus callosum. Zum ersten Mal unterschied er kommissurale Strukturen, die zwischen den beiden Hemisphären vermitteln, von Assoziationsbahnen, welche Regionen derselben Hemisphäre verbinden (Schmahmann et al., 2006a).

Christian Reil (1759-1813) (Reil, 1809) löste das Problem des Verfalls organischen Materials und des einhergehenden Strukturverlustes durch Härten des Sektionsgutes mit Alkohol und Ammoniak. Seinen Untersuchungen ist die Einführung des Begriffs Corona radiata, sowie die Beschreibung zahlreicher weiterer Strukturen wie der Insula, dem Fasciculus uncinatus sowie der Capsula externa zu verdanken.

Bis ins 19. Jahrhundert hinein herrschte die Vorstellung der funktionellen Homogenität des zentralen Nervensystems. Man stellte sich das Gehirn als einheitliches Organ vor, in dem jeder Teil die Funktion eines anderen übernehmen könne. Die Arbeit von Franz Joseph Gall (1758-1828) und Johann Kaspar Spurzheim (1776-1832) (Gall et al., 1810) führte zu einem Paradigmenwechsel der zeitgenössischen Hirnforschung. Sie postulierten die Bedeutung der Hirnrinde für den kognitiven Prozess und erkannten die Existenz einer funktionellen Spezialisierung verschiedener Areale. Des Weiteren identifizierten sie den Kortex als Ursprung der Fasertrakte, welche die Marksubstanz bilden. Während Vicq d'Azyr ein System aus kommissuralen und Assoziationsbahnen vorgeschlagen hatte, beschrieben Gall und Spurzheim zusätzlich das Projektionssystem. Es beinhaltet efferente und afferente Nervenfasern, die den Kortex

mit subkortikalen Regionen verbinden. Das System der Assoziationsfasern wird in die kurzen *Fibrae arcuatae* und die langen Assoziationsbahnen unterteilt, denen Gall auch die kommissuralen Trakte zurechnete (Schmahmann et al., 2007b).

Galls These der funktionellen Heterogenität des zentralen Nervensystems wurde vom Leipziger Anatom Karl Friedrich Burdach (1776-1847) (Burdach, 1822) übernommen, dem es in seinen Sektionsstudien als Erstem gelang, Assoziationsfasertrakte wie den *Fasciculus uncinatus*, den *Fasciculus arcuatus* oder den *Fasciculus longitudinalis superior* im Detail zu beschreiben (Schmahmann et al., 2006a).

#### 4.1.2. **Mikroskopische Untersuchungen und klinische Beobachtungen**

Die frühen Sektionsstudien des zentralen Nervensystems wurden ohne das Hintergrundwissen um das Neuron als zentrale zelluläre Einheit vorgenommen. Um den Aufbau der Marksubstanz aus Axonen und deren Ursprung im Zellkörper des Neurons zu verstehen, bedurfte es der Entwicklung des Mikroskops und verschiedener Färbetechniken.

Gabriel Gustave Valentin (1810-1883) (Schmahmann et al., 2007b) postulierte 1836 die Existenz der Nervenzelle, jedoch glaubte er nicht an eine Verbindung mit der schon früher entdeckten Nervenfaser. Die Verbindung dieser beiden Elemente zu einer Einheit wurde von Rudolf Albert von Koelliker (1817-1905) (Koelliker, 1849) postuliert. Weitere Untersuchungen führten dann zur Neuronen-Doktrin von Wilhelm His (1831-1904) im Jahre 1887, der jeder Nervenfaser einen einzelnen Zellkörper zuordnete, welcher ihr funktionelles, genetisches und metabolisches Zentrum darstellt (His, 1887).

Zu dieser Erkenntnis hatten die Beobachtungen von Ludwig Türck (1810-1868) (Neuburger, 1910) beigetragen, die eine Degeneration derjenigen Fasertrakte zeigten, welche einem umschriebenen Kortexareal entsprangen. Weiter beobachtete Bernhard von Gudden (1824-1886) die sekundäre Atrophie bestimmter Nervenzellen nach Läsion ihrer Verbindungen (Gudden, 1870).

Carl Wernicke (1848-1900) (Wernicke, 1874) wie auch Joseph Jules Dejerine (1849-1917) ergänzten ihre ausführlichen anatomischen Studien des zentralen Nervensystems durch klinische Beobachtungen. Dejerine untersuchte Gehirne nach Einfärbung des in

den Markscheiden enthaltenen Myelins, um detaillierte Zeichnungen der Fasertrakte und Assoziationsbahnen zu erstellen (Catani et al., 2008; Dejerine, 1901). Des Weiteren nutzte er klinisch-pathologische Studien, um zu erkennen, welche Kortexareale durch diese Fasertrakte in Verbindung stehen (Schmahmann et al., 2006a).

#### 4.1.3. **Zytoarchitektur**

Die systematische Erforschung der kortikalen Anatomie begann mit der Untersuchung anilingefärbter Präparate der Hirnrinde (Brodman, 1909; Vogt et al., 1919). In diesen Untersuchungen zeigten sich graduelle Änderungen in Größe, Schichtung und Dichte der Zellen. Zyto- und myeloarchitektonische Studien machten eine Kartierung der Hirnoberfläche anhand architektonischer Strukturunterschiede benachbarter Areale möglich. Die Entscheidungen, welche Änderungen in der Struktur eine Grenzziehung rechtfertigten, war jedoch vom jeweiligen Forscher abhängig, was, zusammen mit interindividuellen Unterschieden in der Struktur der untersuchten Gehirne, zu Variabilitäten in den Arealgrenzen verschiedener Karten führte. Durch die Einführung betrachterunabhängiger Untersuchungsmethoden (Schleicher et al., 1999) und der statistischen Angleichung interindividueller Unterschiede durch probabilistische Kartierung (Amunts et al., 1999), hat die Methode der zytoarchitektonischen Unterteilung des Kortex in jüngerer Zeit weiter an Einfluss gewonnen.

#### 4.1.4. **Neuroanatomie der kortikalen Verbindungen**

In neuerer Zeit stellte die von Alfred Bielschowsky (1871-1940) 1902 eingeführte Methode der Silberimprägnation lange die gängigste Untersuchungsmethode axonaler Projektionen dar. Sie beruht auf der Applikation einer Läsion. Die daraufhin, nach einem bestimmten Zeitintervall auftretenden, fokalen Degenerationen an distalen Zielen der Projektionen, konnten durch Silberfärbung sichtbar gemacht werden (Bielschowsky, 1902). Obwohl die Methode im Laufe der Zeit entschieden verbessert wurde, führt ihre Anwendung zu limitierten Ergebnissen. So kann zwar gezeigt werden, welche kortikalen Regionen miteinander in Verbindung stehen, jedoch können die, den Verbindungen zu Grunde liegenden Fasertrakte, nicht verlässlich dargestellt werden (Schmahmann et al., 2006a).

Eine maßgebliche Verbesserung in der Untersuchung der axonalen Faserbündel brachte die Einführung der autoradiographischen Markermethode durch Hendrickson et al. (1972). Injektion eines markierten Makromoleküls wird dieses von den Neuronen aufgenommen und aktiv entlang des Axons transportiert. Wo frühere anterograde Markermethoden auf die Applikation einer Läsion und die Darstellung der entstehenden Degeneration angewiesen waren, macht man sich mit dem axonalen Transport einen physiologischen Mechanismus zunutze. Durch den Transport des markierten Stoffes entlang des Axons konnte man nun nicht nur die Endungen der Nervenfasern, sondern auch ihren Verlauf zuverlässig darstellen. Eine Limitierung der Methode besteht in ihrer ausschließlichen Anwendbarkeit bei Tieren, da die Markersubstanzen, um den aktiven Transport zu gewährleisten, in lebendes Gewebe eingebracht werden müssen und dort toxisch wirken. So erklärt sich der Detailreichtum der Beschreibungen langer Assoziationsbahnen bei Primaten. Obwohl die Hirne des Primaten und des Menschen im Detail große Unterschiede aufweisen, sind doch strukturelle Ähnlichkeiten bis auf zytoarchitektonische Ebene hinab beschrieben. Auf die langen Assoziationsbahnen bezogen, scheint deren Übertragung auf den Menschen als Interpretationsgrundlage statthaft, berücksichtigt man die zunehmende Ausdehnung der Areale sowie die anzunehmende steigende Verbindungskomplexität im menschlichen Hirn (Schmahmann et al., 2007).

## **4.2. Messmethodische Grundlagen**

### **4.2.1. Grundlagen des MRT**

Die Magnet-Resonanz-Tomographie beruht auf dem Eigendrehimpuls der sich im Gewebe befindlichen Protonen. Dieser Kerndrehimpuls, oder Kernspin, ist jedem Atomkern eigen, der eine ungerade Anzahl an Protonen und/oder Neutronen enthält. Ähnlich dem spezifischen Gewicht ist auch der Betrag des Kernspinvektors für jedes Elementarteilchen eine konstante physikalische Größe. Der Kernspin beschreibt die Rotation eines geladenen Teilchens um die eigene Achse. Durch die Rotation der Ladung wird ein Kreisstrom und damit ein Magnetfeld erzeugt, dessen Feldlinien zu diesem Stromfluss senkrecht stehen. Somit schafft der Kernspin des Protons einen elektrischen Dipol, dessen Achse im feldlosen Raum beliebig ausgerichtet sein kann.

Einem magnetischen Feld ausgesetzt, orientiert sich die Rotationsachse parallel oder antiparallel zu den magnetischen Feldlinien.

Die Rotationsachse des Teilchens beginnt um die Richtungslinien des angelegten magnetischen Feldes zu kreisen. Diesen Vorgang nennt man Präzession. Er lässt sich mit der Bewegung eines Kinderkreisels vergleichen, welchen man angestoßen hat. Zusätzlich zu der Rotation um die eigene Achse kippt er und beschreibt eine weitere Kreisbewegung um seine Schwerpunktsachse, die senkrecht zum Untergrund steht. Die Präzessionsbewegung erfolgt mit einer charakteristischen Frequenz. Diese wird Lamorfrequenz genannt und ist durch folgende Gleichung beschrieben (Weishaupt et al., 2006):

$$\omega_0 = \gamma B_0$$

Dabei ist die Präzessionsfrequenz  $\omega_0$  (in Herz) direkt proportional der Feldstärke  $B_0$  (in Tesla).  $\gamma$  steht für eine Konstante, die für jedes Element einen spezifischen Wert besitzt (beispielsweise ist für Protonen  $\gamma = 42,58\text{MHz/T}$ ). Das homogene Magnetfeld  $B_0$  des Tomographen richtet die Spinachsen der Protonen parallel und antiparallel zu den magnetischen Feldlinien in z-Richtung (in Längsrichtung) aus. Dieser Vorgang wird als Longitudinalmagnetisierung bezeichnet.

Durch Einsatz eines magnetischen Hochfrequenzfeldes (HF), dessen Frequenz mit der Lamorfrequenz  $\omega_0$  übereinstimmt, können die Spins aus dem  $B_0$ -Feld ausgelenkt werden. Durch Modulation der Stärke und Dauer dieses Hochfrequenzimpulses kann der Winkel dieser Auslenkung zur Longitudinalmagnetisierung beeinflusst werden. Beträgt diese Auslenkung  $90^\circ$  spricht man von einer vollständigen Transversalmagnetisierung. Die Spins und somit auch der Summationsvektor der Dipole werden in die xy-Ebene „umgeklappt“. Der  $90^\circ$ -Impuls führt zu einer Phasensynchronisation der Präzession, welche in einer Empfangsspule in xy-Richtung eine Wechselspannung erzeugt, deren Frequenz gleich der Lamorfrequenz ist und als Magnet-Resonanz-Signal abgeleitet werden kann.

Wechselwirkungen der magnetischen Felder einzelner Protonen untereinander sowie Inhomogenität im angelegten Magnetfeld bedingen eine Phasendesynchronisation und eine damit einhergehende Abnahme des magnetischen Moments in xy-Richtung. Dieser Vorgang wird T2-Relaxation genannt. Da das konstante  $B_0$ -Feld weiterhin auf die Spins

einwirkt, beginnen sie in z-Richtung zu präzedieren und kippen nach einer gewebspezifischen Zeitkonstante zurück in z-Richtung. Diesen Vorgang nennt man longitudinale Relaxation oder T1-Relaxation. Auch die T1-Relaxation ist als MR-Signal erfassbar und kann zur Bilderzeugung verwendet werden (Weishaupt et al., 2006).

#### 4.2.2. Ortskodierung

Nur Kerne, die zuvor von einem HF-Impuls angeregt wurden, emittieren ein detektierbares Magnet-Resonanz-Signal. Wie oben beschrieben, muss die Frequenz des HF-Impulses gleich der Präzessionsfrequenz der Spins sein, um mit dieser interferieren zu können. Nach der Lamorgleichung ist diese Präzessionsfrequenz abhängig von der Stärke des Magnetfeldes, dem die Spins ausgesetzt sind. Diesen Zusammenhang nutzt man, um selektiv Teilvolumina des zu untersuchenden Körpers anzuregen. Zu diesem Zweck werden, zusätzlich zum Grundmagnetfeld  $B_0$ , lineare Magnetfelder in den Raumrichtungen x, y und z angelegt, die das Hauptfeld  $B_0$  überlagern. Die Stärke dieser Magnetfelder nimmt längs ihres Verlaufes graduell zu, weshalb sie Gradientenfelder genannt werden. Aufgrund der Überlagerung mit dem Hauptfeld  $B_0$  variiert die Lamorfrequenz  $\omega$  der Spins entlang der Gradientenrichtung. Jede Schicht des Körpers zeichnet sich durch ein schmales Frequenzintervall aus und kann selektiv durch den HF-Impuls angeregt werden, der mit dieser interferiert.

Des Weiteren muss ermittelt werden, welchem Punkt der angeregten Schicht das MR-Signal entstammt. Dazu wird an der selektierten Schicht ein weiteres Gradientenfeld (der sogenannte Phasengradient) angelegt. Dieser führt entlang seines Feldgradienten zu einer unterschiedlich starken Erhöhung der Lamorfrequenz in xy-Ebene, wodurch es zu einer Phasenverschiebung der Spins gegeneinander kommt. Nach Abschalten des Phasengradienten präzedieren die Spins wieder in einer einheitlichen Lamorfrequenz, der Phasenvorsprung bleibt jedoch erhalten und ermöglicht die Differenzierung der Spalten in der selektierten Schicht. Weiterhin bedient man sich schließlich des Frequenzgradienten. Längs dieses Gradientenfeldes variieren die Lamorfrequenzen der Spins entlang der Überlagerung mit dem Grundfeld  $B_0$ . Das empfangene MR-Signal besteht somit aus einem Frequenzspektrum, deren einzelne Frequenzkomponenten mittels zweidimensionaler Fourier-Analyse (Frequenzanalyse) aufgeschlüsselt werden.



So wird jedem Punkt auf der xy-Ebene ein Betrag zugeordnet, der proportional zur Anzahl der Spins ist, welche mit der Larmorfrequenz  $\omega$  präzedieren.

Da die Phasenverschiebungen nicht mit einer einzigen Abtastung auszulesen sind, muss die Sequenz in Richtung des Phasengradienten je nach gewünschter Ortsauflösung n-mal wiederholt werden. Dies hat wesentlichen Einfluss auf die Dauer des Messvorgangs. Durch Frequenz und Phasenkodierung ist jede Volumeneinheit (Voxel) des zu untersuchenden Körpers eindeutig charakterisiert (Weishaupt et al., 2006).

#### 4.2.3. **Standardverfahren der Bildakquisition:**

##### **Spin-Echo-Technik**

Wie im Kapitel „Grundlagen des MRT“ beschrieben, erklärt sich der zeitabhängige Zerfall der Transversalmagnetisierung  $T_2$  durch zwei unterschiedliche Wechselwirkungen. Technisch bedingte Inhomogenitäten im Magnetfeld sowie die Wechselwirkungen der Spins untereinander führen zu ihrer Dephasierung und somit zur effektiven Relaxationszeit  $T_2^*$ . Da jedoch nur die Spin-Spin Wechselwirkungen die erwünschte Aussage über die Spindichte und somit die Struktur des Körpers zulässt, muss die  $T_2^*$ -Relaxation von unerwünschten Teileffekten bereinigt werden. Um dies zu erreichen, wendet man das Spin-Echo-Verfahren an, das im Folgenden beschrieben wird. Nach Applikation des  $90^\circ$  HF-Impulses sind die Spins in Transversalrichtung gekippt und präzedieren in Phase. Spins, die neben der magnetischen Wechselwirkung untereinander zusätzlich dem Einfluss einer technisch bedingten Inhomogenität des Magnetfeldes unterliegen, dephasieren schneller und tragen überproportional zum  $T_2$ -Signal bei. Um dies auszugleichen wird nach halber Echozeit ( $\frac{1}{2} TE$ ) ein  $180^\circ$ -Impuls gesendet. Dieser bewirkt eine Drehung des Bezugssystems um  $180^\circ$ , wirkt also als eine Art Spiegel. Da Drehrichtung und Geschwindigkeit sich nicht verändert haben, kommt es nach Ablauf von einer weiteren  $\frac{1}{2} TE$  zur Rephasierung und zu einem maximalen Signal. Aufgrund der rephasierenden Wirkung des  $180^\circ$ -Impulses ist dieses Signal, welches Spin-Echo genannt wird, vom Einfluss lokaler Inhomogenitäten des Magnetfeldes bereinigt. Die Spin-Echo-Technik ist das gängigste Verfahren in der

klinischen MRT-Bildgebung und wird zur Akquirierung von T1 und T2-gewichteten Datensätzen verwendet (Weishaupt et al., 2006).

#### 4.2.4. **Standardverfahren der Bildakquisition:**

##### **Gradienten-Echo-Technik**

Die Gradienten-Echo-Technik zeichnet sich durch das Fehlen des  $180^\circ$ -Impulses aus (Mugler et al., 1992). Weil für dessen Registrierung ein erheblicher Anteil der Messzeit benötigt wird, können bei der Gradienten-Echo-Technik sehr hohe Repetitionszeiten erreicht werden. Die schnelle Akquisition der Sequenzen ermöglicht die Minimierung von Bewegungsartefakten. Da bei dieser Sequenz auf den  $180^\circ$ -Impuls verzichtet wird, können lokale Inhomogenitäten im Magnetfeld nicht bereinigt werden, das Signal zerfällt mit  $T2^*$ . Um dennoch ein ausreichendes Kontrastverhalten (auch Signal-Rausch-Verhältnis, SNR) zu erreichen, werden die Einzelsequenzen wiederholt und gemittelt (Edelstein et al., 1986; Weishaupt et al., 2006).

#### 4.2.5. **Echoplanare Sequenz (EPI)**

Die Methode des Echo-planar imaging (EPI) geht auf Mansfield (1977) zurück. Sie ermöglicht die schnelle Datenakquisition, indem statt einer einzelnen Zeile das gesamte MR-Bild ausgelesen wird. Jede MR-Sequenz lässt sich in eine Phase der Anregung und eine Phase der Auslese unterteilen, in der die rephasierenden Spins vom Scanner detektiert werden. Für die Anregung der Spins kann, wie oben beschrieben, ein Spin-Echo-Impuls oder ein Gradientenimpuls verwendet werden. So entstehen Gradientenecho echo planare oder, wie zur Akquisition der Daten dieser Arbeit verwendet, Spin-Echo echo planare Sequenzen. Nach einem einzigen Anregungsimpuls wird bei EPI-Sequenzen dann eine Anzahl von Echos (Multi-Shot EPI) bzw. der vollständige Datensatz ausgelesen (Single-Shot EPI). Durch diese Technik sind besonders kurze Aufnahmezeiten möglich geworden. Dies ist für Aufnahmen von besonderem Interesse, die anfällig für Bewegungsartefakte sind, wie funktionelle MRT (fMRT) und diffusions-gewichtete MRT (DW-MRT) (Weishaupt et al., 2006).

#### 4.2.6. Diffusionsgewichtete MRT

Mit Hilfe diffusionsgewichteter Magnet-Resonanz-Tomographie ist es möglich, die Bewegung von Wassermolekülen in-vivo zu messen und darzustellen (Pierpaoli et al., 1996a; Pierpaoli et al., 1996b). Die Methode geht auf Stejskal und Tanner zurück, die zwei gegenläufige Gradientenimpulse (Gd1 und Gd2) in eine T2-Spin-Echo-Sequenz einschalteten (Stejskal et al., 1965). Wie im Kapitel 4.2.1 gezeigt, werden die Spins durch den HF-Impuls in Transversalrichtung gekippt und in Phasenkohärenz gebracht. Der erste Gradientenimpuls dephasiert die Spins. Nach dem 180°-Impuls folgt der zweite Gradientenimpuls Gd2, der die Spins wieder in Phase bringt. Die beiden Gradientenimpulse zeigen die gleiche Stärke, sind aber entgegengesetzt ausgerichtet. Im Idealfall stationärer Spins würde das nach der Rephasierung erhaltene MR-Signal den gleichen Betrag zeigen, wie das Signal zum Zeitpunkt von Gd1. Moleküle, die sich in der Zeit zwischen Gd1 und Gd2 in Richtung des Gradienten bewegt haben, können jedoch nicht vollständig rephasiert werden und bedingen so eine Abschwächung des MR-Signals. Diese Signalabschwächung ist proportional zur Diffusionsstrecke der Teilchen in Richtung des Gradienten (Herrenberger, 2004; Le Bihan et al., 2001; Schaefer et al., 2000).

Die Bewegungen von Molekülen in einer Lösung lassen sich durch den Diffusionskoeffizienten  $D$  charakterisieren. Faktoren mit Einfluss auf diesen Koeffizienten sind die Molekülgröße, die Wechselwirkung der Moleküle untereinander (Viskosität) und die Temperatur. Der durch Magnet-Resonanz-Tomographie messbare Diffusionskoeffizient in lebendem Gewebe unterliegt zusätzlich einer Vielzahl anderer Einflüsse. Er wird daher *apparent diffusion coefficient* (ADC) genannt und beschreibt weniger die intrinsische Diffusion, als die Bewegung diffundierender Moleküle in Interaktion mit zellulären Strukturen über eine bestimmte Diffusionszeit (Beaulieu, 2002). Die Behinderung der freien Diffusion eines Teilchens im ZNS ist bedingt durch die Struktur des umliegenden Gewebes. Diffusion in Richtung der Nervenfaservertrakte ist wahrscheinlicher als Diffusion senkrecht zu dieser (Moseley et al., 1991; Sotak et al., 1992).

Obwohl die maßgebliche Beteiligung myelinisierter Nervenfasern an den Diffusionseigenschaften in der Marksubstanz nicht bezweifelt wird, sind die anteiligen

Einflüsse der verschiedenen strukturellen Komponenten weiterhin Gegenstand der Kontroverse. Wie von Beaulieu (2002) beschrieben, sind mehrere Strukturen als mögliche Ursachen gerichteter Diffusion in der Marksubstanz des ZNS postuliert worden. Hauptsächlich die Myelinscheiden der Axone, die axonalen Membranen sowie Neurofilamente und Mikrotubuli sind als morphologische Grundlage der Diffusionsgerichtetheit angeführt worden. Zudem wurde der Einfluss des schnellen axonalen Transportes, des kapillären Blutflusses und intrazellulärer Plasmaströme diskutiert (Beaulieu et al., 1994).

In der Klinik hat sich das diffusionsgewichtete MRT zu einem wichtigen Instrument zur In-vivo-Darstellung pathophysiologischer Veränderungen entwickelt. So schädigt Gewebshypoxie als Folge eines ischämischen zerebralen Infarktes die Zellmembranen und führt so, nur Minuten nach dem Ereignis, zu einem zytotoxischen Ödem (van Everdingen et al., 1998). Die resultierende Abnahme der Diffusionsfreiheit der Protonen führt zu einer messbaren Abnahme des ADC im betroffenen Gebiet (Lutsep et al., 1997; Reith et al., 1995; Schlaug et al., 1997).

Auch in der Diagnostik intrazerebraler Tumore nimmt die Technik der diffusionsgewichteten MRT eine immer wichtigere Rolle ein und wird zunehmend eingesetzt, um verschiedene Tumoranteile zu identifizieren und voneinander zu trennen. So lassen sich auf ADC-Karten solide Tumoranteile gut von perifokalen Ödemen und von nekrotischen oder zystischen Anteilen des umgebenden Parenchyms differenzieren. Dabei weisen zystische und nekrotische Areale den höchsten ADC auf, wohingegen der kontrastaufnehmende Teil des Tumors gegenüber zystischen, nekrotischen oder ödematösen Anteilen den kleinsten ADC aufweist (Krabbe et al., 1997; Kono et al., 2001; Sundgren et al., 2004). Im Bereich der intrakranialen Raumforderungen spielt das DWI eine besondere Rolle bei der Untersuchung des Epidermoids, dessen radiologische Diagnostik, wegen seiner großen Ähnlichkeit zu häufigeren intrakranialen zystischen Tumoren, vor Einführung dieser Technik problematisch war (Dutt et al. 2002). Besonders bei der präoperativen Diagnostik der selteneren intra-axialen Epidormoids ist der Einsatz einer neueren DWI gestützten Methode wegweisend, um den Operateur auf die bestehenden Gefahren bei Verletzung der Zyste hinzuweisen (Hu et al., 2008).

#### 4.2.7. Diffusion-Tensor-Imaging

Erfahren diffundierende Teilchen in ihrer Bewegungsfreiheit keine äußeren Einschränkungen, ist die Wahrscheinlichkeit ihrer Bewegung in jede Richtung des Raumes gleich groß, also bewegen sie sich isotrop. Wie im letzten Abschnitt beschrieben, bilden anatomische Strukturen und Makromoleküle im menschlichen Körper Barrieren, welche die thermische Teilchenbewegung beeinflussen und ihr eine Richtung geben. Die Anisotropie beschreibt das Maß der Gerichtetheit von Diffusion im Gewebe. Für das zentrale Nervensystem wurde gezeigt, dass diese Anisotropie in Richtung der axonalen Fasertrakte zunimmt (Moseley et al., 1991; Sotak et al., 1992). Die Struktur axonaler Membranen behindert die Bewegung diffundierender Partikel und macht die Diffusion parallel zur Faserrichtung wahrscheinlicher als eine Diffusion senkrecht zu dieser (Beaulieu, 2002). Um dies durch MRT darzustellen, werden, wie im Kapitel 4.2.1 „Grundlagen des MRT“ beschrieben, zwei Gradientenimpulse geschaltet, zwischen deren Applikation die Ionen Zeit haben, im Raum zu diffundieren. Durch die Abschwächung der Intensität des Signalechos nach Applikation des zweiten Gradientenimpulses, lässt sich die Diffusion in dessen Richtung nach folgender Gleichung quantifizieren:

$$I = I_0^{(-bD)}$$

Dabei ist  $I$  die Signalintensität bei diffusionsgewichteter Messung,  $I_0$  bei Messung ohne Gradientenfeld. Die Variable  $b$  ist eine Funktion aus Dauer, Amplitude und Diffusionszeit (Zeit zwischen  $G_{d1}$  und  $G_{d2}$ ) des Gradientenimpulses und steuert die Sensitivität der Messung. Der  $b$ -Wert bestimmt entscheidend den Effekt, welchen die Gewebestruktur auf den ADC hat. Kurze Zeitintervalle erfassen eher die Wechselwirkung der Moleküle untereinander, längere Intervalle erlauben es, den anteiligen Einfluss der Gewebestrukturen auf den ADC zu vergrößern.

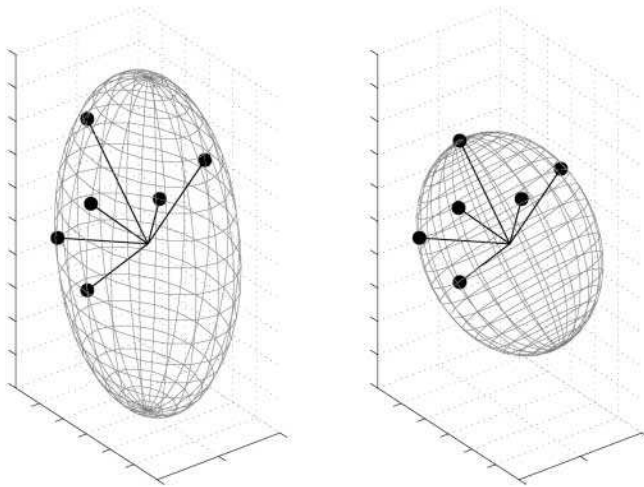
In der obigen Gleichung ist  $D$  der Diffusionskoeffizient. Bei diesem Koeffizienten  $D$  handelt es sich jedoch um eine Vereinfachung, die nur bei isotoper Materie Gültigkeit hat. In der DTI ist  $D$  ein 3x3-Tensormatrix (Schaefer et al., 2000). Koeffizient  $D$  in der

obigen Gleichung, als Diffusionskoeffizient in reinen Flüssigkeiten, wird durch den ADC ersetzt. Es ergibt sich für ADC:

$$\text{ADC} = \begin{bmatrix} \text{ADC}_{xx} & \text{ADC}_{xy} & \text{ADC}_{xz} \\ \text{ADC}_{xy} & \text{ADC}_{yy} & \text{ADC}_{yx} \\ \text{ADC}_{xz} & \text{ADC}_{yz} & \text{ADC}_{zz} \end{bmatrix}.$$

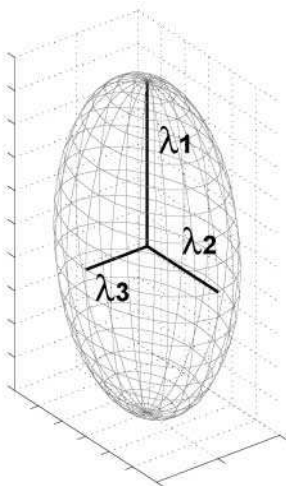
Die diagonalen Elemente dieser Matrix lassen eine Aussage über den Betrag des *apparent diffusion coefficient ADC* zu:  $(\text{ADC}_{xx} + \text{ADC}_{yy} + \text{ADC}_{zz}) / 3$ . Die Elemente außerhalb der Diagonalen enthalten Informationen über die Korrelationen der Molekularbewegung der jeweiligen Richtungen.

Der Unterschied in der Diffusions-Tensor-Bildgebung zu anderen diffusions-gewichteten Verfahren liegt in der Errechnung eines Diffusionsellipsoids, welches die Anisotropie in jedem Voxel charakterisiert (Herrenberger, 2004). Um die Unbekannten der obigen Gleichung lösen und ein Diffusionsellipsoid konstruieren zu können, müssen diffusionsgewichtete Sequenzen in mindestens sechs unabhängigen Gradientenrichtungen aufgenommen werden.



**Abb. 1:** Die Abbildung veranschaulicht die Konstruktion eines Diffusionsellipsoids durch Messung der Diffusionstensoren in sechs unabhängigen Richtungen. Die Größe der Tensoren, und damit die Form des Ellipsoids, ist abhängig von der Signalintensität in der jeweiligen Gradientenrichtung.

Es folgt die Rekonstruktion der drei Hauptdiffusionsvektoren (Eigenvektoren) mittels multivarianter linearer Regression, welche die drei Hauptrichtungen der Diffusion des Ellipsoids darstellen.



**Abb. 2:** Nach der Konstruktion des Diffusionsellipsoids erfolgt die Errechnung der drei Hauptdiffusionsvektoren. Je höher die Anisotropie eines Voxels, desto länglicher (zigarrenförmiger) stellt sich das rekonstruierte Ellipsoid dar. Es folgt eine Hauptachsentransformation, welche die Tensoren so auf neue Achsen dreht, dass nur noch die Haupttensoren von Null verschieden sind (Herrenberger, 2004).

Das rekonstruierte Diffusionsellipsoid charakterisiert die Anisotropie in jedem Voxel und macht die Hauptdiffusionsrichtung sichtbar. Zur veranschaulichten Darstellung extrahiert man aus dem Diffusionsellipsoid das Verhältnis des anisotropen Anteils zum Rest des Ellipsoids.

## 5. Stand der Forschung

### 5.1. Topographische Anatomie des frontalen Operculums

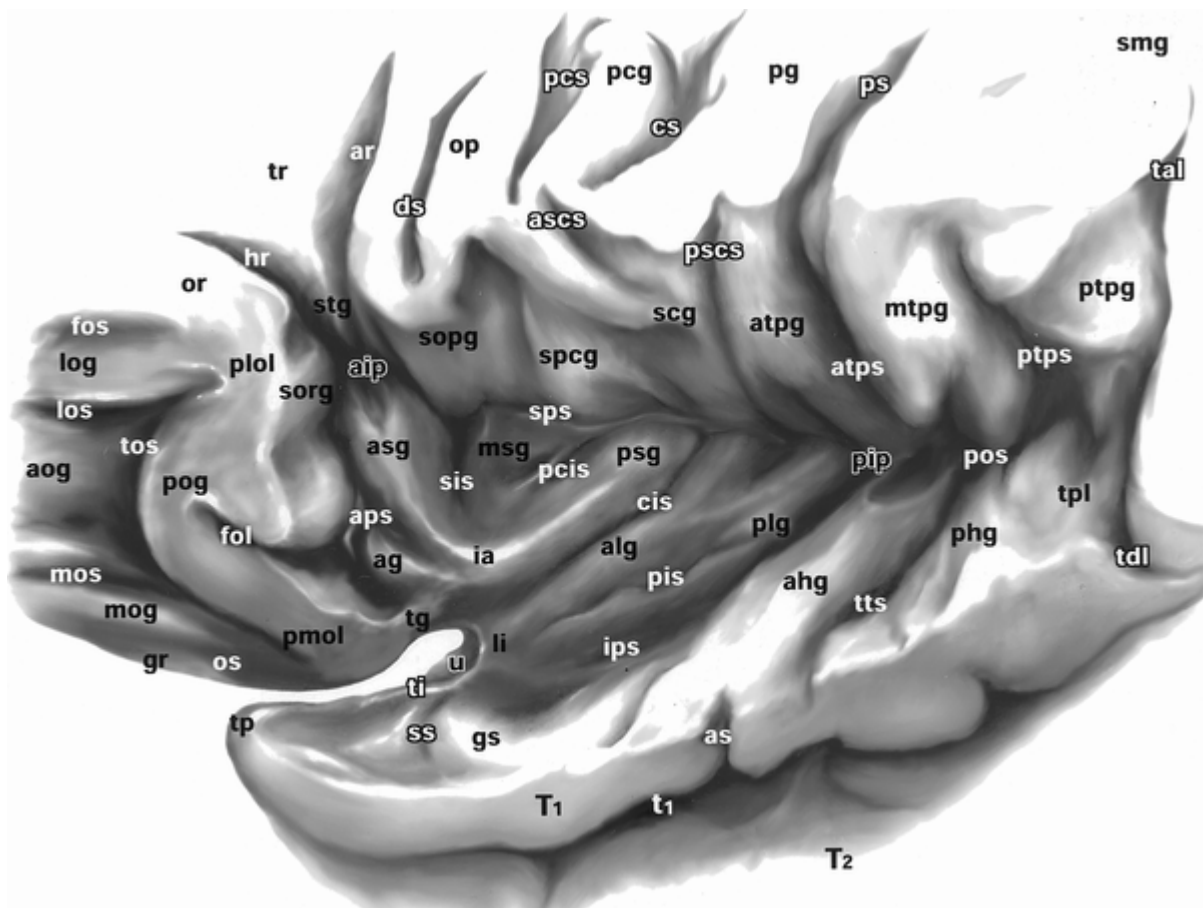


Abb. 3: Darstellung der linken Insula und der umgebenden Region. Die in der vorliegenden Arbeit unternommene Unterteilung der Region wird im Kapitel 7.2 (Abb. 13) anhand einer Modifikation dieser Abbildung dargestellt. Die folgende Beschreibung der Region enthält Abkürzungen in eckiger Klammer. Eine vollständige Liste der Abkürzungen befindet sich im Anhang. Entnommen aus: Türe et al. (1999).

Die Insula, in der Tiefe der lateralen Fissur liegend, wird von den Opercula umschlossen, die „Dach“ und, im Fall des temporalen Operculums, den „Boden“ der lateralen Fissur bilden. Grob kann man die Opercula nach ihrer Zugehörigkeit zu einem Lobus des Großhirns einteilen, also in ein frontales, ein parietales und ein temporales Operculum. Für die vorliegende Untersuchung ist jedoch eine sehr viel differenziertere Einteilung nötig, die im Folgenden beschrieben werden soll. Sie ist angelehnt an eine



Untersuchung von Türe et al. (1999), in welcher die Insularegionen in 25 formalinfixierten Großhirnen (also in 50 Hemisphären) einer genauen topographischen Untersuchung unterzogen wurden.

Das „fronto-orbitale“ Operculum bedeckt die Insula von rostral. Es besteht aus dem Gyrus orbitalis posterior [pog], dem posterioren Anteil des Gyrus orbitalis lateralis [log] und dem Pars orbitalis [or] des Gyrus frontalis inferior (IFG). Nach dorsal markiert der Ramus horizontalis [hr] der lateralen Fissur den Übergang zum „fronto-parietalen“ Operculum, wie er auch den Pars orbitalis [op] von der Pars triangularis [tr] des inferioren frontalen Gyrus (IFG) trennt. Der anteriore periinsuläre Sulcus trennt das „fronto-orbitale“ Operculum von der Insula. Der Sulcus orbitalis transversus [tos] teilt das fronto-orbitale Operculum weiter in einen posteromedialen orbitalen Lobulus (am medialen Rand des Sulcus orbitales transversus zu suchen und bestehend aus dem posterioren Teil des Gyrus orbitalis mediales [mog] und dem medialen Teil des Gyrus orbitalis porterior [pog]) und einem posterolateralen obitalen Lobulus (am lateralen Ausläufer des Sulcus orbitalis transversus und bestehend aus dem lateralen Teil des Gyrus orbitalis posterior [pog] und dem posterioren Teil des Gyrus orbitalis lateralis [log]). Zwischen diesem lateralen orbitalen Lobulus und dem Pars orbitalis des Gyrus frontalis inferior (IFG) konnte keine markante markroanatomische Grenze gefunden werden.

Die basalen, die Insula bedeckenden Anteile der Pars triangularis formen den rostralen Teil des „fronto-parietalen“ Operculums. Die Pars triangularis trennt sich von der Pars opercularis des IFG durch den Ramus ascendens [ar], welcher sich in der Tiefe als anterior periinsulärer Sulcus fortsetzt. Die Fortsetzung des Ramus horizontalis [hr] wiederum bildet den superioren periinsulären Sulcus, der die Grenze des fronto-parietalen Operculums zu der sich jetzt nach ventral hin anschließenden Insula bildet. Der mediale, das eigentliche Dach der lateralen Fissur bildende Anteil der Pars triangualris, wird von Türe als „subtriangular gyrus“ [stg] bezeichnet, welcher in den Gyrus insularis anterior brevis [asg] übergeht. Entsprechend wird der mediale Anteil des Pars opercularis als „subopercular Gyrus“ [sopg] bezeichnet; und dieser bedeckt den Sulcus insularis brevis [sis], den medialen Gyrus insularis brevis [msg] und posteriore Anteile des Gyrus insularis anterior. In caudaler Richtung schließt sich jetzt der „subprecentrale Gyrus“ an, welcher den Gyrus insularis brevis mediales bedeckt, wie

auch den präcentralen insulären Sulcus. Der „subcentrale Gyrus“ schließlich setzt sich aus dem inferioren precentralen und postcentralen Gyri in die Tiefe der Fissur fort und wird entweder durch den anterioren [ascs] oder den posterioren subcentralen Sulcus [pscs] begrenzt. Der subcentrale Gyrus bedeckt den Sulcus insularis centralis. Türe et al. (1999) bleiben auch caudal des Sulcus centralis bei der Namensgebung „fronto-parietales“ Operculum, bis dieses nach dem Gyrus supramarginalis in das „temporale Operculum“ übergeht, welches die Insula von ventral her bedeckt. In dieser Arbeit soll das „fronto-parietale“ Operculum mit dem CS enden und das parietale Operculum mit diesem beginnen. Somit sind die die Insula bedeckenden und in der Tiefe der Fissura sylvii liegenden Strukturen hier in vier Abschnitte unterteilt. Auf die hier beschriebene Nomenklatur der „sub-gyri“ soll sich im Folgenden bezogen werden, um die Lokalisation der ausgewählten Zielregionen und der Subgrenzen adäquat beschreiben zu können und so eine Ergänzung zu den Talairachkoordinaten zu bieten.

## **5.2. Zytoarchitektur**

Der menschliche Kortex lässt sich nach mikroskopischen anatomischen Kriterien, durch Bewertung des Zellbildes, in entwicklungsgeschichtlich unterschiedlich alte Regionen einteilen (Vogt, 1910). Der ältere Allokokortex zeigt ein heterogenes Zellbild, während der entwicklungsgeschichtlich jüngste und dabei bei weitem größte Anteil des adulten Gehirns, der Isokortex, eine sechsschichtige Zellkörpergliederung aufweist. Die Untersuchung dieser Zellkörperschichtung macht eine Einteilung der Hirnrinde in Felder (Areale) möglich. Dabei fand sich die Differenz benachbarter Rindenfelder in ihrer Schichtstruktur als Ausdruck gradueller Abstufungen der Differenz entfernt voneinander gelegener Rindenfelder. Vogt und Vogt (1910) prägten hierfür den Begriff der Gradation. Dergestalt beschreibt Sanides die Ausdifferenzierung der Schichtung älterer Areale hin zum sechsschichtigen eugranulären Aufbau des Isokortex im Stirnhirn als gerichtete Gradation (Sanides, 1963). Von den fünf Schichten des agranulären Kortex ausgehend, lässt sich von Feld zu Feld erst eine zunehmende Schichtbetonung, dann eine immer deutlichere Zweiteilung der V. Schicht und schließlich das Auftreten einer inneren Körnerschicht (Schicht IV) beobachten. Die Felder lassen sich mit Pfeilen verbinden, um so die Richtung der Gradation zu bestimmen. Im Bereich des frontalen Operculums nimmt die Gradation ihren Ursprung zum größten Teil von der Insula aus. Die Insula

selbst gilt als eigenständiger Lappen und als Übergangsregion zwischen Rhinencephalon und dem Lobus frontalis. Sie ist durch den Sulcus circularis von angrenzenden Strukturen getrennt, den man wieder in drei Untereinheiten teilen kann. Der Sulcus circularis anterior trennt die Insula vom Operculum orbitale, der Sulcus circularis superior vom Operculum frontoparietale und der Sulcus circularis inferior vom Operculum temporale. Die Insula wird durch einen centralen insulären Sulcus in einen größeren anterioren Teil, der vom Frontallappen operkularisiert wird, und einen kleineren posterioren Teil, vom Parietallappen operkularisiert, geteilt. Die größere anteriore Insula ist reicher gyrifiziert. Sie besteht aus drei Gyri insularis brevis (anterior, mittleren, posterioren) sowie dem Gyrus accessorios und dem Gyrus transversus insulae. Letzterer durchbricht die Abgrenzung Sulcus circularis insulae, indem er am anteroinferioren Pol der Insula eine Verbindung zur posterioren frontoorbitalen Region schafft. Auch der Gyrus insularis accessorios erstreckt sich häufig über den anterioren circularen Sulcus insularis hinweg und korrespondiert mit dem fronto-orbitalen Operculum (Türe et al., 1999). Der Limen insulae findet sich im anteroventralen insulären Stamm und besteht aus einem Streifen Rhinencephalon (Türe et al., 1999). Über diese anatomischen Brücken wirkt die insuläre Gradation auch auf die Pars orbitalis des IFG, vom allokortikalen, vom mesokortikalen Anteil sowie vom vordersten proisokortikalen Feld der Insula her.

Auch über eine andere Gradationsrichtung nimmt die Insula Einfluss auf das frontale Operculum. Ein charakteristisches V-Pyramidenband der proisokortikalen Insula findet sich am deutlichsten an der Basis des Gyrus praecentralis. Von hier ausgehend wird die Schichtung in frontaler Richtung deutlicher und, wie oben beschrieben, bildet sich eine Schicht IV aus. Dabei betont Sanides (1963), dass die Granulierung nicht graduell, sondern durchaus stufenartig erfolgt, was die Unterteilung in definierte Abschnitte erst ermöglicht. Die Granulierung erreicht ihr Maximum in der Pars triangularis des IFG, da sich hier, die von orbital und von caudal kommenden, Gradationslinien kreuzen und ihre Wirkung sich vereinigt.

Diese stufenartige Veränderung des zytoarchitektonischen Bildes angrenzender Regionen, machten sich schon frühere Untersuchungen zunutze, um die Oberfläche des menschlichen Gehirns zu unterteilen. Eine der heute noch gebräuchlichsten Kartierungen erarbeitete Brodmann (1909), dessen Areale 44 und 45 auf der Pars

opercularis und Pars triangularis des IFG lokalisiert sind und nach allgemeinem Dafürhalten die anatomischen Korrelate zu Brocas Sprachregion zu sein scheinen (Aboitiz et al., 1997; Liebermann, 2002). Amunts et al. (1999) untersuchten die zytoarchitektonische Struktur an zehn menschlichen Hirnen mit beobachterunabhängigen Methoden mit dem Ziel, die Areale 44 und 45 zu kartieren. Areal 44 zeigt eine betonte Schicht II und außerordentlich große Pyramidenzellen in der tiefen Schicht III. Zellen aus der Schicht III und V brechen häufig in die IV. Schicht ein. Das Areal 45 hebt sich von dem caudal angrenzenden Areal 44 deutlich durch eine klar sichtbare Schicht IV ab. Als zwischen dem agrulären praemotorischen Kortex und dem granulären praefrontalen Kortex gelegen, werden die Areale 44/45 als dysgranulär klassifiziert (Amunts et al., 1999). In der zitierten Arbeit wurden dann die kartierten Areale auf eine dreidimensionale Rekonstruktion der kortikalen Oberfläche projiziert. Die gefundenen Arealgrenzen fielen nicht immer mit den makroanatomisch sichtbaren Konturen der Pars triangularis oder opercularis zusammen. Amunts argumentiert daher, dass makroanatomische Strukturen keine verlässlichen Grenzmarkierungen für zytoarchitektonische Areale darstellen.

Es ist nicht möglich, die operkularisierenden Anteile des IFG anhand zytoarchitektonischer Karten genau zu klassifizieren. Die gängigsten Karten dieser Art, wie die von Brodmann (1909), Economo und Koskinos (1925) oder Sarkisov (1949), zeigen kortikale Einteilungen nur auf der medialen und lateralen Hirnoberfläche. Areale, die in den Tälern der Sulci und, wichtig für die hier vorgelegte Arbeit, in der Tiefe der lateralen Fissur liegen, sind nicht verzeichnet. Amunts et al. (1999) bezeichnen die Region ventral-orbital zur untersuchten Region daher deskriptiv „dysgranuläre Region ventral zum Areal 44“ und bescheinigen somit ihren Aufklärungsbedarf.

### ***5.3. Funktion und Konnektivität des frontalen Operculums aus entwicklungsgeschichtlicher Sicht***

Um die später zu beschreibenden, kortikalen Verbindungen des fOp charakterisieren zu können, scheint es unumgänglich, die Einbindung der untersuchten Region in ihren Funktionszusammenhang zu beschreiben. Das frontale Operculum liegt basal zu den Arealen 44 und 45, denen eine Schlüsselfunktion im sprachverarbeitenden System zugesprochen wird. Um das Zusammenspiel der sprachverarbeitenden Regionen

besser zu verstehen, werden zunächst deren Verbindungen untereinander in Betracht gezogen. Kortikale Verbindungen, in Form der langen Assoziationsbahnen, sind bei Primaten, wie im Einleitungsteil bereits erwähnt, weit detaillierter beschrieben als beim Menschen. So wurde versucht, die funktionellen Daten des Menschen und die detaillierten strukturellen Daten des Primaten zu verknüpfen, um Einsichten über die zu Grunde liegenden Verbindungen zu gewinnen. Dabei stellt sich die Frage nach homologen Strukturen und nach phylogenetischen Entwicklungen grundlegender Funktionen, die Vergleichbarkeit und Unterschiede zwischen Primaten und Menschen herleiten und erklären könnten.

Beim Primaten finden sich Strukturen, die als Ursprünge der komplexeren menschlichen Sprachfunktionen gedeutet werden können. Mit ihnen beschäftigten sich Aboitiz et al. (1997) in ihrer Untersuchung über die Evolution der menschlichen Sprache. Ihnen zufolge gibt es zwei basale Funktionen, die dem Gebrauch von Sprache zu Grunde liegen: die lexikale und die grammatische. Die lexikale Funktion macht es möglich, einer internen Repräsentation eines externen Objektes oder Zustands einen Namen zuzuordnen. Die zweite Funktion ordnet die Elemente nach grammatischen und syntaktischen Regeln, die jeder Sprache eigen sind.

Ein erstes Modell zur Erklärung der lexikalischen Funktion wurde von Geschwind (1964) vorgestellt, der diese durch das Auftreten kortikaler Verbindungen erklärte, die assoziativ zwischen Informationen verschiedener Modalitäten vermitteln. So kann ein beispielsweise visuell oder taktil erfahrener Reiz mit einer Stimmgebung verbunden werden. Einigen Primaten ist es möglich, einem Raubvogel im Laufe ihres Lebens einen definierten Warnruf zuzuordnen (Seyfarth et al., 1990). Auch können Primaten lernen, mit ihren Sinnen wahrgenommene Objekte mit Handzeichen zu repräsentieren (Premack, 1983). Man kann also das Vorhandensein kortikaler Strukturen unterstellen, die den Aufbau eines begrenzten Lexikons ermöglichen. Das anatomische Korrelat dieser Funktion liegt im superioren temporalen Gyrus (Tpt) und im inferioren parietalen Gyrus (7b/7ip) des Affen. Für das Areal Tpt wird eine Homologie zur Wernicke-Region des Menschen postuliert, für 7ip/7b unterstellen Aboitiz und Garcia (1997) eine wahrscheinliche, zumindest teilweise Übereinstimmung mit der im Gyrus spramarginalis des Menschen liegenden Areal 40.

Um die Rolle des Broca-Areals (44/45) und ihre Entstehung zu erläutern, führt die zitierte Arbeitsgruppe eine weitere Funktion ein, die sie als grundlegend für die Entstehung von Sprache betrachten: das Arbeitsgedächtnis. In ihm werden Informationen gehalten bis Assoziationen oder Sinneseindrücke bereitstehen, die eine adäquate Reaktion ermöglichen. In der erwähnten Theorie profitiert das Lexikon vom Arbeitsgedächtnis, weil Informationen so lange gehalten werden können, bis komplexe Verknüpfungen aufgebaut wurden. Ein Konzept kann in Schleife verfügbar bleiben, bis die notwendigen Informationen zu seiner Verbalisierung abgerufen wurden. Der entstehungsgeschichtliche Vorläufer der Broca-Region wird als Teil einer neuronalen Schleife vorgestellt, welche komplexere Vokalisierungen ermöglicht. Der zweite Knotenpunkt dieser Schleife ist das eben erwähnte Areal 40 im Gyrus supramarginalis. Eine funktionelle Untersuchung am Menschen soll das Zusammenspiel der beiden Regionen verdeutlichen (Paulesu et al., 1993). Probanden sollten sich Buchstabenfolgen einprägen, die ihnen visuell präsentiert wurden. Die verwendeten Buchstaben waren einmal in koreanischer, einmal in bekannter Schrift gedruckt. Die bekannten Buchstaben wurden während ihrer Bearbeitung in ihr phonologisches Korrelat übersetzt und durch ständige Wiederholung verfügbar gehalten. Dieses modalitätsspezifische Arbeitsgedächtnis, die „Artikulationsschleife“, besteht aus einem phonologischen Speicher (phonological store) und einem vorsprachlichen Prüfungssystem (subvocal rehearsal system). Zu den koreanischen Buchstaben wird kein phonologisches Korrelat gefunden, sie können nicht „im Kopf“ wiederholt werden und können deshalb nicht in die „Artikulationsschleife“ eingespeist werden.

In einem zweiten Experiment mussten die Probanden Buchstabenfolgen auf ihre Reimfähigkeit überprüfen; so wurde nur das vorsprachliche Prüfungssystem zur Aktivität angeregt. Als Resultat zeigte sich eine Aktivierung im Bereich des Gyrus supramarginalis (Areal 40) in Verbindung mit dem phonologischen Speicher und eine Aktivierung der Pars opercularis (Areal 44) des IFG in Verbindung mit der Funktion des vorsprachlichen Prüfungssystems. Aus den beschriebenen Überlegungen leiten Aboitiz et al. (1997) eine Theorie über die phylogenetische Entwicklung von Sprache ab, die eine Ausdifferenzierung der genannten Projektionen und Areale beschreibt. So gehen sie von einer zunehmend stärkeren Verbindung der Wernicke-homologen Region mit dem Gyrus supramarginalis aus. Die Wernicke-Region als multimodale Konvergenzzone

führt dem Areal 40 Assoziationen und zu verbalisierende Konzepte zu, welche diese mit phonologischen Repräsentationen versieht. Dieses Areal wiederum könnte mit der Broca-Region in Verbindung stehen und die Informationen in den linguistischen Arbeitsspeicher, die „Artikulationsschleife“, einführen. Ein zweiter, paralleler Pfad könnte eine direkte Verbindung zwischen Wernicke- und Broca-Region schaffen, um automatische Abläufe, sowie die Partizipation an höheren kognitiven Funktionen, zu ermöglichen.

Die Verbindung zwischen Broca- und Wernicke-Region wurde in der Vergangenheit dem fasciculus arcuatus zugeschrieben. Eine DTI-basierte Untersuchung dieses Faserbündels, deren Ergebnisse gut mit der gerade beschriebenen Theorie in Einklang zu bringen sind, ergab jüngst ein differenzierteres Bild (Catani et al., 2005; 2008): Es ergab sich eine Aufteilung des fasciculus arcuatus in drei Teile: (1) ein mediales langes Segment gleicht dem klassischen Verlauf des fasciculus arcuatus; (2) ein kleineres posteriores laterales Segment als Verbindung zwischen inferior parietalen und superior temporalen Gebieten; schließlich (3) ein anteriores laterales Segment, welches frontale Gebiete mit dem inferioren Lobus parietalis verbindet. Das lange mediale Segment könnte die beschriebene direkte Verbindung von superiorem temporalen und inferiorem frontalen Gyrus darstellen.

Eine konkurrierende Theorie zur Entstehung der Sprache hat eine Assoziation der Broca-Area mit dem so genannten „action recognition system“ zur Grundlage. Dieses System begann sich abzuzeichnen, nachdem Rizzolatti et al. (1998) eine Gruppe von Neuronen im ventralen prämotorischen Kortex (F5) beobachtete, die nicht nur bei Ausführung einer Aktion feuerten, sondern auch bei Beobachtung der Ausführung durch ein anderes Individuum. Die Autoren sehen in der ventralen prämotorischen Region F5 des Primaten (Rizzolatti et al., 1998), die in dessen agranularen frontalen Kortex lokalisiert ist, die homologe Region zur Broca-Area (BA44) des Menschen, obwohl diese als dysgranular klassifiziert wurde (Amunts et al., 1999; Nishitani et al., 2005). In jüngeren zytoarchitektonischen Untersuchungen konnte auch bei Primaten eine dysgranulare Region rostral des prämotorischen Areals 6 gefunden werden, die starke Ähnlichkeit mit dem menschlichen Areal 44 aufweist. Lokalisierte elektrische Stimulation dieses Bereiches zeigte seine Beteiligung an orofascialen Bewegungsabläufen (Petrides et al., 2005). Die Homologien in diesem Bereich sind also noch nicht mit letztendlicher

Gültigkeit nachgewiesen und weiterhin Gegenstand der Kontroverse (DeZubicaray et al., 2010; Nishitani et al., 2005).

Der Fund solcher als „Spiegelneurone“ klassifizierten Zellen mit vergleichbarer Funktion beim Menschen, in unmittelbarer Nachbarschaft zur Broca-Area (Buccino et al., 2001; Iacoboni et al., 1999), verleitete Rizzolatti et al. (1998) zu ihrer Theorie der Sprachentstehung. Deren Grundlage könnte nach Meinung der Autoren in der Wahrnehmung von Handlungen und Intentionen anderer Individuen liegen. Durch die Verbindung von äußerer Aktion und interner Repräsentation ist eine Brücke zwischen Akteur und Beobachter geschlagen, die eine notwendige Bedingung für Kommunikation darstellt. In der weiteren Entwicklung und mit größer werdendem Druck zu komplexen Inhalten, könnte eine graduelle Verschiebung von gestikbasierter zu verbaler Kommunikation stattgefunden haben.

#### **5.4. Funktionelle Einordnung des frontalen Operculums**

Der unmittelbaren Nähe des fOp zur Broca-Area wegen erstaunt es nicht, dass zahlreiche funktionelle Untersuchungen, die sich mit Sprachverarbeitung befassten, neben Aktivität der oberflächlichen Bereiche der Areale 44/45, auch Aktivierungen im fOp zeigten (Ben-Shachar et al., 2003; Friederici, 2004; Friederici et al., 2003; Meyer et al., 2002). Bei der Untersuchung der Verarbeitung komplexer Wortstellungen in deutschen Sätzen, fanden Grewe et al. (2005) eine Aktivierung des frontalen Operculums bzw. der anterioren Insula, zusätzlich zur Aktivierung des Areals 44. Da die verwendete veränderte Wortstellung zwar nicht grammatikalisch falsch, jedoch im Sprachgebrauch von geringerer Akzeptanz sei, stelle sich hier möglicherweise ein „Unsicherheitsproblem“ der Verarbeitung. Diese Argumentation wird von einer Anzahl von Untersuchungen gestützt, die eine Beteiligung der anterioren Insula in Entscheidungsfindungsprozessen bei unsicheren Fragestellungen zeigt (Paulus et al., 2001; Ullsperger et al., 2001; Volz et al., 2004).

Wie im letzten Kapitel erwähnt, lässt sich die Funktion der Sprachverarbeitung in zwei grundlegende Prozesse unterteilen: Ein regelbasiertes grammatisches System legt die Beziehungen der Satzelemente untereinander fest. Das Lexikon stellt sowohl die Bedeutungsinhalte der Elemente als auch syntaktische Informationen, die einer separaten Speicherung bedürfen (wie etwa die Formen unregelmäßiger Verben)



(Pinker, 1998; Ullman, 2001). Es wird davon ausgegangen, dass der Verarbeitung dieser beiden funktionell unterschiedlichen Teilprozesse verschiedene kortikale Subsysteme zu Grunde liegen (Ullman, 2001). Für semantische Prozesse geht man von einer Verarbeitung, sowohl in posterior temporalen Arealen (Caplan et al., 1998; Filippi et al., 2000; Kuperberg et al., 2000) als auch in den Brodmann-Arealen 45/47 im IFG aus (Dapretto et al., 1999; Friederici et al., 2003). Die meisten Aktivierungen bei funktioneller Untersuchung syntaktischer Sprachverarbeitung wurden für die Brodmann-Areale 44/45 gezeigt (Caplan et al., 1998; Embick et al., 2000; Just et al., 1996; Stromswold et al., 1996). Einige Untersuchungen konnten auch eine Aktivierung im anterioren temporalen Kortex bei syntaktischer Verarbeitung feststellen (Friederici et al., 2000a).

Um zur örtlichen Zuordnung obiger Funktionen beizutragen, erhoben Friederici et al. (2003) funktionelle Daten bei Probanden, während diese sowohl korrekte als auch syntaktisch und semantisch fehlerhafte Sätze bearbeiteten. Bei der Verarbeitung syntaktisch inkorrektur Sätze fiel, statt der zu erwartenden Aktivierung der Broca-Areale 44/45, eine Aktivierung des posterioren (an der Basis des Gyrus praecentralis gelegenen) frontalen Operculums auf. Die zitierte Arbeit erklärt hierzu, dass die meisten Studien, welche Aktivierungen in den Broca-Arealen 44/45 fanden, komplexe Sätze mit entfernten rückbezüglichen Elementen der Bearbeitung stellten (Friederici et al., 2003). Das frontale Operculum hingegen könnte eingehende Elemente in Echtzeit mit vorangegangenen vergleichen und so Fehler in der Zuordnung der Wortkategorie als Teil einer initialen syntaktischen Analyse erkennen (Friederici, 2004; Friederici et al., 2003; Friederici et al., 2000a).

Das grammatische Regelsystem, die Syntax, ordnet die Satzelemente sinnvoll und hierarchisch auf einer abstrakten Ebene über der des Wortes. So kann mit einer endlichen Anzahl an Elementen (Wörtern) eine unendliche Anzahl an Aussagen getroffen werden. Solche grammatischen Regelsysteme variieren in ihrer Komplexität und damit in der Ausdrucksvielfalt, die sie ermöglichen (Chomsky, 1959). In der einfachsten grammatischen Hierarchieform, der FSG (finite state grammar), beziehen sich unmittelbar benachbarte Elemente aufeinander (Fitch et al., 2004). Solche streng lokalen Zusammenhänge bilden jedoch keine zureichende Grundlage für natürliche Sprachen. Alle vom Menschen eingesetzten Sprachen bedienen sich komplexerer

Hierarchien, welche die sinnvolle Verbindung vieler Zeichenfolgen und entfernter Satzelemente ermöglichen (PSG, phrase structure grammar). In ihrer Arbeit über die Verarbeitung dieser grammatischen Systeme zeigten Fitch und Hauser (2004), dass die FSG, im Gegensatz zur komplexeren PSG, von Primaten erlernbar ist. Menschliche Probanden beherrschten beide Syntaxformen der eingesetzten künstlichen Sprache nach wenigen Minuten der Übung. Fitch und Hauser (2004) schlussfolgern aus diesen Ergebnissen, dass die Fähigkeit zur Bearbeitung rekursiver und hierarchischer Satzstrukturen einen wichtigen Schritt auf dem Weg zu menschlichem Sprachvermögen darstellen könnte.

Die komplexe hierarchische Verarbeitungsfunktion bei Verarbeitung der PSG lässt sich in funktionellen Untersuchungen von der einfacheren FSG durch ihre Aktivierungsmuster trennen (Friederici et al., 2006b). Einer Probandengruppe wurden beide Syntaxtypen in einer künstlichen Sprache dargeboten. Die FSG aktivierte das frontale Operculum, die PSG zusätzlich die Areale der Broca-Area (44/45). Für das frontale Operculum nehmen die Autoren eine Prüfungsfunktion der Folgewahrscheinlichkeit eines Elementes auf das vorhergegangene an. Dies scheint unabhängig von der Komplexität der dargebotenen Satzstruktur zu sein (Friederici et al., 2006a). Ist zur Vorhersage des nachfolgenden Elementes die Einbeziehung hierarchischer Elementbeziehungen nötig, wird zusätzlich das Broca-Areal rekrutiert (Friederici et al., 2006a).

Diese prognostische Funktion des ventralen Anteils des praemotorischen Kortex ist nicht auf sprachliche Prozesse beschränkt, sondern wurde ebenfalls für unspezifische akustische Signale gezeigt (Ramnani et al., 2000; Schubotz et al., 2003a). Weiterhin konnte die Beteiligung des am Fuße des praecentralen Gyrus gelegenen posterioren frontalen Operculums an der Analyse von Rhythmen und zeitlichen Abfolgen in der Wahrnehmung von Stimuli unterschiedlicher Modalitäten nachgewiesen werden (Schubotz et al., 2003b). Die Autoren dieser Arbeit schlagen für den praemotorischen Kortex das Vorhalten einer Kurzzeitrepräsentation dynamischer Strukturen vor, welche eine sensorische Prognose bzw. eine Handlungsplanung ermöglicht (Schubotz et al., 2003b). Dies ist gut mit der erwähnten Theorie der Friederici-Gruppe in Einklang zu bringen, in der das posteriore frontale Operculum an der Grenze zum praemotorischen

Kortex die Bewertung eines Satzelementes gegen die prognostizierte Struktur übernimmt (Cooper, 2006; Friederici et al., 2006a).

### **5.5. *Konnektivistische Betrachtung des frontalen Operculums***

Wie im Kapitel 3.3 beschrieben, galt in der Vergangenheit traditionell der Fasciculus arcuatus als Verbindung zwischen den sprachrelevanten Zentren der Broca- und Wernicke-Region. Eine Läsion dieses Bündels wurde für die Leitungsaphasie verantwortlich gemacht, bei der Patienten flüssig lesen und sprechen, nicht aber einen eben gehörten Satz wiederholen können. Schmahmann et al. (2006b) kommen jedoch zu dem Schluss, dass sich keine Läsionsstudie findet, bei der die verantwortlichen Defekte sich auf den Fasciculus arcuatus beschränken lassen (Schmahmann et al., 2006b). Sich auf umfangreiche Markerstudien am Makaken stützend, stellen sie in ihrer Arbeit die Identität des Fasciculus arcuatus als „Sprachbündel“ in Frage. Vom superioren temporalen Gyrus und angrenzenden Gebieten (Tpt und TPO) führen Projektionen, nicht zu Arealen die als Homologe zur Broca-Area betrachtet werden, sondern weiter nach dorsal in die Areale 9/46d, 8Ad und 6D. Die Ursprungsregionen Tpt/TPO (Rauschecker et al., 2000; Wise et al., 2001) als auch die Region 8Ad (Azuma et al., 1984) sind beteiligt an der räumlichen Orientierung akustischer Informationen. Hier sehen Schmahmann et al. (2006b) auch die Funktion des AF: er könnte den präfrontalen Kortex mit auditorischer Information zur räumlichen Verarbeitung versorgen.

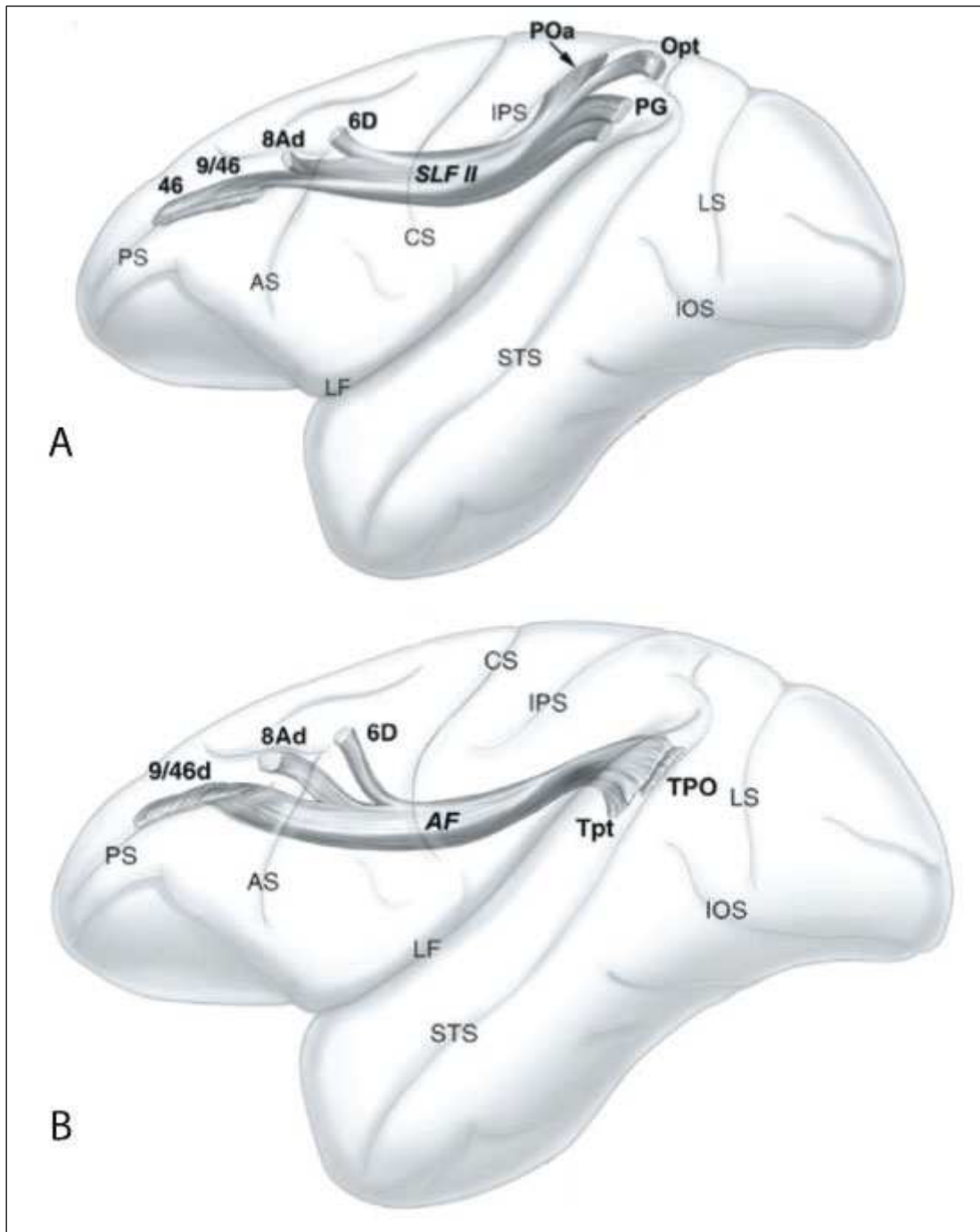
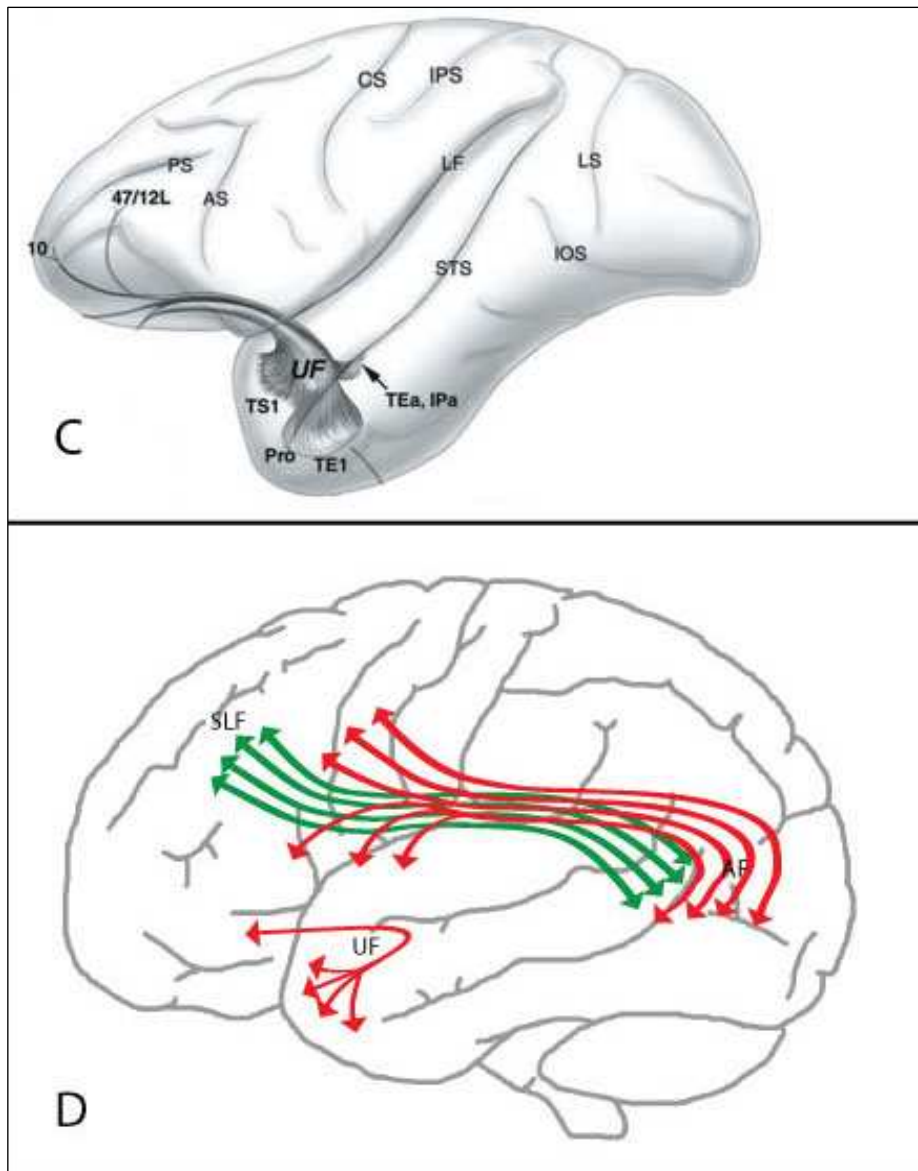


Abb. 4: In den Abbildungen 4 A und B, sowie 5 C werden Ursprungsregionen und Verlauf langer Assoziationsbahnen gezeigt, wie Schmahmann und Pandya (2006) sie mittels verschiedener Markermethoden beim Makaken dargestellt haben. Quelle Abb. A und B (Schmahmann et al., 2006 Seiten: 401,407)



**Abb. 5:** Zur Orientierung zeigt die Abbildung D die schematische Zeichnung einer möglichen Übertragung der Faserverläufe auf das menschliche Hirn. Quelle Abb. C: (Schmahmann et al., 2006 Seite: 422)

Die eigentliche Vermittlung zwischen Regionen, die beim Menschen als sprachrelevant gelten, schafft in der zitierten Arbeit die Capsula extrema (EmC). Ihre Fasern entspringen im mittleren und rostralen Anteil des Gyrus temporalis superior und im Sulcus temporalis superior, steigen durch die Capsula extrema auf und enden vorerst im Kortex der anterioren Insula. Die Fasern steigen dann weiter in einem superioren Ast, der im Areal 9/46 endet, und einem inferioren Ast, der im Areal 45 endet. Letzteres ist

homolog zur Pars triangularis beim Menschen. Die Capsula extrema könnte bei höheren linguistischen Funktionen, speziell bei der Verarbeitung von Syntax und Grammatik, eine Rolle spielen (Makris et al., 2009; Petrides et al., 2002).

Zwei weitere Untereinheiten der superioren longitudinalen Faserbündel können vom Fasciculus arcuatus unterschieden werden und sind relevant für die untersuchte Region. Das mittlere Untersegment des Fasciculus longitudinalis superior (SLFII) verbindet caudale Anteile des Lobus parietalis inferior des Makaken (homolog zum Gyrus angularis) mit dem dorsolateralen präfrontalen Kortex (Areale 6, 8Ad, 9/46, 46). Dieses mittlere Segment des superioren longitudinalen fasciculus scheint beim Prozess der visuellen Orientierung sowie bei der Steuerung der Aufmerksamkeit eine Rolle zu spielen (Schmahmann et al., 2006b). Die präfrontalen Ursprungsregionen von AF und SLFII beim Makaken überschneiden sich weitgehend. Der SLFII endet jedoch, wie beschrieben, in inferior parietalen Arealen, während der AF umschlägt und in superior posterior temporalen Arealen endet.

Auch beim Menschen wurden diese Trakte mit DTI-basierten Methoden untersucht. Hier verläuft der horizontale Anteil des AF weitgehend parallel zum SLFII, um dann ebenfalls einen Bogen in der parieto-temporalen Grenzregion zu beschreiben (Makris et al., 2005).

Schmahmann et al. (2007) zeigten mit ihrer Studie, dass vom Fasciculus arcuatus ein weiteres Faserbündel klar abgegrenzt werden kann. Das laterale Segment des superioren longitudinalen Fasciculus (SLFIII) verläuft vom rostralen inferioren Anteil des Lobus parietalis des Makaken zum frontalen Operculum und zu ventralen präfrontalen Regionen. Auf den Menschen übertragen, verbindet er somit den supramarginalen Gyrus mit der Pars opercularis des IFG (Areal 44), dem ventralen prämotorischen Areal 6 und den ventralen Anteilen des Areals 46. In der oben zitierten DTI-basierten Studie wurde dieses Segment ebenfalls identifiziert. Er verläuft hier in der lateralen weißen Substanz des frontalen und peri-centralen Operculums (Makris et al., 2005).

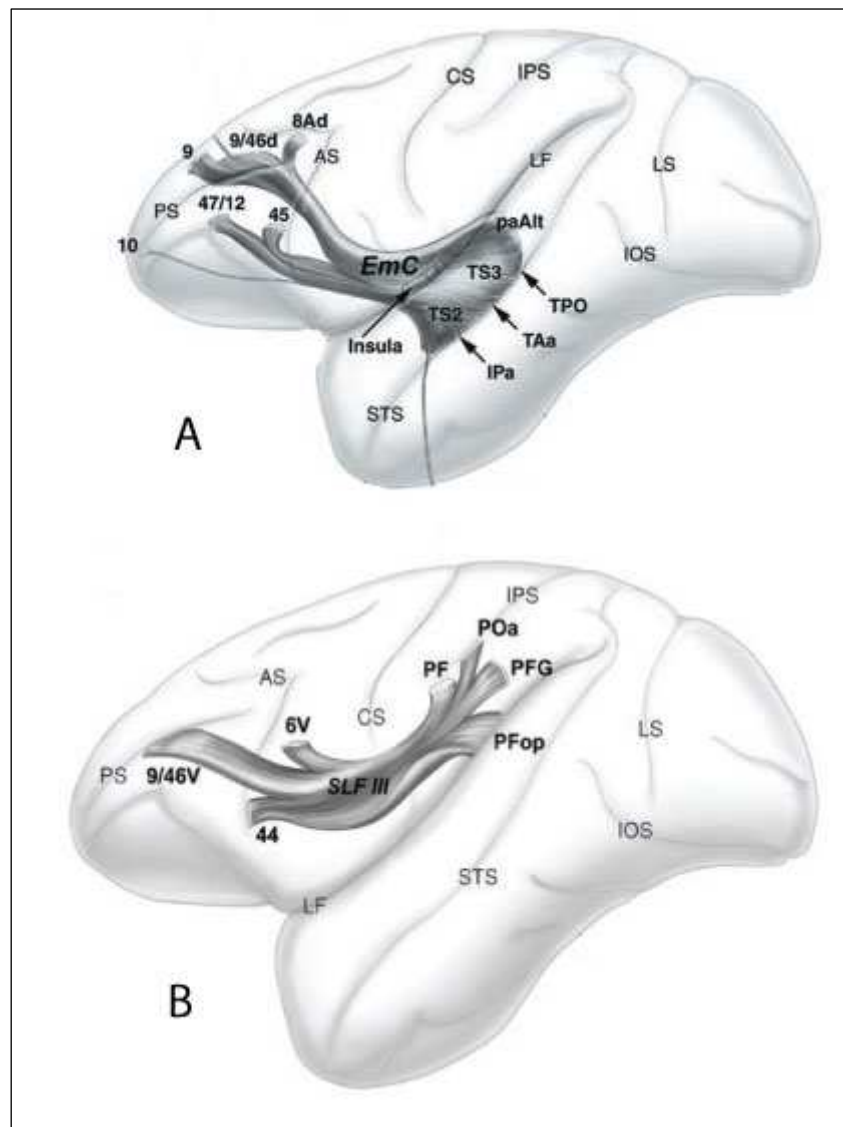
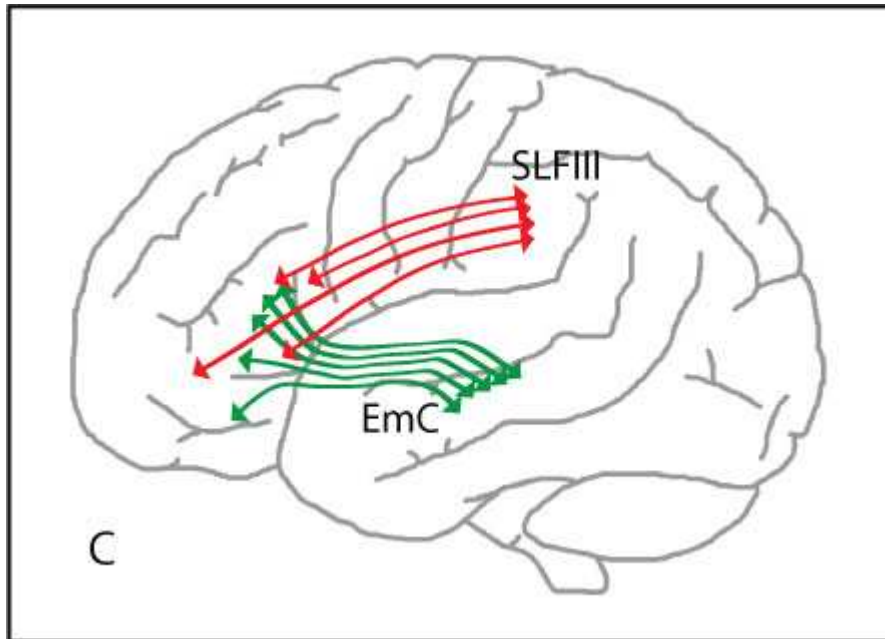


Abb. 6: In den Abbildungen A und B sind Ursprungsregionen und Verlauf langer Assoziationsbahnen gezeigt, wie Schmahmann und Pandya (2006) sie mittels verschiedener Markermethoden beim Makaken dargestellt haben.

Quelle Abb. A und B: (Schmahmann et al., 2006 Seiten: 202, 411)



**Abb. 7:** Zur Orientierung zeigt die Abbildung C die schematische Zeichnung einer möglichen Übertragung der Faserverläufe auf das menschliche Hirn.

Der SLF III versorgt ventrale prämotorische Areale und Teile des inferioren frontalen Gyri sowie des Areals 44 mit somatosensorischen Informationen höherer Ordnung. Mit Bezug auf das im Kapitel 5.3 erwähnte „Spiegelneuronensystem“ könnte der SLFIII zwischen rostralen inferioren parietalen (Gyrus supramarginalis beim Menschen) und ventralen prämotorischen Regionen vermitteln und so als Teil eines, auf Gestik und Imitation basierten Kommunikationssystems Anteil an der Ausführung linguistischer Prozesse haben.

Anwander et al. (2007) gelang es, durch auf Grundlage probabilistischer Traktographie durchgeführter Parzellierung der Broca-Region, das tiefe frontale Operculum seiner Verbindungsstruktur nach von den auf der lateralen Oberfläche liegenden Arealen 44 und 45 zu unterscheiden. Die traktographische Signatur dieser Region zeigt Projektionen durch den inferioren Anteil der Capsula externa/extrema in den temporalen Isthmus und weiter, mutmaßlich als Teil des inferioren longitudinalen Fasciculus, zum rostralen Pol des Lobus temporalis. In Anlehnung an Anwander et al. (2007) wird in der vorliegenden Arbeit das mittlere Traktogramm einer definierten Region als



traktographische Signatur bezeichnet. Ferner beschreiben die Autoren weiter ventral gelegene Projektionen, die als mutmaßlicher Anteil des Fasciculus uncinatus zur anterioren Region des Lobus temporalis verlaufen. Bei der traktographischen Untersuchungen von Aktivierungszentren mit Lage im frontalen Operculum konnten Friederici et al. (2006a) ebenfalls Projektionen nachweisen, die inferioren Anteilen der CE sowie dem Fasciculus uncinatus zugeordnet werden konnten.

## **6. Material und Methode**

In diesem Kapitel wird das untersuchte Material eingegrenzt und die Methode beschrieben, mit welcher die zu Grunde liegenden Daten erfasst und bearbeitet wurden. Außer des Verfahrens der probabilistischen Traktographie, welches in dieser Arbeit Anwendung gefunden hat, wird unter Kapitel 6.4.2 auch die Verfahrensgrundlage der deterministischen Traktographie erläutert. So wird die Methode von ihren Ursprüngen her erklärt und die Vorteile der angewendeten Methode können verdeutlicht werden.

Analog hierzu werden in Kapitel 6.5.1, 6.5.2 sowie 6.5.3 DW-MRT und DTI-basierte Verfahren vorgestellt, die bisher zur Parzellierung verschiedener Hirnregionen angewandt wurden. So kann die Wahl des Parzellierungsverfahrens begründet werden, welches auf signifikanten Änderungen im Konnektivitätsprofil beruht.

### ***6.1. Topographische Eingrenzung des untersuchten Gebietes***

Für diese Arbeit von besonderem Interesse waren die, sich medial an die oberflächlichen Strukturen der Pars triangularis und der Pars opercularis anschließenden Regionen. Die Markierung der Regionen stellte sich, weitgehend aufgrund interindividueller Differenzen in der makroanatomischen Hirnstruktur, oft als schwierig heraus. Markiert wurde ein Streifen Markssubstanz an der Grenze der grauen Substanz, als Ursprung der Seed-Points (Ursprungspunkte) der späteren Traktogramme. Beginnend mit der dem Ramus horizontalis aufliegenden Fläche der Pars triangularis, führt das markierte kortikale Band weiter über den Gyrus „subtriangularis“ und folgt der Innenfläche des Ramus ascendens der Fissura sylvii über seine gesamte ventro-dorsale Ausdehnung. Der Ramus ascendens markiert auch die Grenze zur Pars orbitalis, von der wiederum die basalen, in der Tiefe der Fissura sylvii liegenden Bereiche, der „suboperculare Gyrus“, markiert wurde. Dem Ramus ascendens in seinem gesamten Verlauf zu folgen, ist entscheidend, um eine durchgängige Markierung zu erhalten. Wie weiter unten zu zeigen sein wird, ist dies aus methodischen Gründen unumgänglich, da im Anschluss die, aus den Markierungen entspringenden Traktogramme miteinander verglichen und ihrer Ähnlichkeit nach geordnet werden. Eine Matrix der Ähnlichkeitswerte wird geclustert. Die den Clustergrenzen zugeordneten Ursprungspunkte markieren dann die, aus den Konnektivitätsdaten extrahierte Gebietsgrenze. Ein Abriss des markierten kortikalen Bandes, eine „Lücke“, würde zu

einem Sprung in den Ähnlichkeitswerten führen und somit nach der Clusterung eine künstliche Grenze schaffen.

Der Fokus dieser Arbeit liegt auf der Konnektivitätsuntersuchung des frontalen Operculums und speziell der dem Broca-Areal anliegenden Gebiete. Schwierigkeiten bei der Markierung machte hier die sichere Bestimmung der caudalen Grenze der Pars opercularis (Areal 44). Anatomisch wird die Pars opercularis caudal durch den inferioren Anteil des praecentralen Sulcus begrenzt. Dieser erreicht jedoch nur in etwa 20% der von Ono untersuchten Hemisphären die sylvische Fissur (Ono et al., 1990). Als caudale Grenze des zu markierenden Gebietes wurde deshalb, wie von Foundas vorgeschlagen, der anteriore subcentrale Sulcus gewählt (Foundas et al., 1998). Dieser ist ein konstant auftretendes makroanatomisches Merkmal und in sagitalen Schnitten gut identifizierbar.

## **6.2. Datenakquisition**

Die diffusionsgewichteten Daten, hoch aufgelöste dreidimensionale T1-gewichtete als auch zweidimensionale T2-gewichtete Datensätze, wurden von acht gesunden Probanden (fünf weibliche, drei männliche) im Alter zwischen 20 und 35 Jahren (Mittelwert männlich 28,3 Jahre mit  $\sigma = 6,0$ , weiblich 25,2 Jahre mit  $\sigma = 1,7$ ) nach deren Aufklärung über Inhalt, Ziel und Dauer, sowie nach Erhalt einer schriftlichen Einverständniserklärung erhoben. Die Daten wurden am Max-Planck-Institut für Kognitions- und Neurowissenschaften in Leipzig erhoben und vom Max-Planck-Institut für neurologische Forschung in Köln bereitgestellt. Zur Datenerhebung wurde ein Siemens 3-T-Trio-Scanner mit 8-Kanal-Matrix-Spule und einer maximalen Gradientenstärke von 40mT/m eingesetzt. Die diffusionsgewichteten Daten (44 axiale Schichten, Auflösung 1,7x1,7x1,7 mm) wurden durch Einsatz einer „echoplanaren“ Bildgebungstechnik (Repetitionszeit TR = 7600 ms; Echozeit TE = 89 ms) akquiriert. Die Diffusionsgewichtung wurde isotropisch in 60 Richtungen ermittelt (b-Werte = 1000 s/mm<sup>2</sup>). In Übereinstimmung mit den Auflagen der Universität Leipzig, wurde vor der Datenakquisition das schriftliche Einverständnis der Probanden eingeholt.

## **6.3. Datenvorverarbeitung**

Als erster Schritt der Vorverarbeitung wurden die dreidimensionalen T1-gewichteten Datensätze in der Talairachebene (Ebene durch die anteriore und posteriore

Kommissur) ausgerichtet. Die ebenfalls auf diese Ebene ausgerichteten T2-Datensätze wurden mittels des „mutual information“-Schemas (Studholme et al., 1997) aufeinander registriert. Nach einer Verzerrungskorrektur wurde, nach durchgeführter logarithmischer Transformation und unter Verwendung multivarianter linearer Regression, der Diffusionstensor für jedes Voxel errechnet (Basser et al., 1994a).

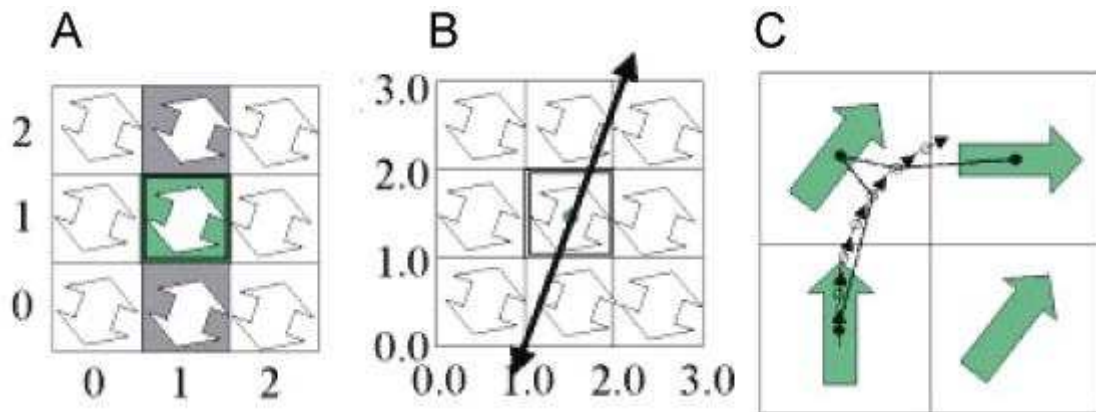
## **6.4. DW-MRT-Daten-basierte In-vivo-Traktographie**

### **6.4.1. Grundlagen der In-vivo-Traktographie**

Wie im Kapitel 2.2.8 gezeigt, ermöglicht die, durch DWI gewonnene, quantifizierte Anisotropie eine Aussage über den Verlauf axonaler Faserbündel im zentralen Nervensystem für jede untersuchte Volumeneinheit. Entlang des Diffusionstensors in jedem Voxel lässt sich die Anisotropie charakterisieren und die Faserrichtung für diese Volumeneinheit errechnen, der die höchste Wahrscheinlichkeit zukommt (Pierpaoli et al., 1996a). Verbindet man ein Voxel mit dem nächsten entlang der wahrscheinlichsten Faserrichtung, erhält man ein Traktogramm. Die Verfahren zur Erstellung solcher Traktogramme gliedern sich in zwei Hauptgruppen, welche im Folgenden kurz beschrieben werden.

### **6.4.2. Deterministische Traktographie**

Die unmittelbar zugänglichste Methode zur Rekonstruktion eines Faserweges aus einer dreidimensionalen Vektormatrix, besteht in der Verbindung der Voxel in Richtung des Hauptvektors ihres jeweiligen Diffusionstensors. Von einem definierten Ausgangspunkt aus, dem Seed-Voxel, kann so eine Annäherung des Faserverlaufs berechnet werden.



**Abb. 8:** Die Graphik veranschaulicht die Pfadfindung entlang der Hauptdiffusionsrichtung in jedem Voxel. Die doppelköpfigen Pfeile stellen die Eigenvektoren dar. In A nimmt das Traktogramm bei den Koordinaten (1,1) seinen Ursprung. Es werden die grau unterlegten Felder (1,2) und (1,0) verbunden. In B wechselt das Raster von diskreten Zahlen zu kontinuierlichen Zahlen, welche die Konstruktion einer Geraden ermöglichen. Abbildung C illustriert die Möglichkeit der distanzgewichteten Interpolation, um das Traktogramm zu glätten. Dabei wird bei jedem Einzelschritt eine distanzgewichtete Mittelung benachbarter Eigenvektoren (grüne Pfeile) durchgeführt (Mori et al., 2002).

Bedient man sich dieser Methode, so behandelt man ein Voxel als eigenständige Einheit, die eine Richtung für den mutmaßlichen Faserverlauf eindeutig vorgibt. In Wirklichkeit handelt es sich beim Eigenvektor um eine Zusammenfassung der gemessenen Diffusionstensoren. Die lineare Verbindung von Voxel kann daher kein genaues Abbild des Faserverlaufes darstellen. Des Weiteren muss der Eigenvektor nicht notwendig auf nur ein folgendes Voxel verweisen, sondern kann in einem bestimmten Winkel von einer gradlinigen Verbindung abweichen (siehe Abbildung 8). Dies macht eine Entscheidung über die Wahl des Folgevoxels notwendig, die zwangsläufig zu einer Unsicherheit des Verfahrens führen muss.

Um die Annäherung des Traktogrammes an den tatsächlichen Faserverlauf zu verbessern, werden bei der deterministischen Traktographie weitere Kriterien herangezogen. Bei der Verfolgung des Eigenvektors zur Determinierung der Faserrichtung lässt man eine mögliche Krümmung des axonalen Faserverlaufes innerhalb des Voxels außer Acht. Aus diesem Grund ist es sinnvoll, einen Schwellenwert für den maximalen Winkel der gezogenen Linie zwischen zwei Voxeln

festzulegen (Mori et al., 2002). Weiterhin werden zur Erhöhung der Genauigkeit verschiedene Interpolationsverfahren eingesetzt (Basser et al., 2000; Mori et al., 2002). Da bei der deterministischen Traktographie der Faserverlauf ausgehend von einem einzelnen Seed-Voxel rekonstruiert wird, liegt ein Hauptproblem dieses Verfahrens in der Gefahr der Fehlerfortpflanzung. Eine einmalige Abweichung des gewählten Folgevoxels von der tatsächlichen Faserichtung kann zu einer erheblichen Ungenauigkeit der folgenden Richtungsbestimmungen führen.

### 6.4.3. Probabilistische Traktographie

Wie bei der deterministischen Traktographie, basiert das folgende Verfahren auf der Auswertung diffusionsgewichteter Messdaten und der aus ihnen errechneten Anisotropie. Anders als bei der deterministischen Traktographie wird der Faserverlauf jedoch nicht von Voxel zu Voxel fortlaufend bestimmt. Vielmehr wird die Wahrscheinlichkeit der Verbindung eines Seed-Voxels mit einem vordefinierten weiteren Punkt errechnet. Zu diesem Zweck wurde in der vorliegenden Arbeit eine Adaption der von Koch et al. (2002) erarbeiteten „random walk“-Methode verwendet. Der Algorithmus simuliert ein sich zufällig von Voxel zu Voxel bewegendes Partikel. Die Wahrscheinlichkeit des Übertritts in ein bestimmtes angrenzendes Voxel ist von Diffusionseigenschaften des jeweiligen Ausgangsvoxels abhängig. Für jeden Übertritt des Partikels von einem Ausgangsvoxel  $m$  in ein angrenzendes Voxel  $n$  wird die Wahrscheinlichkeit  $P$  mittels folgender Gleichung bestimmt:

$$P(m \rightarrow n) = (d_{m \rightarrow n, m} \times d_{m \rightarrow n, n})^a$$

Dabei ist  $P(m \rightarrow n)$  die Wahrscheinlichkeit des Übertritts und  $d_{m \rightarrow n, m}$  der Diffusionskoeffizient im Voxel  $m$  in der Richtung der Verbindung zwischen  $m$  und  $n$ . Der Exponent  $a$  verstärkt die Betonung der Hauptfaserrichtung in der Wahrscheinlichkeitsverteilung und wurde empirisch ermittelt (Anwander et al., 2007).

In den bearbeiteten Datensätzen wurde die Diffusion in 60 Richtungen gemessen und die gewonnene Information wie oben beschrieben zur Errechnung der wahrscheinlichen prominentesten Faserrichtung in jedem Voxel genutzt. Das von einem bestimmten Ursprungsvoxel startende Partikel wurde in seiner Bewegung beobachtet. Der Vorgang brach ab, sobald das virtuelle Partikel graue Substanz erreichte. Für ein einzelnes Seed-Voxel wurde dieser Versuch 100.000mal durchgeführt und die Durchläufe, in denen das

Partikel ein bestimmtes Zielvoxel erreichte, wurden gezählt. Weiterhin wurden die Wahrscheinlichkeitswerte der Verbindungen zwischen den Voxeln  $m$  und  $n$  auf die kürzeste Verbindung zwischen diesen normalisiert. Die kürzeste Verbindung wurde in diesem Fall durch die kleinste Anzahl der Übertritte bestimmt, die eines der 100.000 virtuellen Partikel zum Erreichen eines bestimmten Zielvolumens benötigt hat. Schließlich wurden die Verbindungswerte einer logarithmischen Transformation unterzogen. Um Artefakte zu entfernen, wurden nur Werte größer 0.4 zur weiteren Verarbeitung zugelassen.

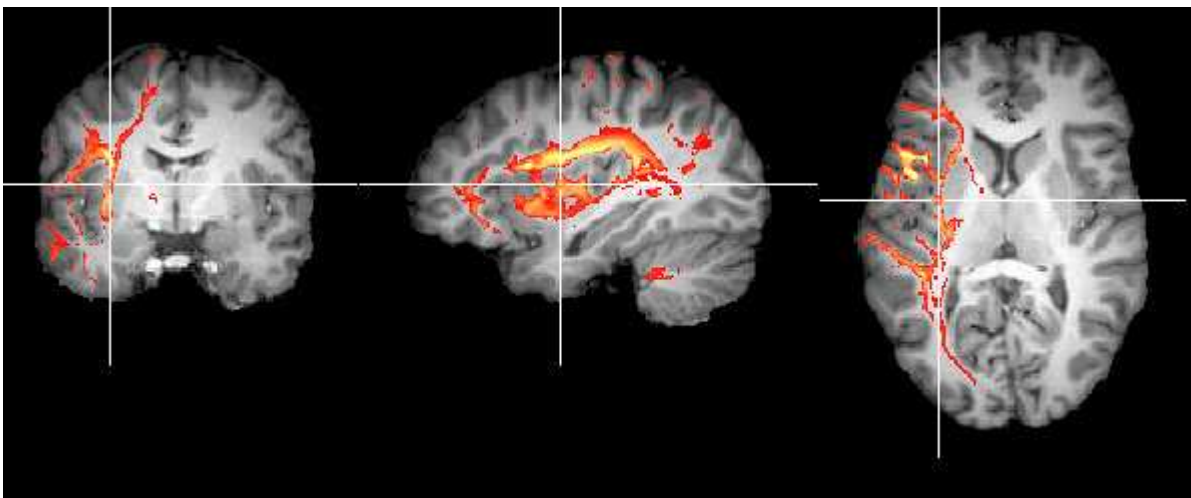


Abb. 9: Die Abbildung zeigt das, von einem Seed-Voxel ausgehende, probabilistische Traktogramm. Die Wahrscheinlichkeit der Verbindung des Seed-Voxels mit den dargestellten Voxeln ist farbkodiert. Quelle: Verf.

### **6.5. Kortexparzellierung mittels Konnektivitäts-untersuchungen**

Schon bei frühen zytoarchitektonischen Segmentierungen der grauen Substanz ging man von einem Zusammenhang zwischen Struktur und Funktion der umschriebenen Gebiete aus (Brodmann, 1909; Vogt et al., 1919). Kortikalen Gebieten, deren Abgrenzungen durch mikrostrukturelle Untersuchungen bestimmt wurden, konnten Verbindungen zu unterschiedlichen Hirngebieten nachgewiesen werden (Jones et al., 1976; Schmahmann et al., 2006a). Die hier angewendete Methode beruht auf der Vorstellung, dass funktionell unterschiedliche Gebiete sich durch die Untersuchung ihrer Konnektivitätsstruktur im Umkehrschluss voneinander separieren lassen.

Von ihrer Beziehung zur lokalen Mikrostruktur abgesehen, gibt es gute Gründe eine starke Beziehung zwischen lokaler Funktion und Konnektivität anzunehmen (Behrens et al., 2005). Im Folgenden werden drei Ansätze zur Kortexparzellierung anhand DW-MRT-basierter Daten vorgestellt.

### 6.5.1. **Kortexparzellierung gemäß wahrscheinlicher Projektionsziele**

Behrens et al. (2005) unternahmen die In-vivo-Parzellierung des menschlichen Thalamus anhand traktographischer Untersuchungen. Dabei wurde vorhandenes Wissen über die Hauptprojektionsziele der thalamischen Kerne aus Primatenstudien zur Identifizierung wahrscheinlicher Zielregionen beim Menschen genutzt (Behrens et al., 2005; Jones, 1983; Russchen et al., 1987). Ein probabilistischer Traktographie-Algorithmus wurde in jedem markierten Voxel gestartet und dessen Wahrscheinlichkeit, in einer der definierten Zielregionen zu enden, wurde protokolliert. So war es möglich, jedem Seed-Voxel im Thalamus eines der Hauptprojektionsziele zuzuordnen. Zusammen mit vorhandenem Wissen über die Lokalisation der Thalamuskern beim Menschen und der Verbindungsinformationen aus Primatenstudien, war eine Entscheidung über eine wahrscheinliche Zugehörigkeit jedes Seed-Voxels zu einem spezifischen Thalamuskern möglich. Wie die Autoren (Behrens et al., 2005) beschreiben, ist die Übereinstimmung der erreichten Unterteilung mit histologischen Daten des menschlichen Thalamus überzeugend. Die Methode hat jedoch entscheidende Nachteile, sollte man sie zur Segmentierung anderer Kortexregionen einsetzen wollen: Die Grenzziehung der thalamischen Regionen ist von der manuellen Abgrenzung der Zielregionen abhängig. Deren Grenzen sind aber variabel und nicht konstant mit makroanatomischen Merkmalen verbunden (Amunts et al., 1999). Des Weiteren ist das Wissen über Projektionsregionen der zu unterteilenden Region eine Voraussetzung, die für weniger gut beschriebene kortikale Regionen nicht gegeben ist.



### **6.5.2. Kortexparzellierung gemäß lokaler Diffusionseigenschaften**

Um die Notwendigkeit zu umgehen, die Zielregionen der traktographischen Projektionen manuell definieren zu müssen, kann eine Parzellierung anhand lokaler Diffusionseigenschaften durchgeführt werden. Diese Methode wandten Wiegell et al. (2003) zur Parzellierung des menschlichen Thalamus an. In der zitierten Arbeit wird eine Beziehung zwischen den thalamischen Projektionen und der thalamo-kortikalen Streifung in den Thalamuskernen angenommen. Die Autoren schließen daraus die Unterteilbarkeit des Thalamus auf Basis der Diffusionsprofile der einzelnen Voxel. Für jedes Voxel des Thalamus wird der Diffusionstensor rekonstruiert und einem automatischen Algorithmus zugeführt, der die Voxel, den Eigenschaften ihrer Diffusionstensoren nach, in Cluster gruppiert. Die Gruppierung der Voxel wird aufgrund der Ähnlichkeiten im Diffusionsprofil, der Ausrichtung des Hauptdiffusionsvektors und der räumlichen Nähe zueinander durchgeführt. Das Ergebnis dieser Untersuchung zeigt Ähnlichkeit mit der von Behrens et al. (2003a) erreichten Parzellierung, woraus diese die Leistungsfähigkeit der Methode zur Parzellierung der grauen Materie ableiten (Behrens et al., 2005). Dieses Verfahren ist allerdings von der engen Beziehung lokaler Nervenfaseroorientierung zu Konnektivität in weiterem Sinne abhängig. Voxel mit ähnlichen lokalen Diffusionseigenschaften, jedoch unterschiedlichen kortiko-kortikale Verbindungsmustern, können durch den Ansatz nicht getrennt werden.

### **6.5.3. Kortexparzellierung gemäß messbarer Änderungen im Konnektivitätsprofil**

Im vorherigen Abschnitt wurde die Möglichkeit der Kortexparzellierung durch Untersuchung lokaler Diffusionseigenschaften besprochen. Beim Thalamus handelt es sich um eine subkortikale Struktur, deren graue Substanz zu einem erheblichen Grad mit myelinisierten Nervenfasern durchsetzt ist. Dies erhöht die Anisotropie und macht einen validen Vergleich der Diffusionseigenschaften der Voxel untereinander möglich. Im Gegensatz hierzu zeigen Rindenregionen des Kortex eine homogene,

weitgehend isotrope lokale Diffusion und erschweren somit eine Parzellierung mit obiger Methode (Behrens et al., 2005).

Johansen-Berg et al. gelang es (2004) eine Rindenregion des Kortex (Area 6 nach Brodmann) anhand ihrer kortiko-kortikalen Verbindungsmuster zu parzellieren. Anstatt jedoch, wie in vorherigen Arbeiten, einzelne Seed-Voxel vordefinierten Zielregionen zuzuordnen, wurden ganze Konnektivitätsprofile betrachtet und miteinander verglichen.

Bei Primaten kann der mediale Anteil der zur Area 6 homologen Region in zwei zytoarchitektonisch unterscheidbare Areale unterteilt werden (Johansen-Berg et al., 2004; Matelli et al., 1996; Vogt et al., 1919), von denen man eine Übereinstimmung mit der supplementär-motorischen-Rinde (SMA) sowie der prä-SMA-Region annimmt. Es lassen sich die Regionen durch Unterschiede der Funktion (Johansen-Berg et al., 2004; Matsuzaka et al., 1996) und ihrer Verbindungsstrukturen (Luppino et al., 1993) voneinander trennen. Auch beim Menschen geben funktionelle Studien Hinweise auf eine mögliche Separierbarkeit der anterioren und posterioren Anteile des medialen Areals 6 (Picard et al., 1996; Rushworth et al., 2002), jedoch fehlt es an markanten makroanatomischen Grenzlinien, um die funktionell getrennten Areale zu definieren (Johansen-Berg et al., 2004). Den Autoren gelang es in ihrer Arbeit den superioren medialen frontalen Kortex anhand einer signifikanten Änderung der Konnektivitätsprofile zu unterteilen. Der Vergleich der Konnektivitätsdaten mit Daten aus Primatenstudien legt die Annahme nahe, dass es sich bei den voneinander getrennten Gebieten um die Regionen prä-SMA und SMA handelt (Johansen-Berg et al., 2004).

Anwander et al. (2007) zeigten die Reproduzierbarkeit der Methode durch erneute Anwendung auf die, zuvor von Johansen-Berg et al. (2004) untersuchte Region, den medialen frontalen Kortex. Die zuvor postulierte Einteilung in die mutmaßliche SMA und die prä-SMA, mit Grenzlinie auf Höhe der anterioren Kommissur, konnte bestätigt werden. Weiterer Hinweis für die Güte des Ergebnisses war die konstante Lokalisation der Grenzlinie bei Erhöhung der Clusteranzahl. Den Autoren gelang weiter eine konstante Unterteilung des Broca Areals in drei Gebiete, welche sich mutmaßlich mit den Arealen 44, 45 und dem frontalen Operculum decken.

In der vorliegenden Arbeit wird eine konnektivitätsbasierte Unterteilung des frontalen Operculums in Anlehnung an die bei Anwander et al. (2007) und Johansen-Berg et al. (2004) beschriebene Methode durchgeführt. Dazu werden aus der weißen Substanz,

welche unmittelbar an der grauen Substanz anliegt, Ursprungsvoxel (Seed-Voxel) entnommen, die als Startpunkte für die Errechnung jeweils eines Traktogrammes nach der probabilistischen Methode dienen. Das Traktogramm enthält die Verteilung der Verbindungswerte im Raum und stellt ein Profil der Verbindungsstruktur axonaler Faserbündel dar, die von diesem Ursprungsvolumen ihren Ausgang nehmen. Die Profile aller Ursprungsvoxel werden miteinander verglichen und die Korrelationswerte in eine Matrix übertragen. Jedes Element in dieser Matrix repräsentiert also die Ähnlichkeit der Verbindungsmuster zweier Punkte im frontalen Operculum (Behrens et al., 2005). Anschließend wird die Matrix sortiert, so dass große Korrelationswerte in die Nähe der Diagonalen verschoben werden. Es lassen sich längs dieser diagonalen Gruppierungen (Cluster) hoher Korrelationswerte ausmachen, deren zu Grunde liegende Ursprungsvoxel ähnliche Verbindungsprofile aufweisen. Um die erstrebte Einteilung der grauen Substanz zu erhalten, werden die Ursprungsvoxel aus einem Cluster auf die Hirnoberfläche zurückprojiziert. Das Verfahren des Clustering wird in den folgenden Kapiteln 6.5.4 und 6.5.5 weiter erläutert. Eine zusammenfassende Darstellung der Methode zeigt die Abbildung 10.

Die Daten dieser Arbeit wurden mittels eines k-Means-Clusteralgorithmus<sup>4</sup> bearbeitet. Die Elemente der Matrix werden in zwei bis maximal zehn Cluster unterteilt. Die errechneten Cluster werden dann nach speziellen Validierungskriterien bewertet.

Von der Möglichkeit abgesehen, erhobene funktionelle Daten in-vivo mit anatomischen Strukturen zu korrelieren, könnte die Methode eine Reihe klinischer Anwendungen ermöglichen. So könnte die beschriebene, auf Traktographie basierende Parzellierung kortikaler Strukturen, eine verbesserte Zielführung chirurgischer Interventionen erlauben. Dies wäre beispielsweise für die Tiefenhirnstimulation bei degenerativen extrapyramidalmotorischen Erkrankungen, bei chronischem Schmerz oder Depressionszuständen hilfreich (Johansen-Berg et al., 2006; 2008). Ist die operative Zielführung zur Zeit häufig auf konventionelle MRT sowie auf Atlanten angewiesen, könnte in Zukunft eine präzise Identifikation der Zielstrukturen trotz interindividueller Variabilität möglich werden (Johansen-Berg et al., 2006).

#### 6.5.4. K-Means-Clustering

Unter Clustering versteht man ein multivariates Analyseverfahren, welches dazu dient, Objekte anhand der Ähnlichkeit ihrer Eigenschaften, in möglichst homogene Gruppen (Cluster) einzuteilen. Im vorliegenden Fall werden alle Traktogramme der Ähnlichkeit ihrer Merkmale nach in Cluster eingeteilt. Die Dimension des Merkmalsraums wird durch die Anzahl der Traktogramme  $n$  bestimmt. Führt man das Verfahren beispielsweise mit 1000 Traktogrammen durch, wird jedes Traktogramm mit jedem anderen verglichen. Es entsteht eine Matrix mit 1000 Zeilen und 1000 Spalten, in der jeder Datenpunkt den Korrelationswert zweier Traktogramme enthält. Für die Clusteranalyse bedeutet dies, die Einteilung von 1000 Datensätzen mit jeweils 1000 Merkmalen in eine festgelegte Anzahl von Gruppen (Melzer, 2008).

Grundlage des Verfahrens ist die Repräsentation der Datenelemente im euklidischen Raum. Es wird zufällig eine Anzahl von Clusterzentren bestimmt, welche mit der a priori festgelegten Clusteranzahl übereinstimmt. Der Abstand der Datenobjekte zu den Clusterzentren wird errechnet und sie werden dem Zentrum zugewiesen, welches ihnen am nächsten liegt. Daraufhin werden die neuen Clusterzentren berechnet. Die Einteilung erfolgt also durch Minimierung einer euklidischen Distanzfunktion. Der Algorithmus bricht ab, wenn die Distanz zwischen den Clusterzentren vor und nach der Neuberechnung einen definierten Wert unterschreitet (Melzer, 2008).

Das k-Mean-Clustering ist eins der einfachsten, jedoch stabilsten Verfahren. Sein Nachteil besteht in der Notwendigkeit die Clusteranzahl vor der Initiierung des Algorithmus festlegen zu müssen. Daher wurde in der vorliegenden Arbeit die Operation für zwei bis zehn Clusterzentren durchgeführt. Die Kriterien zur Entscheidung der optimalen Clusteranzahl werden im Folgenden dargestellt.

#### 6.5.5. Gütekriterien des Clustering

Zwei Gütekriterien wurden zur Bewertung der optimalen Clusteranzahl herangezogen. (1) Der Partitionskoeffizient (Bezdek, 1974) bewertet die Eindeutigkeit der Zuordnung der Punkte zu einem Cluster. Den Punkten eines Clusters wird ein Wert zwischen 0 und 1 zugeordnet, wobei 1 die sichere Zugehörigkeit bedeuten würde. Sinkt die Schärfe der Zuordnung, das heißt gibt es viele Punkte mit niedrigen Werten, sinkt auch der

Partitionskoeffizient. (2) Der Separationsindex (Xie et al., 1991) betrachtet die Abstände der Elemente eines Clusters zu dessen Mittelpunkt und die Abstände der Clustermittelpunkte untereinander. Je kleiner die Abstände der Elemente zum Clustermittelpunkt, desto kompakter ist der Cluster. Die Abgrenzung der Cluster untereinander ist vom minimalen Abstand der Mittelpunkte zueinander bestimmt, wobei ein großer minimaler Abstand eine bessere Trennung bedeutet (Melzer, 2008). Das Verhältnis dieser beiden Kriterien ergibt den Separationsindex.

Die Kompaktheit und die Separation werden gemeinhin als die grundlegendsten Kriterien zur Bewertung der Güte eines Clusters betrachtet. Ausreißer mit sehr wenigen Elementen könnten jedoch hohe Werte an Kompaktheit und Separation erreichen. In den PCAES (Partitionskoeffizient und exponentieller Separationsindex) (Wu et al., 2005) fließt zusätzlich zu den beiden letztgenannten Kriterien das Potenzial eines Clusters ein. Je weniger Elemente einem Cluster zugeordnet wurden, desto kleiner sein Potenzial. So wird eine Clusterung zur Weiterverarbeitung gewählt, die einerseits die Daten möglichst genau abbildet, andererseits relevante Eigenschaften hervorhebt und Rauschen übergeht (Anwander et al., 2007).

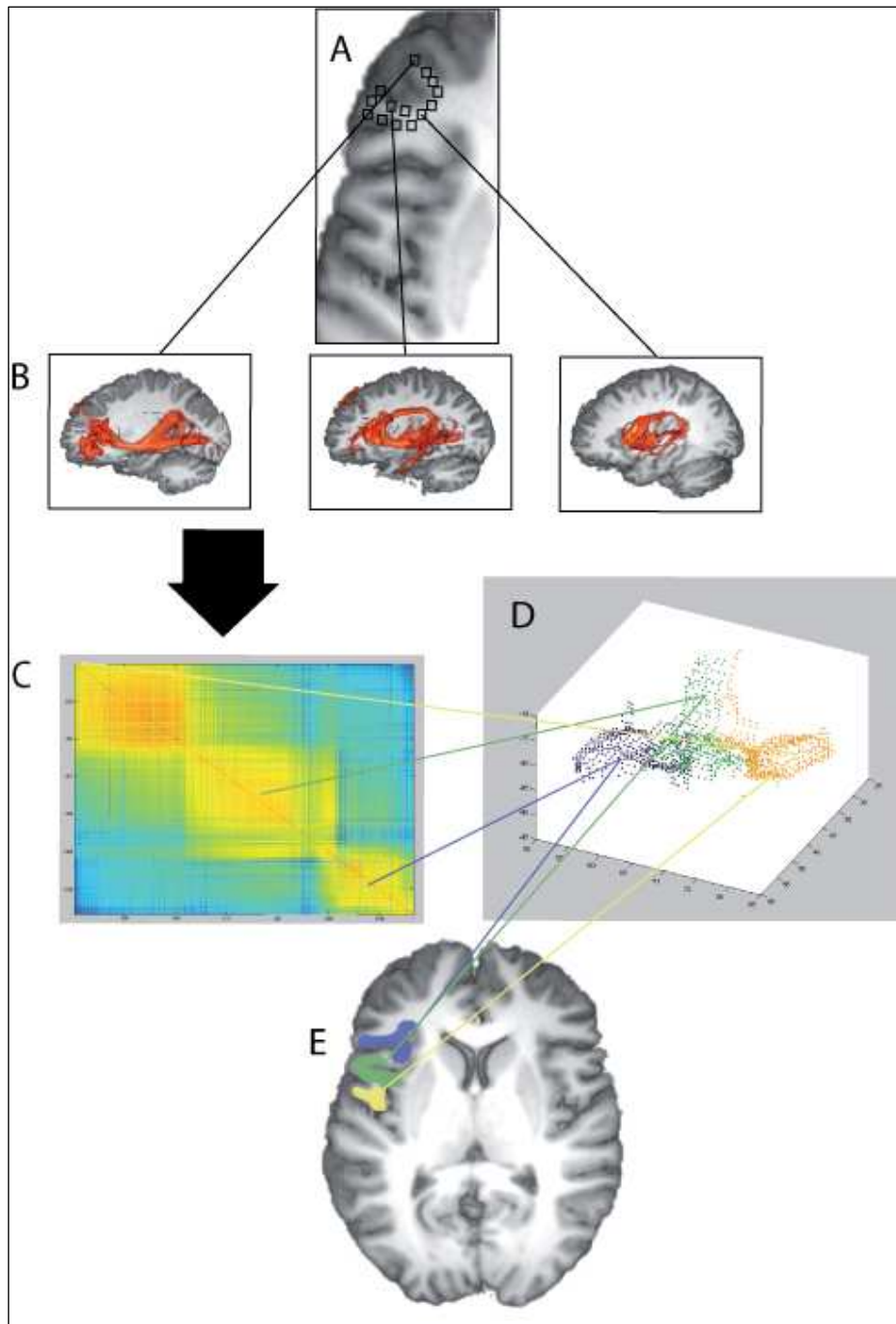
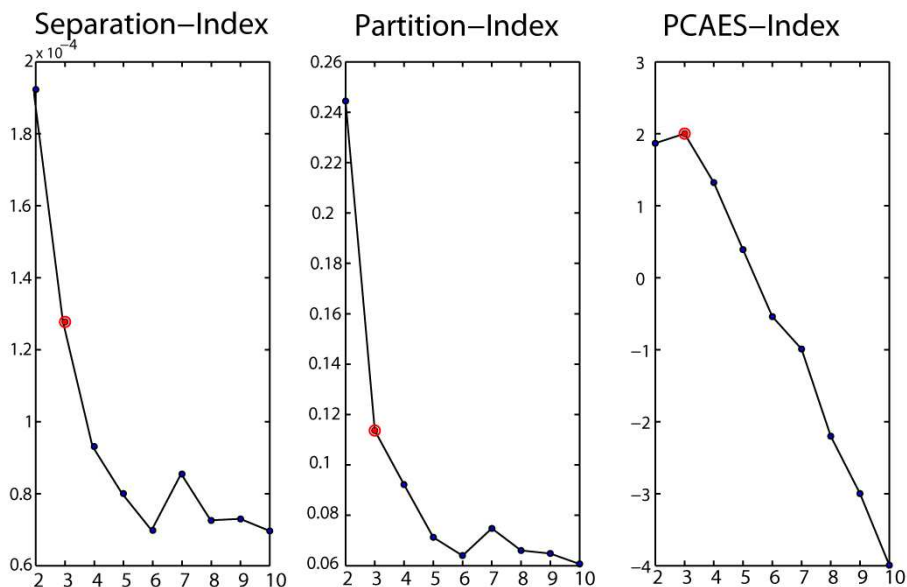


Abb. 10: An der Grenze zwischen Hirnrinde und Mark werden (im Mark liegende) Seed-Voxel markiert (A). Für jeden Seed-Voxel als Ursprungspunkt, wird ein Traktogramm errechnet (B). Die Traktogramme werden untereinander verglichen und die Korrelationswerte werden in eine Matrix (C) geschrieben. Diese wird sortiert (geclustert), so dass Voxel mit hohen Korrelationswerten Gruppen bilden. Die zu einem Cluster gehörenden Punkte werden eingefärbt (D) und auf die Region zurückprojiziert (E).

## 7. Ergebnisse

### 7.1. Ergebnisse der Clusteranalyse

Die Traktogramme mit Ursprung in der zu unterteilenden Region wurden einem Clusterverfahren zugeführt, um eine Entscheidung über die Anzahl möglicher Subregionen fällen zu können. Dabei ergab die Bewertung der Clusteranalyse eine deutliche Dreiteilung des untersuchten Gebietes. Separationsindex, Partitionsindex und der PCAES-Index wurden als Kriterien der Gütebewertung der Cluster verwendet. In der Abbildung ist die Bewertung der Clusterung für den Datensatz B beispielhaft dargestellt.

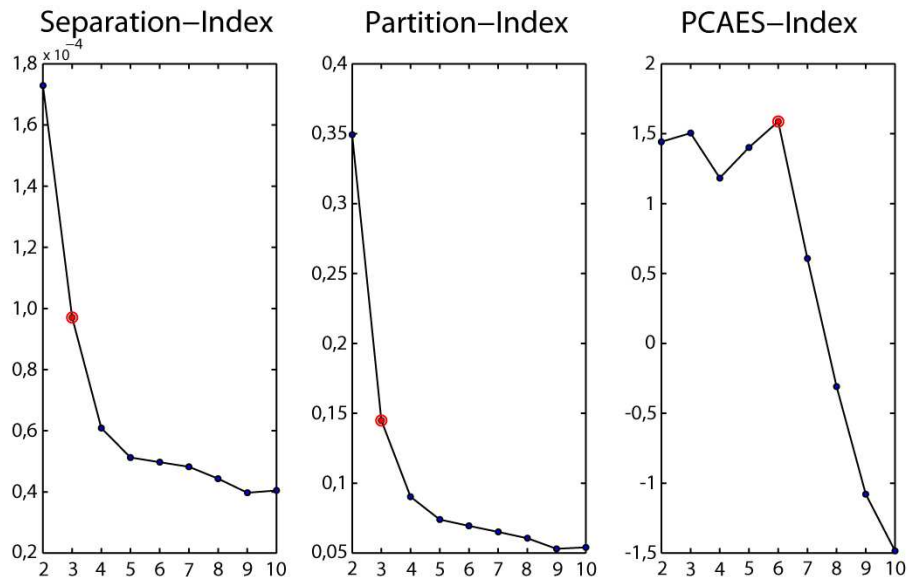


**Abb. 11:** Die Abbildung zeigt die graphische Darstellung der Clusterbewertung für den Datensatz B für  $c=2$  bis  $c=10$  Cluster. Alle Indices weisen  $c=3$  als stabilste Clusteranzahl aus. Ein zweiter Gipfel zeigt sich bei  $c=7$ . Quelle: Verf.

Drei Datensätze zeigen im Separationsindex die größte Clustergüte bei höherer Clusteranzahl (E bei  $c=5$ , F bei  $c=4$ , H bei  $c=5$ ). Dies könnte ein Hinweis auf die weitere Unterteilbarkeit der Region darstellen. Wie im Kapitel 6.5.5 beschrieben, bewertet der Separationsindex die Kompaktheit als Distanz der Datenelemente zum Mittelpunkt sowie die Abgrenzung der Cluster als Distanz der Clustermittelpunkte untereinander. Ein Ausreißer mit geringer Anzahl an Datenelemente, könnte dadurch leicht eine hohe

Wertung im Separationsindex erreichen, was ebenfalls die Abweichungen in den Datensätzen E, F und H erklären könnte.

Im Datensatz A zeigt sich das Optimum beim PCAES-Index bei  $c=6$ . Auch dies kann als Hinweis auf die Möglichkeit einer Subparzellierung gewertet werden.



**Abb. 12: Darstellung der Clustervalidierung für den Datensatz A. Außer bei  $c=3$  zeigt sich im PCAES-Index ein Peak bei  $c=6$ . Die Kriterien für Separations- und Partitionsindex beruhen auf dem Wert mit dem größten Gradienten, d.h. der Punkt am steilsten Abfall der Kurve wird als Ergebnis markiert. Quelle: Verf.**

Allerdings erbrachte die Rückprojektion der Seed-Voxel auf den Kortex ein inhomogenes Bild (für sechs Cluster beim Datensatz A). Dabei waren Teile kleinere Areale in größere eingesprengt, ohne kohärente Areale zu bilden.

Die übrigen Datensätze (C, D, G) zeigten, ähnlich wie der Datensatz B, eine eindeutige Bewertung der Clusteranzahlen mit einem Optimum bei  $c=3$ .



Datensätze	Indices der Clusteranalyse		
	Separation-Index	Partition-Index	PCAES-Index
A	3	3	6
B	3	3	3
C	3	3	3
D	3	3	3
E	5	3	3
F	4	3	3
G	4	3	3
H	5	3	3

**Tab. 1:** Die Tabelle zeigt für jeden Datensatz die Clusteranzahl, die in der Analyse die höchste Güte erreicht hat. Dabei sind die Ergebnisse für jeden der drei Indices einzeln aufgeführt.

## **7.2. Parzellierung und Konnektivitätsprofile**

In allen acht bearbeiteten Datensätzen ergaben der Clusteralgorithmus und die folgende Validierung eine Unterteilung des untersuchten Gebietes in drei Subregionen. In den meisten Fällen findet sich eine rostro-caudale Gliederung der Region, das heißt die Grenzlinien verlaufen von der lateralen Oberfläche in Richtung Sulcus circularis insulae. Nur in einem Datensatz (C) erreicht die caudale Subregion den Sulcus circularis nicht. Das frontale Areal beinhaltet in allen Datensätzen die operkularisierenden Anteile der Pars triangularis.

Die Grenzlinie zwischen der rostralen und der mittleren Subregion verläuft in vielen Fällen knapp anterior des ramus ascendens (E, F, G), beziehungsweise in dessen Tiefe (A, B, H) in medio-lateraler Richtung. Die caudale Grenze dieses mittleren Areals lässt sich nur schwer mit makroanatomisch sichtbaren Strukturen beschreiben. In zwei Datensätzen (A, E) fällt die Grenzlinie mit der gedachten Verlängerung des inferioren praecentralen Sulcus zusammen. Im Datensatz D beschreibt der, in diesem Fall vorhandene, Sulcus diagonalis die posteriore Grenze. Bei den übrigen Datensätzen verläuft die Grenzlinie in den basalen Anteilen der Pars opercularis. Im Datensatz C dehnt sich das frontale Areal medial, also in Nähe des Sulcus circularis insulae, in

rostr-caudaler Richtung aus und verdrängt so die anderen Subregionen in Richtung lateraler Oberfläche. Wie erwähnt, erreicht die caudale Region den Sulcus circularis insulae nicht. Allgemein lässt sich bei der Durchsicht der koronalen Schnitte caudalwärts beobachten, dass die ersten Anteile einer folgenden Subregion lateral erscheinen, um sich dann nach medial auszubreiten. Tendenziell verlaufen die Demarkationslinien also von antero-lateral nach postero-medial.

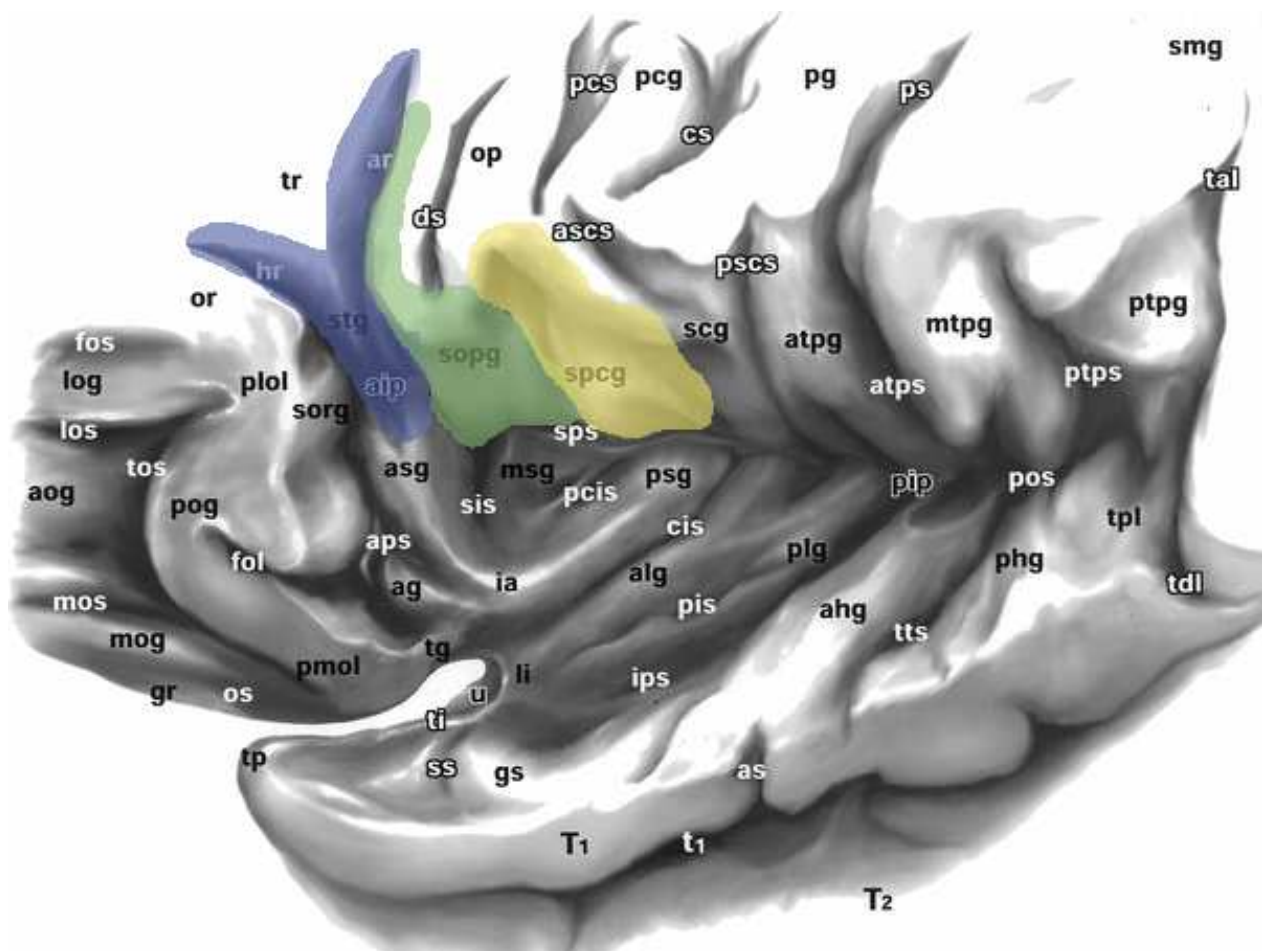


Abb. 13: Die Abbildung zeigt eine topographische Karte der linken Insularegion. Die durch Untersuchung der Verbindungsmuster erreichte Dreiteilung ist exemplarisch durch Einfärbung der Subregionen dargestellt. Zum Vergleich ist die Region ohne Einfärbung in der Übersichtsabbildung 3 zu sehen (Kapitel 5.1). Quelle: (Türe et al., 1999 modifiziert)

Über alle untersuchten Datensätze konstant, liegt der errechnete Clustermittelpunkt (CM) der frontalen Subregion im Gyrus subtriangularis. Von hier aus ziehen deutliche Projektionen durch den inferioren Anteil der Capsula externa/extrema (EC) nach caudal. Fasern, die durch die Capsula externa verlaufen, können der räumlichen Auflösung des

Verfahrens wegen nicht von denen der Capsula extrema getrennt werden. Die Projektionen treten durch den temporalen Isthmus in den Lobus temporalis ein und lassen sich bis in die Marksubstanz des Gyrus temporalis superior (in vier Datensätzen) bzw. in die Marksubstanz am Fuße des superioren temporalen Sulcus (in einem Datensatz) verfolgen. Drei Individuen zeigen zusätzlich Projektionen in frontoorbitale Gebiete (BA47, 11). In nur einem Datensatz (D) fand sich eine Signatur, die ventral der EC verläuft, im anterioren temporalen Isthmus einen Bogen zum temporalen Pol schlägt und somit auf einen Faserverlauf mit dem Fasciculus uncinatus hinweist.

Die Clustermittelpunkte der mittleren Subregionen fanden sich in tiefen, operkularisierenden Anteilen des Ramus ascendens (in drei Fällen), im Gyrus subopercularis (in vier Fällen) und in der Tiefe des Sulcus diagonalis. Den traktographischen Signaturen dieser Punkte sind zwei Verläufe gemeinsam. Ein Projektionsweg führt wiederum durch die inferioren Anteile der Capsula externa/extrema in caudaler Richtung und dringt in die Marksubstanz an der Basis des Lobus temporalis ein. Zusätzlich lässt sich ein weiter dorsal gelegener Pfad erkennen. Im coronalen Schnitt liegt er dorsal und medial des Sulcus circularis insulae und verläuft nahezu parallel zu diesem zum parieto-temporalen Übergang. Die Lokalisation dieser Signatur legt die Annahme eines Verlaufs mit dem Fasciculus arcuatus (AF) bzw. im mittleren Segment des Fasciculus longitudinalis superior (SLFII) nahe. In über der Hälfte der Datensätze lassen sich weiter Projektionen in die weiße Substanz des superioren temporalen Gyrus und starke Verbindungen zu Regionen am Fuß des superioren temporalen Sulcus verfolgen.

Die Mittelpunkte der posterioren Subregion liegen an der Basis des Gyrus praecentralis (in fünf Fällen) oder im caudalen, dem Sulcus praecentralis nahen Abschnitten der Pars opercularis. Projektionen, die hier ihren Ursprung nehmen, laufen verstärkt über den beschriebenen dorsalen Projektionsweg medial und dorsal zum Sulcus circularis insulae. Vom parieto-temporalen Übergang ziehen Projektionen weiter in der weißen Substanz des posterioren, superioren und mittleren temporalen Gyrus. Damit scheint es wahrscheinlich, dass die Axone dieser Subregion mit dem AF/SLF II verlaufen. Bei zwei Signaturen (A, C) zeigen sich deutliche Projektionen in den Gyrus supramarginalis.

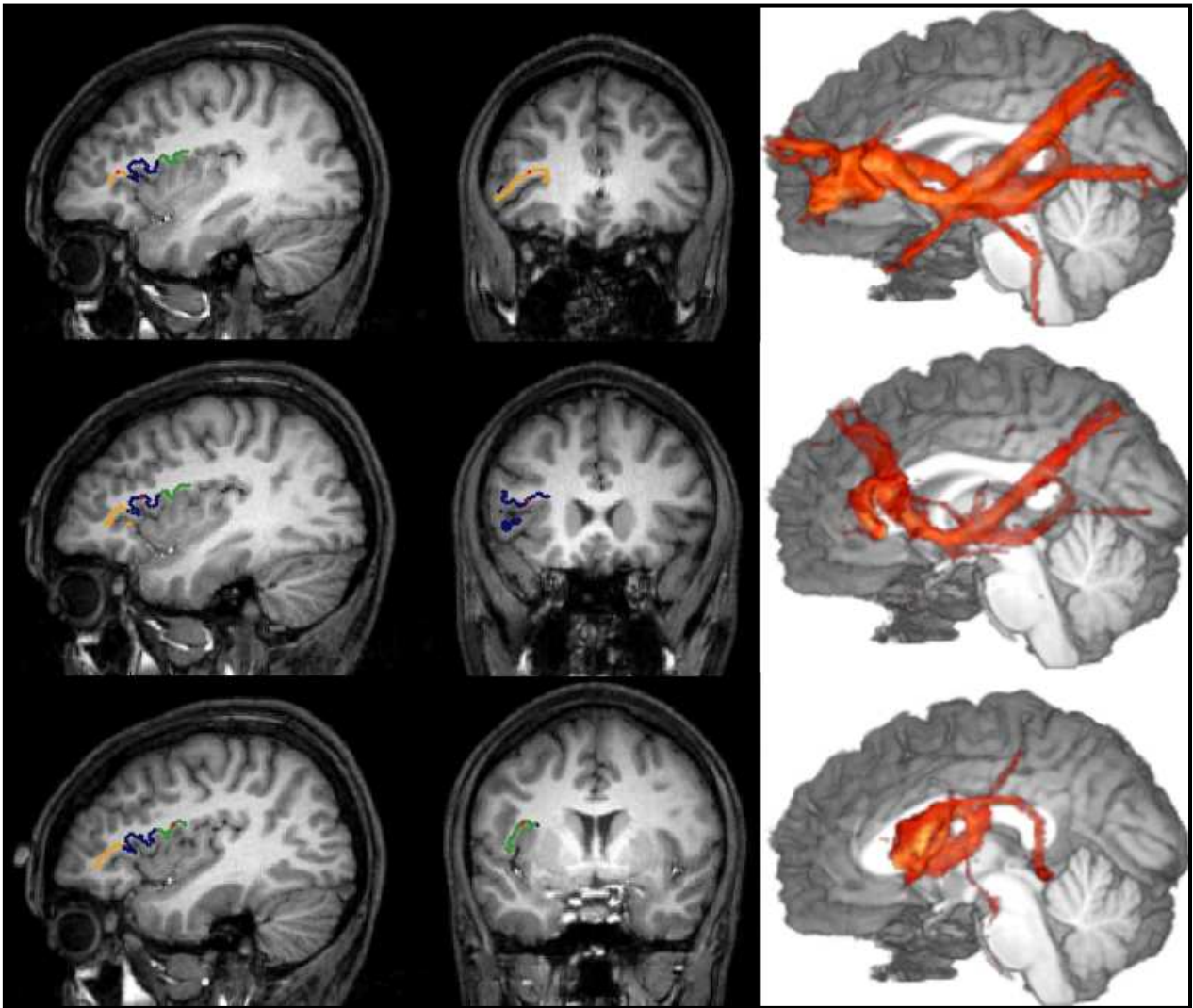


Abb. 14: Diese Abbildung zeigt nebeneinander sagittale sowie coronare Schnittbilder nach Parzellierung des Ausgangsvolumens des Datensatzes H. Dabei sind die Schnitte durch die Ebene des frontalen, des mittleren und des caudalen Clustermittelpunktes gelegt. Die Mittelpunkte sind durch einen roten Punkt markiert. Das aus diesen errechnete Traktogramm, auf die mediale Hirnoberfläche projiziert, ist jeweils rechts zu sehen.

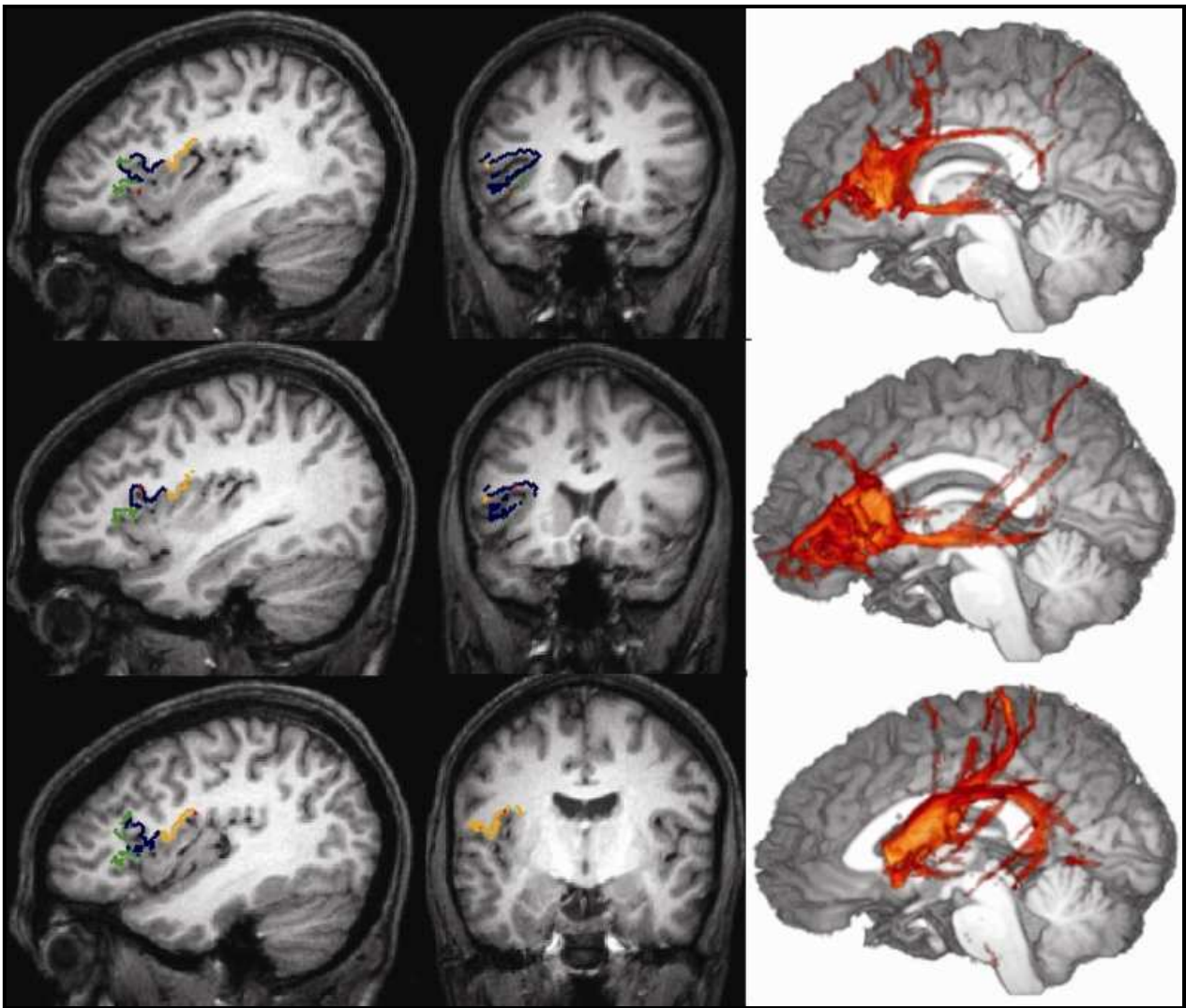


Abb. 15: Die Abbildung zeigt sagittale und coronare Schnitte durch die Clutermittelpunkte der drei Subregionen sowie deren representative Traktogramme für den Datensatz E. Bei diesem Datensatz fällt auf, dass die Mittelpunkte des anterioren und des mittleren Clusters in fronto-caudaler Richtung sehr nah beieinander liegen (siehe Tab. 2: Talairach  $y = 16$  und  $y = 15$ ), sie werden jedoch durch die Ausdehnung des Ramus ascendens getrennt. Der dritte Clustermittelpunkt liegt weit caudal, was die deutlich unterschiedliche Konfiguration des Traktogramms erklärt.

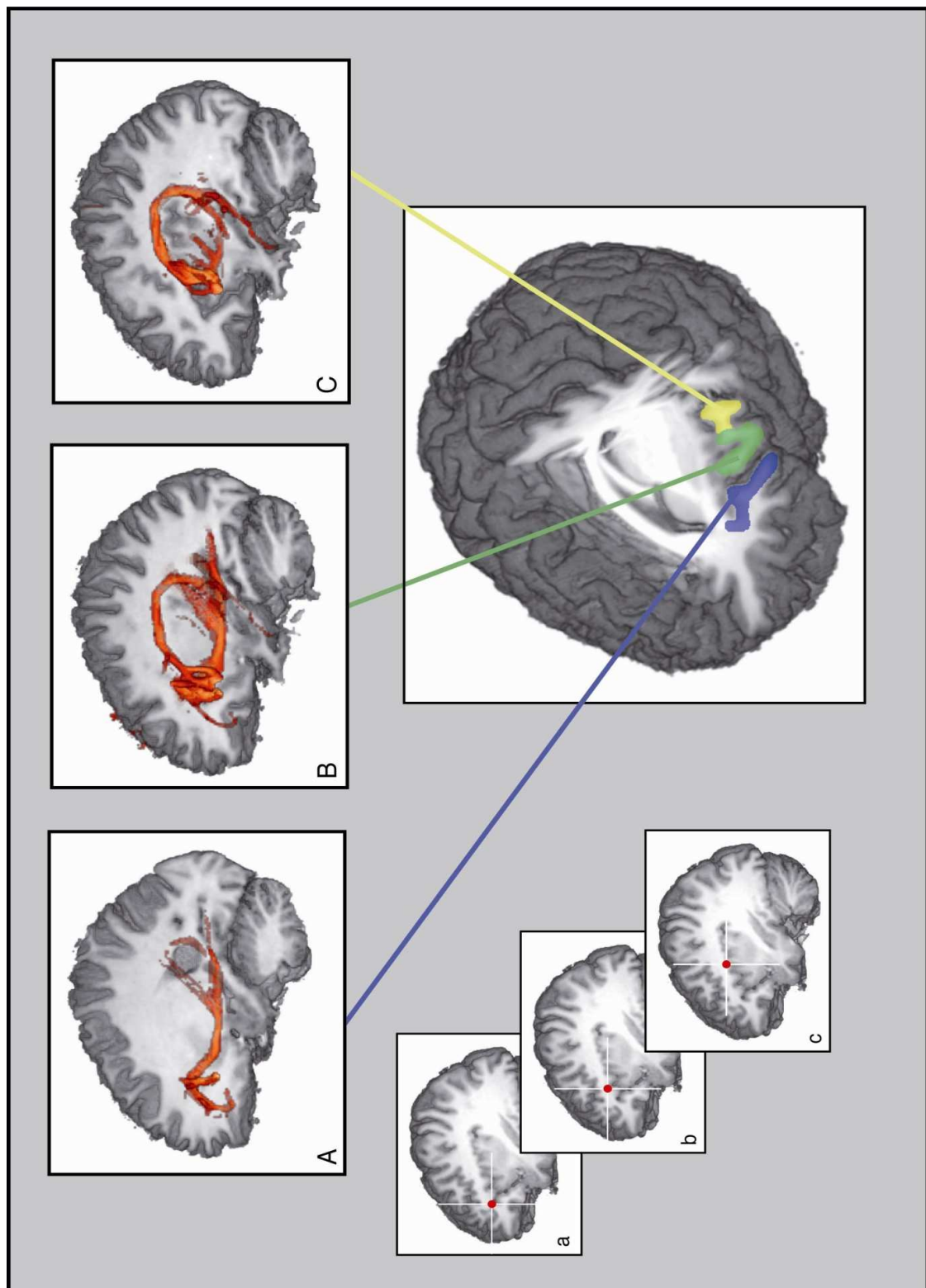


Abb. 16: Die Abbildung zeigt die Unterteilung des frontalen Operculums in drei Subregionen. Die Clustermittelpunkte sind in den Sagittalschnitten links markiert. Sie dienen als Ursprungsvoxel für die repräsentativen Traktogramme der Subareale (A, B, C).

Datensätze	frontaler CM			mittlerer CM			posteriorer CM		
	x	y	z	x	y	z	x	y	z
A	-30	24	10	-31	8	8	-42	-9	14
B	-43	22	1	-36	15	10	-36	-1	16
C	-30	16	16	-36	8	14	-50	-3	10
D	-31	26	9	-31	11	11	-44	10	4
E	-36	16	2	-33	15	18	-38	-10	22
F	-34	27	9	-46	20	11	-39	-1	22
G	-38	20	6	-38	13	15	-41	-1	16
H	-32	30	10	-33	19	15	-35	0	19

**Tab. 2: Tabellarische Darstellung der Clustermittelpunkte im Talairach-Koordinatensystem für die untersuchten Datensätze A – H.**

## 8. Diskussion

### 8.1. Anatomische Überlegungen

Bei der Zuordnung traktographischer Projektionen zu bereits beschriebenen langen Assoziationsbahnen, ist grundsätzlich Vorsicht geboten. Weder können die Projektionen beanspruchen, jeden axonalen Faserweg eines Ursprungs nachzuzeichnen, noch kann für jede Projektion ein sicheres anatomisches Korrelat angenommen werden. Deshalb wurde im Ergebnisteil der Verlauf der Projektionen beschrieben. Jetzt kann eine Diskussion der Projektionsverläufe im Vergleich mit postulierten Fasertrakten anderer Studien und Methoden unternommen werden.

Die Signaturen der frontalen Subregion durch die EC (Capsula extrema/externa) deckt sich weitgehend mit den Ergebnissen aus Markerstudien (Schmahmann et al., 2007), die für homologe Strukturen beim Makaken beschrieben wurden. Auch die Signaturen die Anwender et al. (2007) für das tiefe frontale Operculum bzw. für das Brodmann-Areal 45 beschreiben, zeigen Projektionen durch den inferioren Anteil der EC. Für die Projektionen dorsal und medial des Sulcus circularis insulae finden sich entsprechende Beschreibungen aus DTI-Studien beim Menschen (Catani et al., 2005; Makris et al., 2005) und DTI/Markerstudien bei Primaten (Romanski et al., 1999; Schmahmann et al., 2007), welche die Zuordnung zum AF/SLF wahrscheinlich machen.

Zwei der Signaturen aus den errechneten Mittelpunkten der posterioren Subregion zeigten Projektionen, die nach Lokalisation und Richtung dem Fasciculus arcuatus zugeordnet werden können. Neben dem klassischen Verlauf zum posterioren temporalen Kortex, ließen sich diese Signaturen jedoch ebenfalls in inferior posteriore parietale Regionen (Gyrus supramarginalis) verfolgen. Dies könnte auf einen Verlauf der in Frage stehenden Fasern im anterioren lateralen kurzen Segment des AF hinweisen, dessen Existenz Catani et al. (2005) postuliert haben. In der zitierten Arbeit wurde der Fasciculus arcuatus mittels DTI-basierter Traktographie untersucht. Während der mediale Anteil des Traktes dem klassischen Verlauf folgte, ließ der laterale Anteil eine Zweiteilung erkennen: (1) Ein posteriores laterales Segment als Verbindung zwischen temporalen und inferior parietalen Arealen und (2) ein anteriores laterales Segment als Verbindung von ventralen frontalen und inferior parietalen Arealen. Ursprungs- und Zielregionen des AF in dieser Arbeit sind nicht auf die traditionelle Broca-Region



beschränkt (Pars triangularis, Pars opercularis), sondern umfassen Anteile des Gyrus frontalis medialis und des inferioren praecentralen Gyrus. In diesem Zusammenhang scheint die Aussage besonders interessant, das laterale kurze Segment nehme seinen Ursprung eher in caudalen Anteilen dieses erweiterten Broca-Areals, während das mediale direkte Segment seinen Ursprung in anterioren Anteilen hat. Im Datensatz A liegt der Clustermittelpunkt, dem das repräsentative Traktogramm der posterioren Subregion entnommen ist, auffallend weit caudal (Tal. -42 -9 14). Die posteriore Region des Datensatzes C ist ebenfalls auffällig, da sie zur lateralen Hirnoberfläche hin orientiert ist und nicht weit genug in die Tiefe geht, um den Sulcus circularis insulae zu erreichen. Zieht man die von Catani beschriebenen Ursprungsregionen in Betracht, scheinen diese Beobachtungen eine Zuordnung der fraglichen Signatur zum lateralen anterioren Segment des AF, bzw. zum lateralen Anteil des SLF, wahrscheinlich zu machen.

Eines der repräsentativen Traktogramme, die ihren Ursprung im Gyrus subtriangularis haben, zieht durch die weiße Substanz ventral der EC, beschreibt einen Bogen im anterioren Teil des temporalen Isthmus und endet im rostralen Lobus temporalis. Diese Projektion kann als Faserverlauf mit dem Fasciculus uncinatus interpretiert werden. In der Arbeit von Anwender et al. (2007) wurde eine konnektivitätsbasierte Unterteilung der Broca-Region unternommen. Die Separierbarkeit des tiefen frontalen Operculums von den traditionellen Arealen 44/45 der Broca-Area wurde gezeigt und die Signatur dieses Gebietes zeigte in fünf von sechs Fällen Projektionen, die eine Zuordnung zum Fasciculus uncinatus nahelegten. Die augenscheinliche Diskrepanz zu den hier vorgelegten Ergebnissen ist am ehesten mit der Eingrenzung der hier untersuchten Regionen zu erklären. Wie im Methodenteil dargestellt, wurde der Ramus horizontalis der lateralen Fissur als ventrale Grenze der Markierung bestimmt. Damit sind weder das orbito-frontale Operculum, noch die orbitalen Anteile des IFG im untersuchten Areal enthalten. Wie schon in der zitierten Arbeit angemerkt, zeigt die dortige Signatur des tiefen frontalen Operculums Züge der Verbindungsstruktur, die beim Makaken für das Areal 47/12 postuliert worden sind (Petrides et al., 2002; Petrides et al., 1994, 2002). Über einen Datensatz, bei welchem der Algorithmus Anteile der Pars triangularis von dem mutmaßlichen Areal 45 trennt, mutmaßen die Autoren entsprechend, dass die Grenze zwischen Areal 45 und 47/12 weiter posterior verläuft, als es der Verlauf der

Sulci suggerieren würde. In Analogie hierzu könnte man, im hier beschriebenen Datensatz H, ebenfalls eine Verschiebung der Arealgrenzen gegen die makroanatomischen Demarkierungspunkte annehmen und eine Zugehörigkeit des Ursprungsvoxels dieser Signatur zum Areal 47/12 unterstellen.

Von besonderem Interesse erscheint der Vergleich der Ergebnisse mit einer Studie von Ford et al. (2010), welche die Konnektivität der Broca-Area ebenfalls mit der Methode der probabilistischen Traktographie und anschließender Kortexparzellierung untersuchte. Ein besonderer Schwerpunkt wurde hier auf Verbindungen der Region mit dem medialen frontalen Kortex gelegt (Brodmann-Areale 8 und 9 als Projektionsziel des anterioren, prä-SMA und SMA des posterioren Broca-Areals), welche bei rund der Hälfte der durch diese Arbeitsgruppe untersuchten Probanden das dominierende Projektionsziel darstellte. In der Abmessung der untersuchten Region dieser Arbeit, ist das frontale Operculum in den hier vorgestellten Abmessungen enthalten. Die anatomischen Grenzen sind sogar, mit Ausnahme der dorsalen sowie der medialen Grenze, weitgehend deckungsgleich. Während bei Ford et al. (2010) jedoch die gesamte Broca-Region mit dem Sulcus frontalis inferior als dorsale Grenze untersucht wurde, ist hier ausschließlich das frontale Operculum, als der sylvischen Fissur aufliegende Struktur, untersucht worden. Beim Vergleich der Ergebnisse fällt auf, dass die durch Ford et al. (2010) beschriebenen Projektionen zum medialen frontalen Kortex (Areale 6, 8 & 9 nach Brodmann, SMA, prä-SMA) in den hier vorgelegten Daten weitgehend fehlen. Lediglich zu der nach posterior unmittelbar angrenzenden, ventralen Anteilen des Areals 6 konnten Traktogramme dargestellt werden. Mit Blick auf die Ähnlichkeit in der Methodik sowie der identischen rostro-caudalen anatomischen Grenzziehung, könnte daraus geschlossen werden, dass die genannten Projektionen von den nicht-operkulären (also von den auf der medialen Hirnoberfläche gelegenen) Anteilen der Areale 44 und 45 ausgehen müssen.

## ***8.2. Die Einteilung des frontalen Operculums im Kontext funktioneller Untersuchungen***

Die vorliegende Untersuchung ergibt eine konstante Unterteilung des frontalen Operculums in drei Subregionen. Jeder dieser Subregionen ist eine traktographische Signatur zu Grunde gelegt, die sowohl die Unterteilung mitbedingt als auch die Region

charakterisiert. Geht man davon aus, dass Unterschiede in der Verbindungsstruktur mit Unterschieden der Funktion dieser Areale zusammenhängen, erscheint auch eine genaue Unterteilung des frontalen Operculums bei der Interpretation funktioneller Daten sinnvoll.

In einer Arbeit über die Verarbeitungsprinzipien grammatischer Strukturen gelang es der Friederici-Gruppe speziell menschliche Prozesse örtlich von grundlegenden zu trennen, die auch von nicht menschlichen Primaten erlernbar sind (Friederici et al., 2006a). Die Verarbeitung komplexer Satzstrukturen konnte dabei auf basale Anteile der Broca-Area (BA 44) verortet werden. Einfachere Strukturen mit lokalen Wortzusammenhängen zeigten eine stärkere Aktivierung des frontalen Operculums (Tal. -36 16 0). Ein Traktogramm dieses Punktes zeigte eine Verbindung via des Fasciculus uncinatus zum anterioren temporalen Pol, der ebenfalls eine Aktivität zeigte. Anwender et al. (2007) zeigten später die Ähnlichkeiten dieses Verbindungs-musters mit der Signatur des tiefen frontalen Operculums auf, welche sie in die Nähe der anzunehmenden Verbindungsstruktur des Areals 47/12 stellten.

Zusammen mit den hier vorliegenden Daten und den Talairach-Koordinaten kann man eine Einteilung zum „fronto-orbitalen“ Operculum vorschlagen. In weiteren Studien, die mit der Verarbeitung grammatischer Strukturen befasst waren, fand sich eine Aktivierung des posterioren frontalen Operculums bei der Erkennung syntaktischer „Verstöße“ (Friederici et al., 2003; Newman et al., 2003). Das in diesen Arbeiten beschriebene Areal liegt in basalen Anteilen des Areals 6 und wäre mit der hier gefundenen posterioren Subregion am Fuße des praecentralen Gyrus zu vergleichen. Für dieses Areal zeigen sich Projektionen über den mutmaßlichen Fasciculus arcuatus/SLF zum parieto-temporalen Übergang. Damit unterscheidet sich die traktographische Signatur deutlich von derjenigen, die für das „fronto-orbitale“ Operculum angenommen werden kann. Die vorgelegte Einteilung des frontalen Operculums und die Charakterisierung der Subregionen kann dazu beitragen, eventuell unterschiedliche Aktivierungen in funktionellen Untersuchungen zu interpretieren.

### **8.3. Zur Methode der Traktographie**

Die DTI-Methode leistet keine direkte Abbildung der anatomischen Strukturen, sondern nähert sich ihnen indirekt an, indem sie ihren Einfluss auf diffundierende Partikel

quantifiziert. Obwohl sich die Traktographie als verlässliches Instrument gezeigt hat, um Fragestellungen wie die hier bearbeitete zu adressieren, liegen in diesen Vorbedingungen ihre Schwächen. Die mit Hilfe diffusionsgewichteter Bildgebung gewonnene Information, bietet die räumliche Auflösung von einem Voxel (im vorliegenden Fall 1,7x1,7x1,7 mm). In diesem Raum können jedoch eine Vielzahl von Strukturen, wie tausende Axone, Gliazellen und deren extrazelluläre Matrix mit den diffundierenden Partikeln interagieren (Basser et al., 2000). Auch müssen die Axone in einem Voxel nicht in einer Richtung verlaufen, sondern können sich kreuzen. In Voxeln mit solchen Partialvolumina, wo sich also Trakte verschiedener Ausrichtungen einen gemeinsamen Raum teilen, sinkt die gemessene Anisotropie (Assaf et al., 2008). Es erscheint also unwahrscheinlich, dass der Faserverlauf eines Voxels durch einen einzelnen Vektor charakterisiert werden kann. Der indirekten Art der Betrachtung ist es verschuldet, dass die Auflösung nicht bis zur Darstellung feinsten Strukturen vorangetrieben werden kann. Um diesem Problem zu begegnen, wurde in der vorliegenden Arbeit der Vektor, der den Verlauf der mutmaßlichen Faserrichtung in der deterministischen Traktographie bestimmt, durch ein Diffusionsprofil ersetzt. Dieses diente als Grundlage für die durchgeführte, wahrscheinlichkeitsbasierte Traktographie, die eine Annäherung an die Auswirkungen der Inhomogenitäten innerhalb der Voxel auf den mutmaßlichen Faserverlauf leistet. Wo die Bestimmung eines eindeutigen Verlaufs der Fasern nicht möglich ist, bietet die Methode die Quantifizierung dieser Unsicherheit (Koch et al., 2002).

Deterministische Traktographiealgorithmen legen für jedes Voxel eine möglichst optimale Verbindung zu genau einem angrenzenden Voxel fest. Diese binäre Auswertung der Daten (entweder es existiert eine Verbindung zu einem bestimmten angrenzenden Voxel oder sie existiert nicht) führt zu einer schnellen Erstellung leicht analysierbarer und visualisierbarer Faserverlaufnäherungen. Jedoch gehen durch diese Binärisierung wertvolle und potentiell wichtige Informationen der zu Grunde liegenden Daten verloren (Sherbondy et al., 2008).

Für die, in dieser Arbeit unternommene Unterteilung eines Kortexareales, war die Wahl eines probabilistischen Verfahrens notwendig, wie es in der Vergangenheit von mehreren Gruppen eingesetzt wurde (Anwander et al., 2007; Behrens et al., 2003b). Dieses probabilistische Verfahren bleibt nicht auf eine Annäherung an den Faserverlauf

beschränkt, sondern erweitert den Raum der möglichen kortiko-kortikalen Verbindungen und bietet eine Grundlage zu deren Ordnung entsprechend der ihnen zukommenden Wahrscheinlichkeiten. Die probabilistische Methode liefert Verbindungswahrscheinlichkeiten, oder „connection probabilities“ (Behrens et al., 2003a; Crosson et al., 2005; Parker et al., 2003; Powell et al., 2005; Rushworth et al., 2006).

Es gilt zu bedenken, dass diese „connection probabilities“ nicht direkt die Wahrscheinlichkeit der Verbindung eines Hirnareals mit einem definierten anderen unverfälscht abzubilden vermag. Vielmehr bietet die Methode eine wahrscheinlichkeitsbasierte Annäherung an die Konnektivität eines Ausgangspunktes, welche die Zuordnung zu anatomisch validen Faserverläufen ermöglicht und die Möglichkeit bisher unbekannter Verläufe aufzeigt.

Diese Einschränkung ergibt sich aus Beobachtungen, bei denen anatomisch gesicherte Faserverläufe probabilistisch-traktographischen Untersuchungen Wahrscheinlichkeitswerte kleiner eins zugewiesen wurden. So kann beispielsweise für ein normalsichtigen Menschen eine sichere anatomische Verbindung zwischen dem Nucleus genicularis lateralis des Thalamus und dem primären visuellen Kortex (V1 und V2) angenommen werden. Jedoch ergab sich für diese Verbindung nach Anwendung eines verbreiteten probabilistischen Algorithmus eine Wahrscheinlichkeit kleiner 1 (Behrens et al., 2003a; Sherbondy et al., 2008).

Des Weiteren sind zahlreiche Fälle in der Literatur beschrieben, in denen bekannte Verbindungstrakte nicht durch probabilistische Traktographie re-produziert werden konnten (Behrens et al., 2007; Hosey et al., 2005; Jbabdi et al., 2007). In diesen Fällen kommt diesen Verbindungen also eine Wahrscheinlichkeit von 0 zu, obwohl ihre Existenz vorausgesetzt werden kann. So konnten Rushworth et al. (2006) subkortikale Projektionen, die im paritalen Kortex enden, verfolgen, scheiterten jedoch an der Darstellung bekannter Verbindungen des parietalen Kortex via SLFI und II mit dem prämotorischen Kortex. Dabei liegt die Unschärfe der Methode nicht in unzureichender Auflösung. Wie Behrens et al. (2007) beschreiben, sind viele der Faserverläufe, die der traktographischen Methode entgehen, groß genug, um in den Ausgangsdaten erfasst zu sein. Das Hindernis ist in lokalen Überlagerungen zu suchen. In Fällen, in denen Teilvolumina mit verschiedenen Faser- und Diffusionsorientierungen sich den Raum

eines Voxels teilen, reicht die Hauptdiffusionsachse nicht aus, um die anatomischen Strukturen zu charakterisieren.

Es wurden verschiedene Versuche gemacht, um multiple Faserrichtungen innerhalb eines Voxels in Verfahren des probabilistischen Traktographie zu integrieren und erfassbar zu machen (Hosey et al., 2005; Parker et al., 2005). Sherbondy et al. (2008) benutzten einen Algorithmus, der Pfadfindung und Bewertung der dargestellten Faserverläufe voneinander trennt. So erzielt der pfadfindende Algorithmus eine breite Anzahl an Verläufen verschiedener Güte, die anschließend unabhängig nach anatomischen Kriterien bewertet werden können. So lassen sich Faserverläufe darstellen, deren Existenz vorausgesetzt werden kann, die aber vormals nicht erfassbar waren. Andere Autoren verließen die Bedingung der Gauß'schen Diffusionsverteilung, die dem Diffusionstensor-Modell zu Grunde liegt (Basser et al., 1994a), um multiple Diffusionsrichtungen in einem Voxel bewerten zu können (Behrens et al., 2007). So konnten Anteile der Marksubstanz erfasst werden, deren Voxel durch eine Hauptdiffusionsrichtung nicht zureichend charakterisiert waren. Behrens et al. (2007) erweiterten ihr probabilistisches Traktographieverfahren um einen solchen Ansatz, der multiple Faserorientierungen innerhalb eines Voxels zu berücksichtigen vermag. Mit diesem Verfahren der multiplen Orientierung wurde die konnektivitätsbasierte Unterteilung des Thalamus wiederholt. Da die Hauptfaserorientierungen im Vergleich der Verfahren weitgehend konstant blieben, waren nur minimale Unterschiede in der resultierenden Parzellierung zu verzeichnen.

Verfahren mit Sensibilität für multiple Faserorientierung beweisen ihren Wert, wenn bekannte, mit herkömmlichen Verfahren jedoch schwer erfassbare Verbindungen dargestellt werden sollen (Behrens et al., 2007; Sherbondy et al., 2008). Die konnektivitätsbasierte Kortexparzellierung stützt sich auf signifikante Änderungen im Muster des Verbindungsprofils einer Ausgangsregion und ist daher nicht darauf angewiesen, von der Hauptrichtung abweichende Verläufe uneingeschränkt zu erkennen.

Bei allen traktographischen Verfahren hat sich die Notwendigkeit gezeigt, gefundene Projektionen auf ihre Plausibilität zu untersuchen und einer anatomischen Gegenbewertung zu unterziehen. Weiterhin beruht die Zuordnung der traktographischen Projektionen auf bereits verfügbarem Wissen über Lage und Verlauf der langen

Assoziationsbahnen (Basser et al., 2000; Catani et al., 2003). Die Zuteilungen der einzelnen Projektionen zu definierten Assoziationsbahnen müssen mit Vorsicht betrachtet werden.

#### **8.4. Zur Methode der Kortexparzellierung mittels Konnektivitätsdaten**

Nachdem für jeden Ursprungspunkt der zu untersuchenden Region ein Traktogramm erstellt wurde, werden diese untereinander verglichen. Es wird entschieden, welche Traktogramme einander ähnlich genug sind, um einem gemeinsamen Cluster zugeordnet zu werden. Diese Entscheidung ist abhängig von der Clusteranzahl, die vor der Zuordnung festgelegt ist. Bei der Entscheidung über die optimale Clusteranzahl ist es wichtig, einen Ausgleich zwischen Komplexität und Effektivität des Modells zu schaffen. Höhere Komplexität eines Modells führt zur möglichst genauen Abbildung der zu Grunde liegenden Daten, ist daher aber auch anfälliger für Rauschen oder den Einfluss eventueller Artefakte. Höhere Konsistenz eines Modells wird durch die Eingrenzung relevanter Parameter erreicht, wobei das Modell mit höherer Konsistenz Varianzen im Datensatz nicht mehr zu berücksichtigen vermag. Um eine möglichst objektive und reproduzierbare Einteilung der Daten zu erreichen, wurde die Clusterung in mehreren Komplexitätsstufen durchgeführt (zwei bis zehn Cluster). Die anschließende Validierung der Ergebnisse ergab eine Dreiteilung der Region.

Die errechneten Traktogramme stellen eine Annäherung an die Struktur der langen Assoziationsbahnen dar und sind nicht als direkte Abbildung der Anatomie zu verstehen. Die hier angewandte Methode der Kortexparzellierung ist jedoch nicht auf eine direkte Abbildung der anatomischen Strukturen angewiesen, sondern arbeitet mit dem Vergleich von Ähnlichkeiten. Die gefundene Unterteilung scheint daher hinreichend begründet und kann als sinnvolles Ergebnis gewertet werden.

## 9. Zusammenfassung

Die vorliegende Doktorarbeit liefert die erste In-vivo-Unterteilung des frontalen Operculums durch die Untersuchung von ihm ausgehender kortiko-kortikaler Verbindungen. Die zu diesem Zwecke angewandte Methode basiert auf probabilistischer Traktographie auf der Grundlage diffusionsgewichteter MRT-Daten. Ein Traktogramm enthält eine Annäherung an die anatomischen Verbindungen seines Ausgangsvolumens. Durch Vergleich und eine anschließende Clusterung der Traktogramme kann eine Parzellierung der Ursprungsregion erreicht werden (Anwander et al., 2007; Johansen-Berg et al., 2004).

Die Anwendung dieses Verfahrens hat eine konstante Dreiteilung des linken frontalen Operculums in acht Datensätzen ergeben. Für jede der Subregionen wurde ein repräsentatives Traktogramm errechnet. Dadurch konnten die gefundenen Areale ihrer Verbindungsstruktur nach charakterisiert werden. Es wurde eine Zuteilung der Projektionen zu beschriebenen Assoziationsbahnen vorgenommen, welche im Vergleich mit vorhandenen, am Menschen und am Primaten beschriebenen Daten plausibel erscheint.

Die frontale Subregion projiziert sich auf die operkularisierenden Anteile der Pars triangularis des inferioren frontalen Gyrus (IFG). Traktogramme mit Ursprung in dieser Region lassen auf einen Verlauf mit den Bahnen der Capsula externa/extrema nach caudal schließen. Die mittlere Subregion nimmt operkularisierende Anteile der Pars opercularis, in einigen Fällen auch des präcentralen Gyrus ein. Die Trennung dieser Subregion von der dritten, sich caudal anschließenden, lässt sich nicht konstant mit einer makroanatomisch sichtbaren Grenze in Verbindung bringen. Von der mittleren Subregion ausgehende Traktogramme zeigen zusätzlich zur Capsula extrema/externa, einen dorsalen Verlauf. Dieser lässt sich dem mutmaßlichen mittleren Ast des superioren longitudinalen Fasciculus bzw. dem Fasciculus arcuatus zuordnen. Die Projektionen mit Ursprung in der caudalen Subregion schließlich, zeigten einen verstärkten Verlauf dorsal und medial des Sulcus circularis insulae in caudaler Richtung, ebenfalls mit dem mutmaßlichen mittleren Anteilen des superioren longitudinalen Fasciculus und dem Fasciculus arcuatus.

Projektionsverläufe der errechneten Traktogramme lassen sich mit beschriebenen Assoziationsbahnen aus Markerstudien am Primaten und aus DWI-basierten Studien



am Menschen in Einklang bringen. Bezugnehmend auf funktionelle Untersuchungen, die Aktivierung im Bereich des frontalen Operculums zeigten, wird die Möglichkeit einer Einteilung der verschiedenen Aktivierungsmaxima zu den postulierten Subregionen diskutiert.

Die vorliegende Einteilung des frontalen Operculums kann zusammen mit probabilistischen Daten aus rezeptor- und zytoarchitektonischen Studien dazu beitragen, Daten aus funktionellen Untersuchungen zu interpretieren, indem sie die Zuteilung der Aktivierungen zu einer Subregion ermöglicht.

So kann die Subregion, für die in funktionellen Studien eine Aktivierung bei der Verarbeitung lokaler Wortzusammenhänge gezeigt wurde (namentlich die frontale Subregion), von den Anteilen des frontalen Operculums differenziert werden, die bei der Erkennung syntaktischer Verstöße aktiviert werden (posteriore Subregion) (Friederici et al., 2003; Newman et al., 2003; Friederici et al., 2006a). Darüber hinaus macht die Methode eine Reproduktion der beschriebenen Parzellierung, mit einer Korrelation etwaiger Aktivierungen, in vivo und im selben Subjekt möglich.

## 10. Anhang

Es folgt das komplette Abkürzungsverzeichnis zu den Abbildungen 3 und 13. Die in weißer Schrift gedruckten Buchstaben kennzeichnen Gyri, Sulci und Fissuren. Die Abbildung wurde entnommen aus: Türe et al. (1999), Mit freundlicher Erlaubnis des Journal of Neurosurgery, Charlottesville/Virginia, USA.

ag	accessory insular gyrus
ahg	anterior Heschl's gyrus
aip	anterior insular point
alg	anterior long insular gyrus
aog	anterior orbital gyrus
aps	anterior periinsular sulcus
ar	ascending ramus of sylvian fissure
as	acoustic sulcus
ascs	anterior subcentral sulcus
asg	anterior short insular gyrus
atpg	anterior transverse parietal gyrus
atps	anterior transverse parietal sulcus
cis	central insular sulcus
cs	central sulcus of Rolando
ds	diagonal sulcus
fol	frontoorbital limb
fos	frontoorbital sulcus
gr	gyrus rectus
gs	gyri of Schwalbe
hr	horizontal ramus of sylvian fissure
ia	insular apex
ips	inferior periinsular sulcus
li	limen insula
log	lateral orbital gyrus
los	lateral orbital sulcus

mog	medial orbital gyrus
mos	medial orbital sulcus
msg	middle short insular gyrus
mtpg	middle transverse parietal gyrus
op	pars opercularis of F <sub>3</sub>
or	pars orbitalis of F <sub>3</sub>
os	olfactory sulcus
pcg	precentral gyrus
pcis	precentral insular sulcus
pcs	precentral sulcus
pg	postcentral gyrus
phg	posterior Heschl's gyrus
pip	posterior insular point
pis	postcentral insular sulcus
plg	posterior long insular gyrus
plol	posterolateral orbital lobule
pmol	posteromedial orbital lobule
pog	posterior orbital gyrus
pos	postinsular sulcus
ps	postcentral sulcus
pscs	posterior subcentral sulcus
psg	posterior short insular gyrus
ptpg	posterior transverse parietal gyrus
ptps	posterior transverse parietal sulcus
scg	subcentral gyrus
sis	short insular sulcus
smg	supramarginal gyrus
sopg	subopercular gyrus
sorg	suborbital gyrus
spcg	subprecentral gyrus
sps	superior periinsular sulcus

ss	sulci of Schwalbe in polar planum
stg	subtriangular gyrus
tal	terminal ascending limb of sylvian fissure
tdl	terminal descending limb of sylvian fissure
tg	transverse insular gyrus
ti	temporal incisura
tos	transverse orbital sulcus
tp	temporal poles
tpl	temporal planum
tr	pars triangularis of F <sub>3</sub> ;
tts	transverse temporal sulcus
T <sub>1</sub>	superior temporal gyrus
T <sub>2</sub>	middle temporal gyrus
t <sub>1</sub>	superior temporal sulcus

## 11. Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1 und 2: Die Abbildungen stammen aus: Herrenberger B. Diffusionstensor-Magnetresonanztomographie. Nervenheilkunde. 2004; 23: 50-59. Abgedruckt mit freundlicher Zustimmung des Schattauer Verlags/ Stuttgart.
- Abb. 3: Aus: Türe, U.; Yasargil, D. C. H.; Al-Mefty, O. und Yasargil, M. G. (1999): Topographic anatomy of the insular region, Journal of Neurosurgery 90, Seite 720-733. Abdruck mit Zustimmung des Journal of Neurosurgery, Charlottesville/Virginia, USA.
- Abb. 4: Abbildungen A und B entstammen: Schmahmann, J. D. und Pandya, D. N. (2006): Fibrepathways of the brain, Oxford University Press. Abdruck mit Zustimmung des Verlags Oxford University Press/ New York, USA. Abbildung D entstammt eigener Arbeit.
- Abb. 5: Abbildung C entstammt: Schmahmann, J. D. und Pandya, D. N. (2006): Fibrepathways of the brain, Oxford University Press. Abdruck mit Zustimmung des Verlags Oxford University Press/ New York, USA. Abbildung D entstammt eigener Arbeit.
- Abb. 6: Abbildungen A und B entstammen: Schmahmann, J. D. und Pandya, D. N. (2006): Fibrepathways of the brain, Oxford University Press. Abdruck mit Zustimmung des Verlags Oxford University Press/ New York, USA.
- Abb. 7: Die Abbildung entstammt eigener Arbeit.
- Abb. 8: Abbildung entstammt: Mori, S. und van Zijl, P. C. M. (2002): Fiber tracking: principles and strategies – a technical review, Nmr in Biomedicine 15 [7-8], Seite 468-480. Mit freundlicher Zustimmung des Blackwell Publishing/UK Verlags.
- Abb. 9, 10, 11, 12: Die Abbildungen entstammen eigener Arbeit.
- Abb. 13: Siehe Abb. 3, modifiziert.
- Abb. 14, 15, 16: Die Abbildungen entstammen eigener Arbeit.

## 12. Literaturverzeichnis

- Aboitiz F, Garcia R. The evolutionary origin of the language areas in the human brain. A neuroanatomical perspective. *Brain Res Rev.* 1997; 25: 381-396
- Amunts K, Schleicher A, Burgel U, Mohlberg H, Uylings HBM, Zilles K. Broca's region revisited: Cytoarchitecture and intersubject variability. *J Comp Neurol.* 1999; 412: 319-341
- Anwander A, Tittgemeyer M, von Cramon D, Friederici A, Knosche T. Connectivity-based parcellation of Broca's area. *Cereb Cortex.* 2007; 17: 816-825
- Assaf Y, Pasternak O. Diffusion tensor imaging (DTI)-based white matter mapping in brain research: A review. *J Mol Neurosci.* 2008; 34: 51-61
- Azuma M, Suzuki H. Properties and distribution of auditory neurons in the dorsolateral prefrontal cortex of the alert monkey. *Brain Res.* 1984; 298: 343-346
- Basser PJ, Mattiello J, Lebihan D. Estimation of the effective self-diffusion tensor from the NMR spin-echo. *J Magn Reson Ser B.* 1994a; 103: 247-254
- Basser PJ, Mattiello J, Lebihan D. MR-diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophys J.* 1994b; 66: 259-267
- Basser PJ, Pajevic S, Pierpaoli C, Duda J, Aldroubi A. In vivo fiber tractography using DT-MRI data. *Magn Reson Med.* 2000; 44: 625-632
- Beaulieu C. The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - a technical review. *NMR Biomed.* 2002; 15: 435-455
- Beaulieu C, Allen PS. Determinants of anisotropic water diffusion in nerves. *Magn Reson Med.* 1994; 31: 394-400
- Behrens TEJ, Berg HJ, Jbabdi S, Rushworth MF, Woolrich MW. Probabilistic diffusion tractography with multiple fibre orientations: What can we gain? *NeuroImage.* 2007; 34: 144-155
- Behrens TEJ, Johansen-Berg H. Relating connective architecture to grey matter function using diffusion imaging. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2005; 360: 903-911
- Behrens TEJ, Johansen-Berg H, Woolrich MW, Smith SM, Wheeler-Kingshott CM, Boulby PA, Barker GJ, Sillery EL, Sheehan K, Ciccarelli O, Thomson AJ, Brady JM, Matthews PM. Non-invasive mapping of connections between human thalamus and cortex using diffusion imaging. *Nat Neurosci.* 2003a; 6: 750-757
- Behrens TEJ, Woolrich MW, Jenkinson M, Johansen-Berg H, Nunes RG, Clare S, Matthews PM, Brady JM, Smith SM. Characterization and propagation of uncertainty in diffusion-weighted MR imaging. *Magn Reson Med.* 2003b; 50: 1077-1088

- Ben-Shachar M, Hendler T, Kahn I, Ben-Bashat D, Grodzinsky Y. The neural reality of syntactic transformations: Evidence from functional magnetic resonance imaging. *Psychol Sci.* 2003; 14: 433-440
- Bezdek JC. Numerical Taxonomy with Fuzzy Sets. *J Math Biol.* 1974; 1: 57-71
- Bielschowsky M. Die Silberimprägnation der Achsencylinder. *Neurol Zentralbl.* 1902; 21: 579-584
- Brodmann K. Lokalisationslehre der Grosshirnrinde in Ihren Prinzipien, dargestellt auf Grund des Zellenbaues. Leipzig: Johann Ambrosius Barth, 1909
- Buccino G, Binkofski F, Fink GR, Shah NJ, Zilles K, Seitz RJ, Zilles K, Rizzolatti G, Freund HJ. Observation and imitation of object related action. *NeuroImage.* 2001; 13: 1138-1138
- Burdach K. Vom Baue und Leben des Gehirns. Leipzig: Dyk'sche Buchhandlung, 1822
- Caplan D, Alpert N, Waters G. Effects of syntactic structure and propositional number on patterns of regional cerebral blood flow. *J Cogn Neurosci.* 1998; 10: 541-552
- Catani M, Jones D, Donato R, Ffytche D. Occipito-temporal connections in the human brain. *Brain.* 2003; 126: 2093-2107
- Catani M, Jones D, Ffytche D. Perisylvian language networks of the human brain. *Ann Neurol.* 2005; 57: 8-16
- Catani M, Mesulam M. The arcuate fasciculus and the disconnection theme in language and aphasia: History and current state. *Cortex.* 2008; 44: 953-961
- Chomsky N. *Syntactic Structures.* The Hague: Mouton, 1959
- Cooper D. Broca's arrow: evolution, prediction, and language in the brain. *Anat Rec B New Anat.* 2006; 289B: 9-24
- Croxson PL, Johansen-Berg H, Behrens TE, Robson MD, Pinski MA, Gross CG, Richter W, Richter MC, Kastner S, Rushworth MS. Quantitative investigation of connections of the prefrontal cortex in the human and macaque using probabilistic diffusion tractography. *J Neurosci.* 2005; 25: 8854-8866
- Dapretto M, Bookheimer SY. Form and content: Dissociating syntax and semantics in sentence comprehension. *Neuron.* 1999; 24: 427-432
- Dejerine J. *Anatomie des centres nerveux.* Paris: Rueff, 1901
- DeZubicaray G, Postle N, McMahon K, Meredith M, Ashton R. Mirror neurons, the representation of word meaning, and the foot of the third left frontal convolution. *Brain Lang.* 2010; 112: 77-84

- Dutt SN, Mirza S, Chavda SV, Irving RM. Radiologic differentiation of intracranial epidermoids from arachnoid cysts. *Otol Neurotol.* 2002; 23: 84-92
- Edelstein WA, Glover GH, Hardy CJ, Redington RW. The intrinsic signal-to-noise ratio in NMR imaging. *Magn Reson Med.* 1986; 3: 604-618
- Embick D, Marantz A, Miyashita Y, O'Neil W, Sakai KL. A syntactic specialization for Broca's area. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000; 97: 6150-6154
- Filippi M, Iannucci G, Cercignani M, Assunta Rocca M, Pratesi A, Comi G. A quantitative study of water diffusion in multiple sclerosis lesions and normal-appearing white matter using echo-planar imaging. *Arch Neurol.* 2000; 57: 1017-1021
- Fitch WT, Hauser MD. Computational constraints on syntactic processing in a nonhuman primate. *Science.* 2004; 303: 377-380
- Ford A, McGregor K, Case K, Crosson B. Structural connectivity of Broca's area and medial frontal cortex. *NeuroImage.* 2010; 52: 1230-1237
- Foundas AL, Weisberg A, Browning CA, Weinberger DR. MRI asymmetries of Broca's area: the pars triangularis and pars opercularis. *Brain Lang.* 1998; 64: 282-296
- Friederici AD. Processing local transitions versus long-distance syntactic hierarchies. *Trends Cogn Sci.* 2004; 8: 245-247
- Friederici AD, Bahlmann J, Heim S, Schubotz RI, Anwander A. The brain differentiates human and non-human grammars: Functional localization and structural connectivity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006a; 103: 2458-2463
- Friederici AD, Fiebach CJ, Schlesewsky M, Bornkessel ID, von Cramon DY. Processing linguistic complexity and grammaticality in the left frontal cortex. *Cereb Cortex.* 2006b; 16: 1709-1717
- Friederici AD, Ruschemeyer SA, Hahne A, Fiebach CJ. The role of left inferior frontal and superior temporal cortex in sentence comprehension: Localizing syntactic and semantic processes. *Cereb Cortex.* 2003; 13: 170-177
- Friederici AD, Wang YH, Herrmann CS, Maess B, Oertel U. Localization of early syntactic processes in frontal and temporal cortical areas: A magnetoencephalographic study. *Hum Brain Mapp.* 2000a; 11: 1-11
- Gall FJ, Spurzheim JG. *Anatomie et physiologie du système nerveux en général, et du cerveau en particulier.* Paris: Schoell, 1810
- Geschwind N. *The development of the brain and the evolution of language.* Georgetown: Georgetown Press, 1964: 155-169



- Grewe T, Bornkessel I, Zysset S, Wiese R, von Cramon DY, Schlesewsky M. The emergence of the unmarked: a new perspective of language specific function of Broca's area. *Hum Brain Mapp.* 2005; 26: 178-190
- Gudden B. Experimentaluntersuchungen über das peripherische und centrale Nervensystem. *Arch Psychiatr Nervenkr.* 1870; 2: 693-723
- Hendrickson AE, Wagoner N, Cowan WM. An autoradiographic and electron microscopic study of retino-hypothalamic connections. *Cell Tissue Res.* 1972; 135: 1-26
- Herrenberger B. Diffusionstensor-Magnetresonanztomographie. *Nervenheilkunde.* 2004; 23: 50-59
- His W. Zur Geschichte des menschlichen Rückenmarkes und der Nervenwurzeln. *Abh König sächs Ges Wiss, Math-Phys.* 1887: 477-514
- Hosey T, Williams G, Ansorge R. Inference of multiple fiber orientations in high angular resolution diffusion imaging. *Magn Reson Med.* 2005; 54: 1480-1489
- Hu XY, Hu CH, Fang XM, Cui L, Zang QH. Intraparenchymal epidermoid cysts in the brain: diagnostic value of MR diffusion-weighted imaging. *Clin Radiol.* 2008; 63: 813-818
- Iacoboni M, Woods RP, Brass M, Bekkering H, Mazziotta JC, Rizzolatti G. Cortical mechanisms of human imitation. *Science.* 1999; 286: 2526-2528
- Jbabdi S, Woolrich MW, Andersson JL, Behrens TEJ. A Bayesian framework for global tractography. *NeuroImage.* 2007; 37: 116-129
- Johansen-Berg H, Behrens TEJ, Robson MD, Drobnjak I, Rushworth MFS, Brady JM, Smith SM, Higham DJ, Matthews PM. Changes in connectivity profiles define functionally distinct regions in human medial frontal cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004; 101: 13335-13340
- Johansen-Berg H, Behrens TEJ. Just pretty pictures? What diffusion tractography can add in clinical neuroscience. *Curr Opin Neurol.* 2006; 19: 379-385
- Johansen-Berg H, Gutman DA, Behrens TEJ, Matthews PM, Rushworth MF, Katz E, Lozano AM, Mayberg HS. Anatomical connectivity of the subgenual cingulate region targeted with deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Cereb Cortex.* 2008; 18: 1374-1383
- Jones EG. Lack of collateral thalamocortical projections to fields of the first somatic sensory cortex in monkeys. *Exp Brain Res.* 1983; 52: 375-384
- Jones EG, Burton H. Areal differences in the laminar distribution of thalamic afferents in cortical fields of the insular, parietal and temporal regions of primates. *J Comp Neurol.* 1976; 168: 197-247

- Just MA, Carpenter PA, Keller TA, Eddy WF, Thulborn KR. Brain activation modulated by sentence comprehension. *Science*. 1996; 274: 114-116
- Koch MA, Norris DG, Hund-Georgiadis M. An investigation of functional and anatomical connectivity using magnetic resonance imaging. *NeuroImage*. 2002; 16: 241-250
- Koelliker RA. *Berichte von der Königlichen zootomischen Anstalt zu Würzburg*. Leipzig: Wilhelm Engelmann, 1849
- Kono K, Inoue Y, Nakayama K, Shakudo M, Morino M, Ohata K, Wakasa K, Yamada R. The role of diffusion-weighted imaging in patients with brain tumors. *AJNR*. 2001; 22: 1081-1088
- Krabbe K, Gideon P, Wagn P, Hansen U, Thomsen C, Madsen F. MR diffusion imaging of human intracranial tumours. *Neuroradiol*. 1997; 39: 483-489
- Kuperberg GR, McGuire PK, Bullmore ET, Brammer MJ, Rabe-Hesketh S, Wright IC, Lythgoe DJ, Williams SC, David AS. Common and distinct neural substrates for pragmatic, semantic, and syntactic processing of spoken sentences: an fMRI study. *J Cogn Neurosci*. 2000; 12: 321-341
- Le Bihan D, Mangin JF, Poupon C, Clark CA, Pappata S, Molko N, Chabriat H. Diffusion tensor imaging: Concepts and applications. *J Magn Reson Imaging*. 2001; 13: 534-546
- Liebermann P. On the nature and evolution of the neural basis of human language. *Yearb Phys Anthropol*. 2002; 45: 36-62
- Luppino G, Matelli M, Camarda R, Rizzolatti G. Corticocortical connections of area F3 (SMA-proper) and area F6 (pre-SMA) in the macaque monkey. *J Comp Neurol*. 1993; 338: 114-140
- Lutsep HL, Albers GW, DeCrespigny A, Kamat GN, Marks MP, Moseley ME. Clinical utility of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the assessment of ischemic stroke. *Ann Neurol*. 1997; 41: 574-580
- Makris N, Kennedy DN, McInerney S, Sorensen AG, Wang R, Caviness VS, Pandya DN. Segmentation of subcomponents within the superior longitudinal fascicle in humans: A quantitative, in vivo, DT-MRI study. *Cereb Cortex*. 2005; 15: 854-869
- Makris N, Pandya D. The extreme capsule in humans and rethinking of the language circuitry. *Brain Struct Funct*. 2009; 213: 343-358
- Mansfield P, Maudsley AA. Medical imaging by NMR. *Br J Radiol*. 1977; 50: 188-194
- Matelli M, Luppino G. Thalamic input to mesial and superior area 6 in the macaque monkey. *J Comp Neurol*. 1996; 372: 59-87

- Matsuzaka Y, Tanji J. Changing directions of forthcoming arm movements: neuronal activity in the presupplementary and supplementary motor area of monkey cerebral cortex. *J Neurophysiol.* 1996; 76: 2327-2342
- Melzer C. Prinzipien der Clusterbildung in der Anwendung auf Traktographie-Daten des menschlichen Gehirns. Zwickau: Westsächsische Hochschule Zwickau; 2008
- Mesulam MM. A cortical network for directed attention and unilateral neglect. *Ann Neurol.* 1981; 10: 309-325
- Mesulam MM. From sensation to cognition. *Brain.* 1998; 121: 1013-1052
- Mesulam MM. Large-scale neurocognitive networks and distributed-processing for attention, language, and memory. *Ann Neurol.* 1990; 28: 597-613
- Meyer M, Alter K, Friederici AD, Lohmann G, von Cramon DY. fMRI reveals brain regions mediating slow prosodic modulations in spoken sentences. *Hum Brain Mapp.* 2002; 17: 73-88
- Mori S, van Zijl PCM. Fiber tracking: principles and strategies - a technical review. *NMR Biomed.* 2002; 15: 468-480
- Moseley ME, Kucharczyk J, Asgari HS, Norman D. Anisotropy in diffusion-weighted MRI. *Magn Reson Med.* 1991; 19: 321-326
- Mugler JP, Epstein FH, Brookeman JR. Shaping the signal response during the approach to steady state in three-dimensional magnetization-prepared rapid gradient-echo imaging using variable flip angles. *Magn Reson Med.* 1992; 28: 165-185
- Neuburger M. Ludwig Türcks gesammelte neurologische Schriften. Leipzig - Wien: Franz Deuticke, 1910: 1-194
- Newman SD, Just MA, Keller TA, Roth J, Carpenter PA. Differential effects of syntactic and semantic processing on the subregions of Broca's area. *Brain Res Cogn Brain Res.* 2003; 16: 297-307
- Nishitani N, Schurmann M, Amunts K, Hari R. Broca's region: From action to language. *Physiology.* 2005; 20: 60-69
- Ono M, Kubik S, Abernathy C. Atlas of the cerebral sulci. New York: Thieme, 1990
- Parker GJ, Alexander DC. Probabilistic anatomical connectivity derived from the microscopic persistent angular structure of cerebral tissue. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2005; 360: 893-902
- Parker GJ, Alexander DC. Probabilistic Monte Carlo based mapping of cerebral connections utilising whole-brain crossing fibre information. *Inf Process Med Imaging.* 2003; 18: 684-695

- Passingham RE, Stephan KE, Kotter R. The anatomical basis of functional localization in the cortex. *Nat Rev Neurosci*. 2002; 3: 606-616
- Paulesu E, Frith CD, Frackowiak RSJ. The neural correlates of the verbal component of working memory. *Nature*. 1993; 362: 342-345
- Paulus MP, Hozack N, Zauscher B, McDowell JE, Frank L, Brown GG, Braff DL. Prefrontal, parietal, and temporal cortex networks underlie decision-making in the presence of uncertainty. *NeuroImage*. 2001; 13: 91-100
- Petrides M, Cadoret G, Mackey S. Orofacial somatomotor responses in the macaque monkey homologue of Broca's area. *Nature*. 2005; 435: 1235-1238
- Petrides M, Pandya DN. Association pathways of the prefrontal cortex and functional observations. In: Stuss DT, Knight RT, eds. *Principles of frontal lobe function* Oxford: Oxford University Press, 2002: 31–50
- Petrides M, Pandya DN. Comparative cytoarchitectonic analysis of the human and the macaque frontal cortex. Amsterdam: Elsevier, 1994: 17-58
- Picard N, Strick PL. Motor areas of the medial wall: a review of their location and functional activation. *Cereb Cortex*. 1996; 6: 342-353
- Pierpaoli C, Basser PJ. Toward a quantitative assessment of diffusion anisotropy. *Magn Reson Med*. 1996a; 36: 893-906
- Pierpaoli C, Jezzard P, Basser PJ, Barnett A, DiChiro G. Diffusion tensor MR imaging of the human brain. *Radiology*. 1996b; 201: 637-648
- Pinker S. Words and rules. *Lingua*. 1998; 106: 219-242
- Powell HW, Parker GJ, Alexander DC, Symms MR, Boulby PA, Wheeler-Kingshott CA, Barker GJ, Koepp MJ, Duncan JS. MR tractography predicts visual field defects following temporal lobe resection. *Neurol*. 2005; 65: 596-599
- Premack D. The codes of man and beasts. *Behav Brain Sci*. 1983; 6: 125-137
- Ramnani N, Toni I, Josephs O, Ashburner J, Passingham RE. Learning- and expectation-related changes in the human brain during motor learning. *J Neurophysiol*. 2000; 84: 3026-3035
- Rauschecker JP, Tian B. Mechanisms and streams for processing of "what" and "where" in auditory cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000; 97: 11800-11806
- Reil JC. Untersuchungen über den Bau des großen Gehirns im Menschen. Halle: Curt'sche Buchhandlungen 1809: 147-171
- Reith W, Hasegawa Y, Latour LL, Dardzinski BJ, Sotak CH, Fisher M. Multislice diffusion mapping for 3-D evolution of cerebral ischemia in a rat stroke model. *Neurol*. 1995; 45: 172-177

- Rizzolatti G, Arbib MA. Language within our grasp. *Trends Neurosci.* 1998; 21: 188-194
- Romanski LM, Bates JF, Goldman-Rakic PS. Auditory belt and parabelt projections to the prefrontal cortex in the rhesus monkey. *J Comp Neurol.* 1999; 403: 141-157
- Rushworth MF, Behrens TE, Johansen-Berg H. Connection patterns distinguish 3 regions of human parietal cortex. *Cereb Cortex.* 2006; 16: 1418-1430
- Rushworth MF, Hadland KA, Paus T, Sipila PK. Role of the human medial frontal cortex in task switching: a combined fMRI and TMS study. *J Neurophysiol.* 2002; 87: 2577-2592
- Russchen FT, Amaral DG, Price JL. The afferent input to the magnocellular division of the mediodorsal thalamic nucleus in the monkey, *Macaca fascicularis*. *J Comp Neurol.* 1987; 256: 175-210
- Sanides F. Die Architektonik des menschlichen Stirnhirns: zugleich eine Darstellung der Prinzipien seiner Gestaltung als Spiegel der stammesgeschichtlichen Differenzierung der Grosshirnrinde. Heidelberg: Springer, 1963: 201
- Schaefer PW, Grant PE, Gonzalez RG. Diffusion-weighted MR imaging of the brain. *Radiology.* 2000; 217: 331-345
- Schlaug G, Siewert B, Benfield A, Edelman RR, Warach S. Time course of the apparent diffusion coefficient (ADC) abnormality in human stroke. *Neurology.* 1997; 49: 113-119
- Schleicher A, Amunts K, Geyer S, Morosan P, Zilles K. Observer-independent method for microstructural parcellation of cerebral cortex: A quantitative approach to cytoarchitectonics. *NeuroImage.* 1999; 9: 165-177
- Schmahmann JD, Pandya DN. Cerebral white matter - historical evolution of facts and notions concerning the organization of the fiber pathways of the brain. *J Hist Neurosci.* 2007b 16: 237-267
- Schmahmann JD, Pandya DN. Fibrepathways of the brain. Oxford University Press, Oxford 2006 a: 28-37; 2006 b: 401-408
- Schmahmann JD, Pandya DN, Wang R, Dai G, D'Arceuil HE, de Crespigny AJ, Wedeen VJ. Association fibre pathways of the brain: parallel observations from diffusion spectrum imaging and autoradiography. *Brain.* 2007; 130: 630-653
- Schubotz RI, von Cramon DY. Functional-anatomical concepts of human premotor cortex: evidence from fMRI and PET studies. *NeuroImage.* 2003b; 20: 120-131
- Schubotz RI, von Cramon DY, Lohmann G. Auditory what, where, and when: a sensory somatotopy in lateral premotor cortex. *NeuroImage.* 2003a; 20: 173-185
- Seyfarth R, Cheney D. The assessment by vervet monkeys of their own and another species alarm calls. *Anim Behav.* 1990; 40: 754-764

- Sherbondy AJ, Dougherty RF, Ben-Shachar M, Napel S, Wandell BA. ConTrack: finding the most likely pathways between brain regions using diffusion tractography. *J Vis.* 2008; 8: 11-16
- Smith E. 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.* 1907; 41: 237-254
- Sotak CH, Li L. MR imaging of anisotropic and restricted diffusion by simultaneous use of spin and stimulated echoes. *Magn Reson Med.* 1992; 26: 174-183
- Stejskal EO, Tanner JE. Spin diffusion measurements - Spin echoes in the presence of a time-dependent field gradient. *J Chem Phys.* 1965; 42: 288-292
- Stromswold K, Caplan D, Alpert N, Rauch S. Localization of syntactic comprehension by positron emission tomography. *Brain Lang.* 1996; 52: 452-473
- Studholme C, Hill DG, Hawkes DJ. Automated three-dimensional registration of magnetic resonance and positron emission tomography brain images by multiresolution optimization of voxel similarity measures. *Med Phys.* 1997; 24: 25-35
- Sundgren PC, Dong Q, Gomez-Hassan D, Mukherji SK, Maly P, Welsh R. Diffusion tensor imaging of the brain: review of clinical applications. *Neuroradiol.* 2004; 46: 339-350
- Türe U, Yasargil DCH, Al-Mefty O, Yasargil MG. Topographic anatomy of the insular region. *J Neurosurg.* 1999; 90: 720-733
- Ullman MT. A neurocognitive perspective on language: The declarative/procedural model. *Nat Rev Neurosci.* 2001; 2: 717-726
- Ullsperger M, von Cramon DY. Subprocesses of performance monitoring: A dissociation of error processing and response competition revealed by event-related fMRI and ERPs. *NeuroImage.* 2001; 14: 1387-1401
- van Everdingen KJ, van der Grond J, Kappelle LJ, Ramos LM, Mali WP. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in acute stroke. *Stroke.* 1998; 29: 1783-1790
- Vicq d'Azyr F. *Traité d'anatomie et de physiologie, avec des planches coloriées.* Paris: François Ambroise Didot, 1786
- Vogt C, Vogt O. *Allgemeine Ergebnisse unserer Hirnforschung.* Leipzig: Johann Ambrosius Barth, 1919
- Volz KG, Schubotz RI, von Cramon DY. Why am I unsure? Internal and external attributions of uncertainty dissociated by fMRI. *NeuroImage.* 2004; 21: 848-857

- Weishaupt D, Köchli V, Marincek B. Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung. Heidelberg: Springer, 2006: 1-51
- Wernicke C. Der aphasische Symptomenkomplex. Breslau: Cohn und Weigert, 1874
- Wiegell MR, Tuch DS, Larsson HB, Wedeen VJ. Automatic segmentation of thalamic nuclei from diffusion tensor magnetic resonance imaging. *NeuroImage*. 2003; 19: 391-401
- Wise RS, Scott SK, Blank SC, Mummery CJ, Murphy K, Warburton EA. Separate neural subsystems within 'Wernicke's area'. *Brain*. 2001; 124: 83-95
- Wu KL, Yang MS. A cluster validity index for fuzzy clustering. *Pattern Recognit Lett*. 2005; 26: 1275-1291
- Xie XLL, Beni G. A validity measure for fuzzy clustering. *IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell*. 1991; 13: 841-847
- Young MP. The organization of neural systems in the primate cerebral-cortex. *Proc Biol Sci*. 1993; 252: 13-18

## Danksagung

Mein Dank gilt folgenden Personen:

Dr. Marc Tittgemeyer, Leiter der Forschungsgruppe „Kognitive Netzwerke“ am Max-Planck-Institut für neurologische Forschung in Köln

Corina Melzer, Informatikerin, Mitarbeiterin der Forschungsgruppe „Kognitive Netzwerke“ am Max-Planck-Institut für neurologische Forschung in Köln

Dr. Davide Imperati, Mathematiker, Mitarbeiter der Forschungsgruppe „Kognitive Netzwerke“ am Max-Planck-Institut für neurologische Forschung in Köln

Prof. Dr. Bernd Weber, kommissarischer Leiter der Abteilung NeuroCognition-Imaging des Life&Brain Forschungszentrums in Bonn