

Aus dem
MAX-PLANCK-INSTITUT FÜR BIOPHYSIKALISCHE CHEMIE
in Göttingen

(KARL-FRIEDRICH-BONHOEFER-INSTITUT)

Abteilung für Neurobiologie
ehem. Leiter O.D. Creutzfeldt †

Geschäftsführender Direktor
Prof. Dr. Reinhard Jahn

DER PRIMÄRE OLFAKTORISCHE CORTEX BEIM
MIKROSMATISCHEN PRIMATEN CALLITRHX JACCHUS
UND SEINE DIFFERENTEN VENTRAL-STRIATALEN
PROJEKTIONEN

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
dem Fachbereich Humanmedizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

David Liebetanz

aus Flensburg

Marburg 2002

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am

13.06.2002

Veröffentlicht mit der Genehmigung des Fachbereich

Dekan: Prof. Dr. med. B. Maisch

Referent: PD Dr. med. Ch. Reyher

Korrefferent: Prof. Dr. H.-D. Mennel

2. Korrefferent: Prof. Dr. med. K. Zilles

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	3
1.1. Vorbemerkung.....	3
1.2. Fragestellung und Vorhaben der vorliegenden Studie	6
1.3. Anatomie der Regio praepiriformis.....	8
1.3.1. Topographie.....	8
1.3.2. Terminologie.....	8
1.3.3. Morphologische Entwicklung.....	9
1.3.4. Parzellierung	12
1.3.5. Lamination.....	12
1.3.6. Bahnverbindungen, beschrieben bei Primaten	14
1.3.7. Bahnverbindungen, beschrieben bei Infraprimaten	15
1.4. Anatomie der Regio retrobulbaris	21
1.4.1. Topographie.....	21
1.4.2. Terminologie.....	21
1.4.3. Morphologische Entwicklung.....	22
1.4.4. Lamination.....	23
1.4.5. Parzellierung	25
1.4.6. Bahnverbindungen, Beschrieben bei Primaten.....	27
1.4.7. Bahnverbindungen, beschrieben bei Infraprimaten	29
2. Material und Methodik.....	35
2.1. Auswahl der Tierspezies.....	35
2.2. Neuronale Tracer.....	36
2.2.1. HRP und Wga-Hrp.....	36
2.2.2. Fluoreszierende In-vivo-Tracer	37
2.3. Experimentelles Vorgehen.....	38
2.3.1. Anästhesie und Operationstechnik.....	38
2.3.2. Perfusion, Präparation und Fixierung	39
2.4. Histologisches Prozessieren.....	39
2.4.1. Wga-Hrp	40
2.4.2. Fluoreszenz-Tracer.....	41
2.5. Technik der Auswertung.....	41
2.5.1. Mikroskopie und Mikrophotographie	42
2.5.2. Computergestützte topographische Analyse des olfaktorischen Gehirns	43
3. Ergebnisse	45
3.1. Der primäre olfaktorische Cortex bei <i>Callithrix jacchus</i>	45
3.1.1. Anatomie des olfaktorisch bezogenen frontobasalen Allocortex	45
3.1.2. Konnektionale Identifikation und Topographie des primär-olfaktorischen Cortex nach Tracer-Applikation in den Bulbus olfactorius	54
3.2. Ventral-striäre Efferenzen olfaktorischer Cortices bei <i>Callithrix jacchus</i> , dargestellt mittels retrograden Fluoreszenz- sowie HRP-Tracingverfahren ...	58
3.2.1. Injektionen in das gesamte ventrale Striatum.....	59
3.2.2. Injektionen in mediale und laterale Felder des Tuberculum olfactorium	61
3.2.3. Injektionen in shell- und core-Region des Nucleus accumbens	70
3.2.4. Injektion in den Kopf des Schweifkerns	75
4. Diskussion.....	77

4.1. Morphologie und Topographie des basalen Allocortex bei <i>Callithrix jacchus</i>	78
4.1.1. Regio praepiriformis	79
4.1.2. Regio retrobulbaris.....	80
4.2. Die bulbäre Konnektion bei <i>Callithrix</i>	83
4.2.1. Der postbulbäre olfaktorische Cortex	83
4.2.2. Organisation der Bulbären Projektionen	84
4.3. Einheiten des ventralen Striatum als differente olfaktorische Projektionsfelder	95
4.3.1. Das Konzept des Ventralen Striatum	95
4.3.2. Tuberculum olfactorium.....	96
4.3.3. Nucleus accumbens.....	100
4.4. Funktionelle Zuordnung zentral-olfaktorischer und ventral-striataler Konnektivitäten.....	103
4.4.1. Regio retrobulbaris.....	107
4.4.2. Nucleus Accumbens.....	107
4.4.3. Regio praepiriformis	109
1. Bibliographie	111
6. Abbildungen	127
6.1. Index zu in den Abbildungen verwendeten Abkürzungen:	127
6.2. Graphische Darstellungen.....	128
6.3. Fotographische Darstellungen.....	135
7. Anhang	140
7.1. Zusammenfassung.....	140
7.3. Akademische Lehrer.....	142
7.3. Danksagung.....	143

1. EINLEITUNG

1.1. Vorbemerkung

Der Mensch ist ein Augen-Tier. Dem Anatomen ist dies allein aus den Oberflächenvolumina evident, die jene Cortexstrukturen, welche in die visuelle Informationsverarbeitung einbezogen sind, gegenüber denen der übrigen Sinnessysteme einnehmen. So machen bei Primaten die visuell belegten Cortices nahezu die Hälfte des gesamten Hemisphärenvolumens aus (VAN ESSEN et al., 1992). Auf kognitiver Ebene ist es das wenig umstrittene Faktum, welches die außerordentliche Attraktion unseres Gesichtssinnes für die wissenschaftliche Forschung begründet, daß die visuellen Wahrnehmungseindrücke die perzeptionellen Inhalte unseres Bewußtseins dominieren. Es erscheint folglich wenig verwunderlich, daß unser Sehvermögen das am Besten untersuchte Sensorium darstellt und die übrigen Sinnessysteme die wissenschaftliche Aufmerksamkeit nur in ungleich geringerem Maße an sich binden konnten.

Entsprechend ist der Einfluss der chemischen Umwelt und dessen neuroanatomisches Korrelat, das olfaktorische System, über lange Zeit ein Stiefkind der Sinnesphysiologie und auch der Neuroanatomie gewesen. Daß der Geruchssinn bisher nur lückenhaft erforscht ist und zu den am wenigsten verstandenen Gehirnsystemen überhaupt zu zählen ist, kann neben den oben genannten einer Reihe weiterer Annahmen und Gegebenheiten in Rechnung gestellt werden.

So ist es eine weit verbreitete Ansicht, daß dem Riechen innerhalb der menschlichen Sinneswelt nur wenig Bedeutung zukommt. Im Einklang hiermit steht, daß krankhafte Störungen des Riechsinnens nur seltenst unsere alltäglichen Aktivitäten, wie z.B. Lokomotion und soziale Interaktion, in offensichtlicher Weise beeinträchtigen. Der neuroanatomischen Erforschung zentral-olfaktorischer Hirnareale, die einen Anteil der morphologisch komplexesten Großhirnstrukturen ausbilden, namentlich des basalen Telencephalons und des ihn umgebenden frontobasalen Allocortex, sind aufgrund ihrer anatomischen Position am Grunde der Schädelbasis, welche durch die verdeckenden Hemisphären experimentellen Methoden nur schwer zugänglich ist, technische Grenzen gesetzt. Aus diesem Grunde können die olfaktorischen Strukturen des Zentralen Nervensystems, mit Ausnahme des Bulbus olfactorius, auch unter Zuhilfenahme

moderner, minimalinvasiver *In-vivo*-Untersuchungstechniken nur bedingt einer experimentellen Analyse unterzogen werden. Die Cortexareale des visuellen Systems z.B. befinden sich dagegen überwiegend an der occipitalen Konvexität, dem technischen Zugang wohl exponiert. Eine weitere, bisher kaum beachtete, Schwierigkeit bzw. "Ungerechtigkeit", der das vergleichsweise rudimentäre Verständnis anzuschulden ist, das bisher vom Geruchssinn entwickelt werden konnte, liegt in dem ausschließlich nominalen Charakter der Geruchsqualitäten begründet. Diese grundverschiedene Eigenschaft olfaktorischer Signale birgt eine wesentliche Konsequenz, die sich darin äußert, daß elektrophysiologische oder anatomische Daten, die in Bezug zur Geruchsdiskrimination gewonnenen werden können, im Gegensatz zu den experimentellen Entsprechungen visueller oder akustischer Signale relationalen Korrelationen bzw. mathematischen Operationen nicht zugänglich sind¹.

Was die Beteiligung des Riechapparates an neurologischen und psychiatrischen Krankheitsprozessen betrifft, konnten in der letzten Dekade vielfältige Belege dafür gewonnen werden, daß zentrale olfaktorische Strukturen in die neuropathologischen und psychopathologischen Symptomatologien einer Reihe degenerativer Erkrankungen einschließlich der Demenz vom Alzheimer Typ (FRANCIS et al., 1987, PEARSON und POWELL, 1989; TALAMO et al., 1989; ARNOLD et al., 1991b) sowie auch der Schizophrenie (ARNOLD et al., 1989, 1991a; HOULIHAN et al., 1994) involviert sind. In diesem Zusammenhang muß jedoch angemerkt werden, daß die Befunde, welche bisher zur Architektur und Konnektion des olfaktorischen Apparatus vorliegen, mit wenigen Ausnahmen an Tiermodellen auf der Ebene von Infraprimaten, insbesondere Rodentien, erarbeitet worden sind. Dieser Sachverhalt ist nicht nur vor dem Hintergrund inakzeptabel, daß es bisher nicht gelungen ist, geeignete Modellvorstellungen für die oben genannten Krankheiten auf dem phylogenetischen Niveau von Nagetieren zu entwickeln, sondern auch weil dem frontobasalen Allocortex und hierbei besonders den olfaktorisch bezogenen Cortices während der stammesgeschichtlichen Entwicklung in der aufsteigenden Primatenreihe ein erheblicher Formenwandel widerfahren ist (STEPHAN, 1966, 1975). Es liegt nahe, daß diesen Alterationen von Morphologie, Topologie, Größenverhältnissen und Differenzierungsgraden eine sich parallel vollziehende Reformation der Verschaltungsarchitektur zur Seite zu stellen ist, die neben der Funktion letztlich auch der pathologisch-anatomischen Rolle, welche die betreffenden Struktureinheiten innerhalb bestimmter Krankheitsprozesse einnehmen, einer Modifikation unterzöge.

¹) Das gleiche Argument findet sich, etwas naturalistischer formuliert, bei DOTY (1995), wonach es einer einfachen

Die erste Station osmatischer Perzeption stellen die Rezeptorelemente innerhalb der olfaktorischen Mukosa dar. Über die Filia olfactoria erreichen eingehende Signale von hier aus in streng ipsilateraler Organisation das erste Schaltrelais, die Glomeruli des Bulbus olfactorius². Das dem Rezeptororgan nachgeschaltete zentrale olfaktorische System besteht anatomisch aus dem Bulbus olfactorius und jenen allo- und periallocorticalen Rindenregionen, welche direkte bzw. monosynaptische Afferenzen aus dem Bulbus olfactorius beziehen. Im einzelnen werden zu diesen bei Non-Primaten, je nach Tierspezies und Untersuchungsmethode variierend, die Regio retrobulbaris, das Tuberculum olfactorium, die Regio praepiriformis, die Regio periamygdalaris, die Regio entorhinalis sowie die ventralen Anteile des Hippocampus praecommissuralis gezählt.

Von diesen Feldern wird den palaeocorticalen Regionen praepiriformis und retrobulbaris aufgrund der ihnen eigenen Verbindungsarchitektur eine entscheidende und ausschließliche Funktion bei Verarbeitung olfaktorischer Signale zugeschrieben (STEPHAN, 1975). Während der Regio praepiriformis, welche speziesinvariant und mit charakteristischer Morphologie den Hauptteil des primär-olfaktorischen Cortex einnimmt, neben der grundlegenden diskriminatorischen Aufgabe die Rolle eines Übertragungsrelais innerhalb des zentralen olfaktorischen Ensembles zukommen soll, das den vom Bulbus kommenden Signalzufluss in höher organisierte, multimodale Assoziationscortices sowie zu subcorticalen Effektorstrukturen des Hypothalamus vermittelt (VALVERDE, 1965; POWELL et al., 1963, 1965; TANABE et al., 1975; MOTOKIZAWA und INO, 1981; CARMICHAEL et al., 1994), beziehen sich funktionelle Konzepte bezüglich der Regio retrobulbaris auf die einzigartige interhemisphärische bulbopetale Projektion, welche die retrobulbäre palaeocorticale Formation in die Lage versetzen soll, einen interbulbären Signalausgleich zu gewährleisten (STEPHAN, 1975; REYHER, 1988).

Das Tuberculum olfactorium ist in seinem bulbären Verbindungsstatus von einigen Autoren in Frage gestellt worden. Die Eingliederung in die Reihe der primär-olfaktorischen Relais wird zumindest für mediale Abschnitte bezweifelt (vgl. STEPHAN, 1975). Speziell für Primaten ist die Datenlage widersprüchlich (ALLISON und MEYER, 1950; TURNER et al., 1978; CARMICHAEL et al., 1994). Auf der Grundlage histochemischer Befunde wurde das Tuberculum olfactorium zuerst von HEIMER und WILSON dem Nucleus accumbens als ein weiterer Anteil des ventralen Striatum beigelegt (HEIMER und Wilson, 1975; HEIMER, 1976). Über die Funktion des

physikalischen Dimension analog zur Wellenlänge ermangelt, die mit der Geruchsqualität korreliert

Tuberculum olfactorium ist jedoch wenig bekannt. Das ventrale Striatum dagegen, und hierbei vor allem der Nucleus accumbens, wird auf der Basis von verhaltensbiologischen Experimenten mit lokomotorischen, Lern-, Gedächtnis-, affektiven und autonomen Prozessen in Verbindung gebracht (vgl. SWANSON und MOGENSON, 1981; EVARTS und WISE, 1984; ROLLS, 1994; PENNARTZ et al., 1994). Obwohl die neuroanatomische Literatur eine Reihe von Hinweisen für die afferente Involvierung des Nucleus accumbens und des Tuberculum olfactorium in olfaktorische Regelkreise der Infraprimaten liefert (vgl. PENNARTZ et al., 1994) existieren keine differenzierten und systematischen Untersuchungen zum olfaktorischen Status des ventralen Striatum.

1.2. Fragestellung und Vorhaben der vorliegenden Studie

Was die Morphologie sowie die Einbindung der oben aufgereihten bulbären Projektionsfelder in die zentralen olfaktorischen Verbindungsschleifen des Primaten betrifft, basiert unser lediglich fragmentarisches Wissen auf einer kleinen Anzahl von Untersuchungen, welche zumeist am Makakengehirn vorgenommen wurden (MEYER und ALLISON, 1949; TURNER et al., 1978, CARMICHAEL et al., 1994). Dabei liegen zur Weiterverschaltung olfaktorischer Signale jenseits der bulbären Projektionsfelder kaum experimentelle Befunde vor. In systematische Weise ermittelten allein CARMICHAEL und Mitarbeiter mögliche sekundär-olfaktorische Eingänge der orbitofrontalen und insulären Assoziationscortices. Hinweise zur Involvierung des ventralen Striatum in olfaktorische Projektionen finden sich zwar vereinzelt, jedoch mit wenigen Ausnahmen einzig in Studien an Infraprimaten (CARMICHAEL et al., 1994, Barbas, 1993 bzw. HABERLY und PRICE, 1978a; HABETS, 1980; WYSS, 1981; LUSKIN und PRICE, 1983; ROOM et al., 1985; ZÁBORSZKY et al., 1985; FULLER et al., 1987; MCGEORG und FAULL, 1989; ZAHM und BROG, 1992; WRIGHT und GROENEWEGEN, 1995)

Ziel der vorliegenden Multitracing-Studie ist die Darstellung der zentralen olfaktorischen Projektionen auf der Ebene des Primaten sowie die systematische Analyse der Einbindung von Untereinheiten des ventralen Striatum, i.e. Tuberculum olfactorium, Nucleus accumbens und Caput nuclei caudati, in die sekundär-olfaktorische Vernetzung. Als Tiermodell wird ein Vertreter der simischen Neuweltaffen, *Callithrix jacchus* (o.a. *Pinselohrääffchen* bzw. *common marmoset*) herangezogen. Eine Spezies, die bereits alle

²⁾ Die vorliegende Arbeit ist auf das olfaktorische Prinzipalsystem zentriert: weitere olfaktorische akzessorische Systeme wie das Vomeronasalorgan, das System von MASERA, das Nervus terminalis-System sowie die olfaktorischen Anteile des Nervus trigeminus wurden nicht berücksichtigt.

wesentlichen Merkmale des reduzierten olfaktorischen, d.h. mikrosomatischen Gehirns aufweist.

Weil methodisch vorgängig, soll zunächst die Morphologie, Topographie sowie die Organisation der bulbären Projektion der olfaktorisch bezogenen allocorticalen Strukturen einer eingehenden Analyse unterzogen werden. Neben der Untersuchung von Nissl- und Markscheidenpräparationen, werden hierzu HRP- und Fluoreszenztracer in den Bulbus olfactorius deponiert und die bulbären Projektionsfelder als auch deren Verschaltungsmodus anhand des einsetzenden Tracertransportes ermittelt.

Neben der generellen Frage, inwieweit sich die Organisation der zentralen olfaktorischen Verschaltung, wie sie bisher vielfältig bei Infraprimaten dokumentiert wurde, unverändert auf das mikrosomatische Primatenhirn übertragen läßt, welches nach STEPHAN (1975) im Laufe der Phylogenese eine erhebliche Reduzierung seiner olfaktorischen Systembauteile erfahren haben soll, beschäftigt sich der erste Abschnitt der Arbeit im einzelnen mit folgenden Fragestellungen: I) Inwiefern lassen sich Homologien zu den olfaktorischen Feldern der Infraprimaten beschreiben? II) Persistiert das bulbäre Terminationsmuster? III) Widerfährt den olfaktorischen Primärstrukturen neben der quantitativen auch eine qualitative Rückbildung, u.a. in Bezug auf Laminierung, Differenzierungsgrad in Unterfelder oder hinsichtlich der intraarealen Organisation der bulbären Verschaltung? IV) Bestehen Unterschiede zu den wenigen Ergebnissen, die bisher zum olfaktorischen Gehirn des Makaken vorliegen (ALLISON und MEYER, 1949; TURNER et al., 1978; CARMICHAEL et al., 1994) und wenn ja, V) sind diese als artspezifisch zu interpretieren?

In dem darauf folgenden Abschnitt werden die nunmehr *qua connectionem* als primär-olfaktorisch ausgewiesenen Cortices mittels Tracer-Applikationen in diverse Untereinheiten des ventralen Striatum auf ihren möglichen Status hin überprüft, dem ventralen Striatum als Projektionsquellen sekundär-olfaktorischer Afferenz zu dienen. Funktionelle Konsequenzen, die sich hieraus ergeben, werden abschließend diskutiert. Hierbei steht die Rolle im Vordergrund, die den untersuchten Strukturen bei der olfaktorischen Raumorientierung und der mit dieser konzeptionell eng verbundenen Lokomotion zugeschrieben werden kann.

Schwerpunkt der vorliegenden Untersuchung ist die Darstellung der morphologischen Charakteristika sowie des bulbären und ventral-striatalen Verschaltungsmusters der Regio praepiriformis und Regio retrobulbaris. Die Anatomie dieser beiden Prägnanztypen zentral-olfaktorischer Relaisstationen, wie sie sich auf der Grundlage bisheriger Befunde zeigt, soll im Folgenden referiert werden.

1.3. Anatomie der Regio praepiriformis

1.3.1. TOPOGRAPHIE

Die Regio praepiriformis³ befindet sich zum einen am orbitalen Grund des Frontallappens und zum anderen über die Fossa lateralis hinweg auf der dorsalen Oberfläche des Temporallappens. Sie grenzt rostromedial an die Regio retrobulbaris. Medial umgibt sie in Höhe des basalen Vorderhirns das Tuberculum olfactorium. Im Niveau des Lobus temporalis grenzt die Regio praepiriformis medial an die Regio periamygdalaris. Nach lateral wird sie im Bereich des Frontallappens von den peripalaeocorticalen bzw. agranulären Übergangsfeldern des orbitofrontalen Cortex, Area 13 und 14 nach WALKER (1940), und im Bereich der Fossa lateralis sowie der angrenzenden Abschnitte des Temporal- bzw. Frontallappens vom agranulären Inselcortex⁴ umgeben, einem schmalen ebenfalls peripalaeocorticalen Cortexband, welches über die dysgranuläre Inselrinde zum eigentlichen Neocortex vermittelt. Nach caudal und caudolateral schließt sich der Regio praepiriformis die periarthicorticalen entorhinale Rinde an.

Die Regio praepiriformis bildet somit einen palaeocorticalen Fokus, von dem aus die angrenzenden Cortices, in radialer Ausrichtung zum Lobus frontalis, insularis bzw. temporalis, über agranuläre (periallocorticalen) und dysgranuläre (proisocorticalen) Cortexzonen zum eigentlichen 6 schichtigen Isocortex vermitteln (STEPHAN, 1975; MESULAM und MUFSON, 1982a; CARMICHAEL und PRICE, 1994). Anatomisch stellt der präpiriforme Cortex sozusagen den Ausgangs- oder Fluchtpunkt einer konzentrischen Wellenformation aufsteigender Cortexdifferenzierung dar.

3.1.2. TERMINOLOGIE

Dieses derart umgrenzte Areal wurde bisher mit uneinheitlichen Begriffen belegt. Auch bestehen Differenzen bezüglich der Einbeziehung der Regio retrobulbaris und der Regio periamygdalaris. VAN ALPHEN (1969), PIGACHE (1970) und STEPHAN (1975) geben Übersichten der verwendeten Terminologien und Schreibweisen. Es finden sich *pyriform*, *piriform* sowie *präpiriform* und *präpyriform*.

Auf der Ebene der Primaten verwenden BRODMANN (1909, Mensch und Meerkatze) und ROSE (1927, Mantelpavian und Mensch) den Begriff *Area* bzw. *Regio praepyriiformis*,

³) Terminologie allocorticaler Felder im Folgenden nach STEPHAN (1975).

⁴) Die Insel wird gewöhnlich dem Frontal-, Temporal- und Parietallappen als selbständiger weiterer Lobus gegenübergestellt.

ECONOMO UND KOSKINAS (1925, Mensch) den Begriff *Area präpiriformis*, MEYER und ALLISON (1949, Macaca), ALLISON (1954, Mensch), VAN HOESEN und PANDYA (1975, Macaca), HEIMER et al. (1977, Macaca), TURNER et al. (1978, Macaca) und BARBAS (1993, Macaca) den Begriff *praepiriform cortex*. Demgegenüber erscheint in einigen der neueren amerikanischen Studien auch der Begriff *piriform cortex* (INSAUSTI et al., 1987; RUSSCHEN et al., 1985; CARMICHAEL et al., 1994; sämtl. Macaca). Als Ausnahme von diesen Varianten erscheint bei MESULAM und MUFSON (1982b, Macaca) der Begriff *prepiriform olfactory cortex*, ein Neologismus gebildet aus *primary olfactory cortex* und *prepiriform cortex*. Dieser Begriff geht über den rein anatomischen Terminus hinaus und betont die Funktion des so bezeichneten Gebietes.

Bei BROCKHAUS (1940a, Mensch), STEPHAN (1966; 1975, div. Primaten) und STEPHAN et al. (1980, *Callithrix jacchus*) findet der Begriff *Regio praepiriformis* bzw. *präpiriformis* Verwendung. Obgleich *prä-piriform* anatomisch nicht ganz zutreffend ist, da dieser Begriff nicht einen Gebiet *vor* dem Lobus *piriformis*, sondern einen Anteil desselben meint, ist nach STEPHAN (1975) der Terminus *präpiriform* gegenüber *piriform* vorzuziehen. Er verdeutlicht, daß die Entorhinale Rinde (Pars posterior des Lobus *piriformis*) in diese Region nicht mit einbezogen ist. In der vorliegenden Untersuchung kommt STEPHANS Terminus *Regio praepiriformis* (*Cortex prepiriformis*) zur Anwendung.

Differenzen bezüglich der Ausdehnung der *Regio praepiriformis* bestehen vornehmlich hinsichtlich der Einbeziehung der *Regio retrobulbaris* und der *Regio periamygdalaris*. In seiner *Area prepyriformis* hat BRODMANN (1909) die periamygdaläre Rinde und Teile der retrobulbären Rinde nicht differenziert und sie in seiner Area 51 mit erfaßt. ROSE (1927) dagegen trennt jenen temporalen Abschnitt, welcher subcortical von der *Capsula interna* abgedeckt wird, von seiner *Regio praepyriformis* ab und gesellt ihn als *Pam 1* zur *Regio periamygdalaris*.

3.1.3. MORPHOLOGISCHE ENTWICKLUNG

Das vordere präpiriforme Segment, welches sich im Bereich des Frontallappens befindet und beim Menschen makromorphologisch dem Gyrus olfactorius lateralis zugeordnet wird, ist aus der Pars anterior des Lobus *piriformis* der niederen Primaten und Infraprimaten hervorgegangen. Der caudale Abschnitt entspricht dem ventralen Anteil der Pars posterior des Lobus *piriformis*, während der caudale Anteil der Pars posterior von der periarchicorticalen *Regio entorhinalis* eingenommen wird. Der Palaeocortex erfährt in der Phylogenese von den basalen Insectivoren zu den höheren Primaten eine

starke Reduzierung des relativen Cortexanteils (STEPHAN und ANDY, 1970). Dies ist zum einen auf die gravierende Entfaltung des Neopalliums und zum anderen auf eine absolute Abnahme des Palaeocortex zurückzuführen, wobei letztere Tendenz erst bei höheren, mikrosomatischen Primaten zur Geltung kommt (STEPHAN, 1975). Diese beiden phylogenetischen Haupttendenzen resultieren unter anderem in Veränderungen von Lage und Gestalt palaeocorticaler Strukturen. Den beim Igel makroskopisch noch nicht klar voneinander getrennten Anteilen des längs ausgerichteten Lobus piriformis widerfährt in der Phylogenese eine morphologische und topographische Umgestaltung.

Die Pars anterior verliert an Breite, verlagert sich zunehmend nach ventral und erhält mehr und mehr eine schräge Ausrichtung vom Pedunculus olfactorius medial ausgehend nach caudolateral, um dann schließlich beim menschlichen Gehirn als schmales Band eine nahezu quere Position am ventralen Grund des Lobus frontalis einzunehmen.

Die Pars posterior wird durch den sich nach ventral ausdehnenden Isocortex einerseits stetig nach medial verdrängt und andererseits zunehmend gegen die sich in horizontaler Ebene befindlichen Pars anterior nach ventral abgewinkelt. Diese Entwicklung führt bei *Callithrix* annähernd zu einer Orthogonalstellung der beiden Partes zueinander, wobei die Oberfläche der rostralen Pars posterior (bzw. temporale Regio praepiriformis) in der Frontalebene zu liegen kommt⁵. Diese Tendenz hält zu den höheren Primaten und bis hin zum menschlichen Cortex noch weiter an, so daß die Pars posterior aus der ursprünglich ventralen Lage (Igel) sich auf dem polaren Rücken des Temporallappens in einer dorsomedialen Position gegen die Pars anterior legt.

KUHLENBECK (1929; 1924) leitet die Regio praepiriformis, zusammen mit den höheren Rindenformationen von einer dorsalen Grundzone (D1-D3) der niederen Wirbeltiere ab (Selachier bis Amphibien). Während die übrigen palaeocorticalen Strukturen einer ventralen bzw. basalen Grundzone entstammen. Von den Reptilien aufwärts läßt sich dann als Primodium der Regio praepiriformis ein lateraler Cortexabschnitt des Hemisphärenblättchens identifizieren (D (2+1)c), der in Homologie zu setzen ist mit dem rostralen Abschnitt des Lobus piriformis der Säugetiere.

Neben diesem phylogenetischen Hinweis finden sich auch in ontogenetischen Studien Argumente für eine Sonderstellung der Regio praepiriformis innerhalb palaeocorticaler Felder. So fanden FEREMUTSCH (1952; 1962) LAISSUE (1963) und KAHLE (1969), daß von den Strukturen des Palaeocortex einzig die Regio praepiriformis über eine Rindenplatte gebildet wird. Eine Tatsache, die FEREMUTSCH dazu veranlaßt, die Regio

praepiriformis ganz vom Palaeocortex abzutrennen, und BLACKSTAD (1967) sowie PIGACHE (1970) als Kriterium dient, von sämtlichen palaeocorticalen Strukturen allein die Regio praepiriformis als "Cortex" anzuerkennen und den übrigen Feldern das Prädikat "Cortex" abzusprechen. STEPHAN (1975) wendet sich gegen eine solche Isolierung, schlägt jedoch zur Hervorhebung der Regio praepiriformis gegenüber den übrigen "semicorticalen" Strukturen des Palaeocortex den Terminus "Eupalaeocortex" vor.

In Studien zur quantitativen und qualitativen Entwicklung in der Phylogenese der Regio praepiriformis lassen sich zwei Tendenzen ausmachen. Die Regio praepiriformis zeigt bei Mikrosmatikern eine deutliche Rückbildung, welche gekoppelt ist an eine Reduktion des Bulbus olfactorius. Zwar nimmt nach STEPHAN und ANDY (1970) die Regio praepiriformis in Stadien der aufsteigenden Primatenreihe von den basalen Insectivoren bis hin zum Nachtaffen (*Aotes*) nahezu konstant 30% des gesamten Palaeocortex ein, jedoch vermindert sich die Oberfläche der Regio praepiriformis und des übrigen Palaeocortex der gleichen Stadien im allometrischen Vergleich⁶ um etwa drei Fünftel. Auch läßt sich im Volumenvergleich über die Meerkatze zum Menschen hin eine entsprechend ausgeprägte Reduktion der genannten Strukturen bei höheren Primaten feststellen (STEPHAN, 1966). Als eine weitere Tendenz wird in ROSES *Vergleichenden Untersuchungen* eine qualitative Rückbildung deutlich (ROSE, 1927). Differenziert er bei niederen Säugern noch bis zu fünf Felder seiner *Regio praepiriformis*, so sind es beim Mantelpavian nur noch drei und beim Menschen nicht weniger als eine einziges Feld. Insgesamt geht die strukturelle Dedifferenzierung im Verlauf der aufsteigenden Primatenreihe nicht über eine allgemeine Zellauflockerung und Zellvergrößerung hinaus (STEPHAN und ANDY, 1970). Bei der Meerkatze und vor allem beim Menschen kommt es in der zweiten Schicht zur einer Auflockerung und Haufen- bzw. Clusterbildung (CAJAL, 1901-1902; STEPHAN und ANDY, 1970). Diese Aufweitung und Vermischung der Schichten ist jedoch vergleichsweise gering, d.h. sie ist nicht in dem Maße ausgeprägt, wie es beim Bulbus olfactorius und Tuberculum olfactorium der Fall ist (STEPHAN, 1975).

⁵) Diese anatomische Konstellation hat insbesondere zur Konsequenz, daß der temporale Abschnitt der Regio praepiriformis in Frontalschnitten nicht ausreichend zur Darstellung kommt. Eine Tatsache, die mit dazu beigetragen hat, daß in dieser Studie der Saggitalebene der Vorzug eingeräumt wurde.

⁶ Hierbei werden die absoluten Ausmaße der Hirnstrukturen unter Berücksichtigung unterschiedlicher Körpergrößen verglichen.

3.1.4. PARZELLIERUNG

Von diversen Autoren ist die Regio praepiriformis mikrosomatischer Primaten unter verschiedenen Aspekten gegliedert worden. Bei Mantelpavian hat ROSE (1927) drei (bzw. vier, zählt man seine *Pam I* dazu) Felder differenziert, hierfür führt er Unterschiede in der Ausprägung der verschiedenen Laminae an. MEYER und ALLISON (1949), TURNER et al. (1978) und INSAUSTI et al. (1987) geben bei *Macaca* jeweils ein temporales und ein frontales Feld an, wobei lediglich TURNER und Mitarbeiter neben der Topographie auch strukturelle Differenzen als Unterscheidungskriterien angeben. Während ROSE (1927) beim Menschen zu keiner Felderung gelangt, haben ALLISON und MEYER (1950) und ECONOMO und KOSKINAS (1925) beim Menschen zwei (temporal und frontal) bzw. drei (frontal, temporal und insulär) topographische Felder beschrieben. Letztere Dreiteilung findet ebenfalls bei BROCKHAUS (1940b, Mensch) sowie MESULAM und MUFSON (1982b, *Macaca*) Verwendung. Durch Untersuchungen an Spezies der aufsteigenden Primatenreihe kommt STEPHAN (1975) zur myelo- und cytoarchitektonischen Differenzierung einer *Area frontalis* und einer *Area temporalis*.

3.1.5. LAMINATION

Berichte über die Schichtung der Regio praepiriformis bei Primaten bilden eine kleine Schar: CAJAL, 1901-1902; 1911; ROSE, 1927; MITTELSTRASS, 1937; BROCKHAUS, 1940b; STEPHAN, 1975 und TURNER et al., 1978. Allerdings greifen MITTELSTRASS und TURNER auf die Laminierung ROSES zurück. Die Zahl der für die Regio praepiriformis angegebenen Schichten variiert zwischen drei (ROSE, *Cynocephalus hamaryas* und Mensch; MITTELSTRASS, *Cercopithecus* und *Papio*) und fünf (CAJAL, Mensch). Die jeweiligen Unterschiede bestehen vornehmlich in der Einbeziehung des Tractus olfactorius lateralis als eigenständige Schicht sowie in der Unterteilung der Zellschicht (Stratum densocellulare). PIGACHE (1970) kommt in seiner vergleichenden Zusammenstellung der verschiedenen Unterteilungen zur Übernahme von STEVENS' Dreischichtung (1969, Katze). Diese besitzt nach STEPHAN (1975) den Vorteil, daß sie nicht nur auf alle Arten, sondern auch auf beide präpiriformen Unterfelder ohne weiteres anwendbar ist. STEPHAN übernimmt dagegen nicht die Benennung von PIGACHE bzw. STEVENS, sondern begründet eine eigene für alle semi- und eupalaeocorticalen Felder einheitliche Schichtbezeichnung: 1. Stratum moleculare, 2. Stratum densocellulare und 3. Stratum multiforme. Diese Terminologie wird im Folgenden übernommen.

Das oberflächliche **Stratum moleculare** (*Lamina zonalis* bei ROSE, *Zona plexiformis* bei CAJAL) ist breit und von der Zellschicht scharf abgesetzt. Bei Infraprimaten sind drei Unterschichten abgrenzbar. Die Erste bildet an die Pia anliegend die markreiche Sublamina superficiale: 1α bei FLORES (1911, Igel), VAZ FERREIRA (1951) und WHITE (1965; beide Ratte), *piso externo* oder *subcapa de las fibril radicales* bei CAJAL. Hier finden sich die Fasern des Tractus olfactorius lateralis. Folglich variiert die Schichtdicke mit Verlauf und lokaler Ausprägung des Traktes. Der übrige Schichtanteil, CAJALS *piso interno*, ist markärmer. Er ist in seiner Breite eher konstant und läßt sich aufgrund unterschiedlichen Gliazellreichtums in eine gliazellreiche äußere Unterschicht 1a, Substratum supratangientiale, und eine gliazellarme innere Unterschicht 1b, Substratum infratangientiale, gliedern. Neben STEPHAN (1975) übertragen ebenso TURNER et al. (1978) und CARMICHAEL et al. (1994) die Untergliederung des Stratum moleculare (*plexiform layer*) auf die Regio praepiriformis des mikrosomatischen Primaten. Letztere referieren jedoch auf die autoradiographische Untersuchung von PRICE (1973, Ratte), der in seiner Terminologie die Sublamina 1α nicht als eigenständige Schicht anerkennt. Sie wird als ein Teil der Sublamina 1a betrachtet und nicht von selbiger abgegrenzt. Im Substratum 1a endigen überwiegend die Fasern der Tractus olfactorius lateralis auf den peripheren Dendriten tieferer Zellen CAJAL (1901-1902; 1903; 1911).

Das **Stratum densocellulare**, *Zellschicht* bei ROSE (1927) ist ein vergleichsweise schmales Zellband und prominiert durch die besondere Dichte seiner Neurone. Ihm entspricht die *Capa de las pirámides borladas* (Schicht der Quastenpyramiden), wahrscheinlich teilweise zusammen mit der *Zona de las células polimorfas gigantes* (Schicht der großen polymorphen Pyramidenzellen), in den Untersuchungen von CAJAL (1901-1902 und 1903) am menschlichen Gehirn. Das Hauptkontingent wird von kleinen und mittelgroßen Pyramidenzellen gestellt, daneben finden sich aber auch fusiforme, trigonale, semilunare, mitrale und horizontale Zellformen. Neben dicht liegenden und in ihrer Morphologie äußerst variablen Zellkörpern enthält diese Schicht die aufsteigenden Dendriten der 3. Schicht sowie diverse Axone und Kollateralen intrinsischer und extrinsischer Projektionen.

In die Tiefe grenzt das Stratum densocellulare an das **Stratum multiforme**. Diese dritte Schicht enthält deutlich weniger Zellen als die zweite, während die Zellkörper im allgemeinen etwas größer sind. Nach CAJAL (1901-1902), *Capa de las células polimorfas profundas* (Schicht der tiefen polymorphen Zellen), sind die Zellen der Form nach mehr oder weniger pyramidal, trigonal, und fusiform, wobei den meisten Zellen die typische Orientierung der Pyramidenzellen mangelt und die Zelldichte zur weißen

Substanz hin abfällt. Hier wird das Stratum multiforme dann von Ausläufern der Capsula externa oder des ventralen Claustrums abgelöst.

1.3.6. BAHNVERBINDUNGEN, BESCHRIEBEN BEI PRIMATEN

Auf der Ebene der Primaten existieren zur Konnektivität der Regio praepiriformis bisher nur wenige Ergebnisse. Und von diesen ist ein Großteil mit den heute als unzureichend geltenden Degenerationsmethoden erarbeitet worden.

1.3.6.1. AFFERENTE VERBINDUNGEN

Als Hauptafferenz der Regio praepiriformis gilt übereinstimmend der Bulbus olfactorius: MEYER und ALLISON (1949), ALLISON und MEYER (1950, Macaca, Papio, Deg.⁷), ROSENE und HEIMER (1977, Macaca, Deg.), TURNER et al. (1978, Macaca, Deg., autor.), MESTRE et al. (1992, Lemur, Deg.) und CARMICHAEL et al. (1994, Macaca, autor., Fluoresz.). Daneben sind von MESULAM und MUFSON (1982b, Macaca, autor.) Afferenzen aus agranulären und dysgranulären Abschnitten der des Cortex insularis und des Cortex temporalis beschrieben. Eine weitere Tracingstudie wies afferente Eingänge von der Area 12 und 13 des Orbitofrontalcortex sowie aus lateralen und medialen Anteilen des Cortex entorhinalis nach (MORAN et al., 1987, Macaca, autor.).

1.3.6.2. EFFERENTE VERBINDUNGEN

An palaeocorticalen Efferenzen der Regio praepiriformis sind Projektionen zum Bulbus olfactorius, zur Regio retrobulbaris, zum lateralen Tuberculum olfactorium sowie zum rostralen Anteil des Cortex periamygdalaris beschrieben (CARMICHAEL et al., 1994).

Daneben entsendet die Regio praepiriformis Fasern an die sie umgebenden agranulären und dysgranulären Übergangscortices: I) des Lobus temporalis, i.e. temporopolarer Cortex (MORAN et al., 1987, Macaca, HRP, autor.), lateraler und anteriorer entorhinaler Cortex (VAN HOESEN et al., 1972, Macaca, Deg.; INSAUSTI et al., 1987, Macaca HRP-WGA; CARMICHAEL et al., 1994, Macaca, autor.), II) des Lobus insularis (MUFSON und MESULAM, 1982, Macaca, HRP-WGA, autor.) als auch III) des Lobus frontalis, bzw. Cortex orbitofrontalis (POTTER und NAUTA, 1979, Macaca, HRP; MORECRAFT et al., 1992, Macaca, HRP; BARBAS, 1993, Macaca, HRP, Fluoresz.; CARMICHAEL et al., 1994, Macaca, autor.).

⁷) Im folgenden gebrauchte Abkürzungen für die in den angegebenen Untersuchungen verwendeten Methoden: Deg. = Degenerationsstudie; autor. = autoradiographische (anterograde) Darstellung, Fluoresz. = Fluoreszenz-Tracing; HRP-WGA = Horseradishperoxidase-weat-germ-agglutinin.

Darüberhinaus ziehen Axone der Regio praepiriformis zur Area perirhinalis und Area prorhinalis (VAN HOESEN und PANDYA, 1973; VAN HOESEN und PANDYA, 1975, Macaca, Deg.) sowie zu subcorticalen Strukturen des Tel- und Diencephalons, namentlich zum Nucleus corticalis anterior amygdalae (CARMICHAEL et al., 1994), Macaca, autor.), zur Substantia innominata (MESULAM und MUFSON, 1984, Macaca, autor.; RUSSCHEN et al., 1985, Macaca, autor.; IRLE und MARKOWITSCH, 1986, Callithrix, Siamiri und Galago, HRP), zum magnozollulären Anteil des Nucl. mediodorsalis thalami (RUSSCHEN et al., 1987, Macaca, HRP; RAY und PRICE, 1993, Macaca; autor.) sowie zum anteroventralen Abschnitt des Nucleus submedius (RAY und PRICE, 1993).

1.3.7. BAHNVERBINDUNGEN, BESCHRIEBEN BEI INFRAPRIMATEN

Im Gegensatz zur dürftigen Situation bei mikrosomatischen Primaten finden sich auf der Ebene der Infraprimaten in zahlreichen Studien Belege für Projektionen der Regio praepiriformis, wengleich auch hier nur wenige Untersuchungen mit den modernen und weitaus sensitiveren HRP- bzw. Fluoreszenztracing-Verfahren vorliegen.

1.3.7.1. AFFERENTE VERBINDUNGEN

Als Hauptquelle präpiriformer Afferenzen gilt auch bei Infraprimaten übereinstimmend der Bulbus olfactorius (LE GROS CLARK und MEYER, 1947, Kaninchen; MEYER und ALLISON, 1949, Papio; ADEY, 1953, Kaninchen; JOHNSON, 1959, Meerschweinchen; SANDERS-WOUDSTRA, 1961, Ratte; CRAGG, 1961, 1962, Ratte, Kaninchen, Katze; BAN und ZYO, 1962, Ratte; WHITE, 1965, 1962, Ratte; LOHMAN und LAMMERS, 1961, 1963 Meerschweinchen, Katze; POWELL und COWAN, 1963; POWELL et al., 1965, Ratte; KNOOK, 1965, Ratte; SCALIA, 1966, Kaninchen; MASCITTI und ORTEGA, 1966, Katze; GIRGIS und GOLDBY, 1967, Hamster; HEIMER, 1968, 1969, Ratte bzw. div. Infraprim.; LOHMAN und MENTINK, 1969, Kaninchen; FERRER, 1969a, Tupaia, Galago; PRICE und POWELL, 1971; COWAN et al., 1972; PRICE, 1973; sämtl. Ratte; SCALIA und WINANS, 1975, div. Infraprim.; DEVOR, 1976, Hamster; BROADWELL, 1975a, Kaninchen; HABERLY und PRICE, 1977, Ratte; SCOTT et al., 1980, Ratte; SHAMMAH-LAGNADO und NEGRAO, 1981; MEYER, 1981; beide Opossum; OJIMA et al., 1984, Kaninchen; SHIPLEY und ADAMEK, 1984, Maus).

In allen Untersuchungen herrscht allgemeine Übereinstimmung darüber, daß sämtliche bulbäre Afferenzen der Regio praepiriformis im Tractus olfactorius lateralis verlaufen und daß diese dann nahezu ausschließlich im Stratum supratangientiale (1a) endigen.

An weiteren palaeocorticalen Strukturen, deren Axone zur Regio praepiriformis ziehen sind die Regio retrobulbaris (LOHMAN und LAMMERS, 1963, Meerschweinchen, Katze; CRAGG, 1961, Ratte, Kaninchen, Katze; POWELL et al., 1965, Ratte; SCALIA, 1966, Kaninchen; GIRGIS und GOLDBY, 1967, Hamster; FERRER, 1969, Tupaia, Galago; BROADWELL, 1975b, Kaninchen), das Septum (SIEGEL und TASSONI, 1971, Katze) sowie das Tuberculum olfactorium (FERRER, 1972, Goldhamster; SHUTE und LEWIS, 1967, 1963, Ratte; VALVERDE, 1963, 1965, Maus) einschließlich der Calleja'schen Inseln (FALLON, 1983, Ratte) zu nennen. Zusätzlich beschreiben HABERLY und PRICE (1978a) bei der Ratte intraareale Projektionen vom anterioren zum posterioren Feld der Regio praepiriformis und ebenso wie LUSKIN und PRICE (1982, Ratte) Fasern vom Nucleus des Horizontalen Bandes von Broca. Nach PRICE (1973) und BROADWELL (1975b) terminieren die Afferenzen sekundär-olfaktorischer Zentren in der Lamina 1b, d.h. komplementär zu denen des Bulbus olfactorius, welche in der Unterschicht 1a endigen.

Archicorticalen Verbindungen bestehen seitens der lateralen Regio entorhinalis (WYSS, 1981, Ratte) und des Subiculum (IRLE und MARKOWITSCH, 1982, Katze).

Neben den aufgeführten allocorticalen Strukturen entsendet der Cortex frontalis, der vordere Teil des Gyrus orbitalis sowie das infralimbische Feld (Area 25) Axone an die Regio praepiriformis (KNOOK, 1965; MIZUNO et al., 1969, Katze bzw. TAKAGISHI, 1991, Ratte).

Subcorticale Afferenzen werden von KNOOK (1965) bei der Ratte und von MARKOWITSCH et al. (1984) und WITTER et al. (1988) bei der Katze vom Claustrum beschrieben. HABERLY und PRICE, (1978a, Ratte) stellen Projektionen vom Nucleus endopiriformis sowie von der Substantia innominata dar. Aus dem Amygdalakomplex finden sich Eingänge vom Nucleus basolateralis amygdalae (MCDONALD und CULBERSON, 1986) und vom Nucleus corticalis anterior (KRETTEK und PRICE, 1977a, Ratte, Kaninchen; HABERLY und PRICE, 1978a, Ratte; LUSKIN und PRICE, 1983, Ratte; SÖRENSEN, 1985, Opossum, gesamte Er; WITTER und GROENEWEGEN, 1986, Katze, gesamte Er).

Thalamische Afferenzen sind bei KNOOK (1965) von medialen und lateralen Gebieten des Hypothalamus sowie vom medialen präoptischen Feld experimentell dargestellt worden. Während nach MINCIACCHI et al. (1986) der Nucleus ventralis medialis thalami bei der Katze eine konsistente Projektion aufweist, gehört für GULDIN und MARKOWITSCH (1983, Ratte) der Thalamus dorsalis nicht zu den Quellen afferenter Fasern der Regio praepiriformis.

Letztlich erhält die Regio praepiriformis im Rahmen katecholaminerger, dopaminerger und cholinergischer Projektionen zum basalen Vorderhirn Eingänge vom Locus coeruleus (JONES und MOORE, 1977; FALLON und MOORE, 1978; FALLON, 1983) von der Substantia nigra (FALLON, 1983) sowie, vergleichsweise kräftiger, vom Nucleus dorsalis raphe (VERTES, 1991; sämtl. Ratte).

1.3.7.2. INTERHEMISPHERISCHE VERBINDUNGEN

Die Angaben über kontralaterale Verbindung der Regio praepiriformis sind uneinheitlich und zum Teil widersprüchlich. Nach BRODAL (1948) entsendet bei der Ratte die gesamte präpiriforme Rinde Fasern in die Commissura anterior. Nach FOX und SCHMITZ (1943, Katze) wird der vordere Anteil des Lobus piriformis über das vordere Glied der Commissura anterior mit dem der Gegenseite verbunden. Dies konnte von FOX et al. (1948, Macaca) und PANDYA et al. (1973, Samiri) nicht bestätigt werden. DEMETER et al. (1990, Macaca) fanden mit Hilfe von autoradiographischen Trakttracing-Methoden, daß die gesamte Regio praepiriformis über die anteriore Commissur zur Gegenseite projiziert, wobei die Fasern in der Peripherie der Commissur verlaufen. Nur das hintere Glied soll homotope Fasern der Regio praepiriformis enthalten (SANDERS-WOUDSTRA, 1961, Ratte; VAN ALPHEN, 1969, Kaninchen). PRICE (1973) dagegen beschreibt homotope Verbindungen, welche auf einen lateralen Anteil beschränkt sind. HABERLY und PRICE (1978a) finden kräftige Projektionen vom anterioren Feld zum posterioren und anterioren Feld der kontralateralen Regio praepiriformis, zur Regio retrobulbaris, zum Tuberculum olfactorium, Nucleus corticalis anterior amygdalae, periamygdalären Cortex, zur Regio entorhinalis und zum Nucleus tractus olfactorii lateralis. Diese Projektionen werden bis auf letzteren Kern von LUSKIN und PRICE (1983) bestätigt. Schwache Projektionen zur kontralateralen Regio praepiriformis und zum kontralateralen Tuberculum olfactorium können auch bei der Katze dokumentiert werden (HABETS et al., 1980).

BROADWELL und JACOBOWITZ (1976) und BROADWELL (1975b) konnten beim Kaninchen eine reziproke, jedoch seitens der Regio praepiriformis schwache Projektion von der anterioren Regio praepiriformis zur kontralateralen Regio retrobulbaris darstellen. Letztere Projektion wird auch von DE OLMOS et al. (1978, Ratte) beschrieben. Einen bilateralen Eingang vom Nucleus basolateralis amygdalae finden MCDONALD und CULBERSON (1986) beim Opossum.

Nach VAN ALPHEN (1969, Kaninchen) kreuzen auch Fasern von Regio praepiriformis, Neocortex und Putamen über das hintere Glied zu Neocortex, Putamen, Amygdalakern,

Nucleus Accumbens und Tuberculum olfactorium der Gegenseite. Es bleibt offen, ob die präpiriforme Rinde gekreuzte Projektionen in die genannten Gebiete entsendet oder/und ob sie gekreuzte Afferenzen von Putamen und Neocortex der Gegenseite erhält. Autoradiographische Untersuchungen konnten hierfür jedoch keine Bestätigung erbringen (PRICE, 1973). Während in neueren Untersuchungen eine gekreuzte präpiriforme Projektion zum medialen Caudatus-Putamen-Komplex, zum Nucleus accumbens und zum Tuberculum olfactorium sowie zum ventralen Anteil des frontalen Assoziationscortex nachgewiesen werden konnte (MCGEORGE und FAULL, 1989, Ratte bzw. RAJKOWSKA und KOSMAL, 1989, Hund). Daneben beschreiben ALLISON und MEYER (1950) und ALLISON (1953a; div. Nonmammalier) präpiriforme Efferenzen zur agranulären Rinde der kontralateralen Insel. Auch sollen Fasern des Nucleus tractus olfactorii lateralis, welche über eine interhemisphärische Komponente der Stria terminalis verlaufen, teilweise in der Regio praepiriformis endigen (DE OLMOS, 1972; DE OLMOS und INGRAM, 1972; Ratte).

1.3.7.3. EFFERENTE VERBINDUNGEN

Um eine bessere Übersicht zu erhalten, sind nachstehend die efferenten Bahnverbindungen in der Folge *allocorticale*, *nichtallocorticale* und *subcorticale* Projektionen aufgereiht.

Die zentrifugale Projektion der präpiriformen Neurone zum Bulbus olfactorius ließ sich von etlichen Untersuchern bei diversen Infraprimaten sicher reproduzieren: BAN und ZYO (1962, Ratte), CRAGG (1962, Kaninchen), POWELL et al. (1963, Ratte), GIRGIS und GOLDBY (1967, Biberratte), HEIMER (1968, 1969, div. Infraprim.), BROADWELL und JACOBOWITZ (1976, Kaninchen), DE OLMOS et al. (1978, Ratte), REYHER (1979; 1981, Ratte), DAVIS und MACRIDES (1981, Hamster), SHIPLEY und ADAMEK (1984, Maus). Infolge Degenerationsstudien von PRICE (1970c, Ratte) gehen diese zentrifugale Fasern jedoch nicht über die Regio retrobulbaris hinaus.

Weiterhin existieren vielfach dokumentierte, palaeocorticale Efferenzen zur Regio retrobulbaris (CRAGG, 1962, Kaninchen; SANDERS-WOUDSTRA, 1961; HEIMER, 1968; 1969; PRICE und POWELL, 1970c; 1973; HABERLY und PRICE, 1978a; DE OLMOS et al., 1978; LUSKIN und PRICE, 1983; REYHER und SCHWERDTFEGER, 1986; sämtl. Ratte; DENNIS und KERR, 1976, Katze; BROADWELL und JACOBOWITZ, 1976, Kaninchen), zum Tuberculum olfactorium (POWELL et al., 1963, 1965; HEIMER, 1972; PRICE, 1973; HABERLY und PRICE, 1978a; LUSKIN und PRICE, 1983; FULLER et al., 1987; MCGEORGE und FAULL, 1989; sämtl. Ratte; DRUGA, 1972, Katze; HABETS et al., 1980, Katze)

einschließlich der Callejaschen Inseln (FALLON, 1983, Ratte), zur Regio diagonalis (POWELL et al., 1963; 1965, RAISMAN, 1966 ; DRUGA, 1972; Ratte) sowie zu corticalen bzw. oberflächlich liegenden Einheiten des Amygdalakomplexes, namentlich zur Regio periamygdalaris (POWELL und COWAN, 1963; POWELL et al. 1965; DRUGA, 1972; PRICE, 1973; HABERLY und PRICE, 1978a, Ratte; HABETS et al., 1980, Katze), zum Nucleus tractus olfactorii lateralis (HABERLY und PRICE, 1978a; CARLSEN et al., 1982, Meerschweinchen) und zum Nucleus corticalis anterior (HABERLY und PRICE, 1978a; LUSKIN und PRICE, 1983, Ratte). Die Projektion zur Regio diagonalis konnte PRICE (1970d, Ratte) in seiner Studie jedoch nicht reproduzieren.

Hinzu kommen archicortical bzw. periarchicortical Verbindungen zur lateralen (teilweise auch zur medialen) Regio entorhinalis (ALLISON und MEYER, 1950; ALLISON, 1953b; VALVERDE, 1965; POWELL et al., 1963, 1965; CRAGG, 1961; PRICE und POWELL, 1971; VAN HOESEN et al., 1972, Macaca; PRICE, 1973; KRETTEK und PRICE, 1977b, Ratte, Katze; HABERLY und PRICE, 1978a, Ratte; HABETS et al., 1980, Katze; LUSKIN und PRICE, 1983, Ratte; ROOM et al., 1984; ROOM und GROENEWEGEN, 1986a, Katze, gesamte Er; SÖRENSEN, 1985, Opossum, gesamte Er; KÖHLER et al., 1986, Ratte, med. Er) als auch zum Hippocampus retrocommissuralis (ALLEN, 1948, Hund; VALVERDE, 1965; HJORTH-SIMONSEN, 1972; CRAGG, 1961, Ratte, Kaninchen, Katze) und Hippocampus praecommissuralis (HEIMER, 1972; HJORTH-SIMONSEN, 1972; PRICE, 1973; HABERLY und PRICE, 1978a; LUSKIN und PRICE, 1983, sämtl. Ratte; HABETS et al., 1980, Katze). Dagegen konnten von Allison und Meyer (1950), Allison (1953b, div. Nonmammalier) und POWELL et al. (1965, Ratte) sowie HABETS et al. (1980, Katze) direkte Projektionen zum Hippocampus nicht bestätigt werden.

Während VAN HOESEN und PANDYA (1973) eine Efferenz zur Area perirhinalis bei Macaca und LUSKIN und PRICE (1983) bei der Ratte beschreiben, konnten ROOM und GROENEWEGEN (1986a) bei der Katze eine solche nicht verifizieren. KRETTEK und PRICE (1977a), HABERLY und PRICE (1978a) und WIEGAND und PRICE (1980) konstatieren bei der Ratte eine Bahnverbindung zur ventralen agranulären Inselrinde, was von LUSKIN und PRICE (1983), die zusätzlich Terminationen innerhalb der posterioren agranulären Inselrinde finden, bestätigt wird.

An weiteren allocorticalen Strukturen nennen POWELL et al. (1963, Ratte), KRETTEK und PRICE (1977a, Ratte, Katze), LUSKIN und PRICE (1983, Ratte) sowie MUSIL und OLSON (1988, Katze) die infralimbische Area und HABETS et al. (1980, Katze) das Indusium griseum.

Innerhalb der höher differenzierten Cortices des Lobus frontalis werden efferente Verbindungen zur lateralen orbitalen Area (WIEGAND und PRICE, 1980; LUSKIN und PRICE, 1983, Ratte), zur ventrolateralen Area (LUSKIN und PRICE, 1983, Ratte) und zum Gyrus orbitalis (MOTOKIZAWA und INO, 1981b, 1983, Katze) sowie zum Cortex prefrontalis (CAVADA et al., 1983; CAVADA und REINOSO-SUAREZ, 1985, Katze) und zu ventralen Anteilen des frontalen Assoziationscortex (MARKOW-RAJKOWSKA und KOSMAL, 1987, Hund) beschrieben.

Für subcorticale Efferenzen der Regio praepiriformis findet sich eine Reihe experimenteller Belege. Konnektionen zum subcorticalen Amygdalakomplex werden von HERRICK (1924, Opossum), POWELL und COWAN (1963), POWELL et al. (1965), COWAN et al. (1965, Ratte), VALVERDE (1965, Maus) und OTTERSEN (1982) genannt, wobei CARLSEN et al. (1982, Meerschweinchen) speziell solche zum basolateralen Komplex und LUSKIN und PRICE (1983, Ratte) zu den Nuclei basomedialis et lateralis erwähnen. Letztere Efferenz wird ebenfalls von RUSSCHEN (1982a) zusammen mit einer Verbindung zum Nucleus corticalis beschrieben.

DRUGA (1971, 1972) und WITTER et al. (1988) finden bei der Katze Hinweise auf präpiriforme Projektionen zum ventralen Claustrum, IRLE und MARKOWITSCH (1986) zur Substantia innominata und FULLER et al. (1987) bei der Ratte für eine Verbindung zum Nucleus accumbens. Diese wird ebenfalls, neben einer Efferenz zum medialen Caudatus-Putamen-Komplex, von MCGEORGE und FAULL (1989) dargestellt.

Eine ganze Reihe von Autoren beschreiben eine relevante efferente Kopplung der Regio praepiriformis mit dem Hypothalamus: MIZUNO et al. (1969, Katze), DRUGA (1971, 1972), SANDERS-WOUDSTRA (1961, Ratte), POWELL et al. (1963, 1965), SCOTT und LEONARD (1971, Ratte) und PRICE et al. (1991, Ratte). Wobei die vier letztgenannten Autoren die Projektion auf den lateralen Hypothalamus einschränken und MIZUNO et al. (1969), ALLISON und MEYER (1950), ALLISON (1953b), POWELL und COWAN (1963), POWELL et al. (1965) und DRUGA (1971, 1972) speziell die präoptische Region als Zielstruktur präpiriformer Axone nennen.

An weiteren diencephalen Terminationsarealen beschreiben SANDERS-WOUDSTRA (1961), POWELL et al. (1963), KNOOK (1965), HEIMER (1972), PRICE und SLOTNICK (1983), PRICE et al. (1991; sämtl. Ratte), BENJAMIN et al. (1982, Opossum) und IRLE et al. (1984, Katze) den Nucleus medialis dorsalis thalami und KNOOK (1965), POWELL et al. (1963), PRICE und POWELL (1971; sämtl. Ratte) die Habenula. POWELL et al. (1965) stellen speziell Terminationen innerhalb der Nuclei gemini (präamilläre Region) dar. VELAYOS und SUAREZ (1985), ONO und NIMI (1986) sowie MOTOKIZAWA et al. (1988)

können dagegen bei Katze und Ratte keine derartigen thalamischen Projektionen bestätigen.

1.4. Anatomie der Regio retrobulbaris

1.4.1. TOPOGRAPHIE

Die Regio retrobulbaris stellt eine unterschiedlich differenzierte, laminierte palaeocorticale Struktur dar, welche am orbitofrontalen Abschnitt des Lobus frontalis caudal des Bulbus olfactorius zu liegen kommt. Makroskopisch läßt sich ein pedunkulärer von einem hemisphärischen Anteil abgrenzen, welcher das Trigonum olfactorium einnimmt ROSE (1927). Die Regio retrobulbaris wird von STEPHAN (1975) aufgrund ihrer vergleichsweise primitiven Organisation als *semicortex* bzw. *Palaeocortex I* klassifiziert und ist durch Übergänge zu palaeocorticalen, archicorticalen sowie neocorticalen Rindenfeldern gekennzeichnet. Rostrale (pedunkuläre) Ausläufer reichen via Pedunculus an den Bulbus olfactorius, dorsorostral erhält die Regio retrobulbaris durch Vermittlung periallocorticaler und proisocorticaler Übergangscortices Anschluß zum orbitofrontalen Neocortex. Zum ventralen Striatum (Nucleus accumbens, Tuberculum olfactorium) bestehen topographische Beziehungen über dorsale bzw. caudale Anteile. Medial grenzt die Regio retrobulbaris ohne scharfe Markierung an die archicorticale Taenia tecta (Hippocampus praecommissuralis), deren rostroventrale bzw. präkommissurale Lage durch die Größenentwicklung des Corpus callosum zustande gekommen sein soll (CROSBY und HUMPHREY, 1939). Ein ebenfalls fließender Übergang besteht zu der sich laterocaudal anschließenden, eupalaeocorticalen Regio praepiriformis.

1.4.2. TERMINOLOGIE

Während CAJAL (1901-1902) in seinen Studien am menschlichen Gehirn und diversen Mammaliern noch keine Regio retrobulbaris von seiner Regio praepiriformis abtrennt und ROSE (1912) in Untersuchungen an Infraprimaten ein entsprechendes Gebiet zunächst als Area praepiriformis bulbaris bezeichnet und somit der präpiriformen Rinde zurechnet, so erscheint in den Studien an Amphibien und Reptilien von HERRICK (1910) ein als *anterior olfactory nucleus* (AON) bezeichnetes eigenständiges Areal, das später auch bei Mammaliern identifiziert werden kann (HERRICK, 1924). In der

zytoarchitektonischen Arbeit am Menschenhirn von ECONOMO und KOSKINAS (1925) wird dieses Gebiet als *Area tuberculi olfactorii* (FM_t) bezeichnet. ROSE (1927) trennt später in seiner vergleichenden Studie bei Primaten ebenfalls eine eigenständige *Area* bzw. *Regio* retrobulbaris ab. Jedoch schließt er diese mit der archicorticalen Taenia tecta zu seinem *Holocortex bistratificatus* zusammen, während GURDJIAN (1925) und STEPHAN (1975), welche desgleichen den Terminus *Regio retrobulbaris* verwenden, diese Struktur als eine weniger differenzierte (semicorticale) rostrale Fortsetzung der Rinde des Lobus piriformis betrachten. Über den Rindencharakter der *Regio retrobulbaris* besteht jedoch kein Einvernehmen, worauf z.B. die anhaltende Verwendung des Terminus AON in angloamerikanischen Studien hindeutet. Auch verweigert PIGACHE (1970) dieser Region aufgrund ihrer primitiven Organisation bzw. starken Rückbildung zumindest bei höheren Säugetieren das Qualitätsattribut *Cortex*.

1.4.3. MORPHOLOGISCHE ENTWICKLUNG

Im Gegensatz zur eupalaeocorticalen *Regio praepiriformis*, die sich aus dem dorsalen Grundkomplex der Hemisphärenbläschen bei niederen Vertebraten differenziert (siehe Kap. 3.1.3.), soll sich die *Regio retrobulbaris* von Zellmassen herleiten, welche bei Cyclostomen dem primitiven *Bulbus olfactorius* benachbart sind. Diese primär-olfaktorische Struktur scheint der *Regio retrobulbaris* höherer Vertebraten homolog zu sein (ALLISON, 1953a). Ein Differenzierungsgrad, der eine Untergliederung in Subnuclei ermöglicht, wird jedoch erst auf der Ebene der Reptilien erreicht (CROSBY und HUMPHREY, 1939).

Innerhalb der Phylogenese widerfährt der *Regio retrobulbaris*, wie auch dem übrigen olfaktorischen Palaeocortex, von den makrosomatischen Spezies über Halbaffen bis hin zu mikrosomatischen Primaten einschließlich des Menschen eine erhebliche Größenreduktion, welche zusammen mit der ausgeprägt progressiven Entwicklung des Neocortex zu einer deutlichen qualitativen und topographischen Veränderung olfaktorischer Strukturen führt (ROSE, 1927; STEPHAN, 1966). Bei diesem phylogenetischen Prozess, welcher die Entwicklungsstufen der Reptilien, Vögel (CROSBY und HUMPHREY, 1939) und Primaten einschließlich des Menschen übergreift, bleiben die Beziehungen zu den jeweiligen Nachbarstrukturen jedoch erhalten (STEPHAN, 1975).

Quantitative Vergleiche weisen darauf hin, daß die Größe der *Regio retrobulbaris* direkt von dem Ausbildungsgrad der bulbären Zentren abhängt (CROSBY und HUMPHREY, 1939), wengleich dieses Gebiet bei höheren Primaten einschließlich des Menschen nur

gering entwickelt ist (LAUER, 1945; ALLISON, 1954). STEPHAN (1975) findet in quantitativen Vergleichen der aufsteigenden Primatenreihe sogar eine relativ starke Reduktion der Regio retrobulbaris gegenüber den übrigen Riechzentren, von welchen die eupalaeocorticale Regio praepiriformis den größten Teil einnimmt. Beruhend auf der Annahme YOUNG's, daß die Differenzierung olfaktorischer Zentren in Ontogenese und Phylogenese von caudal nach rostral fortschreite (YOUNG, 1936), legt STEPHAN (1975) die Vermutung nahe, daß eine solche Vorwärtsdifferenzierung die Verdrängung weniger differenzierter, rostraler Gebiete (Regio retrobulbaris) durch höher differenzierte, caudale Strukturen (Regio praepiriformis) zur Folge haben könne.

Innerhalb der Ontogenese differenzieren sich die lateralen retrobulbären Felder eher und progressiver als es bei den Partes medialis et ventralis der Fall ist (HUMPHREY, 1940). Letztere sollen sich beim Menschen bis auf wenige Zellen innerhalb des Pedunkels beschränken (CROSBY und HUMPHREY, 1939). Insgesamt läßt sich dabei ein morphologischer Gradient zwischen den oberflächlichen und tiefen Schichten des afferenten Projektionsschenkels feststellen. Was die konnektionale Differenzierung betrifft, soll einzig die Pars ventroposterior bereits postpartal neuronale Verknüpfung zum Bulbus olfactorius unterhalten (SCHWOB und PRICE, 1984).

1.4.4. LAMINATION

Analog zur Regio praepiriformis besteht die Regio retrobulbaris in ihrer Grundstruktur aus einer breiten Molekularschicht (I), einer darunterliegenden Zellschicht (II) sowie aus einer sich in der Tiefe anschließenden polymorphen Schicht (III). Obwohl sich Letztere nicht über die gesamte Regio retrobulbaris erstreckt, wird sie von einer Reihe Autoren als eigenständige Lamina abgegliedert (u.a. WHITE, 1965; PRICE, 1973; STEPHAN, 1975; VALVERDE et al., 1989). Darüberhinaus bestimmen VALVERDE et al. (1989) in Golgi-Material beim Igel eine weitere 4. Schicht, ihre ventrikelnahen *intermediäre Zone*, die zwischen zahllosen Axonbündeln locker positionierte, polyforme Neurone enthalten soll. Dem **Stratum moleculare**⁸ liegt in lateralen und ventralen Abschnitten der Tractus olfactorius lateralis peripher auf (CALLEJA, 1893). Anfangs wurde der Tractus noch als eigenständige Lamina den übrigen Schichten gegenübergestellt (CALLEJA, 1893; CAJAL, 1901-1902), später jedoch zunehmend dem Stratum moleculare als Sublamina untergeordnet. POPOFF und POPOFF (1929) als auch WHITE (1965) identifizieren 3, VAZ FERREIRA (1951) dagegen 4 Unterschichten innerhalb dieser Schicht. Oberflächlich gelegen befindet sich das *Substratum superfiziale*. Es enthält den Tractus olfactorius

lateralis und ist folglich in lateralen und ventralen Abschnitten besonders kräftig ausgeprägt. Darauf folgt das *Substratum supratangientiale* (1a), welches kaum markhaltige Fasern aufweist (ROSE, 1912) und sich von dem darunter liegenden *Substratum tangientiale* durch ein Reichthum an Gliazellen abgrenzt (POPOFF und POPOFF, 1929). VAZ FERREIRA (1951) bestimmt bei der Ratte eine weitere Unterschicht, *Zone X*, die sich zwischen dem Tractus olfactorius und dem Substratum supratangientiale befinden soll. ROSE beschreibt zusätzlich eine *Sublamina infratangientialis*, d.h. eine Schicht, die zwischen dem Substratum tangientiale und dem Stratum densocellulare zu liegen kommt. Das Stratum moleculare enthält ein dichtes Myelinnetzwerk, in welches Dendriten der Neurone des Stratum densocellulare integriert sind (HERRICK, 1924; VALVERDE, 1965).

Die 2. Schicht, das **Stratum densocellulare**, besteht, je nach Subarea etwas variierend, aus dicht stehenden Nervenzellen pyramidalen, fusiformen, multi- und bipolarer Fassung. In der Pars lateralis herrschen anguläre, multi- und bipolare Neurone mittlerer Größe vor, welche kaum eine einheitliche Orientierung aufweisen und große Zellkerne besitzen (STEPHAN, 1975). Es läßt sich eine oberflächliche Sublamina IIa abgrenzen, welche aus extravertierten und mit mehreren aufsteigenden Dendriten ausgestatteten Pyramidenzellen besteht, von einer tieferen Sublamina IIb, deren größere Pyramidenzellen neben apikalen auch mit diversen basalen Dendriten versehen sind (HABERLY und PRICE, 1978; VALVERDE et al., 1989). Eine pallisadenartige Formation findet sich in der Pars medialis (STEPHAN, 1975).

Das **Stratum multiforme**, *deep layer* bei White (1965), unterliegt der eigentlichen Zellschicht und grenzt in der Tiefe an die weiße Substanz. Es enthält neben locker verstreuten Zellen viele meist radial verlaufende Fasern (STEPHAN, 1975). Die Axone der Lamina-II-Neurone geben auf ihrem Durchzug durch diese Schicht horizontale Kollaterale ab (VALVERDE et al., 1989).

Innerhalb der äußeren Zone, der Lamina 1a bilden die bulbofugalen, olfaktorischen Projektionsfasern, analog zu den Verhältnissen bei der Regio praepiriformis, Synapsen an den apikalen Dendriten der Pyramidenzellen des Stratum densocellulare (HEIMER 1968, 1969; PRICE und POWELL, 1970b, 1970c; COWAN et al., 1972; PRICE, 1973; sämtl. bei Infraprimaten). In der inneren Unterschicht, dem Substratum tangientiale, unterhalten die zentrifugal verlaufenden sekundär-olfaktorischen Assoziationsfasern wie auch die interhemisphärischen homotopen Assoziationsfasern (PRICE und POWELL, 1971)

⁸⁾ Terminologie im Folgenden nach STEPHAN (1975).

synaptische Kontakte, und zwar bevorzugt an den proximalen Dendritenabschnitten der Pyramidenzellen (PRICE, 1973).

1.4.5. PARZELLIERUNG

Von der Mehrzahl der Autoren wurde die Regio retrobulbaris, zumeist unter Rückgriff auf topographische Kriterien, in fünf Untereinheiten gegliedert, von denen vier, und zwar die Partes medialis, dorsalis, lateralis et ventralis, den Riechventrikel bzw. dessen Rudimente umhüllen, während eine weitere Subarea, namentlich die *Pars externa*, einigen der genannten Abschnitte, in Abhängigkeit von der jeweils untersuchten Spezies, superfiziell aufliegt. Diesen allgemein anerkannten Subareae wird von einigen Untersuchern bei Infraprimaten (HERRICK, 1924; LOHMAN und LAMMERS, 1963; LOHMAN und MENTINK, 1969; PRICE, 1973; VALVERDE et al., 1989) und Primaten (CROSBY und HUMPHREY, 1939) noch eine *Pars posterior* (bzw. *Pars caudalis* bei ROSE) beigelegt. HERRICK, LOHMANN und MENTINK sowie VALVERDE und Mitarbeiter grenzen desweiteren noch eine vordere *Pars bulbaris* bzw. *Pars rostralis* ab. Darüberhinaus beschreiben VALVERDE et al. (1989) beim Igel zwei kleinere Zellpopulationen, *alpha* und *beta*, die sich in rostralem Niveau, zum Teil im Bulbus olfactorius gelegen, befinden. Sie bestehen aus großen Pyramidenzellen mit langen Dendriten und differieren morphologisch von den übrigen Unterfeldern.

Ein Großteil der Ergebnisse zur Morphologie der Regio retrobulbaris entstammt Untersuchungen an Infraprimaten. Die Studien auf der Ebene mikrosomatischer Primaten sowie des Menschen bilden eine kleine Gruppe, i.e. ROSE (1927), CROSBY und HUMPHREY (1939), LAUER (1945), ALLISON (1954) und STEPHAN (1975). Myeloarchitektonische Befunde (KREINER, 1936, Ratte) sowie vergleichende Untersuchungen (STEPHAN, 1975, div. Mammalier inkl. Primaten) legen eine zytoarchitektonische Teilung in zwei Hauptkomponenten nahe: (I) bilaminierter Haupttypus, i.e. Pars rostralis, ventralis und Pars caudalis, (II) trilaminierter Haupttypus, i.e. Pars lateralis und Pars dorsalis. Der dreischichtige Typus besitzt neben der Molekular- und Zellschicht zusätzlich eine deutliche multiforme Schicht.

Die zum zweischichtigen Haupttypus gehörende **Pars bulbaris** besteht aus den am weitesten rostral und teilweise ganz im Bulbus liegenden Zellgruppen der Regio retrobulbaris. Meist läßt sich kein Kontakt zu den übrigen Abschnitten feststellen (HERRICK, 1924; YOUNG, 1936; LOHMAN und LAMMERS, 1963; sämtl. Infraprimaten). Beim Halbaffen *Galago demidovii* beschreibt STEPHAN (1975) eine markarme Pars rostralis und postuliert die Existenz einer solchen für das Gehirn höherer Primaten

einschließlich des Menschen. CROSBY und HUMPHREY (1941) dagegen ordnen beim Menschen ein entsprechendes Areal ihrer Pars dorsalis als ein rostrales Element zu.

Die **Pars ventralis** umfaßt bei Infraprimaten mit einem medialen und lateralen Schenkel sich ventral ausbreitend den Riechventrikel. Wobei das zelluläre Gefüge vergleichsweise locker und die Faserung insbesondere im medialen Abschnitt äußerst markarm zur Darstellung kommt (STEPHAN, 1975). Die vielgestaltigen Neurone sind bei der Ratte diffus und ohne reguläre Ausrichtung angeordnet (REYHER et al., 1988) und sollen im lateralen Anteil etwas kleiner sowie blasser angefärbt ausfallen (KREINER, 1936).

Caudal des medialen Schenkels der Pars ventralis befindet sich die **Pars caudalis**. Von LAUER (1945) bei Makaken aufgeführt soll diese Subarea nach STEPHAN (1975) bei allen Insectivoren und Primaten in charakteristischer Weise vorhanden sein und große Nervenzellen enthalten, die sich gleichmäßig über den ganzen Abschnitt verteilen. Mit einer breiten Zellschicht reicht die Pars caudalis des Meerschweinchens zungenförmig an das Striatum bzw. Tuberculum olfactorium heran. Hierbei soll sie durch eine plexiforme Schicht deutlich von diesen Strukturen getrennt bleiben (LOHMAN und LAMMERS, 1963).

Die zum dreischichtigen Typus zählende **Pars lateralis** erscheint bei makrosomatischen Infraprimaten auf der Dorsal- und Lateralseite des olfaktorischen Pedunkels. Als deutlich geschichteter Abschnitt, bietet dieses Areal beim Demidoff-Galago innerhalb des Stratum multiforme ein relativ dunkel gefärbtes Faserbild (STEPHAN, 1975). Laterocaudal geht es, entsprechend der *lateral transition area* von HABERLY und PRICE (1978a), ohne deutliche Kennzeichen allmählich in den frontalen Abschnitt der Regio praepiriformis über, deren Lamina III breiter sein und bei der Ratte weniger radiale Fasern aufweisen soll (KREINER, 1936). Beim Menschen ist die Schichtung der Pars lateralis jedoch weniger deutlich (STEPHAN 1975).

Ebenso ist die **Pars dorsomedialis**, abgesehen von menschlichen Gehirn, bei allen anderen Spezies deutlich geschichtet. Sie grenzt sich morphologisch von der Pars lateralis durch ein schärfer nach Innen begrenztes Stratum densocellulare ab. Mit einem relativ markarmen medialen Ausläufer, entsprechend der Pars medialis anderer Autoren, erhält dieses Gebiet Anschluß an den Hippocampus praecommissuralis. Nach rostrordorsal geht die Pars dorsomedialis bei makrosomatischen Spezies inklusive der Semiprimaten über periallocorticale Zwischenformationen in den frontalen Neocortex über. Bei höheren Primaten und Mensch bildet sich ein der Pars dorsomedialis homologer Abschnitt, ähnlich der Pars lateralis, etwas weiter caudal aus (STEPHAN, 1975). Nach CROSBY und HUMPHREY (1939, 1941, div. Mammalier inkl. Mensch) und LAUER (1945, Macaca) nimmt dieses Feld, welches die Verschmelzungszone mit den

Hemisphärenrinden bildet, den Größten Anteil der Regio retrobulbaris ein. Abweichend hiervon schreibt STEPHAN dieses Charakteristikum seiner Pars ventralis zu. Mit Hilfe moderner Tracingmethoden haben REYHER und Mitarbeiter (1988) bei der Ratte eine eigenständige Pars medialis aufgrund des unilateralen bulbären Projektionsmodus abgrenzen können. Die eher kleinen Neurone sind fusiformer Gestalt und mit bidirektionalen Dendriten versehen.

Den vorangegangenen Subareae teilweise peripher aufliegend bildet die **Pars externa** innerhalb der Molekularschicht ein schmales Band kleiner und tiefgefärbter Neurone zwischen den Sublaminae 1a und 1b (POPOFF und POPOFF, 1929). Im Golgi-Material des Rattenhirns wurden diese Zellen durch das Fehlen von basalen Dendriten sowie durch ihre Armut an *spines* charakterisiert (REYHER et al., 1988). Während die Pars externa bei makrosomatischen Spezies überwiegend auf den lateralen Schenkel der Pars ventralis beschränkt ist, soll sie bei mikrosomatischen Halbaffen und höheren Primaten in caudalen Abschnitten als diskontinuierliche Ansammlung kleinzelliger Neurone zu finden sein (ALLISON, 1954; STEPHAN, 1975). Daneben berichtet ALLISON (1954) von Zellgruppen innerhalb der Pars ventralis des menschlichen Gehirns, welche der Pars externa entsprechen könnten. STEPHAN dagegen ist nicht in der Lage, die Pars externa im Menschenhirn eindeutig zu bestimmen. In neuerer Zeit konnte jedoch die Persistenz der Pars externa auf der Ebene der Primaten auf konnektionaler Grundlage zuverlässig dokumentiert werden (REYHER, 1988).

1.4.6. BAHNVERBINDUNGEN, BESCHRIEBEN BEI PRIMATEN

Da sich die meisten Beiträge zur olfaktorischen Projektion der Primaten auf die Regio praepiriformis als die Hauptformation primär-olfaktorischer Transmission beschränken, liegen bisher nur wenige neuroanatomische Ergebnisse zur Konnektivität der primatären Regio retrobulbaris vor.

1.4.6.1. AFFERENTE VERBINDUNGEN

Direkte Afferenzen vom Bulbus olfactorius als primär sensorischer Haupteingang der Regio retrobulbaris wurden von MEYER und ALLISON (1949, Deg.), TURNER et al. (1978, Deg., autor.) und CARMICHAEL et al. (1994, Fluoresz., autor.) beim Rhesusaffen sowie von MESTRE et al. (1992, Deg.) beim Lemur dargestellt. Dabei wird die bulbäre Projektion einhellig als strikt ipsilateral angesehen. Sie soll alle Subfelder und alle Schichten der Regio retrobulbaris erreichen.

Es liegen desweiteren Ergebnisse zu sekundär olfaktorischen Afferenzen vor, die von der Subarea frontalis der Regio praepiriformis bilateral als auch von der ipsilateralen olfaktorischen, d.h. rostralen Regio entorhinalis ihren Ursprung nehmen. Letztere Projektion soll hierbei nahezu ausschließlich innerhalb der Pars medialis terminieren (CARMICHAEL et al., 1994).

1.4.6.2. EFFERENTE VERBINDUNGEN

REYHER (1988, *Callithrix jacchus*, HRP) sowie CARMICHAEL et al. (1994) konnten nach Injektion von retrogradem Tracer in den Bulbus die bulbäre Verbindung der Regio retrobulbaris als eine reziproke identifizieren. Hierbei gilt als eine bedeutende Eigenschaft der bulbopetalen Projektion, daß diese die Bulbi beider Hemisphären erreicht, wobei die Pars externa von der ipsilateralen und die Pars medialis von der kontralateralen Efferenz ausgenommen ist (REYHER, 1988 bzw. CARMICHAEL et al., 1994). Als alleiniges interhemisphärische Verbindungsglied der bulbopetalen Projektion konnte die Commissura cerebri anterior mit ihrem vorderen Arm bestimmt werden (REYHER, 1988; DEMETER et al., 1990, *Macaca*, autor.)

Efferenzen zur olfaktorischen Regio entorhinalis von der Regio retrobulbaris werden von REYHER (1991, HRP, Fluoresz.) neben solchen zu rostralen Anteilen des Cortex perirhinalis, i.e. Area 35 und Area 36, bei *Callithrix* beschrieben.

An weiteren corticalen Verbindungen der Regio retrobulbaris bei Primaten vermutete LAUER (1945) anhand von Beobachtungen an Normalmaterial olfakto-frontale sowie fronto-olfaktorische Projektionen. Diese wurden später mit moderneren Methoden von BARBAS (1993, HRP, Fluoresz.) und CARMICHAEL et al. (1994) ebenfalls bei *Macaca* untersucht. Demnach erreichen retrobulbäre Axone die agranulären und in geringerem Ausmaß auch die dysgranulären Übergangscortices des caudalen Cortex orbitofrontalis, welche zum Teil die Areae 13 und 14 einnehmen. Nach CARMICHAEL et al. (1994) projizieren die Partes medialis et dorsalis zu den caudomedial angrenzenden Areae 14c und 13a, während die Efferenzen der Pars lateralis vorwiegend innerhalb der Area 13a endigen und die übrigen Subareae keine orbitofrontalen Fasern entsenden.

Über die genannten Verbindungen hinaus werden auf der Grundlage von Degenerationsmaterial beim Rhesusaffen homotope interhemisphärische Assoziationsfasern erwartet, die ihren Weg über die vorderere Kommissur nehmen sollen (FOX et al., 1948).

1.4.7. BAHNVERBINDUNGEN, BESCHRIEBEN BEI INFRAPRIMATEN

1.4.7.1. AFFERENTE VERBINDUNGEN

Als dominierende und einzig primär sensorische Eingangsquelle der Regio retrobulbaris hat sich in sämtlichen untersuchten Spezies und unter Zuhilfenahme vielfältiger neuroanatomischer Methoden der Bulbus olfactorius bestätigt: POWELL et al. (1963, Ratte, Deg.), WHITE (1965, Ratte, Deg.), SCALIA (1966, Kaninchen, Deg.), HEIMER (1968, Ratte, Deg.), SCALIA und WINANS (1975, Opossum, Ratte, Kaninchen, Deg.), BROADWELL (1975a) sowie BROADWELL und JACOBOWITZ (1976; Kaninchen, Ratte), HABERLY und PRICE (1977, Ratte, HRP), DRUGA (1980, Ratte, HRP), MEYER (1981, Opossum, Deg.), SHAMMAH-LAGNADO und NEGRAO (1981, Opossum, Deg), CARLSEN et al. (1982, Meerschweinchen, Deg.), OJIMA et al. (1984, Kaninchen, HRP), SHIPLEY und ADAMEK (1984, Maus, HRP), REYHER und SCHWERDTFEGER (1986, Ratte, HRP) und DE CARLOS et al. (1989, Igel, HRP).

Während HERRICK (1924) eine bulbäre Projektion zu allen retrobulbären Subareae erwartete, werden von einigen Autoren teilweise einander widersprechende⁹ Einschränkungen vorgenommen. LOHMAN und LAMMERS (1963, Meerschw., Deg), POWELL et al. (1965, Ratte, Deg.), MASCITTI und ORTEGA (1966, Katze, Deg.) sowie LOHMAN und LAMMERS (1967, div. Mammalier) beschreiben eine überwiegende Projektion zur Pars lateralis und Pars externa, FERRER (1969a, Tupaja, Galago, Deg.) und GIRGIS (1969, Galago, Deg.) stellen ferner Eingänge innerhalb der Pars ventralis dar, während GIRGIS und GOLDBY (1967, Biberratte, Deg.) die bulbären Terminationen um die Pars dorsalis erweitern. Im Rahmen von Degenerationsstudien erhalten beim Kaninchen nach LE GROS CLARK und MEYER (1947) die Pars medialis, nach ALLISON (1953b) jedoch die Partes externa et dorsalis keine bulbäre Projektion, während LOHMAN und MENTINK (1969) die Pars rostralis von einer solchen Projektion aussparen. Beim Fuchskuru dagegen befinden sich keine Terminationen innerhalb der Pars medialis und Pars posterior (ADEY, 1953). Mit moderneren HRP-Tracing-Methoden konnte jedoch nachgewiesen werden, daß die bulbären Axone in allen Unterfelder der Regio retrobulbaris terminieren (REYHER und SCHWERDTFEGER, 1984; SHIPLEY und ADAMEK, 1984) und daß diese von Mitral- und Tuftedzellen des Bulbus olfactorius entstammen (HABERLY und PRICE, 1977 bzw. SCHOENFELD und MACRIDES, 1984).

⁹) Diese divergenten Ergebnisse lassen sich zum Teil auf die Verwendung unterschiedlicher Terminologien bzw. Parzellierungen zurückführen.

Die bulbofugalen Fasern sollen in der äußeren Zone der Molekularschicht (Lamina Ia) endigen, um dort axo-dendritische Kontakte an den distalen Dendriten der Pyramidalneurone der Zellschicht zu bilden (HEIMER, 1968; PRICE, 1973, Ratte, autor.).

Als einzigen Hinweis für ein topographisches Muster der bulbären Eingänge fanden SCOTT und Mitarbeiter (1983) in einer Multitracing-Studie eine spatiale Organisation der bidirektionalen Projektion der Pars externa bei der Ratte.

Als Ursprung caudaler sekundär-olfaktorischer Afferenzen hat sich mehrfach die Regio praepiriformis dokumentieren lassen: HEIMER (1968, Ratte, Deg.), PRICE und POWELL (1970c, Ratte, Deg.), BROADWELL und JACOBOWITZ (1976, Kaninchen, Ratte, Deg.), INAKGAKI et al. (1983, Ratte, Immunhistoch.), LUSKIN und PRICE (1983, Ratte, autor.), REYHER und SCHWERDTFEGER (1986, Ratte, HRP) und DE CARLOS et al. (1989, Igel, HRP). Nach HABERLY und PRICE (1978) sind es vorwiegend die Fasern der präpiriformen Pars frontalis, welche innerhalb der Pars dorsalis und Pars lateralis terminieren, während die Pars medialis vornehmlich Eingänge von der Pars temporalis erhält. Die Axone endigen nach PRICE (1973, Ratte, autor.) fast ausnahmslos innerhalb der Lamina Ib. DE OLMOS et al. (1978, HRP) beschreiben dagegen bei der gleichen Spezies Terminationen in sämtlichen Laminae.

An weiteren allocorticalen Eingängen sind Fasern von der Taenia tecta ventralis (DE OLMOS et al. 1978, Ratte, HRP; REYHER und SCHWERDTFEGER, 1986, Ratte, HRP; DE CARLOS et al., 1989, Igel, HRP), vom Tuberculum olfactorium (FERRER 1972, Hamster, Deg.; REYHER und SCHWERDTFEGER, 1986, Ratte, HRP) sowie von der lateralen Regio entorhinalis dokumentiert (DE OLMOS et al., 1978, Ratte, HRP; WYSS, 1981, Ratte, autor.; REYHER und SCHWERDTFEGER, 1986, Ratte, HRP), wobei letztere Fasern vorwiegend zur Pars medialis ziehen sollen (HABERLY und PRICE, 1978, Ratte, HRP). Darüberhinaus referieren WITTER und GROENEWEGEN (1986, Katze, autor.) eine schwache Projektion von der perirhinalen Rinde sowie eine unsichere Projektion von der Regio entorhinalis lateralis. TAKAGISHI (1991, Ratte, PHA-L) beschreibt retrobulbäre Afferenzen von der infralimbischen Area (Area 25), DE OLMOS et al. (1978, Ratte, HRP) von Feld CA1 des retrokommissuralen Hippocampus und REYHER und SCHWERDTFEGER (1986, Ratte, HRP) von Neuronen des Subiculum.

An noncorticalen Eingängen von Zentren des Telencephalon soll die Regio retrobulbaris Afferenzen vom horizontalen und vertikalen Limbus des Bandes von Broca (DE OLMOS et al., 1978, Ratte, HRP; DE CARLOS et al., 1989, Igel, HRP), von der Area anterior und dem Nucleus posterolateralis corticalis der Amygdala sowie vom Nucleus des lateralen olfaktorischen Traktes erhalten (DE CARLOS et al., 1989).

Diencephale Projektionen erreichen die Regio retrobulbaris von der Area lateralis des Hypothalamus (BROADWELL und JACOBOWITZ, 1976; DE OLMOS et al., 1978), der Area lateralis praeoptica (BROADWELL und JACOBOWITZ, 1976) als auch vom Nucleus tuberomammillaris (DE OLMOS et al., 1978).

Metencephale Afferenzen steigen von den noradrenergen Zellen des Locus coeruleus zur Regio retrobulbaris hinauf (JONES und MOORE, 1977, Ratte, autor.; FALLON und MOORE, 1978, Ratte, Histochemie, Deg.; REYHER und SCHWERDTFEGER, 1986), mesencephale Afferenzen dagegen von den dopaminergen Zellen der Substantia nigra und der Area ventralis tegmentalis (FALLON und MOORE, 1978). REYHER und SCHWERDTFEGER beschreiben darüber hinaus retrobulbäre Eingänge von den Nuclei raphe.

1.4.7.2 INTERHEMISPHERISCHE AFFERENZEN

Die Projektionsfelder interhemisphärischer Afferenzen der Regio retrobulbaris begrenzen sich auf den frontolobulären Palaeocortex. Es herrscht allgemein Übereinstimmung darüber, daß die Axone über den vorderen Arm der Commissura cerebri anterior ihren Verlauf nehmen. Zum einen entsendet die Area frontalis der Regio praepiriformis Fasern zur retrobulbären Gegenseite (PRICE und POWELL, 1970c, 1971, Ratte Deg.; BROADWELL und JACOBOWITZ, 1976; DE OLMOS et al., 1978), wobei sich die Terminationen auf die Pars lateralis beschränken sollen (LUSKIN und PRICE 1983). Zum anderen entspringen der kontralateralen Regio retrobulbaris homotopische Assoziationsfasern (SANDERS-WOUDSTRA 1961, Ratte, Deg.; LOHMAN und LAMMERS, 1961, 1963; VALVERDE, 1965, Maus, Katze, Ratte, Deg.; SCALIA, 1966, Kaninchen, Deg.; DE OLMOS et al., 1978; DE CARLOS et al., 1989).

Nach KREINER (1936, Ratte, Deg.), MASCITTI und ORTEGA (1966, Katze, Deg.), LOHMAN und LAMMERS (1967) sowie LOHMAN und MENTINK (1969, div. Infraprim., Deg.) endigen diese Projektionen hauptsächlich innerhalb der Pars externa. POWELL et al. (1965) beschreiben bei der Ratte zusätzliche Afferenzen zur Pars lateralis, GIRGIS und GOLDBY (1967) bei der Biberratte dagegen zur Pars dorsalis, während BROADWELL (1975b) beim Kaninchen additional Afferenzen zur Pars lateralis und Pars dorsalis bestimmt. Im Gegensatz dazu beschränken PRICE und POWELL (1971) die homotopischen retrobulbären Afferenzen auf die Pars ventrolateralis und zum Teil auf die Pars dorsalis. Die Projektionen sollen nach LOHMAN und LAMMERS vornehmlich in der Pars rostralis ihren Ursprung nehmen, nach BROADWELL dagegen in der Pars externa und nach JOHNSON (1959) sowie BRODAL (1948, Ratte, Deg.) hauptsächlich in der Pars dorsalis.

Über diese Projektionen hinaus findet sich bei SHIPLEY und ADAMEK (1984, HRP) als bisher alleinstehendes Untersuchungsergebniss eine kontralaterale Afferenz vom Bulbus olfactorius bei der Maus beschrieben.

1.4.7.3. EFFERENTE VERBINDUNGEN

Zur efferenten Projektion der Regio retrobulbaris existiert eine Reihe experimenteller Untersuchungen an Infraprimaten. Als bulbopetaler Schenkel einer bulbären Rückkopplungsschleife ist die retrobulbäre Efferenz zum Bulbus olfactorius vielfältigst dokumentiert: JOHNSON (1959, Meerschw., Deg.), VALVERDE (1965, Maus, Katze, Ratte, Deg.), LOHMAN und LAMMERS (1967, div. Infraprim., Deg.), BROADWELL (1975b, Kaninchen, HRP), DENNIS und KERR (1976, Katze, HRP), HABERLY und PRICE (1978b, Ratte, HRP), DE OLMOS et al. (1978, Ratte, HRP), REYHER (1979, Ratte, HRP), DAVIS und MACRIDES (1981, Hamster, autor.), SHIPLEY und ADAMEK (1984, Maus, HRP), ALHEID et al. (1984, Fluoresz., Ratte) und REYHER et al. (1988, Ratte, HRP). Die retrobulbären Axone terminieren infolge elektronenoptischer Untersuchungen an den inneren Körnerzellen des Riechkolbens (PRICE und POWELL 1970b, Ratte). Nach JOHNSON sowie LOHMAN und LAMMERS geht diese Projektion hauptsächlich von der Pars dorsalis aus, nach DENNIS und KERR zusätzlich auch von der Pars lateralis. BROADWELL dagegen sieht die Pars externa als die Hauptquelle bulbopetaler Efferenzen der Regio retrobulbaris an, während andere Autoren übereinstimmend die Pars externa von der ipsilateralen Projektion zum Bulbus nahezu ausschließen (DE OLMOS et al., 1978; DAVIS und MACRIDES, 1981; REYHER et al., 1988).

Die Regio retrobulbaris entsendet weiterhin Efferenzen zu caudal angrenzenden palaeocorticalen Strukturen, i.e. Regio praepiriformis und Tuberculum olfactorium (JOHNSON 1959, Ratte, Deg.; POWELL et al., 1965, Ratte, Deg.; SCALIA, 1966, Kaninchen, Deg.; GIRGIS und GOLDBY, 1967, Biberratte, Deg.; PRICE und POWELL, 1971, Ratte, Deg.; BROADWELL, 1975b, Kaninchen, autor., HRP). Die Fasern nehmen von den Partes rostralis et medialis ihren Ursprung und endigen innerhalb der Pars frontalis der Regio praepiriformis sowie im lateralsten Abschnitt des Tuberculum olfactorium (FERRER, 1969, Hamster, Deg.; HABERLY und PRICE. 1978a, Ratte, HRP).

An weiteren palaeocorticalen Verbindungen sind noch Efferenzen zur Regio periamygdalaris (FERRER, 1969; LOHMAN und LAMMERS, 1967; BROADWELL, 1975b) als auch zum Nucleus septalis lateralis beschrieben (SCALIA, 1966; REYHER et al., 1987).

Bezüglich archicorticaler Efferenzen der retrobulbären Rinde finden sich lediglich einzelne Hinweise über Projektionen zur Regio entorhinalis lateralis und zur Taenia tecta ventralis respektive (SCALIA, 1966 bzw. ROOM und GROENEWEGEN, 1986a).

Ergebnisse hinsichtlich neocorticaler Konnektionen gehen aus Untersuchungen von SCALIA (1966), CAVADA et al. (1983), CAVADA und REINOSO-SUAREZ (1985) hervor. So soll nach SCALIA der zum dem Sulcus rhinalis benachbarte Isocortex beim Kaninchen und nach CAVADA und REINOSO-SUAREZ der Cortex präfrontalis der Katze in seinem ventralen und dorsolateralen Sektor Eingänge von der Regio retrobulbaris erhalten.

Zu den subcorticalen Kerngebieten des Telencephalon, die in ihren Untereinheiten retrobulbäre Terminationen aufweisen sollen, zählen der Nucleus accumbens, das ventrale Pallidum (FULLER et al., 1987, Ratte, HRP) sowie der Amygdalakomplex, i.e. Nuclei lateralis, centralis, corticomedialis und basolateralis (FERRER, 1969, Hamster, Deg.; RUSSCHEN 1982a, Katze, HRP), wobei FULLERS Projektionen vorwiegend der Pars posterior entspringen.

Diencephale Efferenzen der Regio retrobulbaris zur Area hypothalami lateralis sind vielfach dokumentiert (BAN und ZYO, 1962, Ratte, Deg; LOHMAN und LAMMERS 1963, div. Infraprim., Deg.; FERRER, 1969, Hamster, Deg.; SCOTT und LEONARD, 1971, Ratte, Maus, Hamster, Deg.; PRICE et al., 1991, Ratte, HRP). FERRER beschreibt darüberhinaus Projektionen zum Corpus mammillare und zur Area supraoptica sowie zum Nucleus dorsomedialis thalami und Nucleus habenularis lateralis, welche den Partes rostralis et medialis entstammen. In der Untersuchung von SCALIA (1966), Deg.) findet sich beim Kaninchen zusätzlich eine Projektion zur Area praeoptica lateralis dargestellt.

1.4.7.4. INTERHEMISPHERISCHE EFFERENZEN

Als ein hervorstechendes konnektionales Merkmal der Regio retrobulbaris gilt einhellig die kontralaterale bulbopetale Projektion dieser primär-olfaktorischen Struktur: SCALIA (1966), GIRGIS und GOLDBY (1967, Biberratte, Deg.), FERRER (1969), BROADWELL (1975b), DENNIS und KERR (1976), DE OLMOS et al. (1978), HABERLY und PRICE (1978b), REYHER (1979), DAVIS und MACRIDES (1981), SCHOENFELD und MACRIDES (1984), SHIPLEY und ADAMEK (1984), ALHEID et al. (1984), REYHER et al. (1988) und DE CARLOS et al. (1989). In ihrer elektronenoptischen Studie haben PRICE und POWELL (1970b) Terminationen an den inneren Körnerzellen nachgewiesen, die von Kollateralen der ipsilateralen bulbopetalen Projektion ihren Ursprung nehmen. Hierbei bilden nach der Mehrzahl der Autoren die kleinzelligen Neurone der Pars externa die Hauptkomponente dieser kontralateralen Projektion. Diese soll nach SCHOENFELD und

MACRIDES (1984, Hamster, HRP) eine topographische Organisation aufweisen. Den Zellen der Pars medialis dagegen soll nach DAVIS und MACRIDES (1981) sowie REYHER et al. (1988) kaum eine Rolle zukommen.

An weiteren kontralateralen Efferenzen der Regio retrobulbaris sind bisher Verbindungen zur Pars frontalis der Regio praepiriformis und zum lateralen Abschnitt des Tuberculum olfactorium dargestellt worden (BROADWELL, 1975b bzw. HABERLY und PRICE, 1978a).

2. MATERIAL UND METHODIK

2.1. Auswahl der Tierspezies

Als Versuchstier wurde der Neuweltaffe *Callithrix jacchus* verwendet ($n = 9$). Er gehört zur Ordnung der Primaten und hier wiederum zur Unterordnung der Simier (Anthropoiden). Die Callithrichidae stellen die erste phylogenetische Entwicklungsstufe der Affen dar und stehen somit bereits über den Halbaffen (Prosimier). Früheste fossile Funde dieser Primatenspezies stammen aus dem Tertiär, weshalb sie als eine der phylogenetisch ältesten Affenart gilt. Wenngleich die neocorticale Komponente deutlich überwiegt, steht die Hirnentwicklung von *Callithrix* insgesamt auf einer für Primaten vergleichsweise primitiven Stufe (STEPHAN et al., 1980). Auch besitzt *Callithrix* ein relativ einfaches Verhaltensrepertoire (LIPP, 1978).

Die Auswahl der in dieser Studie verwendeten Spezies war durch mehrere Kriterien motiviert. Als mikrosomatischer Vertreter der Primaten besitzt *Callithrix jacchus* ein olfaktorisches System, welches durch eine im Gegensatz zum visuellen Cortex vergleichsweise bedeutende Reduktion und Dedifferenzierung gekennzeichnet ist (STEPHAN, 1975). Auch aus ethischen Sicht erhielt *Callithrix* den Vorzug, da diese Spezies für einen Repräsentanten der Simier einen relativ primitiven Entwicklungsstand kognitiver Fähigkeiten besitzt. Aus experimentell-technischen Gesichtspunkten liegt mit der ausgewählten Spezies ein Tiermodell vor, dessen Bulbus olfactorius aufgrund seiner topographischen Separation vom Orbitalcortex relativ gute Zugangsmöglichkeiten zur Injektion von Tracerstoffen bietet. Bezüglich der Mikroskopischen Auswertung kommt der für einen Vertreter der "echten" Affen geringe Absolutgröße des lissenzephalen Gehirns (ca. 7 g) ebenfalls eine entscheidende Rolle zu. Bei ca. 300 Schnitten pro Hemisphäre ist es überhaupt erst möglich, auf der Ebene eines Primaten sämtliche Schnitte und somit die Position eines jeden markierten Neurons auszuwerten und eins zu eins zu rekonstruieren¹⁰. In den letzten Jahren hat *Callithrix jacchus*, u.a. aufgrund einer schnellen Wachstums- und Vermehrungsrate (2 x 2 Nachkommen pro Jahr), als Vertreter der dem *Homo sapiens* am nächsten Verwandten Simier zunehmend

¹⁰⁾ Bei den üblicherweise verwendeten Altweltaffen, z.B. Makaken, sind einer solchen Auswertung aufgrund der Hirngröße von ca. 90 g personelle und technische Grenzen gesetzt.

Einzug in neuroanatomischen Studien erhalten. Die in dieser Studie verwendeten adulten Versuchstiere sind beiderlei Geschlechts (359 bis 430 g) und entstammen der hauseigener Zucht des Max-Planck-Institutes für biophysikalische Chemie sowie aus dem Deutschen Primatenzentrum jeweils in Göttingen.

2.2. Neuronale Tracer

Die älteren neuroanatomischen Methoden zur Darstellung von neuronalen Verbindungen, hierunter vor allem die Degenerationsstudien, wurden gegen Mitte der 70er Jahre sukzessive durch die neueren und sensitiveren Trakt-Tracingmethoden ersetzt. Die Eigenschaft des Stofftransportes von Nervenzellen entlang ihrer axonalen und dendritischen Fortsätze bildet die theoretische Grundlage für den Einsatz von *in-vivo* Markierungssubstanzen, welche in definierte neuronale Strukturen injiziert eine Darstellung der jeweiligen anatomischen Bahnverbindungen ermöglichen. Neben der Unterscheidung in retrograd und anterograd transportierte Tracer werden noch Substanzen von einander abgegrenzt, die mit Hilfe von histochemischen Prozeduren sichtbar gemacht werden müssen, von solchen Tracern, die ohne spezielle Verfahren allein aufgrund des ihnen eigenen optischen Verhaltens, namentlich der Fluoreszenz, der Mikroskopie zugänglich sind.

2.2.1. HRP UND WGA-HRP

Für den lichtmikroskopischen Nachweis der bulbären Verbindungen wurde in der vorliegenden Studie der histochemische *in-vivo* Tracer *Meerrettichperoxidase* (HRP) verwendet.

Der Tracer wird am Injektionsort durch endozytotische Prozesse der Axonterminalen und Präterminalen in die Axone derjenigen Neurone aufgenommen, die zum Areal der Injektion projizieren (TURNER und HARRIS, 1974). Für den sich anschließenden retrograden Transport zu den Perikaria der entsprechenden Neurone, der mit einer Geschwindigkeit von 50 -120 mm/die erfolgt, werden tubuläre und vesikuläre Membranspezialisierungen verantwortlich gemacht (LA VAIL und LA VAIL, 1974). Neben diesem Aufnahmemechanismus besteht noch eine weniger stark ausgeprägte Traceraufnahme über die perikarielle Membran, welche verbunden mit einem anterograden Tracer-Transport von 300 mm/die die Darstellung efferenter Projektionen am Injektionsort befindlicher Neurone ermöglicht (TURNER und HARRIS, 1974).

Durch die Konjugation der Horseraddish-Peroxidase mit dem Lecitin *wheat germ agglutinine* (WGA) durch kovalente Bindung erhält das Enzym eine spezifische Affinität zu neuronalen Membranen, so daß sich die Sensitivität des Tracers für anterograde und retrograde Markierung im Vergleich zur freien HRP wesentlich erhöht (GONATAS et al., 1979). Dieses modifizierte Enzym gilt derzeit als einer der sensitivsten bidirektionalen Tracer. Er besticht gegenüber der unkonjugierten Form durch außerordentlich geringe Diffusionseigenschaften am Applikationsort sowie durch eine Sensitivitätssteigerung im endozytotischen Aufnahme-prozeß.

Während intakte Axonschäfte keine relevanten Tracermengen aufnehmen, kann der Tracer innerhalb traumatisierter Axonabschnitte absorbiert werden (LA VAIL und LA VAIL, 1974). Aus dieser Tatsache ergibt sich die Möglichkeit der Markierung von Nervenzellen aufgrund intraoperativer Verletzung, deren Axone durch das jeweils mit einer Injektion versehene Areal hindurch ziehen, ohne dabei jedoch synaptische Kontakte auszubilden.

Weitere Fehlerquellen resultieren zum einen aus dem Phänomen des transneuronalen Transportes, speziell von WGA-HRP, der zu einer Darstellung von Verbindungen über die monosynaptischen hinaus führen kann (MESULAM und MUFSON, 1982a), und zum anderen aus exozytotischen und phagozytotischen Abbauvorgängen, die das vermeintliche Ausmaß neuronaler Verbindungen verringern können (LA VAIL und LA VAIL, 1974). Um diese Störfaktoren zu minimieren, dürfen bestimmte Überlebenszeiträume nicht überschritten werden.

2.2.2. FLUORESZIERENDE IN-VIVO-TRACER

Zur Darstellung der bulbären Afferenzen und der sekundär-olfaktorischen Efferenzen in differente Einheiten des ventralen Striatum wurden in dieser Studie die vorwiegend retrograden Fluoreszenztracer Rhodamin (Rh; Lumafluor, New York, 50% in bidest. H₂O mit 1% Dimethylsulfoxid), Fastblue (FB; Illing KG, Groß Umstadt, 5% in bidest. H₂O), Diamidino Yellow (DY; Sigma, Deisenhofen, 1-5% in bidest. H₂O) und Fluorogold (FG; Fluorochrome, Englewood, 2% in bidest. H₂O) verwendet. Der Vorteil dieser Tracern liegt in der Möglichkeit zur simultanen Verwendung von bis zu vier Tracern in einem Tier, so daß im Verhältnis zur Anzahl der Injektionen nur ein Viertel der Tiere geopfert werden müssen wie z.B. unter Verwendung von Horseraddish-Peroxidase. Da die Fluoreszenztracer jedoch unterschiedliche Aufnahme- und Transportraten aufweisen (5-21 Tage) müssen bei der Festlegung der Überlebenszeiten Kompromisse eingegangen werden. Entsprechend ihrer unterschiedlichen

Absorptionsmaxima können die Fluoreszenzfarbstoffe unter Zuhilfenahme verschiedener Filter isoliert sichtbar gemacht werden.

2.3. Experimentelles Vorgehen

2.3.1. ANÄSTHESIE UND OPERATIONSTECHNIK

Die operativen Eingriffe wurden in tiefer Anästhesie durchgeführt. Eingeleitet durch eine intramuskuläre Injektion von Ketaminhydrochlorid (*Ketanest*) in einer Menge von 7 mg/kg wurde die eigentliche Narkose mit Pentobarbital (*Nembutal*) i.p. in einer Menge von 25 mg/kg erreicht.

Nach erfolgter Anästhesie wurden die Tiere im stereotaktischen Apparat (David Knopf, stereotactic instruments) entsprechend dem Verfahren von STEPHAN und Mitarbeitern (1980) an den Pori acustici externi und den unteren Orbitalrändern positioniert und fixiert.

Nachdem die Schädelkalotte freipräpariert, ein Knochenfenster angelegt und die Meningen eröffnet waren, wurden die zuvor errechneten stereotaktischen Koordinaten bis auf den Höhenparameter eingestellt und somit der Einstichkanal bestimmt¹¹. Um einem Ausweichen des Zerebrums in Schubrichtung entgegenzuwirken, wurde hierauf die Nadel des Injektionsgerätes (*Hamilton Microliter Syringe*, Hamilton Company, Reno) zunächst über die gewünschte Höhenkoordinate hinaus langsam in cranio-caudaler Richtung vorgeschoben und erst 1-2 Minuten später auf die berechnete Höhe zurückgezogen. Daraufhin erfolgte die manuelle Druckinjektion über einen Zeitraum von 10 Minuten. Um den Rückfluß von Tracermaterial in den Stichkanal zu minimieren, wurde die Injektionsnadel für weitere 15 Minuten *in situ* belassen. Nach Entfernung der Injektionskanüle wurde die Operationswunde desinfiziert (*Kodan Tinktur forte*, Schülke und Mayr GmbH, Norderstedt), lokal antibiotisch behandelt (*Cicatrex Puder*, Wellcopharm, Burgwedel) und mittels primärer Hautnaht verschlossen. Noch im narkotisierten Zustand wurden die Tiere in ihren Käfig zurückgebracht und engmaschig überwacht.

¹¹) Bei Injektionen in den Bulbus olfactorius wurde abweichend hiervon die Injektion nach operativer Darstellung des Bulbus unter Sicht vorgenommen.

2.3.2. PERFUSION, PRÄPERATION UND FIXIERUNG

Nach einer postoperativen Überlebenszeit von 14 Tagen bei Fluoreszenztracer-Injektionen und 48 Stunden bei den WGA-HRP-Versuchen wurden die Tiere perfundiert. Hierfür wurde nach Verabreichung einer letal-narkotischen Dosis Pentobarbital bei den Tieren zunächst eine Thorakotomie durchgeführt. Nachdem das Herz sowie die großen intrathorakalen Gefäße zur Darstellung kamen und 500-1000 IE Heparin mit 2% Natriumnitrit zur Vermeidung einer intravasalen Gerinnung in den rechten Ventrikel verabreicht waren, wurde die Perfusion mittels einer über den linken Ventrikel in die Aorta ascendens eingebrachten Kanüle die Perfusion zunächst mit 200-500 ml einer mit 2500 IE/L Heparin versetzten isotonen NaCl-Lösung (20 °C) zur Blutsausspülung eingeleitet. Der Rückfluß wurde mit Hilfe eines zweiten, in das rechte Atrium eingebrachten Katheters gewährleistet. Anschließend wurde mit der eigentlichen Fixierlösung (2% Glutaraldehyd mit 1% Paraformaldehyd in 0.1 M Phosphatpuffer bei pH 7.2; 20 °C) über 1-2 Stunden perfundiert.

Hierauf hin wurden die Tiere dekapitiert, das Enzephalon dargestellt und unterhalb der Medulla oblongata abgetrennt. Für die folgenden 2-5 Stunden wurden die Gehirne mit Fluoreszenztracer-Applikationen in einer 5%-igen Saccharoselösung (in 0.1 M Phosphatpuffer, 4 °C) gelagert und abschließend in o.g. Fixierlösung im Dunkeln bei 4 °C über Nacht aufbewahrt. Bei den Versuchen mit WGA-HRP-Injektionen in den Bulbus olfactorius wurde dagegen im Anschluß an die Perfusion mit Fixierlösung mit 2000 ml Saccharose-Puffer nachperfundiert, um das Fixans zu entfernen. Das freipräparierte Gehirn wurde hierauf im Saccharose-Puffer (4 °C) über Nacht belassen.

2.4. Histologisches Prozessieren

Am nächsten Tag wurden nach dessen mediosagittaler Durchtrennung vom gesamten Zerebrum Gefrierschnitte in einer Dicke von 48 µm auf einem Gefriermikrotom (*Gefriermikrotom 1205*, R. Jung AG) erstellt. Aufgrund der Anatomischen Lage der olfaktorischen Strukturen bei *Callithrix* wurde der sagittalen Schnittrichtung der Vorzug gegeben¹².

Da die histochemische Verarbeitung des WGA-HRP-Materials für eine kontinuierliche Umsetzung zu aufwendig ist, wurden die Schnitte zunächst in einer Lösung aus

¹²) So käme in koronaren Hirnschnitten ein Großteil der Pars temporalis der Regio praepiriformis aufgrund der zur Schnittebene parallelen Ausrichtung dieser Struktur kaum zur Darstellung.

Saccharose (30 %) und Phosphatpuffer (0.2 M) eingefroren. Diese konnten dann zur weiteren Aufarbeitung sukzessive aufgetaut werden.

2.4.1. WGA-HRP

Die Visualisierung der durch WGA-HRP markierten Neurone erfolgte mit Hilfe eines Chromogens. Dieses wird in einem histochemischen Verfahren durch das Enzym, welches sich entsprechend den neuronalen Verbindungen im zu untersuchenden Gewebe angereichert hat, nach folgender Gleichung umgesetzt: (Chromogen) H_2 \rightarrow HRP \rightarrow Chromat + H_2O . Als Chromogen wurde in der vorliegenden Studie TMB (3,3',5,5'-Tetramethylbenzidin) nach dem Verfahren von MESULAM (1982) verwendet.

Dieses Verfahren erhielt gegenüber der Diamino-Benzidin-Methode den Vorzug, da es zum einen eine höhere Sensitivität bei der Verwendung des Konjugats WGA-HRP bietet und zum anderen weniger toxische und kanzerogene Eigenschaften besitzt. Ein Nachteil besteht jedoch darin, daß TMB-verarbeitetes Material eine Empfindlichkeit gegenüber Wasser und Alkohol sowie gegenüber Licht und Wärme aufweist. Dies führt zu einer Intensitätsabschwächung und setzt zudem eine Verarbeitung und Aufbewahrung des histologischen Materials in kühlen und lichtarmen Verhältnissen voraus.

Um den für die Reaktion notwendigen sauren pH-Bereich zu erhalten (bisher ist im neutralen Bereich gearbeitet worden), wurden die aufgetauten Schnitte zunächst mit 20-fach verdünnter 0.2 M Na-Acetat-Pufferlösung (4 °C) mehrfach gespült. Daraufhin erfolgte eine Vorinkubation mit TMB-Reaktionslösung, bestehend aus Na-Nitroprussid, 0.2 M Na-Acetatpuffer (pH 3.3), Aqua bidest. und der TMB-Stammlösung (Tetramethylbenzidin gelöst in reinem Ethanol). Nachdem auf diese Weise das Gewebe mit dem Chromogen durchsetzt war, erfolgte die Zugabe von 0.3-%igem Wasserstoffperoxid, wobei auf 150 ml Reaktionslösung 1,8 ml gegeben wurden. Bereits nach wenigen Minuten dieser 20 minütigen Hauptinkubation läßt sich normalerweise makroskopisch ein bläuliches Oxidationsprodukt erkennen. Der Abbruch der Reaktion und die Reinigung der Schnitte von TMB-Lösung wurde durch eine wiederholte Spülung mit Na-Acetatpuffer (pH 3.3; 4 °C) für mindestens 60 Minuten erreicht. Hierauf wurden die Schnitte in Gelatinelösung (5 %) auf zuvor mehrfach gespülte Objektträger gezogen und getrocknet. Um die Farbkontraste zum bläulichen Reaktionsprodukt des TMB-Verfahrens anzuheben, wurden die Präparate abschließend einer Gegenfärbung mit Neutralrot und Safranin-O unterzogen.

2.4.2. FLUORESZENZ-TRACER

Das mit fluoreszierenden Tracern (Fastblue, Fluorogold, Diamidino Yellow sowie Rhodamin) versehene Material wurde ohne vorangehende histologische Aufarbeitung ebenfalls in Gelantinelösung (5 %) aufgezogen. Die Aufbewahrung der luftgetrockneten Schnitte erfolgte unter Lichtabschluß im Kühlraum bei 4 °C.

2.5. Technik der Auswertung

Die morphologischen Charakteristika der differenten olfaktorischen Cortices beim mikrosomatischen Primaten sind ebenso unzureichend bekannt wie deren exakte topographische Beziehungen innerhalb der temporo- und frontobasalen Strukturen, so wurden z.B. die olfaktorischen Primärcortices in der zur Verfügung stehenden Literatur meist als "primary olfactory cortex" oder "piriform olfactory cortex" zusammengefaßt (u.a. BARBAS, 1993; CARMICHAEL et al., 1994; TURNER et al., 1978). Aus diesem Grund sind zunächst eigene morphologische Studien nötig gewesen, um eine adäquate Auswertung der Tracing-Ergebnisse zu gewährleisten.

Als Basis für die morphologische Untersuchung standen uns vollständige Nisslschnittserien vom Callithrixgehirn in sagittaler und frontaler Ebene zur Verfügung, bei denen alternierend die Myeloarchitektur mittels Markscheiden-Präparation nach HAIDENHAIN-WOELKE angefärbt war. Für die Cortexbestimmung wurden neben der aufschlußreichen Studie von STEPHAN (1975) sowie dem Atlas von STEPHAN et al. (1980) eine Reihe weiterer morphologischer Arbeiten herangezogen (BRODMANN, 1909; REYHER, 1990; VAN HOESEN und PANDYA, 1975; AMARAL et al., 1987; INSAUSTI et al., 1987; WALKER, 1940; BONIN und BAILEY, 1947). Zur genauen Analyse und Dokumentation der Zytoarchitektur wurden die temporo- und frontobasalen Cortices anhand von Nisslschnitten in ausgewählten Ebenen photographisch festgehalten.

Um die Tracermarkierungen leichter zuordnen zu können und in Ermangelung entsprechender topographischer Abbildungen, wurde die erarbeitete Cortexeinteilung in einem computergestützten Plottverfahren in eine zweidimensionelle Referenzdarstellung überführt. Darüber hinaus wurden die olfaktorischen Cortices unter Heranziehung der WGA-HRP-Markierungen nach Bulbusinjektion, d.h. unter Einbeziehung ihrer konnektionalen Eigenschaften, in einer gleichartigen zweidimensionalen Rekonstruktion dargestellt. Diese Vorgehensweise ermöglichte eine Korrektur und Validisierung der morphologischen Ergebnisse auf der Basis funktionaler Merkmale.

2.5.1. MIKROSKOPIE UND MIKROPHOTOGRAPHIE

Nach erfolgter histologischer Aufarbeitung der Hirnschnitte wurde die topographische Position der anterograden und retrograden Tracermarkierungen unter dem Mikroskop (*Axiophot*, Zeiss) im Hell- und Dunkelfeld sowie in Auflichtmikroskopie mit entsprechend vorgeschalteten Fluoreszenzfilter (*Osram HBO 100* Quecksilberdampflampe) bei 100-400-facher Vergrößerung ermittelt.

Die Zuordnung der Markierungen zu den jeweiligen corticalen Strukturen erfolgte unter Heranziehung der Nissl-Referenzschnitte und entsprechender Referenzdarstellungen (s.u.). Die Stärke der retrograden Markierungen wurde in einer dreistufigen semiquantitativen Skala von *spärlich* über *mäßig* zu *massiv* erfaßt.

Die topographische und quantitative Dokumentation der Markierungen wurde unter Verwendung eines DIN A3 X-Y Plotters (*Hewlett-Packard 7090a*) erreicht, der mit einer am Kreuztisch verbundenen Potentiometersteuerung verbunden war. Jedes retrograd markierte Neuron kam entsprechend seiner Position als Punkt zur Darstellung. Um eine möglichst präzise morphologische Zuordnung und eine exakte Kongruenz aufeinanderfolgender Plotts zu gewährleisten, wurden darüberhinaus die Konturen der Hirnschnitte sowie einige ausgewählte Landmarken mit übertragen.

In einem weiteren Schritt wurden die erstellten Plotts über ein DIN A3 Graphiktablett (*Wacom*) manuell in digitale Form transferiert und mit Hilfe einer Konstruktionssoftware (*MiniCad*, Graphsoft) und eines Graphikprogramms (*Illustrator*, Adobe) formal überarbeitet (siehe Abb. 6.2.3. – 6.2.6.). Bei Versuchen mit Injektionen in Kompartimente des Ventralen Striatum wurden jeweils 6 - 7 repräsentative Schnitte des olfaktorische Cortex inklusive angrenzender Strukturen digital bearbeitet. Im Gegensatz dazu wurde von dem Material mit WGA-HRP-Injektion in den Bulbus olfactorius sämtliche Schnitte im Markierungsbereich geplottet, mit dem Ziel, die gesamte primär-olfaktorische Projektion erschöpfend zu erfassen und darüber hinaus das intrakortikale Verteilungsmuster einer dreidimensionalen Rekonstruktion zugänglich zu machen.

Die qualitative Dokumentation der Ergebnisse erfolgte mittels Mikrophotographie. Die fluoreszierenden Markierungen wurden unter Verwendung des im Mikroskop integrierten Fotoapparates auf Farbumkehrfilm (*Fujichrom-Velvía-Professional*) festgehalten. Die WGA-HRP-Markierungen wurden bei Dunkelfeld- und Phasenkontrastmikroskopie mit Polarisationsfilter auf SW-Negativfilm (*Kodak Technical Pan*) belichtet (siehe Abb. 6.3.3.).

Die Nissl-Photographien wurden im Hellfeld in Schwarz-Weiß-Technik erstellt. Da immer nur ein sehr kleines Cortexareal mit ausreichender Schärfe fokussiert werden

konnte, wurden bis zu 50 hochauflösende Aufnahmen kleinerer, einander angrenzender Abschnitte zu einer größeren Abbildung montiert (siehe Abb. 6.3.1. und 6.3.2.).

2.5.2. COMPUTERGESTÜTZTE TOPOGRAPHISCHE ANALYSE DES OLFAKTORISCHEN GEHIRNS

Für die 2-D-Referenzdarstellung olfaktorischer Hirnareale wurde von jedem sechsten Nisslschnitt neben den Oberflächenkonturen der olfaktorischen Cortices eine Linie entsprechen der Lamina II per Plottverfahren mit einem Vergrößerungsfaktor von 50 auf DIN A3 übertragen. Die Ausdehnung der jeweiligen Cortices wurde parallel zur Oberfläche vermessen. Um eine Verzerrung der Cortexproportionen durch den Sulcus lateralis zu minimieren, wurde hierzu die Lamina II herangezogen, da sie innerhalb der darzustellenden Strukturen ungefähr die Mitte der corticalen Tiefenausdehnung repräsentiert.

Die so für jeden Cortex erhaltenen Werte wurden als aneinander gereihte Strecken zu einer gerade Linie aufgetragen. Diese Linien wurden daraufhin entsprechend dem mit Faktor 50 multiplizierten Abstand zwischen jeweils sechs Nisslschnitten parallel angeordnet. In der Höhe wurden die Repräsentationslinien am Verlauf des Sulcus lateralis cerebri ausgerichtet. Abschließend wurden die Endpunkte der jeweils einen Cortexabschnitt repräsentierenden Strecken miteinander verbunden und die Verbindungslinien in einem Graphikprogramm (*Illustrator*, Adobe) flächig ausgefüllt.

Mit der selben Technik wurde auf Basis von Tracermarkierungen nach WGA-HRP-Injektion in den Bulbus olfactorius (Ca4.8/HRP) eine Referenzdarstellung erstellt, welche die zytoarchitektonische Cortexeinteilung und die hiervon unabhängige funktionelle Bestimmung der bulbären Projektionsfelder (anterograde Mark.) und bulbopetalen Kanäle (retrograde Mark.) integriert. Auf diese Weise ist es möglich geworden, jedem zuvor morphologisch abgesteckten Cortex eine entsprechende Beteiligung an olfaktorischen Regelkreisen zuordnen bzw. nachweisen zu können.

Ein Vorteil des in dieser Arbeit verwendeten Verfahrens zur Erstellung von zweidimensionalen Referenzdarstellungen gegenüber der in der Literatur häufig eingesetzten und aufwendigeren Methode¹³ nach VAN ESSEN (1980) besteht in einer hierdurch erreichten Kompromißlösung zwischen der Abbildung von bestehenden topographischen Verhältnissen und der Repräsentation von exakten Proportionen bzw. Oberflächenrelationen. Lediglich Letztere werden durch das Verfahren von VAN ESSEN

¹³) Bei diesem Verfahren werden mit Hilfe von Isolinien, welche Konturlinien ausgewählter histologischer Schnitten entsprechen, zweidimensionale Cortexrepräsentationen konstruiert.

(1980) in hohem Maße gewährleistet, wobei jedoch im Gegenzug eine inadäquate Darstellung der topographischen Verhältnisse in Kauf genommen werden muß.

Unser Verfahren eignet sich vornehmlich für die Darstellung begrenzter Cortexareale insbesondere lissencephaler bzw. mikrogyrierter Strukturen. Je größer und zerklüfteter das darzustellende Areal ist, desto ausgeprägter wird die zum Rande hin zunehmende Verzerrung von Proportion und Topographie ausfallen. Eine Referenzdarstellung etwa des gesamten Hirnmantels, wie es das Verfahren von VAN ESSEN (1980) ermöglicht, läßt also nicht erreichen.

3. ERGEBNISSE

3.1. Der primäre olfaktorische Cortex bei *Callithrix jacchus*

3.1.1. ANATOMIE DES OLFAKTORISCH BEZOGENEN FRONTOBASALEN ALLOCORTEX

Im Folgenden werden Topographie und Morphologie der Regiones praepiriformis et retrobulbaris sowie angrenzender olfaktorischer Strukturen, wie sie sich in Nissl- und Myelinfaserpräparationen des *Callithrix*gehirns darstellen, besprochen (vgl. Abb. 6.3.1. und 6.3.2.). Die genauen topographischen Beziehungen der so ausgewiesenen Areale wurden in einer computergestützten 2-D-Abbildung rekonstruiert (siehe Abb. 6.2.1.).

3.1.1.1. REGIO PRAEPIRIFORMIS

Bei *Callithrix jacchus* zieht die Regio praepiriformis auf der Orbitalregion des Lobus frontalis nach lateral ausgerichtet über die Tiefe des Sulcus lateralis hinweg, um dann in einem rechten Winkel nach ventral gedreht auf die ventromediale Oberfläche des vorderen Temporallappens zu gelangen. Insgesamt ergibt sich dabei das Bild eines länglichen Bandes, welches frontal das Tuberculum olfactorium und temporal die periamygdaläre Rinde umschließend ein nach medial offenes "C" bildet. Diesem legt sich im mittleren Abschnitt bzw. sulcal der Cortex insularis lateral an, der frontal von der Area 13, caudal von der Regio entorhinalis und ventral, analog zu der Untersuchung von MORAN et al. (1987), vom Cortex temporopolaris abgelöst wird. Wenngleich Letzterer aufgrund der geringen Ausprägung des nicht-allocorticalen Temporalpols bei Marmoset sehr knapp ausfällt und nur ein kleines Areal zwischen der Inselregion und der Entorhinalis einnimmt.

Die Regio praepiriformis läßt sich bei Marmoset im allgemeinen durch die gut ausgebildete Dreischichtung in Verbindung mit der prominenten dichtzelligen 2. Schicht (Stratum densocellulare) identifizieren. In Übereinstimmung mit der Beschreibung von HABERLY und PRICE (1978b) und der Terminologie von STEPHAN (1975) läßt sich das Stratum moleculare in allen Bereichen durch die unterschiedliche Dichte der Gliazellen in eine oberflächliche gliazellreiche und eine gliazellarme profunde Unterschicht

gliedern. Die Fasern des Tractus olfactorius lateralis bilden eine zusätzliche Schicht (Substratum 1 α), welche entsprechend der unterschiedlichen Ausprägung des Tractus entlang der Oberfläche sehr variabel ausfällt.

Die zweite Schicht, das Stratum densocellulare, ist wohl begrenzt und besteht homolog zur Zytoarchitektur bei Infraprimaten aus kräftig angefärbten kleinen und mittelgroßen Zellkörpern, die in der Form sehr variabel erscheinen. Sie sind überwiegend pyramidal und ovoid sowie in oberflächlichen Anteilen auch semilunar bzw. mitral in der Morphologie. Neben einem sehr dichtzelligen tiefen Anteil, läßt sich in temporalen Abschnitten noch ein weniger dicht gepackter oberflächlicher Part der Lamina II abgrenzen, in welchem die Neurone durchschnittlich von minderer Größe sind.

Die sich der Lamina II in der Tiefe anschließende dritte Schicht, das Stratum multiforme, ist breiter angelegt und grenzt sich in Nissl-Präparationen von der zweiten Schicht vorwiegend durch die weitaus geringere Dichte und blässere Anfärbung ihrer Zellkörper ab. Zudem ist die morphologische Bandbreite in dieser Schicht am Größten. Es finden sich pyramidale, mitrale und trianguläre als auch horizontale, fusiforme und stellare Zellmorphologien, die in ihrer Größe deutlich variieren und keine typische Ausrichtung erkennen lassen. Zur Lamina II hin finden sich zunehmend große Neurone, pyramidalen Form. Der Übergang in tiefere Schichten ist lediglich ein gradueller, d.h. die Neuronendichte fällt zunehmend ab und eine klare Grenzmarkierung ist nur dort möglich, wo die Regio praepiriformis in der Tiefe von Ausläufern der Capsula externa bedeckt wird, namentlich innerhalb der lateralen Pars temporalis. Dies ist in Präparationen mit Markscheidenfärbung besonders augenscheinlich. Desweiteren finden sich temporal, am Übergang der Regio entorhinalis, eine Gruppe polymorpher Zellen, die der Lamina II, getrennt durch schwächste Ausläufer der Capsula externa, profunde anliegen und eine Kontinuation zum temporalen Ausläufern des Claustrums erahnen lassen. Diese Zellen könnten dem Nucleus endopiriformis entsprechen, wie er für Opossum und Katze beschrieben wurde (LOO, 1931 bzw. NARKIEWICZ, 1964).

Bei *Callithrix* lassen sich topographisch und bis zu einem gewissen Grad auch morphologisch eine temporale, eine insuläre sowie eine frontale Untereinheit der Regio praepiriformis abgrenzen. Ein morphologischer Unterschied besteht hauptsächlich im Ausprägungsgrad der Lamina III, die in Nisslschnitten innerhalb der Pars frontalis relativ schmal und weniger zell dicht ausfällt als es innerhalb der Pars temporalis der Fall ist. Die Pars insularis differiert durch eine vergleichsweise wohl definierte Schichtung: die Lamina II ist breiter und ihre Neurone dichter gedrängt als in den beiden anderen Untereinheiten; die Lamina III ist derjenigen der Pars frontalis ähnlich zellarm.

Zur Abgrenzung der Regio praepiriformis von der Regio entorhinalis, retrobulbaris und der Regio periamygdalaris lassen sich keine fest umrissenen Kriterien ausweisen. Eine scharfe Grenze ist nicht vorhanden. Folglich ist der Übergang zu letzteren Formationen nur eine graduelle Transformation hinsichtlich einiger ausgewählter architektonischer Merkmale. So ist die dritte Schicht der präpiriformen Pars frontalis breiter und klarer begrenzt als die der sich frontomedial anschließenden Pars lateralis der Regio retrobulbaris, während die Neurone des Stratum multiforme der Pars lateralis lockerer verteilt und im Schnitt von größerer Gestalt sind. Auch weist die Pars lateralis in Markscheidenfärbung deutlicher ausgeprägte radiale Nervenfaserbündel auf.

3.1.1.2. REGIO RETROBULBARIS

Während die Regio retrobulbaris bei markrosomatischen Spezies eine Manschette um den rostralen, pedunkulären Anteil des Riechventrikels bildet, findet aufgrund quantitativer und topographischer Veränderungen während der Phylogenese beim mikrosmatischen *Callithrix jacchus*, von der Pars intrabulbaris abgesehen, eine Verlagerung dieser Manschette auf den distalen Abschnitt des nunmehr obliterierten Riechventrikels statt. Dieser zieht von der Berührungsstelle des Pedunkels mit der Hemisphäre nach dorsal entlang der rostroventralen Ausläufer des Corpus callosum dem Seitenventrikel entgegen. Bei *Callithrix* liegt somit der Hauptkomplex der Regio retrobulbaris caudal an der Oberfläche des orbitofrontalen Abschnitts des Lobus frontalis. Ihre Untereinheiten gruppieren sich um die Verbindungsstelle des Pedunculus olfactorius mit der Hemisphäre.

In Nissl-Präparationen erscheint die Regio retrobulbaris als eine heterogene, quasicorticale Struktur, die durch eine regional unterschiedlich ausgeprägte laminäre Differenzierung charakterisiert ist. Sie läßt sich anhand topographischer und morphologischer, d.h. anatomisch-struktureller Merkmale in bis zu 6 Untereinheiten gliedern, wobei die Terminologien von CROSBY und HUMPHREY (1939) und LAUER (1945) größtenteils beibehalten werden können. Die hohe Komplexität als auch die ausgeprägte interindividuelle Variabilität der Regio retrobulbaris bei *Callithrix* läßt jedoch nur eine ungefähre Untergliederung in topographische bzw. architektonische Prägnanztypen zu; ohne jede scharfe Abgrenzung.

Die lateralen und medialen Anteile der Regio retrobulbaris kommen basal zu liegen und sind jeweils in Abschnitten vom lateralen bzw. medialen olfaktorischen Trakt überzogen. Dazwischen interponiert befindet sich die Pars ventroposterior, welche zusammen mit der Pars lateralis den Hauptteil der Regio retrobulbaris ausmacht. Sie erstreckt sich

rostral von der pedunculohemisphärischen Fusionsstelle nach caudal bis an das Tuberculum olfactorium und stellt sich als heterogenes Feld dar, dessen mittelgroße bis kleine Neurone in mittleren Abschnitten irregulär und in rostralen Abschnitten zur Oberfläche hin ausgerichtet sind. Caudal läßt sich eine etwas abgesetzte Zellformation abgrenzen, deren größere polygonale und pyramidale Neurone einheitlich eine schräge Ausrichtung zur Oberfläche erkennen lassen.

Nach medial, in etwa wenn der Pedunkel nicht mehr auf den Sagittalschnitten erscheint, geht die Pars ventroposterior graduell in die Pars medialis über, deren bipolar und triangulär geformte Neurone diffus verteilt sind und eine geringe Größe aufweisen. In lateralen Abschnitten findet sich caudal ebenfalls die zuvor bei der Pars ventroposterior beschriebene, oblique ausgerichtete Zellformation.

Die Pars lateralis besitzt im Gegensatz zur Pars ventroposterior ein abgrenzbares Stratum multiforme und zeigt von den retrobulbären Feldern die deutlichste corticale Laminierung. Sie grenzt lateral an den agranulären bzw. periallocorticalen Abschnitt des Orbitofrontalcortex und steht laterocaudal in Kontinuation mit der Pars frontalis der Regio praepiriformis. Der Übergang ist hier fließend, die Abgrenzung der einzelnen Schichten wird zur Regio praepiriformis hin schärfer, wobei die Zellschicht zunehmend schmaler und das Stratum multiforme breiter erscheint. Auch sind die Neurone der Lamina II der Pars lateralis etwas kleiner und lockerer verteilt als die der Regio praepiriformis. Mittelgroße multiforme Neurone sowie große Nervenzellen pyramidaler und multiformer Gestalt finden sich im Stratum multiforme der Pars lateralis, während innerhalb des Stratum densocellulare pyramidale, fusiforme und polyforme Neurone von mittlerer und kleiner Größe vorherrschen. Insgesamt erscheint die Pars lateralis weniger cortical als die Pars frontalis der Regio praepiriformis.

Innerhalb der Lamina Ib und II der Partes ventroposterior et lateralis sind in rostrocaudaler Ausrichtung Cluster von kleinen und tiefgefärbten Pyramidenzellen interponiert. Sie entsprechen der Pars externa, deren Neurone bei Nagetieren lediglich auf die Lamina I beschränkt sein sollen (POPOFF und POPOFF, 1929).

Die Pars dorsalis der retrobulbären Region beginnt bei *Callithrix jacchus* bereits innerhalb der dorsalen Anteile des Pedunculus olfactorius und geht halbbogenförmig in den Frontallappen über, wo sie ohne präzise Markierung über agranuläre und dysgranuläre Zwischenstufen Anschluß an den orbitofrontalen Neocortex erhält. Die Pars dorsalis grenzt als vergleichsweise spärlich geschichtetes Band mittelgroßer triangulärer, ovoider und fusiformer Neurone in der Tiefe an die nach caudoventral ausgerichteten Ausläufer des Corpus callosum.

Die Pars intrapeduncularis rekrutiert sich aus Zellbändern der Pars dorsalis und der Pars ventroposterior, welche sich von der Oberfläche des Lobus frontalis in den Pedunculus olfactorius erstrecken. Während die zahlreichen Neurone im Ansatz des Pedunkels die Faserzüge mehr oder weniger zirkumferieren, konkurrieren die wenigen und ausschließlich fusiform gestalteten Zellen des Hauptteils mit den Fasern dieser schmalen Struktur. Innerhalb des bulbären Ansatzes sowie dem sich anschließenden zentralen Bereich des Bulbus olfactorius befinden sich in Kontinuation zu den pedunkulären Neuronen einige wenige mittelgroße Nervenzellen fusiformer und triangulärer Fassung. Diesen Zellen fehlt der Kontakt zu den charakteristischen Laminae der Bulbusformation, sie stellen möglicherweise das Homologon zur Pars intrabulbaris bzw. rostralis der Regio retrobulbaris der Infraprimaten dar.

3.1.1.3. HIPPOCAMPUS PRAECOMMISSURALIS

Zur Fissura longitudinalis cerebri geht die Regio retrobulbaris mit ihrer Pars medialis ohne deutliche Abgrenzungsmöglichkeit in den Hippocampus praecommissuralis bzw. in die Taenia tecta ventralis über. Dieser schmale archicorticale Streifen besteht aus mittelgroßen und kleinen Pyramidenzellen, die zur Oberfläche ausgerichtet sind und weiter medial in rostrodosaler Richtung entlang der ventralen Ausläufer des Corpus callosum bis in Höhe des Genu corporis callosi ziehen. Eine eigenständige 3. Schicht läßt sich nicht registrieren.

3.1.1.4. CORTEX ORBITOFRONTALIS ET TEMPORALIS

Von den agranulären Cortices der orbitofrontalen Rinde und den angrenzenden insulären und temporalen Cortices ist die Regio praepiriformis als eupalaeocorticaler Rindentypus durch die prominente und typischerweise dichtzellige Lamina II gut abgrenzbar, während sich der Übergang des medialen Cortex orbitofrontalis in die Regio retrobulbaris im Gegensatz hierzu weniger scharf gestaltet. Frontal reicht die Regio praepiriformis und etwas weiter medial davon auch die Regio retrobulbaris an die caudalen Felder des Cortex orbitofrontalis, entsprechend den Areae 14 und 13 bei WALKER (1940). Diese wurden mit Hilfe morphologischer und konnektionaler bzw. immunhistochemischer Kriterien bei Rhesusaffen weiter in die Area 13a, 13b, 13l und 13m bzw. 14c und 14r unterteilt (AMARAL und PRICE, 1984; CARMICHAEL und PRICE, 1994). Die von CARMICHAEL und Mitarbeitern verwendete Terminologie läßt sich jedoch nur schwerlich auf das lencephale und deutlich weniger differenzierte Gehirn von Marmoset übertragen.

Für den Orbitofrontalcortex sowie für die insulären und temporopolen Cortextbänder übernehmen wir in dieser Studie die Klassifikation von MESULAM und MUFSON (1982a) in agranuläre, dysgranuläre bzw. granuläre Abschnitte. Auf der Basis intracorticaler Azetylcholinesterase-Verteilung und der Anwesenheit von Granularzellschichten, i.e. Lamina II und IV, bestimmen die Autoren innerhalb derjenigen Cortices, welche orbitofrontal rostral sowie insulär und temporopolar lateral des Palaeocortex zu liegen kommen, drei differente Sektoren. Dem schmalen agranulären Cortextband (ag), das eine Körnerzellschicht vermissen läßt und direkt in Regio praepiriformis bzw. retrobulbaris übergeht, schließt sich der dysgranulärer Abschnitt an (dg), der sich durch eine Lamina IV sowie eine graduellen Differenzierung der Lamina II auszeichnet. Weiter entfernt vom Palaeocortex sind dann alle granulären Schichten des Isocortex entwickelt (gr). Es muß jedoch angemerkt werden, daß auch eine Umsetzung dieser Cortexeinteilung in praxi nicht eindeutig und reliabel gelingt und die so definierten Rindenbänder zum Teil sehr schmal ausfallen. Entsprechend bleibt die Grenzziehung abhängig vom jeweiligen Untersucher. Im Gegenzug veranschaulicht eine solche generelle Gliederung, basierend auf dem Ausprägungsgrad granulärer Laminae, die zentrale Position der hier untersuchten palaeocorticalen Felder (siehe Abb. 6.2.1.). Sie bilden einen Fokus innerhalb jener konzentrischen Organisation, welche sich durch eine graduell progredierende corticale Differenzierung auszeichnet. Diese Sonderstellung der Regio praepiriformis wurde ebenfalls von YAKOVLEV (1959) und SANIDES (1968, 1970; zitiert bei MESULAM und MUFSON, 1982a) sowie von STEPHAN (1975) hervorgehoben. Der Übergang des orbitofrontalen bzw. temporopolen zum insulären Cortex wird in der vorliegenden Studie, entsprechend den Beobachtungen von ROSE (1928) und der Definition der Inselrinde als Claustralcortex bei STEPHAN (1975), in Abhängigkeit gesetzt zur Ausdehnung temporalen bzw. rostralen Ausläufer des Claustrums.

3.1.1.5. TUBERCULUM OLFACTORIUM

Der Übergang zum Tuberculum olfactorium, das rostral an die Regio retrobulbaris und frontomedial an der präpiriformen Pars frontalis grenzt, ist wohl definiert. Bei *Callithrix* nimmt das Tuberculum einen Bereich vom Vorderrand der Substantia perforata anterior bis zur caudalen Grenze des Trigonum olfactorium ein. Die Zellschicht (II) des Tuberculum ist breiter und kaum begrenzt. Eine Lamina polymorpha ist, wenn überhaupt vorhanden, nur angedeutet. Die Neurone sind kleiner, liegen lockerer verteilt, färben sich in Nissl-Präparationen weit weniger kräftig an und sind nicht im selben Maße ausgerichtet wie die Neurone des Regio praepiriformis bzw. der Regio retrobulbaris. In der Tiefe geht der Cortex des Tuberculum unscharf in den Nucleus Accumbens über.

Über alle Schichten des Tuberculum olfactorium finden sich einige ovoide Komplexe aus zahlreichen kleinen, dicht gedrängten, granulären und pyramidalen Zellen. Sie entsprechen den CALLEJA Inseln und stellen ein wichtiges morphologisches Kennzeichen des Tuberculum olfactorium dar.

3.1.1.6. DIAGONALES BAND VON BROCA

In der Tiefe sowie caudal des posterioren Tuberculum liegen bei *Callithrix* die typischen großen Neurone des Horizontalen Limbus des Nucleus diagonalis von Broca. Sie besitzen eine kräftige Färbung und sind multipolar in der Form. In Cortexabschnitten, an welchen das Tuberculum caudal der präpiriformen Pars frontalis und der Regio retrobulbaris grenzt, findet sich in Sagittal-Schnittserien regelmäßig eine kleine Gruppe großer und kräftig angefarbter multi- und bipolarer Neurone, die in Höhe der Lamina II und III als schmales Band von medial nach lateral, caudal der Regio retrobulbaris sowie weiter lateral zwischen der Regio praepiriformis und dem Tuberculum olfactorium positioniert ist. Diese Zellen bilden eine selbständig Einheit und unterscheiden sich durch ihre kräftige Anfärbung und durch ihre schräge Ausrichtung zur Oberfläche hin deutlich von den Zellen des Tuberculum bzw. der Regio praepiriformis. Auch ist die Zellgruppe kleiner und dichter gepackt als die Zellgruppen des horizontalen Limbus des Nucleus diagonalis Brocae, welche lockerer verteilt und weniger synchron ausgerichtet sind. Interessanterweise bestehen zu Letzteren schmale Zellbrücken, welche zum Teil an der Oberfläche durch das Tuberculum olfactorium ziehen. Wenngleich diese Zellansammlung bei *Callithrix jacchus* ausgesprochen horizontal angeordnet ist, entspricht sie am Ehesten dem ebenfalls an der Oberfläche liegenden ventralen bzw. basalen Segment des Vertikalen Limbus des diagonalen Bandes von Broca, wie es bei der Ratte von DE OLMOS und Mitarbeitern (1978) beschrieben wurde.

3.1.1.7. REGIO ENTORHINALIS

Den posterioren Anteil des Lobus piriformis einnehmend hebt sich der olfaktorische Abschnitt der Regio entorhinalis, der temporal allmählich in die Regio praepiriformis übergeht, durch weniger dicht gepackte Lamina-II-Neurone ab. Dieser Cortex entspricht dem rostralen Anteil der Area 28 bei BRODMANN (1909). Die Lamina I der benachbarten Regio praepiriformis zeigt in Markscheidenfärbungen im Gegensatz zur Regio entorhinalis nur an der Oberfläche der ersten Schicht Ia Horizontalfasern, zudem sind in den tieferen Schichten kaum Radialfaserbündel zu finden. Entsprechend den Beschreibungen bei Macaca (AMARAL et al. 1987) bildet der rostrale entorhinale Abschnitt einen schmalen Rindenstreifen mit primitivem, undeutlich geschichtetem

Aufbau. In Nissl-Präparationen ist Lamina II lediglich durch vereinzelte Neurone vertreten. Durch die tendenzielle Bildung von Zellhaufen in Lamina III erhält dieser Abschnitt eine poröse Erscheinung. In den tieferen Schichten kommt es zu einer Abnahme bzw. zum Verlust der Laminierung.

3.1.1.8. REGIO PERIAMYGDALARIS

Am rostralen Pol des Temporallappens befindet sich medial der Regio praepiriformis der nach STEPHAN (1975) zum olfaktorisch bezogenen Palaeocortex zählende und als *Semicortex*¹⁴ klassifizierte periamygdaläre Cortex. Dieser bildet bei *Callithrix* zusammen mit dem subcorticalen Anteil des Amygdalakomplexes den mediodorsalen Anteil des vorderen Lobus temporalis (vgl. Abb. 6.2.1.). STEPHAN identifiziert unter topographischen Gesichtspunkten¹⁵ innerhalb der semicorticalen Regio periamygdalaris, d.h. von den Oberflächen ausbildenden Strukturen des Amygdalakomplexes, eine Subregio periamygdalaris anteromedialis (Pam A) und eine Subregio periamygdalaris corticalis (Pam C). Erstere wird entsprechend der Lage zum Nucleus amygdalae anterior und Nucleus amygdalae medialis in eine Area anterior (Pam Aa) und Area medialis (Pam Am) unterteilt¹⁶. Während sich Letztere, welche gleichzusetzen ist mit dem *superficial amygdaloid nucleus* des angloamerikanischen Sprachraums (vgl. MEYER und ALLISON, 1949; TURNER et al., 1978), die Regio periamygdalaris im eigentlichen Sinne bildend, entsprechend ihrer anatomischen Lage gliedert in die der Regio praepiriformis benachbarten Area semiannularis (Pam Cs), die an die Hippocampusformation grenzende Area parahippocampalis (Pam Ch) sowie in die den Hauptteil bildende Area principalis (Pam Cp). Auch bei *Callithrix* ist dieser Rindentypus, wie zuvor bei Makaken (LAUER, 1945) und diversen Infraprimaten (vgl. PIGACHE, 1970) beschrieben, eher primitiv und wenig deutlich laminiert. In Nissl-Präparationen zeigt er in caudorostraler und mediolateraler Ausdehnung eine äußerst heterogene Struktur (vgl. Abb. 6.3.1.). In medialen Sagittalschnitten erscheint die Subarea anteromedialis mit ihren Untereinheiten Pam Am und Pam Aa temporal in der Fossa lateralis.

Letztere Untereinheit bildet einen schmalen horizontalen Streifen, der sich den rostralen Abschnitt des Temporallappens bildend ventrocaudal dem Horizontalen Band des

¹⁴) Von PIGACHE (1970) wird dieser Cortexabschnitt jedoch aufgrund fehlender bzw. schwacher Laminierung sowie unsicherer Abgrenzung zu den subcorticalen Amygdalastrukturen nicht zum Palaeocortex gerechnet.

¹⁵) Es existieren zwar neuere und modernere Einteilungen der oberflächlichen Amygdala (vgl. AMARAL et al., 1992). Diese sind jedoch zum einen vornehmlich an Makaken erarbeitet und lassen eine Homologisierung mit anderen Spezies vermissen, zum anderen erfordern sie speziellere histologische Methoden. Für unsere Zwecke erscheint die primär an topographischen Gesichtspunkten orientierte und bis hinauf zum menschlichen Gehirn homologisierbare Terminologie STEPHANS (1975) besser geeignet.

¹⁶) Stephan definiert darüberhinaus eine Area nuclei tractus olfactorii (Ao), welche in unserem *Callithrix*-material nicht eindeutig zu identifizieren ist.

Nucleus diagonalis Brocae anschließt. Die Molekularschicht ist hier sehr breit, die Zellschicht ist diffus kleinzellig durchsetzt und kaum von tieferen Strukturen (Nucleus amygdalae anterior) abgesetzt. Der Area anterior schließt sich die Area medialis caudoventral an. Diese besitzt ebenfalls eine breite Molekular- und Zellschicht, wenngleich die Lamina II weniger breit sowie deutlicher von der subcorticalen Amygdala abgegrenzt ist und die Zellen dichter gepackt sind als wie es in der Area anterior der Fall ist. In medialen Abschnitten dagegen geht die 2. Schicht fließend in den tiefer liegenden Nucleus medialis über. In Myelinscheidenfärbungen stellt sich innerhalb der gesamten Area medialis ein dichtes Fasernetzwerk, das von der Cortexoberfläche bis in die Tiefe der Amygdala zieht und im Niveau der Stria terminalis am kräftigsten ausgeprägt ist. Innerhalb der Area anterior befinden sich ebenfalls durchgehend dicht stehende Faserbündel, welche jedoch im Gegensatz zur Area medialis streng orthogonal ausgerichtet sind. Als besonderes Kennzeichen ermöglichen diese Faserungen eine scharfe Abgrenzung zwischen der Area medialis und der Area anterior sowie gegen die Areae principalis et semiannularis.

Die Area semiannularis bildet ein schlankes Übergangsfeld, das medial der präpiriformen Pars temporalis entlang zieht, rostral zur Area medialis und caudal zur Area principalis (Pam Cp) vermittelt. Die Area semiannularis besitzt eine breitere Molekularschicht und liegt im Bereich des Sulcus semiannularis, welcher durch eine zur Area medialis sprunghaft verbreiterte Lamina I lediglich submolekular angedeutet ist. Die Neurone der Zellschicht sind dicht gedrängt und die Lamina III ist weniger deutlich abgesetzt als innerhalb der Regio praepiriformis.

Die heterogene Area principalis besitzt in rostralen und medialen Abschnitten corticalen Charakter, d.h. die Lamina II ist dichtzellig und gut abgegrenzt. Die Lamina III geht jedoch ohne Markierung in der subcorticalen Amygdala auf. Caudal und medial gegen die Area semiannularis ist die corticale Form zunehmend unkenntlich. Auch hier ist der Übergang in die Tiefe ein kontinuierlicher. Die Molekularschicht ist schmal, doch wohl begrenzt.

Innerhalb der caudalen und am wenigsten rindenartigen Abschnitte der Area principalis und Area semiannularis stellen sich in Nissl-Präparationen in profunden Anteilen der Molekularschicht und superfiziellen Anteilen der Zellschicht in nahezu regelmäßigen Abschnitten Cluster (pro Sagittalschnitt ca. 2-3) von großen, blassen, multi- und fusiformen sowie pyramidalen Nervenzellen dar. Diese Gruppen von im Schnitt 5-15 dicht aneinander liegender Neurone bilden jeweils einen großzelligen Prolaps der Lamina II in die Molekularschicht hinein.

Die Area hippocampalis, ein mediales und wenig corticoides Übergangsfeld zur Hippocampusformation, besitzt eine breite I. Schicht und geht unabgrenzbar in den subcorticalen Amygdalakomplex über.

3.1.2. KONNEKTIONALE IDENTIFIKATION UND TOPOGRAPHIE DES PRIMÄR-OLFAKTORISCHEN CORTEX NACH TRACER-APPLIKATION IN DEN BULBUS OLFACTORIUS

In drei Experimenten wurden unilaterale Tracer-Injektionen in den Bulbus olfactorius vorgenommen (Ca4.8/HRP, Ca6.2/Fb, Ca1.3/Rh). Die verwendeten Tracer waren der histochemische Tracer *WGA-konjugierte Meerrettichperoxidase* sowie die beiden Fluoreszenztracer *Rhodamin* und *Fastblue*. Die Tracerdepots wurden jeweils großzügig in das Zentrum des ipsilateralen Bulbus plaziert, nachdem zuvor dessen Oberfläche durch eine supraorbitale Trepanation freigelegt wurde. Hierbei wurden in keinem Experiment extrabulbäre Strukturen durch Tracermaterial kontaminiert. Im Folgenden werden die Ergebnisse des Experiments mit dem retro- und anterograd transportierten Tracer *WGA-HRP* besprochen (vgl. Abb. 6.2.2 und 6.2.3.). Sie sind identisch mit den Ergebnissen, welche unter Einsatz des ebenfalls bidirektional transportierten Tracers *Fastblue* und dem vorwiegend retrograd transportierten *Rhodamin* erhalten wurden.

3.1.2.1. DARSTELLUNG DER ANTEROGRADEN MARKIERUNG DURCH WGA-MEERRETTICHPEROXIDASE

Bei *Callithrix jacchus* ziehen die bulbären Efferenzen via Pedunculus olfactorius an die basale Hemisphäre, um dann über einen kurzen medialen olfaktorischen Trakt sowie mittels des dominierenden und über die Fissura lateralis vom Lobus frontalis auf den Lobus temporalis ziehenden Tractus olfactorius lateralis neuronalen Kontakt zu den zentralen olfaktorischen Strukturen zu etablieren. Auf diesem Wege erhalten eine Reihe von palaeo- und archicorticalen Strukturen primär bulbären Eingang. Zu diesen zählen bei Marmoset die Regio retrobulbaris, das Tuberculum olfactorium, die Regio praepiriformis und der periamygdaläre Cortex sowie die archicorticale Taenia tecta ventralis und die periarchicorticale Regio entorhinalis. Darüberhinaus erreichen den agranulären Abschnitt des lateralen Cortex orbitofrontalis bulbäre Axone.

Der Tractus olfactorius liegt im Bereich des Lobus frontalis zunächst der retrobulbären Pars lateralis und dann im caudolateralen Verlauf der präpiriformen Pars frontalis auf. Innerhalb der **Regio retrobulbaris**¹⁷ finden sich vornehmlich in mittleren und lateralen

¹⁷⁾ Im Folgendem sind der besseren Übersicht halber diejenigen Strukturen, welche in den Experimenten positive Markierungen aufweisen, fettgedruckt aufgelistet.

Abschnitten neben dem Haupteingang über die Sublamina IA zusätzliche, schwächer ausgeprägte Terminationen innerhalb der übrigen Schichten, wobei die Lamina II nur wenige Afferenzen enthält. Die Pars medialis nimmt ebenso wie die **Taenia tecta ventralis** nur moderaten bis schwachen bulbären Eingang entgegen.

Ähnlich verhält es sich mit dem semicorticalen **Tuberculum olfactorium**. Es weist lediglich eine schwache anterograde Markierung auf, welche sich auf einen rostralateralen Randstreifen parallel zum schräg verlaufenden Tractus olfactorius lateralis beschränkt. Die übrigen Abschnitte des Tuberculum olfactorium sind bis auf zwei sehr kleine isolierte Areale frei von Tracermaterial. Der Tractus olfactorius lateralis zieht, stetig an Substanz abnehmend, an der Oberfläche des Temporallappens entlang der Grenze zwischen Subregio semiannularis (Pam Cs) und benachbarter Regio praepiriformis nach mediocaudal. Dabei fächern seine Fasern nach medial gegen die Untereinheiten der Regio periamygdalaris und nach lateral gegen den präpiriformen bzw. entorhinalen Cortex auf.

Die **Regio praepiriformis**, welche den Hauptteil des olfaktorischen Cortex ausmacht, wird in ihrer gesamten fronto-insulo-temporalen Ausdehnung ausschließlich über die Lamina Ia mit dichten bulbären Afferenzen versorgt.

Innerhalb der rostralen **Regio entorhinalis** stellt sich im medialen Abschnitt sowie in einem schmalen Streifen an der Grenze zur Regio praepiriformis des lateralen Abschnitts ein dünnes superfizielles Tracerband dar, welches der Sublamina IA entspricht.

Die **Regio periamygdalaris** bezieht in ihren rostralateralen zwei Dritteln ebenfalls direkten bulbären Eingang über das Ia-System. Im Einzelnen sind laterale Abschnitte der Area principalis (Pam Cp) als auch die rostralen zwei Drittel der Area semiannularis (Pam Cs) der Subregio corticalis sowie die Area anterior (Pam Aa) und Area medialis (Pam Am) der Subregio anteromedialis in der Terminologie nach STEPHAN (1975) mit anterograd transportiertem Tracer versehen. Allgemein verliert die Sublamina Ia mit Entfernung vom Tractus olfactorius wie auch mit caudaler Progression kontinuierlich an Breite und erscheint innerhalb des Temporallappens zunehmend schärfer nach Innen abgegrenzt.

Als weiteres corticales Terminationsfeld der bulbären Efferenz bei Callithrix ist jener schmale agranuläre Cortexstreifen anzusehen, der sich rostral der Pars dorsalis und Pars lateralis der Regio retrobulbaris anschließt und zum proisocorticalen Neocortex vermittelt. Im caudalen Drittel dieses Feldes, das im Folgenden in Anlehnung an die Klassifikation von MESULAM und MUFSON (1982a) als **lateraler Cortex orbitofrontalis agranularis** bezeichnet wird, finden sich in relevanter Anzahl einige anterograde

Markierungen, die sich neben der Lamina Ia in geringerer Menge auch in den übrigen Schichten angereichert haben.

Über die corticalen Projektionen hinaus stellen sich in moderater Anzahl Terminationen in der Tiefe der Pars temporalis der Regio praepiriformis dar. Und zwar innerhalb der sub-präpiriformen Abschnitte der temporalen Claustrumanteile. In weiter lateralen Hirnschnitten, d.h. auf Höhe der insulären präpiriformen Komponente zeigt sich das charakteristische Claustrum jedoch konstant tracerfrei. Der markierte Abschnitt scheint folglich dem **Nucleus endopiriformis** zu entsprechen, wie er zuvor beim Rhesusaffen beschrieben wurde (CARMICHAEL et al., 1994).

Desweiteren finden sich HRP-Reaktionsprodukte im Niveau Oberfläche des horizontalen Limbus des Bandes von Broca innerhalb der Molekularschicht. Es ist jedoch nicht sicher zu bestimmen, ob es sich hierbei um vorbeiziehende efferente Fasern oder um echte Terminationen handelt. Innerhalb der kontralateralen Hemisphäre kamen keine anterograden Markierungen zur Darstellung.

3.1.2.2. DARSTELLUNG DER RETROGRADEN MARKIERUNG DURCH WGA-MEERRETTICHPEROXIDASE

Die bulbopetalen Projektionsneurone, die durch retrograde Markierung nach intrabulbärer HRP-Injektion ermittelt wurden, befinden sich, mit Ausnahme des Tuberculum olfactorium, das eine retrograde Markierung durchgehend vermissen läßt, innerhalb jener palaeo- und archicorticaler Cortices, welche auch Afferenzen vom Bulbus olfactorius erhalten. Neben den erwähnten corticalen Strukturen haben zudem die typischen großen Zellen des Diagonalen Bandes von Broca Tracergranula aufgenommen. Innerhalb der gesamten **Regio retrobulbaris** finden sich mit Ausnahme der Pars externa, die mit Hilfe einer Neutralrot-Gegenfärbung identifiziert werden konnte und nur wenige markierte Neurone enthält, über alle Schichten hinweg retrograd markierte Neurone. Dabei besteht ein lateraler Gradient hinsichtlich der Anzahl markierter Zellen. Entsprechend kommen innerhalb der Pars lateralis dichtstehende und gleichmäßig über die Laminae II und III verteilte Zellmarkierungen zur Darstellung, die sich nach medial über die Pars ventroposterior hin zur Pars medialis allmählich auflösen. Auf Höhe der Pars lateralis und Pars dorsalis extendiert die retrograde Markierung mit vergleichsweise wenigen Zellen nach rostral, um das caudale Drittel des agranulären bzw. peripalaeocorticalen **Cortex orbitofrontalis lateralis** einzunehmen. Wobei sich diese Zellen nahezu ausnahmslos in tieferen Schichten befinden.

Am medialen Aspekt der Hemisphäre haben einige der oberflächennahen, kleineren Pyramidenzellen innerhalb der **Taenia tecta ventralis** Tracer angereichert.

Die sich der Pars lateralis laterocaudal anschließende Pars frontalis der **Regio praepiriformis** ist ebenfalls dicht mit markierten Zellen versehen. Die Zellen erscheinen jedoch intensiver gefärbt und die Neurone der schmalen Lamina II überwiegen deutlich, so daß die für die Regio praepiriformis typische Schichtung hervortritt. Die HRP-Neurone der Pars insularis und Pars temporalis der Regio praepiriformis bilden caudal zunehmend moduläre Einheiten, die sich aus Zellen der dichtzelligen und multipolaren Schicht rekrutieren und eine variable Weite von zirka 300 bis 500 µm aufweisen. Innerhalb der stärker markierten Pars insularis sind diese Komplexe dichter aneinander gedrängt und somit weniger augenscheinlich. Die dargestellten Projektionsneurone sind semilunarer, fusiformer, pyramidaler als auch horizontaler und polygonaler Gestalt. Im Ganzen nimmt die Dichte der bulbopetalen Projektionsneurone mit caudalen Niveau stetig ab.

Temporocaudal gehen die Cluster der Regio praepiriformis kontinuierlich in die gleichartig gestaltete Markierung der olfaktorischen **Regio entorhinalis** über. Die kleinen pyramidalen und multipolaren Projektionsneurone der Lamina II und III sind hier ebenfalls in einem für höhere Cortices typischen kolumnären Muster markiert und dehnen sich nicht mehr als über einen rostrolateralen Quadranten des olfaktorischen Abschnitts dieser Rinde aus. Allgemein enthalten temporal oberflächennahe Anteile der Lamina II sowie oberflächenferne Abschnitte der Lamina III nur wenige markierte Zellen, wobei die Markierungen der letzteren Schicht mit caudaler Tendenz mehr und mehr abnehmen, so daß die Regio entorhinalis neben der Lamina II nur in einem der Lamina II angrenzenden schmalen Sublamina der Lamina III Tracergranula aufweist.

Von den Untereinheiten der **Regio periamygdalaris** enthält der mediorostrale und deutlich laminierte Abschnitt der Area principalis, der in lateralen Anteilen anterograden Eingang erhält, eine hohe Anzahl retrograd markierter Neurone, die sich ausnahmslos innerhalb der 2. Schicht befinden. Daneben kommen innerhalb der Area semiannularis am rostrolateralen Übergang zur Regio praepiriformis einige wenige retrograd markierte Nervenzellen der 2. und 3. Schicht zur Darstellung. Vereinzelt Neurone der Area hippocampalis haben ebenfalls Tracermaterial aufgenommen. Die übrigen Abschnitte der Regio periamygdalaris insbesondere die Lamina-II-Duplikaturen der Area principalis et semiannularis sind frei von retrograden Markierungen.

Die an Basis des orbitalen Lobus frontalis von der medialen Oberfläche her entlang des posterioren Tuberculum olfactorium allmählich nach lateral in die Tiefe ziehenden Zellgruppen des Limbus horizontalis des **Diagonalen Bandes von Broca** sind in großer Anzahl kräftig markiert. In Relation zu diesen steht eine kleine isolierte Gruppe von

oberflächlich gelegenen Neuronen, die sich caudal der gesamten Regio retrobulbaris als auch des medialen Anteils der präpiriformen Pars frontalis am Übergang zum Tuberculum olfactorium befinden. Diese äußerst kräftig gefärbten und sehr großen Zellen sind multi- oder bipolar und decken sich morphologisch mit den typischen Zellen des Diagonalen Bandes von Broca, zu welchen sie teilweise schmalbandige, transtuberkuläre Zellbrücken unterhalten.

Innerhalb der kontralateralen Hemisphäre sind bis auf die Pars medialis sämtliche Untereinheiten der **Regio retrobulbaris** reichlich mit Tracer versehen. Es dominiert die dicht und intensiv markierte Pars externa. Die übrigen olfaktorischen Strukturen sind tracerfrei.

3.2. Ventral-striatäre Efferenzen olfaktorischer Cortices bei *Callithrix jacchus*, dargestellt mittels retrograden Fluoreszenz- sowie HRP-Tracingverfahren

Nachdem nun die Projektionen des Bulbus olfactorius und somit die primären olfaktorischen Cortices bei *Callithrix jacchus* abgesteckt sind, folgt die Beschreibung sekundär-olfaktorischer Projektionen der primär-olfaktorischen Cortices, wie sie sich darstellen nach Tracer-Injektionen in differente Einheiten des ventralen Striatum, i.e. Tuberculum olfactorium, Nucleus accumbens und Caput nuclei caudati.

Insgesamt wurden 11 Injektionen in das ventrale Striatum vorgenommen, davon in einem Fall mit Meerrettichperoxidase und *In-vivo*-Fluoreszenztracern in den übrigen 10 Versuchen: Zwei größere Injektionen (Ca 6.1/HRP, Ca3.3/Fb) sind derart plaziert, daß sie das ventrale Striatum in toto involvieren (Kap. 3.2.1.). Je zwei Injektionen erreichten laterale (Ca1.2/Rh; Ca3.2/Fb) bzw. mediale (Ca9.2/Ny, Ca2.3/Dy) Anteile des Tuberculum olfactorium (Kap. 3.2.2.). Eine Injektion gelangte in das mediale Übergangsbereich der präpiriformen Pars frontalis zum lateralen Tuberculum olfactorium (Ca1.3/Dy). Und ebenfalls je zweimal wurden Tracerdepots in die *Core*-Region (Ca9.2/Fb, Ca3.3./Rh) sowie in mediale Anteile der *shell*-Region (Ca9.2/Fg, Ca3.3/Dy) des Nucleus Accumbens gesetzt (Kap. 3.2.3.). Der ventrale Anteil des Caput Nuclei caudati wurde mit einer Tracerapplikation (Ca2.3/Fg) bedacht (Kap. 3.2.4.).

3.2.1. INJEKTIONEN IN DAS GESAMTE VENTRALE STRIATUM

Versuch Ca6.1/HRP

Die HRP-Injektion liegt mit ihrem Zentrum in der Mitte des Tuberculum olfactorium und erstreckt sich von der Cortexoberfläche den Kopf des Nucleus caudatus mit einschließend in die Tiefe. Neben sämtlichen Schichten des Tuberculum olfactorium und dem Caput caudatum sind vorwiegend laterale Teile des Nucleus accumbens involviert. Die rostral an das Tuberculum olfactorium und ventral an den Nucleus accumbens grenzende Regio retrobulbaris ist jedoch ebenso wie die Commissura anterior ausgespart. Lediglich der vordere Arm der Commissur liegt innerhalb des Injektionsareales.

Markierte Neurone innerhalb der olfaktorisch bezogenen Cortices finden sich innerhalb der Regio retrobulbaris, der Regio praepiriformis, des Hippocampus praecommissuralis (Taenia tecta ventralis), der Araea anterior des Amygdalakerns sowie der periamygdalären und entorhinalen Rinde. Weiterhin enthalten die großen Zellen die Pars horizontalis (einige) des Diagonalen Bandes sowie ihr prä-tuberkuläres Äquivalent (wenige) HRP-Granula. Die Area medialis (Pam Am) hingegen weist kaum markierte Zellen auf.

Ipsilaterale Markierung

Die Markierungen der **Regio retrobulbaris** erstrecken sich über sämtliche Untereinheiten, wobei sich insgesamt ein leichter, absteigender Gradient von medial (*Pars medialis*) nach lateral (*Pars lateralis*) ausmachen läßt. Zentrale Abschnitte sind weniger kräftig markiert als rostrale oder caudale.

Innerhalb der **Regio praepiriformis** finden sich im frontalen Abschnitt moderate Markierungen vornehmlich in der Lamina II unter Einbeziehung angrenzender Anteile der dritten Schicht, wobei die Lamina-II-Neurone von geringerer Größe und entsprechend den Verhältnissen bei Nissl-Präparationen dichter gepackt sind. In temporalen und teilweise auch in insulären Abschnitten nimmt die Intensität und Frequenz retrograd markierter Neurone ab. Die vorwiegend in Lamina II und in oberflächlichen Anteilen der Lamina III befindlichen Neurone imponieren hier jedoch durch eine Anordnung in Patches, welche nach rostradorsal gegen die periamygdaläre Rinde verschwindet und caudal mit der entorhinalen Rinde nur noch in der Lamina II zu erkennen ist.

In der **Regio entorhinalis** befinden viele markierte Neurone größtenteils in den Laminae V und VI. Im primär-olfaktorischen rostralen Abschnitt zusätzlich auch in der Lamina III.

Die Markierung der **Regio periamygdalaris** ist moderat bis kräftig und steht in Kontinuation mit den markierten Neuronen der subcorticalen Amygdala. Eine Laminierung fehlt. In dem an die Regio praepiriformis grenzenden schmalen Abschnitt Cs imponieren jedoch die Markierung der in die Lamina I vorgelagerten Zellcluster der Lamina II. Dort sind ein großer Teil der großen, horizontal ausgerichteten Zellen mit HRP-Granula angefüllt. Desweiteren weist der rostromediale Abschnitt der Regio periamygdalaris, dessen Lamina-II Neurone zum Bulbus olfactorius projizieren, unter Betonung der 2. Schicht eine konstante Markierung auf.

Insgesamt sind die Markierungen der olfaktorisch bezogenen Areale deutlich schwächer ausgeprägt als die kräftigeren Markierungen der sich an letztere topographisch anschließenden **orbitofrontalen** und **insulären Cortices**. Diese enthalten in ihren dys- bzw. granulären Feldern zahlreich markierte Neurone in der Lamina und in der dominierenden Lamina V.

Kontralaterale Markierung

Die Markierungen der kontralateralen Hemisphäre entsprechen in etwa der ipsilateralen. Sie sind jedoch, die **präpiriforme** und **periamygdaläre Rinde** betreffend, deutlich schwächer. Letztere ist bemerkenswerter Weise auf die oberflächlichen Rindenanteile beschränkt, die subcorticalen Amygdalaanteile sind nahezu frei von HRP. Im rostromedialen Anteil der Cp, dessen Lamina II Neurone zum Bulbus olfactorius projizieren, liegen einige HRP-Neurone ausschließlich in der Lamina II, innerhalb der Subarea Cs befinden sich einige wenige große markierte Neurone in den Lamina-II-Patches.

Der olfaktorische Anteil der **Regio entorhinalis** weist nur eine sehr schwache Markierung der Lamina V auf.

Innerhalb der **retrobulbären Rinde** findet sich in allen Untereinheiten eine vergleichsweise kräftige Markierung. Zudem ist die *Pars externa*, welche ipsilateral keinerlei Markierung aufweist, stellenweise recht stark markiert. Die großen Zellen des Horizontalen Bandes sind nicht markiert.

Die an den Palaeocortex grenzenden **orbitofrontalen** und **insulären Cortices** sind kontralateral ebenfalls deutlich schwächer markiert, der frontale agranuläre Cortexstreifen sowie der gesamte temporale Inselcortex sogar äußerst gering.

Versuch Ca3.3/FB

Diese Injektion mit Fastblue ist zentral in das Ventrale Striatum plaziert. Sie erfaßt das Caput caudatum, Anteile des Tuberculum olfactorium sowie caudolaterale Abschnitte des Nucl. Accumbens. Der Limbus anterior der Commissura anterior ist in den kommissurnahen zwei Dritteln vom Injektionskanal unterbrochen. Die oberflächliche Schicht des Tuberculum olfactorium ist teilweise ausgespart.

Ipsilaterale Markierungen

Die ipsilaterale Markierung der **Regio retrobulbaris, praepiriformis, periamygdalaris, entorhinalis, diagonalis** sowie die der **Taenia tecta ventralis und der angrenzenden orbitofrontalen bzw. insulären Cortices** ist in qualitativer und quantitativer Hinsicht nahezu identisch zu der des HRP-Experiments. Ein Ausnahme bildet einzig das Fehlen von Traceranreicherungen in den kleinen Neuronen der retrobulbären **Pars externa**.

Kontralaterale Markierungen

Die kontralateralen Markierungen entsprechen ebenfalls denen des vorangehend beschriebenen Versuchs. Eine Markierung der Regio retrobulbaris sowie der präpiriformen *Pars frontalis* bleibt jedoch aus.

4.4.1. INJEKTIONEN IN MEDIALE UND LATERALE FELDER DES TUBERCULUM OLFACATORIUM

Versuch Ca9.2/NY

Die Nuclear-yellow Injektion liegt im medialen, kaum laminierten Abschnitt des Tuberculum olfactorium in Cortextniveau. Benachbarte Strukturen sind nicht mit erfaßt.

Ipsilaterale Markierung

In der **Regio retrobulbaris** befinden sich in beträchtlicher Anzahl markierte Neurone. Während die *Partes intrapeduncularis et bulbaris* eher moderat markiert erscheinen, weisen die *Partes medialis et ventroposterior* besonders in caudalen Abschnitten eine kräftige Markierung auf. Die *Pars dorsalis* ist ebenfalls einigermaßen reich markiert. Kaum NY-Neurone dagegen finden sich innerhalb der *Pars externa*. Insgesamt läßt sich ein mediolateraler Gradient erkennen mit einer Abnahme der Markierung gegen lateral. Innerhalb der temporalen und insulären Abschnitte der **Regio praepiriformis** ist die Markierung kräftig bis moderat. Diese ist in Clustern angeordnet und betrifft

hauptsächlich die Lamina II, temporocaudal jedoch zunehmend auch die oberflächlichen Anteilen der Lamina III. Der frontale Abschnitt ist weniger stark markiert und läßt eine kolumnäre Organisation vermissen.

Im olfaktorischen **Cortex entorhinalis** findet sich eine moderate Markierung in den Laminae V, III und II, wobei die eher wenigen Neurone letzterer Schicht deutlich in Clustern organisiert sind. Die übrigen entorhinalen Felder sind nahezu ausnahmslos in der Lamina V markiert.

In sämtlichen Abschnitten der **Regio periamygdalaris** sind viele Neurone markiert, eine Laminierung läßt sich kaum erkennen. Es besteht ein kontinuierlicher Übergang zur Markierung innerhalb der subcorticalen Amygdalakerne. Allein die anterolateralen, zum Bulbus olfactorius projizierenden, Felder von Cp sowie die Lamina II Patches weisen eine kräftige, auf die oberflächlichen Rindenanteile beschränkte Markierung, auf. Die Area amygdalae anterior ist moderat markiert, die Area medialis dagegen kaum.

Ferner findet sich eine moderate Markierung innerhalb der **Taenia tecta ventralis**. Die großen Neurone des **Horizontalen Bandes** von Broca sind kräftig markiert.

Der angrenzende **Cortex insularis und orbitofrontalis** weist eine intensive Markierung auf, unter Betonung der fünften Schicht.

Kontralaterale Markierung

Die olfaktorischen Areale der kontralateralen Hemisphäre sind deutlich schwächer markiert. Innerhalb des insulären sowie temporalen Abschnitts der **Regio praepiriformis** findet sich eine der ipsilateralen Seite entsprechende kolumnäre Organisation.

Diese setzt sich nach caudal innerhalb des olfaktorischen Abschnitts der **Regio entorhinalis** fort.

Desweiteren sind innerhalb der **periamygdalären Rinde** bemerkenswerter Weise einzig die Lamina-II-Patches sowie der olfaktorische Anteil von Pam Cp markiert, wenn auch nur schwach.

Keine markierten Zellen finden sich dagegen in den übrigen Amygdalaanteilen, in der präpiriformen Pars frontalis, innerhalb der Regio retrobulbaris, des Tuberculum olfactorium, der Taenia tecta ventralis oder innerhalb des Diagonalen Bandes von Broca.

Versuch Ca2.3/Dy

Das Injektionsdepot befindet sich ebenfalls innerhalb des medialen Anteils des Tuberculum olfactorium, jedoch in einer anterioren Position unmittelbar caudal der Partes medialis et ventroposterior der Regio retrobulbaris. Es ist von angrenzenden Strukturen gut abgegrenzt und liegt in Cortexniveau.

Ipsilaterale Markierung

Innerhalb der **Taenia tecta** sind zahllose Neurone markiert.

Der Bulbus olfactorius principalis weist lediglich im Übergang zum Pedunkel vereinzelt markierte Zellen auf, was einer Markierung der *Pars bulbaris* der **Regio retrobulbaris** entspricht. Die Markierung der *Pars medialis* ist relativ kräftig. Innerhalb der *Pars ventroposterior* befindet sich eine moderate bzw. diffuse Markierung in caudalen Abschnitten, während rostral nur wenige Neurone, vorwiegend der Lamina II, Tracer angesammelt haben. Eine reiche Markierung der *Pars dorsalis* steht in Verbindung mit den Diamidino-yellow-Neuronen der *Pars intrapeduncularis*. Diese enthält vornehmlich im proximalen Abschnitt, d.h. im aufgetriebenen Übergang des Pedunkels zur Hemisphäre, eine relevante Anzahl markierter Neurone. Die Verteilung der markierten Neurone der *Pars lateralis* entspricht der *Pars ventroposterior*, wobei die Größe der markierten Neurone zunimmt; die Lamina II prominiert. Insgesamt erscheint die Markierung hin zu lateralen Abschnitten weniger zahlreich.

Der angrenzende **Orbitofrontalcortex** weist besonders im agranulären sowie im dysgranulären Sektor eine hohe Anzahl retrograd markierter Neurone auf, unter Betonung der Lamina V.

Innerhalb des frontalen Abschnitts der **Regio praepiriformis** finden sich viele markierte Zellen, wobei nahezu ausschließlich Lamina-II-Neurone betroffen sind. In der temporalen Untereinheit nehmen Quantität und Intensität der Markierung ab. In caudolateraler Kontinuation zur Regio entorhinalis sowie zum Cortex insularis erhalten die markierten Neurone zunehmend eine kolumnäre Organisation. Desgleichen werden in analoger Gradation mehr und mehr Neurone der Lamina III mit einbezogen. Die Organisation der insulären Untereinheit ist jener der temporalen vergleichbar.

Die **periamygdalären Cortices** weisen abgesehen von der spärlich markierten Area medialis allesamt eine moderate Markierung auf, wobei weder eine Laminierung noch eine Abgrenzung zu subcorticalen Amygdalaanteilen zu registrieren ist. Abweichend hierzu sind die Lamina-II- Patches der Area semiannularis (Cs) und principalis (Cp)

intensiver markiert und heben sich deutlich von der diffusen Markierung der übrigen Anteile ab.

Die Neurone der **Regio entorhinalis** sind zahlreich mit Tracer angefüllt. Die markierten Neurone befinden sich vorwiegend in den Laminae V und III. Innerhalb der primär olfaktorische Untereinheit sind die Markierungen der Lamina III in Kontinuation mit den Projektionsneuronen der Regio praepiriformis, wenngleich weniger deutlich, ebenfalls in Clustern bzw. Kolumnen organisiert. Eine solche Anordnung fehlt in den nicht olfaktorischen entorhinalen Abschnitten.

Die frontalen und temporalen Felder des angrenzenden höher organisierten **Cortex insularis** sind, unter relativer Auslassung des agranulären Sektors, reichlich und ausschließlich in den Laminae V und VI markiert.

Fernerhin haben einige bis wenige der großen Neurone des **Diagonalen Bandes** Tracermaterial angereichert.

Kontralaterale Markierung

Die Neurone der **Taenia tecta** enthalten vereinzelt Tracermaterial.

Der Bulbus olfactorius ist frei von Markierungen.

Die schwache Markierung der kontralateralen **Regio retrobulbaris** beschränkt sich auf die *Pars medialis* sowie, mit vereinzelt markierten Neuronen, auf die *Partes dorsalis et intrapeduncularis*.

Weiterhin befinden sich im dys- bzw. agranulären Abschnitt des angrenzenden **Orbitofrontalcortex** einige wenige getracte Zellen.

Die **Regio praepiriformis** der kontralateralen Hemisphäre enthält einige bis wenige markierte Neurone in insulären und temporalen Abschnitten. Die Organisation ist der ipsilateralen analog.

Die Lamina-V-Neurone der gesamten **Regio entorhinalis** sind vereinzelt markiert.

Innerhalb der **Regio periamygdalaris** weisen lediglich die Neurone der Lamina-II-Patches sporadisch Tracergranula auf.

Versuch Ca3.2/Fb

Fastblue-Tracer wurde in den anterolateralen laminierten Sektor des Tuberculum olfactorium injiziert, wobei das Depot in Cortexhöhe zu liegen kam. Angrenzende Strukturen (Regio praepiriformis sive retrobulbaris) sind nicht involviert.

Ipsilaterale Markierung

Die **Taenia tecta ventralis** ist moderat markiert, die meist mittelgroßen Neurone pyramidalen Form sind zur ventralen Cortexoberfläche ausgerichtet und als schmales Neuronenband zum Corpus callosum hin formiert.

Die sich lateral anschließende Pars medialis der **Regio retrobulbaris** weist ebenso wie die *Pars dorsalis* (größere Neurone) eher schwächere, jedoch substantielle Markierung meist mittelgroßer und großer Pyramidenneurone auf. Diese Markierungen gehen nach rostroventral kontinuierlich über in die intrapedunkulären Anteile der retrobulbären Region. Hier enthält eine kleine Anzahl schmaler und gestreckter Neurone, meist fusiformer Morphologie, über die gesamte Ausdehnung des olfaktorischen Stiels in relevanter Menge Tracermaterial. Innerhalb der *Pars bulbaris*, die rostral am Übergang des Pedunkels in den Bulbus einen caudodorsalen Sektor desselben einnimmt, finden sich einige markierte Neurone vornehmlich mittlerer Größe, fusiformer Gestalt und zentripetaler Ausrichtung. In den übrigen Bulbussektoren haben lediglich sehr vereinzelte Mitralzellen Tracermaterial angereichert. Von der *Pars medialis* sukzessive ohne deutliche Marken in die *Pars ventroposterior* der Regio retrobulbaris übergehend, liegen im Hauptteil mäßig viele Neurone. Ihnen fehlt eine gemeinsame Ausrichtung respektive Laminierung. Die Anzahl markierter Neurone nimmt jedoch im caudalen Abschnitt deutlich zu, die Neurone sind nach dorsorostral ausgerichtet und formieren sich längs der ventralen Ausläufer der Balkenstrahlung. Diese Tracerverteilung bleibt zur *Pars lateralis* hin bestehen, um dann innerhalb der *Pars lateralis* (rostral kleine und mittelgroße, caudal größere Zellen) kontinuierlich bis auf eine geringe Restmarkierung abzunehmen. Innerhalb der *Pars externa*, d.h. an jener topographischen Position, an welcher sich mittels retrograder Markierung bulbopetaler Projektionen kontralateral ein schmales oberflächliches Band dichtest gepackter Mini-Neurone darstellen ließ, sind äußerst variabel, spärliche bis moderate Fastblue-Markierungen zu finden. Echte Efferenzen der *Pars externa* können anhand der Neuronengröße von autochthonen Projektionen abgegrenzt werden.

Die rostral der *Partes medialis et dorsalis* angrenzenden agranulären Felder des **Cortex orbitofrontalis** weisen nur eine geringe Markierung auf, die dysgranulären und granulären Cortices hingegen sind relativ stark markiert, wobei sich die überwiegende Zahl der markierten Projektionsneurone in der Lamina V, teilweise auch in Lamina III befinden.

Der sich der *Pars lateralis* anschließende frontale Abschnitt der **Regio praepiriformis** ist reichlich markiert, vornehmlich sind die mittelgroßen und kleinen Pyramidenzellen

der Lamina II betroffen. Die insulären und temporalen Abschnitte sind gegen temporocaudal zunehmend weniger stark markiert. Im gleichen Zuge läßt sich jedoch eine clusterartige Organisation der Markierungen erkennen, welche auch Teile der Lamina III mit einbezieht.

Diese leitet mit abnehmender Intensität in den primär-olfaktorischen Anteil der **Regio entorhinalis** über. Hier befinden sich zusätzlich hinreichende Markierungen in der Lamina V und VI. Die übrigen Anteile der Entorhinalis weisen eine moderate Markierung der Lamina V, vereinzelt auch der Lamina III auf.

Die Pars insularis der Regio praepiriformis geht mit den Lamina-II-Markierungen caudal in die Lamina V des **Cortex insularis** über, dessen Markierung von den agranulären hin zu den granulären Abschnitten stetig zunimmt. Frontal ist sie annähernd auf die großen Neurone der Lamina V bzw. III begrenzt, temporal jedoch auf die der Lamina V.

Die heterogenen Felder der **Regio periamygdalaris** sind diffus mit markierten Neuronen versehen. Die Area anterior stellt sich als ein vertikal zur Oberfläche ausgerichtetes Band relativ kleiner Neurone dar, von denen einige Tracer angesammelt haben. Die Area medialis dagegen ist nahezu frei von Tracermaterial. Die eher schwache Tracerverteilung der übrigen periamygdalären Felder ist bis auf die Lamina-II-Patches sowie der Lamina II des rostralen bzw. olfaktorischen Anteils der Area principalis diffus angeordnet und von den subcorticalen Mandelkernabschnitten nicht abgrenzbar.

Die Neurone des **Diagonalen Bandes von Broca** haben in beträchtlicher Zahl Fastblue angereichert.

Kontralaterale Markierung

Die Tracerverteilung der kontralateralen **Regio retrobulbaris**, **Regio praepiriformis** sowie der angrenzenden **Cortices orbitofrontalis et insularis** entspricht, wenngleich quantitativ deutlich schwächer, in etwa der der ipsilateralen Felder. Die Pars bulbaris ist im Gegensatz zu den kontralateralen Verhältnissen tracerfrei.

Die olfaktorische **Regio entorhinalis** weist vereinzelt markierte Neurone in der Lamina II, in dem Abschnitt, der keine direkten bulbären Projektionen erhält, dagegen eine spärliche Markierung der Lamina V auf.

Innerhalb der **Regio periamygdalaris** finden sich in den Lamina-II-Patches der Area semiannularis sowie in der Lamina II des rostrolateralen Abschnitts der Area principalis einige wenige markierte Neurone.

Der **Nucleus des Diagonalen Bandes von Broca** enthält ebenfalls sporadisch Fastblue-Neurone.

Versuch Ca1.2/Rh

Das Rhodamin-Injektionsdepot liegt rostral, im medialen Anteil der lateralen Hälfte des Tuberculum olfactorium. Es ist unmittelbar posterior der Regio retrobulbaris plaziert, ohne das Letztere mit Tracermaterial kontaminiert ist.

Ipsilaterale Markierung

Innerhalb der **Taenia tecta ventralis** befinden sich einige wenige markiert Neurone.

Der Bulbus olfactorius weist weder markierte Mitral- noch Tufted-Zellen auf, lediglich am Ansatz des Pedunkels bzw. innerhalb der *Pars bulbaris* der **Regio retrobulbaris** finden sich einige markierte fusiforme und multipolare Neurone. Die Neurone der übrigen Regio retrobulbaris sind mit Ausnahme der *Pars externa* recht zahlreich markiert. Wobei insgesamt die caudalen Abschnitte der *Partes ventroposterior et lateralis* dominieren und die Neuronenzahl von medial nach lateral abfällt.

Die Markierungen der *Pars dorsalis* leiten über in kräftige Markierung der Laminae V und III des angrenzenden Orbitofrontalcortex, respektive der Areae 11, 12 und 13 nach WALKER (1940).

Die *Pars frontalis* der **Regio praepiriformis** ist deutlich kräftiger markiert als die angrenzende *Pars lateralis* der Regio retrobulbaris. Die Markierung nimmt innerhalb der *Partes temporalis et insularis* nach caudolateral hin zur Regio entorhinalis stetig ab, wobei sich im gleichen Maße eine in clusterartige Anordnung der markierten Neurone abzeichnet. Entorhinal findet sich zu der eher schwachen Markierung der Cluster in Lamina III eine stärkere Markierung der Laminae V und VI, im nicht olfaktorischen Abschnitt jedoch allein eine schwache der Lamina V.

Der an den olfaktorischen Cortex angrenzende **Cortex insularis** weist mit Ausnahme des agranulären Anteile eine kräftige Markierung auf, diese beschränkt sich frontal auf die Laminae III und V, temporal dagegen auf die Laminae V und VI.

Innerhalb der **Regio periamygdalaris** (Pam) sind einige Nervenzellen mit Rhodamin angefüllt; sie sind vergleichsweise diffus angeordnet und bilden ein Kontinuum mit den Markierungen der subcorticalen Amygdalakernen. Eine Ausnahme bildet die prominente Markierung der Lamina II in dem rostromedialen Abschnitt der Area principalis (Pam Cp) sowie die moderaten Rhodamin-Markierungen der Lamina-II-Patches von Cp und Cs. Keine Markierung befinden sich in Am und Ch.

Darüberhinaus sind einige der typischen Zellen des **Diagonalen Bandes von Broca** markiert.

Kontralaterale Markierung

Von den Feldern der **Regio retrobulbaris** ist die *Pars medialis* nur schwach markiert. Die Zahl der Rhodamin-Neurone nimmt zwar lateralwärts etwas zu, bleibt aber in den *Partes dorsalis et ventroposterior* in moderatem Niveau, um dann über die *Pars lateralis* bis auf eine sehr schwache Markierung wieder abzunehmen. Die *Pars externa* ist nahezu tracerfrei.

Der angrenzende **Orbitofrontalcortex** weist nur einige wenige Zellmarkierungen auf, der agranuläre Abschnitt bleibt hiervon weitgehend ausgespart.

In der **Regio praepiriformis** kommen wenige, temporal vereinzelt Rhodamin-Neurone zur Darstellung, sie sind relativ großer Gestalt und befinden sich nahezu ausschließlich in der Lamina III.

Der **Cortex insularis** ist schwach mit Rhodamin markiert und dies nur innerhalb der granulären und dysgranulären Feldern.

In den Abschnitten der **Regio periamygdalaris** findet sich eine spärliche Markierung der Lamina-II-Patches von Cp und Cs.

Versuch Ca1.3/Dy

Das Diamidino-yellow-Injektionsdepot befindet sich bei diesem Experiment in der lateralsten Ausdehnung des Tuberculum olfactorium und reicht über dessen Grenze hinaus in den frontoinsulären Abschnitt der benachbarten Regio praepiriformis. Das Depot-Zentrum befindet sich im Niveau der Lamina II der betreffenden Strukturen.

Ipsilaterale Markierung

Innerhalb der **Taenia tecta ventralis** sind wenige Neurone schwach markiert.

Der **Bulbus olfactorius** dagegen weist eine große Anzahl markierter Mitral- und Tufted-Zellen auf, die sich parallel zur Oberfläche anordnen.

Zudem finden sich einige wenige markierte Neurone innerhalb der *Pars bulbaris* der **Regio retrobulbaris**. Die übrigen retrobulbären Neurone sind mit Ausnahme der *Pars externa* recht zahlreich markiert. Es promenieren die caudalen Abschnitte der *Partes medialis, ventroposterior et lateralis*, wobei sich hier streckenweise Zellanhäufungen mit entsprechende Tracerlücken abwechseln.

Die simultane Applikation von Rhodamin in den Bulbus olfactorius der kontralateralen Hemisphäre (Ca1.3/Rh) erzeugte eine komplementäre Tracerverteilung innerhalb der Hauptpartien der Regio retrobulbaris. Und zwar in der Art, daß die Rhodaminmarkierung

in den rostralen Anteilen dominiert und in den übrigen, caudalen Anteilen interkalierende Ansammlungen bildet, welche die oben erwähnten Diamidino-yellow-Aussparungen einnehmen.

Die Markierungen der *Pars dorsalis* leiten über in moderate Tracingergebnisse des angrenzenden **Orbitofrontalcortex**, Laminae V und III.

Die Pars frontalis und Pars insularis der **Regio praepiriformis** sind äußerst kräftig und vorwiegend innerhalb der Lamina II markiert. Die Markierung nimmt innerhalb der *Pars temporalis* nach caudolateral ab und ist in Clustern angeordnet.

Der Übergang in den olfaktorischen Anteil der **Regio entorhinalis** ist fließend; die Markierung auch hier in Lamina II. In der übrigen Entorhinalis dagegen kommt bloß eine geringe Zellmarkierung der Lamina V zur Darstellung.

Der temporal angrenzende **Cortex insularis** ist moderat markiert, fast ausnahmslos Neurone der Lamina V. Der frontale Abschnitt des **Cortex insularis** ist intensiver markiert, ebenfalls dominiert die Lamina V.

Die Traceraufnahme der innerhalb **Regio periamygdalaris** läßt sich aufgrund der Nähe zu einer Fluorogold-Injektion nur schwer beurteilen. Insgesamt sind unter Beteiligung der Lamina-II-Patches von Cp und Cs wenige diffus verteilte Neurone markiert. Besonders reichlich markierte Nervenzellen finden sich jedoch in der Area anterior, keine in der Area medialis.

Die typischen Neurone des **Diagonalen Bandes von Broca** sind in großer Anzahl mit Tracermaterial angefüllt.

Kontralaterale Markierung

Die *Partes ventroposterior et lateralis* der **Regio retrobulbaris** sind moderat markiert, die übrigen Anteile dagegen eher schwach. Rostral sind allein die oberflächlichen Zellreihen betroffen, in den kräftiger markierten caudalen Abschnitten ist keine Laminierung auszumachen.

Der angrenzende **Orbitofrontalcortex** weist nur sporadisch markierte Neurone auf.

Die **Regio praepiriformis** ist ebenfalls nur schwach markiert. Die Markierung beschränkt sich auf die Lamina II und fällt temporal stetig gegen Zero ab. Der angrenzende Cortex insularis hat keinen Tracer aufgenommen.

Innerhalb der **Regio periamygdalaris** finden sich allein in den Lamina-II-Patches von Cp und Cs einige wenige markierte Neurone.

Zusammenfassend läßt sich über die Ergebnisse nach Tracer-Injektionen in mediale und laterale Anteile des Tuberculum olfactorium sagen, daß der Bulbus olfactorius nur sporadisch markierte Mitral- oder Tufted-Zellen enthält, daß die untersuchten Abschnitte des Tuberculum olfactorium somit keine relevanten primär-olfaktorischen Input erhalten und daß sämtliche der zuvor als primär-olfaktorisch ausgewiesenen Cortices sowie die angrenzenden Feldern des orbitofrontalen und insulären Cortex in einem für alle Injektionen einheitlichen Projektionsmuster ihre Axone in großer Anzahl in die untersuchten Abschnitte des ipsilateralen Tuberculum entsenden. Bezieht das Injektionsareal die Regio praepiriformis mit ein, wie im Versuch Ca1.3/Dy, sind die typischen Mitral- und Tuftedzellen des Bulbus olfactorius in hoher Anzahl markiert.

Die Markierungen der Regio retrobulbaris sind in den an das Tuberculum grenzenden caudalen Abschnitten besonders reichlich und nehmen nach lateral ab, sämtliche Schichten sind involviert. Die präpiriformen Neurone der *Pars frontalis* sind sehr zahlreich und innerhalb der *Partes insularis* und *temporalis* in Clustern markiert.

Topographische Differenzen hinsichtlich der Injektionsorte in mediale und laterale Anteile des Tuberculum olfactorium bestehen darin, daß diejenige retrobulbäre Projektion zum medialen Tuberculum, welche von den Zellen des Bulbuskelchs bzw. der *Pars bulbaris* ausgeht, bedeutend geringer ausfällt als es nach lateralen Injektion der Fall ist. Desweiteren erhält das laterale Tuberculum olfactorium interhemisphärischen Eingang von der olfaktorischen Cortices des Temporal- und Frontallappens, während solche Afferenzen des medialen Anteils vorwiegend auf den Lobus temporalis, i.e. die präpiriformen *Partes temporalis et insularis*, beschränkt bleiben.

3.2.3. INJEKTIONEN IN SHELL- UND CORE-REGION DES NUCLEUS ACCUMBENS

Versuch Ca9.2/Fb

Das Zentrum liegt bei dieser Fastblue-Injektion im *core* des Nucleus accumbens. Sie weist eine deutliche Depotbildung auf und befindet sich in der anterior-posterior Ausrichtung in zentrale Position. Das Tuberculum olfactorium ist nicht involviert.

Ipsilaterale Markierung

Die ausgeprägteste Traceransammlung des untersuchten Palaeocortex findet sich in diesem Versuch innerhalb der *Pars medialis* der **Regio retrobulbaris** und hier besonders in caudalen Abschnitten. Medial davon findet sich ein vergleichsweise weniger kräftige Markierung der **Taenia tecta ventralis**. Nach rostral bzw. rostroventral grenzt die

moderate Markierung der *Pars medialis* an eine geringe der *Pars dorsalis*. Lateralwärts nimmt sie ebenfalls ab und geht in eine bescheidene Markierung der *Pars ventroposterior* über. Die *Pars lateralis* der Regio retrobulbaris verbleibt letztlich ohne Fastblue-Markierungen.

Die **Regio praepiriformis** erscheint nahezu tracerfrei. Jedoch tritt in der Lamina III der *Partes insularis et temporalis* ungefähr in jedem dritten bis vierten Sagittalschnitt ein relativ großes, horizontal ausgerichtetes Fastblue-Neuron hervor.

Innerhalb der **Regio periamygdalaris** erscheint eine schwache (1 bis 3 Neurone pro Einheit) Markierung jener in Patches angeordneten, großen Zellen der oberflächlichen Cortexverdichtungen von Pam Cs und Pam Cp, welche weiter oben anhand von Nissl-Präparaten beschrieben worden sind. Daneben weist einzig die Subregio parahippocampalis (Pam Ch) eine Fastblue-Markierung auf, moderat im Ausmaß.

Die **Regio entorhinalis** enthält in der Lamina V eine konstante Markierung relativ großer Pyramidenneurone, in der olfaktorischen bzw. rostralen Untereinheit fügen sich noch wenige Neurone der Lamina III hinzu.

Innerhalb der **orbitofrontalen** und **insulären Cortices** verhält es sich ähnlich wie in bisher besprochenen Striatum-Experimenten: während die Neurone der granulären und dysgranulären Felder in vergleichsweise großer Zahl Tracer angereichert haben, sind in den agranulären Abschnitten nur vereinzelt, in deren lateralen Anteilen praktisch keine Fastblue-Neurone anzutreffen. Insulär dominiert die Markierung der Lamina III, orbitofrontal die der Lamina V. Von den Neuronen des **Diagonalen Bandes** sind wenige markiert.

Kontralaterale Markierung

Kontralateral sind von der die **Regio retrobulbaris** bloß vereinzelt Zellen der *Pars medialis* markiert. Die übrigen Anteile sind ebenso wie die Regio praepiriformis tracerfrei.

Vom den untersuchten Strukturen weisen weiterhin die Lamina V der **Regio entorhinalis** sowie die Lamina-II-Patches der Subarea Cs und Cp der **Regio periamygdalaris**, jeweils in nur geringer Zahl markierte Neurone auf. Auch enthält die Area parahippocampalis einige Fastblue-Neurone.

Innerhalb der granulären sowie die dysgranulären Abschnitte der **Cortices orbitofrontalis et insularis** kommen einige (medial) bzw. wenige (lateral) markierte Neurone der dritten und fünften Zellschicht zur Darstellung. Orbitofrontal ist erstere

Schicht kräftiger markiert. Der agranuläre Cortexgürtel ist von Fastblue annähernd ausgespart.

Versuch Ca3.3/Rh

Auch diese Injektion befindet sich im *core* des Nucleus Accumbens. Teile des Caput nuclei caudati sind jedoch in das Tracerdepot mit einbezogen. Auch liegt die Injektion weiter posterior als im Versuch Ca9.2/Fb. Anteile der Commissura anterior sind nicht involviert. Insgesamt fallen die retrograden Traceransammlungen im Vergleich zum vorhergehenden Versuch qualitativ sowie quantitativ deutlich spärlicher aus.

Ipsilaterale Markierung

Ipsilateral findet sich eine schwache Markierung der **Taenia tecta ventralis**.

Die Felder der **Regio retrobulbaris** sind mäßig markiert, mit einer graduellen Reduktion lateralwärts, so daß die *Pars lateralis* lediglich eine geringe Zahl an Rhodamin-Neuronen aufweist.

Diese Tendenz setzt sich über die **Regio praepiriformis** noch weiter fort. Hier finden sich in der *Pars frontalis* und *Pars insularis* nur sehr vereinzelt markierte Nervenzellen. Der temporale Abschnitt ist frei von Rhodamin.

Auch die Markierung der **Regio entorhinalis** ist sparsam. Es finden sich wenige Zellen in der Lamina V. Im olfaktorischen Abschnitt kommen vereinzelt Zellen der Lamina II bzw. III hinzu.

Innerhalb der heterogenen **Regio periamygdalaris** finden sich in sämtlichen Subareae konstant sehr wenige markierte Zellen. Die Patches von Pam Cs und Pam Cp jedoch sind auch hier markant. Der Nucleus amygdalae medialis ist wie in den übrigen Experimenten von Tracer ausgespart.

Der **Orbitofrontalcortex** ist in der fünften relativ kräftig und in der dritten Neuronenschicht weniger stark markiert, wobei die zum Palaeocortex vermittelnden agranulären Cortexabschnitte auffällig weniger Tracerneurone enthalten. Analog verhält es sich mit der Tracerverteilung im frontalen Anteil des Cortex insularis. Im temporalen bzw. temporopolen Anteil fällt der Grad der Markierung etwas schwächer aus, die Markierungen der dritten und fünften Schicht grenzen unmittelbar aneinander und lassen sich nicht trennen. Auch hier weist der agranuläre Abschnitt auffällig wenige bis gar keine Tracerneurone auf. Die Neurone des **Diagonalen Bandes von Broca** sind mit Rhodamin in großer Zahl angefüllt.

Kontralaterale Markierung

Der gesamte kontralaterale Palaeocortex als auch die insulären Cortexabschnitte verbleiben in diesem Versuch unmarkiert. Der **Cortex orbitofrontalis** weist lediglich in dysgranulären und eucorticalen Feldern einige wenige Nervenzellen auf, welche Rhodamin angereichert haben.

Versuch Ca9.2/Fg

Fluorogold in diesem Versuch in mediale Anteile der *shell*-Region des Nucleus Accumbens appliziert. Das Injektionsareal erreicht ein relativ großes Ausmaß, so daß Teile des medialen Caudatuskopf mit betroffen sind. Oberflächliche Anteile des Telencephalons, bzw. das Tuberculum olfactorium, sind dagegen nicht mit Fluorogold kontaminiert.

Ipsilaterale Markierung

Innerhalb der **Regio retrobulbaris** liegt der Schwerpunkt der Markierung im Bereich der *Pars medialis* und der sich lateral anschließenden *Pars ventroposterior*, in beiden Feldern sind besonders caudale sowie in rostralen Abschnitten oberflächliche Anteile (Lamina II) mit zahlreichen Fluorogold-Neuronen betroffen. Markierte Neurone der *Pars lateralis* finden sich lediglich im Übergang zur *Pars ventroposterior*. Die übrigen Abschnitte der *Pars lateralis* erscheinen ebenso wie die präpiriformen Untereinheiten nahezu frei von Markierungen. Medial der Regio retrobulbaris haben einige wenige Neurone der **Taenia tecta ventralis** Tracer angereichert.

Die **periamygdaläre Rinde** weist in Pam Cp und Cs innerhalb der Lamina-II-Patches eine geringe Anzahl Fluorogold-Neurone auf. Die Area anterior sowie die Area medialis ist tracerfrei.

Die sich der Regio praepiriformis laterocaudal anschließende **Regio entorhinalis** ist in der Lamina V kräftig mit Fluorogold-Neuronen besetzt, wenige retrograd markierte Neurone finden sich zudem in der Lamina III des olfaktorischen Abschnitts dieser Rindenformation.

Die **orbitofrontalen** und **insuläre Cortices** enthalten mit nach lateral abnehmender Tendenz viele markierte Zellen in den Schichten III und V. Hierbei haben die Zellen des agranulären Cortexgürtels analog zu den bisher dargestellten Striatum-Injektionen nur sporadisch Tracer angereichert.

Desweiteren sind wenige der Zellen des **Diagonalen Bandes von Broca** markiert, während das prä tuberikuläre Äquivalent dieser Struktur markierte Zellen großer Zahl aufweist.

Kontralaterale Markierung

Der Tracer-Transport in die kontralaterale Hemisphäre ist in diesem Versuch insgesamt äußerst dürftig ausgefallen. In den untersuchten Strukturen haben allein vereinzelte Zellen der Patches von Pam Cs und Cp der **Regio periamygdalaris** eine sichtbare Tracermenge angereichert.

Versuch Ca3.3/Dy

Bei einer weiteren Applikationen erreichte der fluoreszierende Tracer Diamidino yellow die *shell*-Region des Nucleus Accumbens ebenfalls in einem medioposterioren Abschnitt. Der Tracer ist nur in geringerer Menge deponiert, bezieht jedoch ventrale Anteile des Caput Caudatum mit ein. Das an der Oberfläche befindliche Tuberculum olfactorium ist ausgespart.

Ipsilaterale Markierung

Die **Regio retrobulbaris** ist mit wenigen Neuronen der *Partes medialis, dorsalis et intrabulbaris* markiert. Nach lateral nimmt die Tracerverteilung stark ab, so daß in der *Pars ventroposterior* nur vereinzelt, in der *Pars lateralis* kaum Diamidino-Neurone anzutreffen sind.

Nach medial übergehend sind wenige Zellen in dorsal gelegen Anteilen der **Taenia tecta ventralis** mit Tracer angefüllt. Im Gegensatz dazu verbleibt die *Regio praepiriformis* ohne relevante Markierung.

Von den Untereinheiten der **Regio periamygdalaris** enthalten die Patches von Pam Cs und Cp einige schwach markierte Neurone. Zudem finden sich in den übrigen Feldern wenige diffus verteilte Zellen.

Die Lamina V der **Regio entorhinalis** weist einige Tracer-Zellen auf, aber nur eine geringe Anzahl in ihrem olfaktorischen Abschnitt, dessen Lamina III zusätzlich wenige markierter Neurone enthält.

Im **Cortex orbitofrontalis** ist es wieder der dysgranuläre und granuläre Cortextgürtel, der in den Projektionslaminae reichlich DY-Neurone enthält. Nach lateral und im besonderen Maße auch innerhalb der agranulären Abschnitte nimmt die Intensität deutlich ab, so daß sich in Letzteren kaum markierte Zellen befinden. Auch der **Cortex**

insularis ist im Vergleich zu den palaeocorticalen Einheiten zahlreich mit Diamidino-Neuronen versehen. Ebenso nimmt hier das Ausmaß der Markierung innerhalb der agranulären Abschnitte bis auf einen spärlichen Rest hin ab.

Letztlich hat eine geringe Anzahl Zellen unter den typischen Neuronen des **Horizontalen Bandes von Broca** Tracer aufgenommen.

Kontralaterale Markierung

Diamidino-yellow markiert innerhalb des kontralateralen Palaeocortex einzig wenige Neurone der Patches von **Pam Cs** und **Pam Cp**.

Die Tracermarkierung der **Cortices orbitofrontalis et insularis** entspricht der ipsilateralen, wengleich sie spärlicher ausfällt und der agranuläre Cortextgürtel tracerfrei ist.

3.2.4. INJEKTION IN DEN KOPF DES SCHWEIFKERNS

Versuch Ca2.3/Fg

Fluorogold wurde zentral in das Caput nuclei caudati injiziert. Andere Strukturen sind durch das Tracerdepot nicht involviert.

Ipsilaterale Markierung

Vom gesamten Palaeocortex sind ausschließlich wenige Neurone von nicht primär-olfaktorischen Abschnitten der **Regio periamygdalaris**, namentlich der Patches von Pam Cs und Cp sowie der Lamina II desjenigen rostromedialen Anteils der Area principalis markiert, welcher bulbäre Projektionsneurone enthält.

Daneben befinden sich in der Lamina V der olfaktorischen **Regio entorhinalis** einzelne markierte Neurone

Wenige Neurone der dysgranulären bzw. granulären Abschnitte **des Cortex orbitofrontalis**, nahezu ausnahmslos der fünften Zellschicht, haben Fluorogold angereichert. Dagegen weist von den insulären Cortextfeldern nur **der frontale granuläre Cortextabschnitt** einzelne markierte Neurone auf.

Eine bestenfalls spärliche retrograde Traceranreicherung läßt sich für die Neurone des **Diagonalen Bandes von Broca** feststellen.

Kontralaterale Markierung

In der in dieser Studie untersuchten allocorticalen Strukturen sowie angrenzender Cortices befinden sich innerhalb der kontralateralen Hemisphäre keine retrograd markierten Nervenzellen.

Die Ergebnisse zur sekundär-olfaktorischen Afferenz des Nucleus accumbens zusammengefasst stellen die retrobulbären *Partes medialis et ventroposterior* das dominierende Verbindungsrelais zwischen Bulbus olfactorius und Nucleus Accumbens dar. Innerhalb der Regio retrobulbaris läßt sich ein mediolateraler als auch ein caudorostraler Gradient beschreiben, die *Pars lateralis* sowie die *Pars bulbaris* enthalten hierbei kaum markierte Neurone. Von den übrigen untersuchten Strukturen weisen die Taenia tecta ventralis, die olfaktorische Entorhinalis und auch der Cortex orbitofrontalis deutlich schwächere Markierungen auf. Die Neurone der Regio praepiriformis und der olfaktorischen Regio periamygdalaris beteiligen sich dagegen kaum an dieser Projektion. Hinsichtlich der Injektionstopographie (*core* versus *shell*) divergieren die Resultate nicht wesentlich. Auch läßt sich feststellen, daß die dargestellten sekundär-olfaktorischen Eingänge in den Nucleus accumbens, wie sich nach einer Kontrollinjektion zeigt, das Caput nuclei caudati nicht erreichen.

4. DISKUSSION

Im ersten Teil der vorliegenden experimentell-neuroanatomischen Studie wurde auf der Basis von morphologischen und konnektionalen Merkmalen der olfaktorisch bezogene frontobasale Allocortex beim Primaten *Callithrix jacchus* identifiziert und kartographiert. Die morphologische Untersuchung ermöglichte bei einer Reihe olfaktorischer Strukturen erstmalig bei Primaten eine genaue Bestimmung von architektonischen Merkmalen, welche zu deren Abgrenzung herangezogen werden können.

Die olfaktorischen Primärcortices wurden mittels *in-vivo* HRP- und Fluoreszenztracer-Applikationen in den Bulbus olfactorius experimentell ermittelt. Zu diesen zählen bei *Callithrix* die palaeocorticalen Regiones retrobulbaris, praepiriformis et periamygdalaris, die periarchicortical Regio entorhinalis, die archicortical Taenia tecta ventralis sowie der laterale Abschnitt des Cortex orbitofrontalis agrularis. Das Tuberculum olfactorium ist möglicherweise entgegen den Ergebnissen bei Makaken (TURNER et al., 1978 und CARMICHAEL et al., 1994) nicht in die Reihe der primär-olfaktorischen Relaisstationen einzugliedern.

Unter Verwendung einer computergestützten topographischen Analyse der morphologischen und konnektionalen Ergebnisse gelang in der vorliegenden Arbeit erstmals eine vollständige Darstellung und Topologisierung der primär-olfaktorische Cortices bei diesem in neuroanatomischen Studien zunehmend eingesetzten mikrosomatischen Primaten.

Im zweiten Teil der vorliegenden Untersuchung wurden mit Hilfe von Fluoreszenztracing-Methoden die efferenten Projektionen der im ersten Teil bestimmten differenten primär-olfaktorischer Cortices in die Untereinheiten des ventral-striatalen Systems ermittelt. Hierzu wurde der olfaktorische Cortex nach Tracer-Injektionen in den Nucleus accumbens, das Tuberculum olfactorium sowie in das Caput nuclei caudati auf retrograde Traceranreicherung hin untersucht. In eindrucksvoller Weise konnten für die beiden dominierenden Komponenten des ventralen Striatum, i.e. das Tuberculum olfactorium und der Nucleus accumbens, im Projektionsmuster divergierende sekundär-olfaktorische Eingänge dargestellt werden. Während das Tuberculum vom gesamten olfaktorischen Cortex mit ausgeprägten Afferenzen versorgt wird, entspringt der Hauptanteil der sekundär-olfaktorischen Projektion des Nucleus accumbens der Regio retrobulbaris. In weitaus geringerem Ausmaß bezieht er darüberhinaus schwachen

sekundär-sensorische Input von der Regio entorhinalis und der Taenia tecta ventralis. Der Kopf des Schweifkerns bleibt von jeglicher olfaktorischer Projektion vollständig ausgespart.

Die sich in den Ergebnissen darstellende ungleich differenzierte Morphologie und das differente bulbäre Verknüpfungsmuster der Regio retrobulbaris und Regio praepiriformis findet somit ihr post-primäres Korrelat in einer Divergenz der ventral-striatalen Transmission olfaktorischer Signale. Dieses anatomische Arrangement deutet einerseits auf eine spezifisch-funktionelle Aufteilung der ventral-striatalen Untereinheiten innerhalb der postbulbären Vernetzung chemischer Umweltreize. Andererseits bestätigt sich rückschließend hierdurch die schon in der bulbären Projektion angelegte frühzeitige Aufspaltung olfaktorischer Signalmuster auf dem Niveau der primären Schaltstationen, die sich nicht nur anhand morphologischer und ontogentischer Kriterien voneinander abgrenzen lassen, sondern gemäß der vorliegenden Untersuchung innerhalb der aufsteigenden Primatenreihe zum Teil entgegengesetzte Differenzierungstendenzen durchmachen und kraft ihrer zentralen bzw. bulbofugalen Konnektion eigene funktionelle Subsysteme ausbilden.

4.1. Morphologie und Topographie des frontobasalen Allocortex bei *Callithrix jacchus*

Unter Zuhilfenahme der kleinen Zahl morphologischer Untersuchungen bei Primaten (CAJAL, 1901-02; ECONOMO und KOSKINAS, 1925, Mensch; ROSE, 1927, Mantelpavian; CROSBY und HUMPHREY, 1939, Mensch; BROCKHAUS, 1940b, Mensch; LAUER, 1945, Macaca; STEPHAN, 1975, div. Primaten; TURNER et al., 1978, Macaca) sowie unter Rückgriff auf zahlreiche Studien an Infraprimaten (z.B. HERRICK, 1924, Opossum; POPOFF und POPOFF, 1929; VALVERDE, 1965; LOHMAN und LAMMERS, 1967 STEVENS, 1969; REYHER und SCHWERDTFEGER, 1986) wurde in der vorliegenden Studie der olfaktorisch bezogene frontobasale Allocortex bei *Callithrix* anhand von Nissl- und Markscheidenpräparationen identifiziert und einer morphologischen Analyse unterzogen. Die Terminologie allocorticaler Formationen wurde im wesentlichen von STEPHAN (1975) übernommen, da sie eine für sämtliche archi- und palaeocorticale Strukturen einheitliche Bezeichnung repräsentiert und darüber hinaus zwanglos vom infraprimatären Gehirn auf den Allocortex der Primaten übertragen werden kann. Die Ergebnisse zur Morphologie und Topographie der Regiones praepiriformis et retrobulbaris werden im Folgenden gesondert diskutiert.

4.1.1. REGIO PRAEPIRIFORMIS

Die Regio praepiriformis (Eupalaeocortex nach STEPHAN, 1975) von Marmoset gleicht in ihrem Aufbau dem der bisher untersuchten mikrosomatischen Primatenspezies. Desweiteren entspricht der Eupalaeocortex in seinen wesentlichen Bauelementen den in der Literatur beschriebenen Verhältnissen bei makrosomatischen Rodentia. Beachtet man die Alteration der topographischen Verhältnisse in der Phylogenese, welche aus der starken Entwicklung des Isocortex und der periarthicorticalen Regio entorhinalis resultiert, hierbei besonders die Verschiebung der Regio periamygdalaris von der laterobasalen Hemisphäre der Infraprimaten auf die Dorsalfläche des Temporallappens des Primatenhirns (ROSE, 1927), rechtfertigt die vorgefundene topographische Beziehung zu angrenzenden palaeocorticalen (Tuberculum olfactorium, Regio retrobulbaris, Regio periamygdalaris) und archicorticalen Strukturen (Regio entorhinalis) über die typischen morphologischen Merkmale hinaus die Homologisierung mit dem trilaminieren Palaeocortex der Infraprimaten. Als auffällige architektonische Abweichungen fand sich bei *Callithrix* eine leichte Auflockerung der Cortexschichten, auch ist die Packungsdichte der Zellschicht geringer als wie es beispielsweise für Maus oder Ratte beschrieben wurde (vgl. VALVERDE, 1963 bzw. LOHMAN und LAMMERS, 1967).

Analog zu der rein topographischen Untergliederung in drei präpiriforme Felder am Menschenhirn von ECONOMO und KOSKINAS (1925) konnten bei *Callithrix* die Partes frontalis et temporalis sowie eine Pars insularis voneinander abgegrenzt werden. Über die topographischen Termini hinaus konnten für die Pars frontalis und temporalis strukturelle Differenzen angegeben werden, wie sie ebenfalls von STEPHAN (1975) für mikrosomatische Primatenspezies konstatiert werden. Als morphologischen Charakteristika für die Rechtfertigung der Abteilung einer weiteren Pars insularis bei *Callithrix* sind eine breitere und bündig begrenzte Lamina densocellularis sowie die höhere Packungsdichte ihrer Neurone zu nennen.

Folgt man dem Konzept von ROSE (1927), daß die Dedifferenzierung olfaktorischer Strukturen, die sich innerhalb der aufsteigenden Primatenreihe bis hin zum Menschen vollzieht, anhand der abnehmenden Zahl bestimmbarer Subfelder verdeutlicht (Igel 4 Felder, Mantelpavian 3 und Mensch 1 Feld), steht die Regio praepiriformis bei *Callithrix* mit 3 Subfeldern sozusagen erst auf halben Wege dieser qualitativen Rückbildung. Wird von topographischen Dreiteilungen abgesehen, wie sie z.B. MESULAM und MUFSON (1982b) verwenden, lassen sich bei *Macaca* lediglich zwei architektonische Subfelder identifizieren (STEPHAN 1975; TURNER et al., 1978). Dies legt den Schluss nahe, daß

innerhalb mikrosomatischer Primatenspezies zwischen *Callithrix* und *Macaca* noch eine deutliche Stufe struktureller Differenzierung besteht. Infolge der vergleichenden morphologischen Studie von STEPHAN und ANDY (1970) läßt sich die Entdifferenzierung olfaktorischer Relaisstationen vorwiegend anhand einer allgemeinen Zellvergrößerung und Zellauflockerung festmachen. Auch bei *Callithrix* erscheinen die einzelnen Neuronenschichten weniger streng voneinander abgegrenzt, dazu sind die Neurone der Zellschicht nicht so auffallend dicht gedrängt (s.o.). Eine Haufen- oder Clusterbildung der Lamina-II-Neurone, wie sie CAJAL (1901-02) für die menschliche *Regio praepiriformis* beschreibt, ist bei *Callithrix* in Nissl-material nicht festzustellen. Jedoch finden sich innerhalb der 3. Schicht der *Pars temporalis* zwei bis drei Zelllichtungen, die mit Abschnitten höherer Neuronendichte alternieren.

Die in der Literatur fragliche Einbeziehung der *Regio retrobulbaris* BRODMANNs (1909) sowie Aufnahme von Anteilen der *Regio periamygdalaris* in die *Regio praepiriformis*, wie sie von ROSE (1927) vorgenommen wird, wurde in dieser Studie nicht verfolgt. Zwar zeigen sich in Nissl-material keine scharf umrissenen Begrenzungen sondern lediglich graduelle Übergänge hinsichtlich charakteristischer Merkmale, insbesondere in Markscheiden-Präparationen. Für die Abgrenzung der *semicorticalen Regio retrobulbaris* mit ihrer *Pars lateralis* sprechen jedoch nicht nur ontogenetische Kriterien, sondern auch der unterschiedliche neuronale Aufbau, namentlich die fehlende Ausbildung der dritten Schicht und die zerklüftete bzw. auffällig unschärfere Laminierung der *Regio retrobulbaris*. Die Abgrenzung der ebenfalls *semicorticalen Regio periamygdalaris* stützt sich wesentlich auf eine drastische Auflockerung der Neuronenschichtung sowie auf die mit zunehmender Distanz zur *Regio praepiriformis* einhergehende fehlende Absetzung von *subcorticalen Amygdalastrukturen*. Die *Area semiannularis*, die sich im Bereich des bei *Callithrix* nur rudimentär angedeuteten *Sulcus semiannularis* am medialen Rand der *Pars temporalis* der *Regio praepiriformis* anschließt, besitzt eine vergleichsweise breitere Molekularschicht und eine mangelhaft abgesetzte dritte Schicht.

4.1.2. REGIO RETROBULBARIS

Die *Regio retrobulbaris* wurde bei Mammaliern zunächst als eine Untereinheit der *Regio praepiriformis* begriffen (ROSE, 1912). Von HERRICK (1910) wurde sie bei Reptilien unter dem Begriff *anterior olfactory nucleus* erstmals als eigenständiges Gebiet abgegrenzt und später (HERRICK, 1924) unter demselben Terminus beim Opossum beschrieben. Für das Primatenhirn bestätigt ROSE (1927) die Eigenständigkeit der

retrobulbären Formation, jedoch führt er hierfür den Begriff der *Area retrobulbaris* ein und klassifiziert dieses Areal als Cortex im Sinne seines *Holocortex bistratificatus*.

In der Phylogenese kam es durch starke Ausbildung des Neopallium und die gleichzeitige Entfernung des Bulbus von der Hemisphäre zur Ausziehung des Pedunkels und zur Einbeziehung von Anteilen der Regio retrobulbaris in die Hemisphäre (STEPHAN, 1975). Während die Regio retrobulbaris bei den meisten Infraprimaten eine Ringformation innerhalb des Pedunculus olfactorius bildet, die jene Weiße Substanz umschließt, von welcher der olfaktorischen Ventrikel umgeben wird (YOUNG, 1936; CROSBY und HUMPHREY, 1939), soll sich diese Struktur im Laufe der Phylogenese bis zum Primatenhirn dahingegen umgestaltet haben, daß sie nunmehr aus diskontinuierlichen Zellgruppen besteht und ihre ehemalige Ringstruktur aufgebrochen ist (CROSBY und HUMPHREY, 1939, 1941; LAUER, 1945). Eine Tatsache, die PIGACHE (1979) argumentieren läßt, daß der Begriff *Nucleus* insbesondere bei Primaten der angemessenere ist. Auch ist nach PIGACHE die Lamina III nicht elaboriert genug als daß der Regio retrobulbaris das Prädikat *Cortex* zugeschrieben werden sollte.

Die von STEPHAN (1975) als Semicortex klassifizierte Regio retrobulbaris kann bei *Callithrix* aufgrund ihrer topographischen Lage im vorderen Bereich der Substantia perforata anterior als ein schmales Areal identifiziert werden, welches am basalen Grund des Lobus orbitofrontalis die hemisphärische Ansatzstelle des olfaktorischen Pedunkels umgibt.

Makroskopisch läßt sich bei *Callithrix* ein bulbärer, ein pedunkulärer sowie ein hemisphärischer Anteil beschreiben. Letzterer wird von den Partes dorsalis et medialis sowie den Partes ventroposterior et lateralis gebildet, die sich am Ansatz des Pedunkels um das zum Bulbus ziehende Faserbündel der Commissura anterior als ringförmiges Ensemble gruppieren. Der an dieser Stelle vermutete rudimentäre Ventrikel ist nicht auszumachen. Die Ringstruktur der Regio retrobulbaris ist also gemäß der vorliegenden Untersuchung keinesfalls, wie für Primaten angenommen (CROSBY und HUMPHREY, 1939, 1941; LAUER, 1945), aufgehoben. Die Manschette ist lediglich auf den Hemisphärenbereich verlagert und in rostralen sowie medialen Abschnitten relativ schwach ausgebildet.

Angelehnt an die Terminologien, die CROSBY und HUMPHREY (1939) und LAUER (1945) für Mensch und *Macaca* verwenden, wurde der hemisphärische Anteil bei *Callithrix* auf der Grundlage topographischer Beziehungen sowie einiger architektonischer Merkmale (z.B. dem Ausbildungsgrad der Lamina III), für die sich meist nur intraretrobulbäre Gradienten angegeben lassen, in bis zu fünf Untereinheiten gegliedert. Hierbei können

jedoch die einzelnen Subarea nicht in ihren Abgrenzungen bestimmt werden, so daß die Gliederung lediglich orientierend bleibt. In Nissl- und Myelin-Präparationen stellt sich die Regio retrobulbaris als quasicorticoide Struktur dar, die analog zu den Untersuchungen von KREINER (1936) und STEPHAN (1975) in einen trilaminieren (Pars dorsalis und Pars lateralis) und einen bilaminieren Hauptteil (Pars ventroposterior, Pars bulbaris und Pars medialis) untergliedert werden kann. Die heterogene und wenig differenzierte Pars ventroposterior bildet den Hauptteil und reicht vom Zentrum der pedunkulohemisphärischen Ansatzstelle caudal bis an das Tuberculum olfactorium. Eine eigene Pars caudalis wie sie für Primaten (LAUER, 1945, STEPHAN, 1975) und Infraprimaten beschrieben worden sind (LOHMAN und LAMMERS, 1967), konnte im Callithrix-Material nicht bestimmt werden. Die Pars medialis geht von der Pars ventroposterior aus und bildet mit ihren vergleichsweise kleineren Neuronen den Übergang zur medial angrenzenden Taenia tecta, deren Nervenzellen blasser angefärbt und streng zur Oberfläche hin ausgerichtet sind. Die vom Tractus olfactorius lateralis bedeckte Pars lateralis besitzt ein relativ gut abgegrenztes Stratum multiforme und erscheint als das am deutlichsten laminierte Areal. Sie geht caudal kontinuierlich in die Pars frontalis der Regio praepiriformis über, deren Lamina-II-Neurone stärker kondensiert und Lamina multiforme breiter erscheint. Die ebenfalls dreischichtig laminierte Pars dorsalis geht aus Nervenzellverbänden hervor, die vom dorsalen Aspekt der Pedunkels her über dys- und agranuläre Zwischenstufen zum frontalen Neocortex vermitteln und in der Tiefe an ventrale Extensionen des Corpus callosum angrenzen.

Innerhalb der Lamina Ib und II der Partes ventroposterior et Pars lateralis befinden sich bei Callithrix diskontinuierliche Verdichtungen kleiner tiefgefärbter Neurone, die innerhalb der autochtonen Zellschichten dieser Subregiones schwerlich konturiert werden können. Sie wurden bei Callithrix in einer vorgängigen Arbeit auf konnektionaler Basis (streng kontralaterale bulbopetale Efferenz) als Neurone der Pars externa identifiziert (REYHER, 1988). Zuvor war die Persistenz der Pars externa bei Primaten in Frage gestellt (CROSBY und HUMPHREY, 1939; HUMPHREY, 1963). Dagegen verzeichnet STEPHAN (1975) bei der mikrosmatistischen Meerkatze eine Pars externa, kann sie in menschlichem Hirngewebe jedoch nicht sicher definieren. Letztlich enthält der Bulbus olfactorius bei Callithrix im Ansatzbereich des Pedunkels einige ventrikelnaher Projektionsneurone, die wir, in Homologie zur Pars bulbaris einiger Infraprimaten, der Regio retrobulbaris zuschreiben und somit vom Bulbus olfactorius *sensu stricto* abgrenzen.

Der Gesamtaspekt der retrobulbären Formation bei *Callithrix* ist eher kernartig, so kann z.B. in der Pars medialis und auch innerhalb der den Großteil der Regio retrobulbaris ausmachenden Pars ventroposterior neben der 1. Schicht lediglich eine relativ undifferenzierte 2. Schicht identifiziert werden, deren Neurone nur in Abschnitten einheitlich ausgerichtet sind. Beachtet man jedoch den Cortexcharakter derjenigen deutlich stratifizierten Untereinheiten, die einen Übergang zu höher differenzierten palaeocorticalen (Regio praepiriformis) und peripalaeocorticalen (agranulärer Cortex orbitofrontalis) Cortices markieren, namentlich die Pars lateralis und Pars dorsalis, und akzeptiert man, daß eine Homologie der Regio retrobulbaris besteht zur entsprechenden retrobulbären Formation der Infraprimaten, welche eine starke Ähnlichkeit zum angrenzenden Eupalaeocortex (R. praepiriformis) besitzen soll und übereinstimmend als Cortex betrachtet wird (ROSE, 1927; STEPHAN 1975; PIGACHE, 1970), dann erscheint es wenig sinnvoll, weiterhin den von HERRICK (1910) ursprünglich an niederen Amphibien und Reptilien eingeführten Terminus *anterior olfactory nucleus* zu verwenden. Darüberhinaus bestätigt sich die Zweckmäßigkeit des Cortexbegriff in der Gestaltung der bulbären Afferenz der Regio retrobulbaris, die in einer für corticale Strukturen typischen Form über das Lamina Ia-System ihren Haupteingang nimmt (s.a. folg. Kap.). Insgesamt betrachtet findet sich histologisch eine Auflösung der gut ausgebildeten Laminierung, wie sie bei Infraprimaten beschrieben ist (vgl. VALVERDE et al., 1989). Diese morphologische Auflösung, die ebenfalls für das Makakengehirn dokumentiert ist (Lauer, 1945; TURNER et al., 1978) läßt sich als eine strukturelle Dedifferenzierung interpretieren, die sich in der Phylogenese parallel zu der quantitativen Reduzierung vollzieht, die von STEPHAN (1966) berechnet worden ist.

4.2. Die bulbäre Konnektion bei *Callithrix*

4.2.1. DER POSTBULBÄRE OLFAKTORISCHE CORTEX

Zur zentralen Verschaltung des olfaktorischen Systems bei Primaten existieren nur wenige Untersuchungen (MEYER und ALLISON, 1949; TURNER et al., 1978; CARMICHAEL et al., 1994). Und von diesen ist lediglich eine mit modernen und sensitiven Fluoreszenztracing-Methoden durchgeführt worden.

In der vorliegenden Studie wurden die Verbindungen des Bulbus olfactorius mit den olfaktorisch bezogenen Arealen des frontobasalen Allocortex beim mikrosmatistischen Neuweltaffen *Callithrix jacchus*, eine vergleichsweise primitive Primatenspezies, welche

sich durch ein reduziertes olfaktorisches System auszeichnet und zunehmend Einzug in neuroanatomische Studien erhält, erstmals definiert. Die Darstellung der neuroanatomischen Verbindungen erfolgte mit Hilfe moderner Fluoreszenz- und HRP-Tracing-Methoden, wobei letztere neben der retrograden Zellmarkierung durch Koppelung mit *weat germ agglutinine* auch eine befriedigende anterograde Markierung efferenter Projektionsfasern ermöglicht.

Nach Injektion von WGA-HRP in den ipsilateralen Bulbus olfactorius konnten folgende *qua connectionem* primär-olfaktorische Felder des Allocortex und Periallocortex aufgrund von streng ipsilateralen anterograden Markierungen identifiziert werden: I) die palaeocorticalen Regiones retrobulbaris, praepiriformis et periamygdalaris, II) die archicorticalen Taenia tecta ventralis III) die periarchicorticalen Regio entorhinalis und IV) der laterale Anteil des peripalaeocorticalen (agranulären) Cortex orbitofrontalis. Darüberhinaus wird eine mögliche bulbäre Projektion zu anterolateralen Abschnitten des Tuberculum olfactorium diskutiert.

Daneben konnten anhand von retrograden Zellmarkierung diejenigen Felder ermittelt werden, welche sich mit ihren Neuronen an dem bulbopetalen Projektionssystem beteiligen. Zu diesen gehören bei *Callithrix* sämtliche ipsilateralen Areale, die auch mit anterograden Markierungen versehen sind und folglich vom Bulbus mit olfaktorischen Primärsignalen versorgt werden. Neben diesen Feldern stellte sich das Diagonale Band von Broca mit seinen typischen großen Nervenzellen als eine starke Quelle der zentrifugalen Afferenz des Bulbus olfactorius dar. Von der kontralateralen Hemisphäre erreichen den Bulbus olfactorius einzig von der Regio retrobulbaris und hierbei besonders von den Zellen der Pars externa zentrifugale Projektionsfasern.

4.2.2. ORGANISATION DER BULBÄREN PROJEKTIONEN

Die Übertragung der bulbären Efferenz erfolgt neben dem bei *Callithrix* nur angedeuteten medialen olfaktorischen Trakt über den Tractus olfactorius lateralis, der als Hauptprojektionssystem des Bulbus seine Zielfelder via Lamina Ia versorgt. Eine Ausnahme dieses einheitlichen Terminationsmusters bildet die Regio retrobulbaris, sie erhält zusätzlichen bulbären Input innerhalb der Lamina II und III.

Die zahlreichsten Eingänge beziehen die Pars frontalis der Regio praepiriformis und laterale Abschnitte der Regio retrobulbaris. Vergleichsweise wenige olfaktorische Terminationen befinden sich innerhalb der Taenia tecta ventralis und der Regio periamygdalaris. Was die Verteilung der zum Bulbus projizierenden Neurone der primär-olfaktorischen Cortices betrifft, so finden sich die meisten markierten Zellen in

jenen Feldern, welche ebenfalls den kräftigsten bulbären Eingang über den Tractus olfactorius lateralis erhalten, i.e. die retrobulbären Partes ventroposterior et lateralis sowie die Pars frontalis der Regio praepiriformis.

Bis auf wenige Unterschiede ist die Organisation der zentralen olfaktorischen Projektion bei *Callithrix* gemäß der vorliegenden Untersuchung identisch zu der Verschaltung, wie sie für Infraprimaten beschrieben wurde (PRICE, 1973; BROADWELL, 1975a; REYHER, 1979). Differenzen bestehen in der schärferen Schicht-Begrenzung der bulbären Afferenz bei Infraprimaten (vgl. PRICE, 1973), die bei *Callithrix* jedoch nicht so weit aufgelöst ist, wie es bei *Macaca* der Fall ist (vgl. CARMICHAEL et al., 1994). Auch divergieren die Resultate bezüglich der Einbeziehung des Tuberculum olfactorium und des Nucleus endopiriformis in den Kreis der primär-olfaktorischen Strukturen als auch bezüglich der Erweiterung der bulbären Projektion um einen schmalen Streifen des lateralen Cortex orbitofrontalis, welche in der vorliegenden Studie erstmals dokumentiert werden konnte. Große Übereinstimmung weisen die vorliegenden Ergebnisse vom *Callithrix*-Material mit den Verhältnissen auf, welche zuvor bei Makaken dokumentiert worden sind (TURNER et al., 1978; CARMICHAEL et al., 1994). Es bestehen jedoch auch hier unterschiedliche Auffassungen hinsichtlich des olfaktorischen Status des Tuberculum olfactorium, der Taenia tecta ventralis und des Cortex orbitofrontalis.

4.2.2.1. REGIO PRAEPIRIFORMIS

Wie bei der Ratte und anderen Infraprimaten bildet die Regio praepiriformis das größte und das morphologisch am meisten charakteristische primär-olfaktorische Feld. Auch bei *Callithrix* erreichen die via Tractus olfactorius lateralis verlaufenden bulbären Axone alle drei Unterfelder der Regio praepiriformis ausschließlich über das Lamina-Ia-System. Dieser Input verliert nach caudal zunehmend an Stärke und obwohl er im Vergleich zu den Verhältnissen bei der Ratte weniger scharf begrenzt erscheint, löst er sich nicht in dem Maße auf, wie es CARMICHAEL und Mitarbeiter (1994) bei *Macaca* feststellen. Die Autoren beschreiben darüberhinaus einen zusätzlichen schwachen Eingang innerhalb der 2. und 3. Schicht, der sich in der vorliegenden Studie ebensowenig bestätigen läßt wie in dem autoradiographischen Material von TURNER und Mitarbeitern (1978, *Macaca*).

Was die bulbopetale Efferenz der Regio praepiriformis betrifft, so bestätigen unsere experimentellen Daten die Ergebnisse, welche von Untersuchungen an diversen Infraprimaten und an Rhesusaffen vorliegen (DE OLMOS et al., 1978; REYHER, 1979; SHIPLEY und ADAMEK, 1984; CARMICHAEL et al., 1994). Die Neurone der Lamina II und III der gesamten Regio praepiriformis entsenden in einem gegen temporocaudal abnehmenden Gradienten ihre Axone zum ipsilateralen Bulbus olfactorius. Auffällig ist

hierbei zum einen, daß sämtliche Zellformen, d.h. fusiforme, pyramidale als auch horizontale Neurone, an dieser Efferenz beteiligt sind und zum anderen, daß die retrograd markierten Projektionsneurone innerhalb der Pars insularis und Pars temporalis eine kolumnären Anordnung erkennen lassen. Diese Zellsäulen besitzen je nach Abschnitt eine variable Weite von 300 - 500 µm. Entgegen den bisher angenommenen Dedifferenzierungstendenzen (STEPHAN und ANDY, 1970), zeigt sich hieran möglicherweise eine intracorticale Umgestaltung und Spezialisierung, welche die tatsächlich vorhandene quantitative Reduzierung dieser dominierenden primär-olfaktorischen Struktur funktionell auszugleichen vermag. Für eine topographische Organisation dieser Verbindung bei Infraprimaten finden sich Hinweise bei SCOTT et al. (1980) sowie DAVIS und MACRIDES (1981).

Abweichend zum Verschaltungsmodus der Ratte (vgl. KRETTEK und PRICE, 1977a) konnte in der vorliegenden Studie eine moderate bulbäre Projektion zum Nucleus endopiriformis dokumentiert werden. Sie ist auf der Ebene von Primaten bisher nur beim Rhesusaffen beschrieben worden (CARMICHAEL et al., 1994). In der vorliegenden Arbeit konnte diese subcorticale Struktur erstmals bei Callithrix identifiziert und auf konnektionaler Basis als primär-olfaktorisch ausgewiesen werden. Eine *feedback*-Projektion zum Bulbus olfactorius, wie bei CARMICHAEL et al. aufgeführt, konnte in unserem Material jedoch nicht bestätigt werden.

Die Einbeziehung dieser Kernstruktur in die Reihe der Primärprozessoren kann möglicherweise als spezifisch für das Primatenhirn gelten und entspricht einer *de novo* Rekrutierung einer subcorticalen Struktur in den bulbären Regelkreis auf der Ebene mikrosomatischer Primatenspezies, deren olfaktorische Systembauteile quasi *per definitionem* als stark reduziert und dedifferenziert gelten (STEPHAN und ANDY, 1970). Die Rolle des Nucleus endopiriformis in der primären Verbindungsarchitektur ist unbekannt. Bei Infraprimaten kommt ihm eine zentrale Rolle in der Generierung von epileptiformen Anfällen (*kindling*) zu (HOFFMAN und HABERLY, 1991).

4.2.2.2. REGIO RETROBULBARIS

Bei Infraprimaten terminieren die Axone der Mitral- und Tuftedzellen des Bulbus olfactorius (HABERLY und PRICE, 1977 bzw. SCHOENFELD und MACRIDES, 1984) in allen Unterfelder der Regio retrobulbaris (REYHER und SCHWERDTFEGER, 1984; SHIPLEY und ADAMEK, 1984). Die Axone sollen in der Sublamina Ia endigen und dort synaptische Kontakte mit den distalen Dendriten der Lamina-II-Neurone bilden (PRICE, 1973).

Bei Callithrix beziehen ebenfalls sämtliche ipsilateralen Unterfelder der Regio retrobulbaris primär-olfaktorischen Input über die Sublamina Ia. Hierbei besteht ein

mediolateraler Gradient, so daß die Pars medialis weniger Fasern erreichen. Darüberhinaus erhalten die Pars ventroposterior, dorsalis und die Pars lateralis eine zusätzliche, wenngleich schwächere, bulbäre Versorgung innerhalb der Lamina II und III. Diese additionalen Versorgung der Regio retrobulbaris findet sich nicht bei Infraprimaten. Sie wurde als Ausnahme des einheitlichen Terminationsmusters bisher nur für Makaken beschrieben (TURNER et al., 1978; CARMICHAEL et al., 1994) und kann somit als spezifisch für das Primatenhirn angesehen werden. Die Erweiterung der bulbären Ia-Afferenz um die Lamina II und III deutet auf eine isolierte funktionelle Reformation der Regio retrobulbaris bei Primaten hin. Neben der Reizübermittlung über distale Dendritenabschnitte (Ia-System) erreichen die bulbären Axone innerhalb der Regio retrobulbaris auch proximale bzw. somanahe Dendritenabschnitte, die proximal der Terminationen sekundär-olfaktorischen Assoziationsfasern Synapsen ausbilden und somit starken Einfluss besitzen könnten.

Zur bulbopetalen Projektion der Regio retrobulbaris existieren auf der Ebene von Infraprimaten zahlreiche Daten (u.a. DENNIS und KERR, 1975; BROADWELL, 1975b; DE OLMOS et al., 1978; REYHER, 1979; REYHER et al., 1988). Während der Bulbus olfactorius infolge DE OLMOS et al. sowie REYHER et al. mit Ausnahme der Pars externa von der ganzen Regio retrobulbaris ipsilaterale Eingänge erhält, sehen DENNIS und KERR (1975) als auch BROADWELL (1975b) diese bulbopetalen Ausgänge hauptsächlich auf die Pars dorsalis und Pars lateralis eingeschränkt. Die Axone sollen an den inneren Körnerzellen des Bulbus olfactorius terminieren (PRICE et POWELL, 1970b).

Gut dokumentiert bei Infraprimaten ist ebenfalls die einzigartige interhemisphärische bulbopetale Projektion der Regio retrobulbaris. Nahezu einhellig wird die Pars externa als Hauptkomponente dieser kontralateralen Projektion angesehen (u.a. SHIPLEY und ADAMEK, 1984; ALHEID et al., 1984; DE CARLOS et al., 1989). Die soll eine topographische Organisation aufweisen (SCHOENFELD und MACRIDES, 1984). Nach den Befunden von DAVIS und MACRIDES (1981) sowie REYHER et al. (1988) beteiligen sich die Neurone der Pars medialis nicht an dieser interhemisphärischen Efferenz.

Auch gemäß den Befunden der vorliegenden Studie am Primatenhirn entsendet, mit Ausnahme der Pars externa, die gesamte Regio retrobulbaris in einem nach lateral ansteigenden Gradienten Axone zum ipsilateralen Bulbus olfactorius. Kontralaterale bulbopetale Projektionen entstammen vorwiegend den Neuronen der Pars externa. Die Pars medialis ist hieran nicht beteiligt. Folglich ist die bulbopetale Efferenz der Regio retrobulbaris in drei differente Kanäle organisiert: I) mit unilateralem ipsilateralen, i.e. Pars medialis, II) mit unilateralem interhemisphärischem Projektionsmodus, i.e. Pars

externa, und III) mit bilateraler bulbärer Efferenz, i.e. Pars ventroposterior, Pars dorsalis und Pars lateralis. Insgesamt entspricht dies sehr gut dem bereits zuvor bei *Macaca* und *Callithrix* beschriebenen Projektionsmuster, dessen interhemisphärisches Verbindungsglied die Commissura anterior darstellt (vgl. CARMICHAEL et al., 1994 bzw. REYHER, 1988).

4.2.2.3. TUBERCULUM OLFACTORIUM

Infolge STEPHAN (1975) zählt das Tuberculum olfactorium zu den Strukturen des basalen Vorderhirns, welche bei Primaten eine wesentliche qualitative Reduzierung erfahren haben. In den letzten zwei Jahrzehnten wurde das Tuberculum auf der Grundlage morphologischer, immunhistochemischer und konnektionaler Befunde zunehmend als Anteil des ventralen Striatum begriffen und vom eigentlichen primär olfaktorischen Cortex abgetrennt (HEIMER und WILSON, 1975, HEIMER, 1976; HEIMER und ALHEID, 1991, s.a. folg. Kap.)

Infolge der Mehrzahl der Autoren erhält das Tuberculum olfactorium der Infraprimaten in seiner gesamten Ausdehnung über das Lamina-Ia-System monosynaptischen Eingang vom Bulbus olfactorius (WHITE, 1965; BROADWELL, 1975a; HEIMER, 1968; SCALIA und WINANS, 1975). Von HEIMER und WILSON (1975) sowie von STEPHAN (1975) dagegen wird zumindest für den medialen Anteil des Tuberculum olfactorium eine direkte bulbäre Afferenz bezweifelt.

Was die Beteiligung tuberkulärer Neurone an der zentrifugalen bulbären Projektion betrifft, werden in einem Teil der Veröffentlichungen, die jedoch zumeist auf Degenerationsstudien basieren, bei Infraprimaten direkte Fasern zum Bulbus beschrieben (LOHMAN und LAMMERS, 1963; POWELL et al., 1965; SHUTE und LEWIS, 1967; Ferrer, 1972), während es infolge DE OLMOS und Mitarbeiter (1978) sowie HABERLY und PRICE (1978a) einzig die großen und in der Tiefe des Tuberculum liegenden Projektionsneurone des Diagonalen Bandes von Broca sind, die Axone zum Bulbus olfactorius entsenden. Die zentrifugalen Fasern des Tuberculum olfactorium sollen vielmehr bereits innerhalb der Regio retrobulbaris terminieren (PRICE, 1969; PRICE und POWELL, 1970c, e).

In den bisherigen Studien bei Rhesusaffen wurde das Tuberculum als primär-olfaktorische Struktur angesehen, wobei sich die bulbären Efferenzen jedoch auf einen rostralateralen Bereich beschränken sollen (MEYER und ALLISON, 1949; CARMICHAEL et al., 1994). Lediglich TURNER und Mitarbeiter (1978), die das Tuberculum, gleich den andern Autoren, in Anlehnung an ROSE (1927) in drei Subareae unterteilen, beschreiben einen bulbären Input für das gesamte Tuberculum. Ausgenommen sind hiervon die

oberflächlich liegenden Insulae Calleja. Differenzen bestehen desweiteren hinsichtlich Morphologie und der Zuordnung zu subcorticalen Strukturen. Nach CARMICHAEL und Mitarbeitern bildet ihr *TOL2* bei *Macaca* in caudalen Abschnitten Interdigitationen mit dem an die Oberfläche tretenden Nucleus accumbens aus, die sich in einem entsprechend streifenförmig organisierten bulbären Eingang des *TOL2* widerspiegeln.

Bei *Callithrix* zeigt nach WGA-HRP-Injektion in den Bulbus olfactorius lediglich ein schmaler rostrolateraler Sektor anterograde Markierung. Sie ist vergleichsweise schwach ausgeprägt und ausnahmslos auf die Lamina Ia beschränkt. Dieser vom Bulbus olfactorius afferent versorgte Abschnitt des Tuberculum ist bei *Callithrix* jedoch ungleich schmaler und rudimentär ausgeprägt als es bei *Macaca* der Fall ist (vgl. Abb. 6.2.2.). Die übrigen Anteile des Tuberculum olfactorium sind bis auf zwei sehr kleine isolierte Areale¹⁸ frei von Tracermaterial. Auch ist es zu keiner retrograden Traceranreicherung gekommen. Folglich beteiligt sich das primäre Tuberculum olfactorium in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von CARMICHAEL et al. (1994) und TURNER et al. (1978) nicht an der bulbopetalen Projektion.

In unseren Experimenten mit Tracer-Injektionen in laterale und mediale Anteile des Tuberculum zeigten sich in keinem Falle eine für primär-olfaktorische Cortices typischerweise zu erwartende retrograde Markierung von bulbären Mitral- und Tuftedzellen. Anstatt dessen haben jedoch jene Zellen im Bulbusansatz Tracermaterial angereichert, die in der vorliegenden Studie zur Pars bulbaris der Regio retrobulbaris gezählt werden. Für die Interpretation dieser zum Teil widersprüchlichen Ergebnisse bestehen mehrere Möglichkeiten. I) Das Tuberculum erhält in einem schmalen anterolateralen Streifen monosynaptischen bulbären Input. Dieser Bereich ist jedoch in keine unserer tuberkulären Injektionen involviert. II) Unter Berücksichtigung der fehlenden Markierung von Mitral- und Tuftedzellen ist das Tuberculum als nicht primär-olfaktorisch einzustufen. III) Bei dem dargestellten anterolateralen Sektor handelt es sich um ein Übergangsareal, das der Regio praepiriformis zugeschrieben werden sollte. Oder IV) die anterograde Markierung des entsprechen Sektors stellt ein durch die Wahl der Schnittebenen bedingtes Artefakt dar, das auf mediale Fasern des Tractus olfactorius beruht, die über anterolaterale Anteile des Tuberculum zur Regio praepiriformis ziehen.

Ungeachtet dieser genannten Unklarheiten läßt sich zum einen jedoch feststellen, daß das Tuberculum olfactorium Afferenzen von der retrobulbären Pars bulbaris erhält und zum anderen, daß diejenigen Abschnitte des Tuberculum, welche in unseren Experimenten

¹⁸) Diese Inseln sind sicher nicht über Schmale Streifen miteinander verbunden, wie es von CARMICHAEL et al. für *Macaca* aufgeführt wird. Im Gegensatz zur Analysemethode von CARMICHAEL et al. sind die Daten zur bulbären Projektion in der vorliegenden Studien auf der Basis jedes einzelnen Schnittes erhoben worden.

mit medialen und lateralen Tracer-Injektionen versehen wurden, als nicht primär-olfaktorisch zu klassifizieren sind. Im Kontext der ersteren Feststellung sollten jedoch auch die übrigen primär-*bulbären* Projektionen, hierunter besonders die strittigen und wenig bestätigten, i.e. der Taenia tecta und des Cortex orbitofrontalis, einer kritischen Betrachtung unterzogen und mit entsprechend antidirektionalen Tracingmethoden experimentell bestätigt werden.

4.2.2.4. REGIO PERIAMYGDALARIS

Die Regio periamygdalaris, die von STEPHAN (1975) zum semicorticalen Palaeocortex gerechnet wird, bildet den oberflächlichen, corticalen Anteil des Amygdalakomplexes. STEPHAN teilt dieses heterogene, bisher wenig verstandene und mit unterschiedlichsten Begriffen belegte Areal in einer für sämtliche Spezies der aufsteigenden Primatenreihe homologisierbaren Terminologie in eine dem medialen Kernkomplex zugeordneten Subregio anteromedialis (mit den Subareae Pam Aa, Ao und Pam Am) und in eine Subregio corticalis (mit den Subareae Pam Cs, Cp und Pam Ch), welche die eigentliche periamygdaläre "Rinde" ausmacht. Sie entspricht am ehesten dem *superficial amygdaloid nucleus* des angloamerikanischen Sprachraums, wie er bei BROCKHAUS (1940a), ALLISON und MEYER (1950) oder TURNER et al. (1978) auftaucht. In ihrer autoradiographischen Studie beschreiben Turner und Mitarbeiter bulbäre Afferenzen über das Lamina-Ia-System innerhalb oraler, dorsaler und medialer Anteile; ein ventraler Abschnitt, welcher ungefähr einem dorsomedialen Anteil der Regio periamygdalaris in unserem Material gleichkommt, bleibt hiervon ausgespart. Infolge CARMICHAEL und Mitarbeiter (1994), die ihre Cortexeinteilung an die zum Teil auf histochemische Kriterien basierende Terminologie von AMARAL et al. (1992) orientieren, erhält die gesamte periamygdaläre Rinde, mit Betonung ihren Subarea *PACo*, bulbären Input über die Lamina Ia. Darüberhinaus führen die Autoren einige wenige bulbopetale Projektionsneurone innerhalb ihres *periamygdaloid cortex*, *anterior cortical amygdaloid nucleus* sowie innerhalb des *nucleus of the lateral olfactory tract* an. Letztere beiden Felder entsprechen in etwa der Subregio anteromedialis in STEPHANS Terminologie.

Bei Callithrix stellt sich die Regio periamygdalaris als eine wenig differenzierte heterogene, lediglich rindenartige Struktur dar. Diese in Anteilen corticale Formation konnte mit Vorteil auf der Basis der Terminologie STEPHANS untergliedert werden. Eine reliable Identifizierung des Nucleus tractus olfactorii lateralis, wie er von CARMICHAEL et al. beim Rhesusaffen beschrieben wurde, ist in unserem Callithrix-Material ebenso mißlungen wie es in der Untersuchung von TURNER et al. (1978) ebenfalls beim Rhesusaffen der Fall gewesen ist. Bulbäre Afferenzen erreichen via Lamina Ia laterale

Anteile der Area Pam Cp, die den Hauptteil der Regio periamygdalaris einnimmt, und orale Anteile der präpiriform-periamygdalären Übergangszone, namentlich der Area Pam Cs. Darüberhinaus beziehen die Area anterior (Pam Aa) und die Area medialis (Pam Am) primär-bulbären Eingang. Ausgespart bleiben also die medioventrale Area Ch als auch mediale Anteile der Area principalis (Pam Cp). Von diesen als primär-olfaktorisch aufgeführten Feldern beteiligt sich jedoch nur ein kleiner oraler Abschnitt der Area Pam Cs und ein mittleres Unterfeld am medialen Rand der lateralen Area Pam Cp an der bulbopetalen Efferenz der Regio periamygdalaris. Das mediale Unterfeld der lateralen Area Pam Cp zeichnet sich in unserem Nissl-material durch eine innerhalb der Regio periamygdalaris vergleichsweise wohl definierte Lamina-II aus. Unter topographischen und morphologischen Gesichtspunkten scheint dieses Areal homolog zur PAC2 von AMARAL et al. (1992) zu sein, konnektional entspricht es jedoch eher der Subregio *PACo*, die von CARMICHAEL et al. ebenfalls beim Rhesusaffen auf Grund ihrer intensiven bidirektionalen bulbärer Verbindungen abgegrenzt wurde.

Gemäß den Untersuchungen von SCALIA und WINANS (1975) differieren bei Infraprimaten die periamygdalären Projektionsfelder des Bulbus olfactorius und des Bulbus olfactorius accessorius von einander indem Ersterer Efferenzen zum Nucleus corticalis anterior (in Anteilen unserer Pam Cs entsprechend) und zum Nucleus corticalis posterolateralis (unserer Pam Cp homolog) entsendet und Letzterer die Nuclei posteromedialis et medialis (unserer Subregio anteromedialis vergleichbar) ansteuert. Wie sich auch in Studien am Rhesusgehirn zeigt, hat sich dieser topographisch differente Verschaltungsmodus auf der Ebene mikrosomatischer Primaten dahingegen reformiert, als daß sich der efferente Einfluss des Hauptbulbus um einige jener Felder erweitert hat, denen bei Infraprimaten lediglich olfaktorische Afferenz vom Nebenbulbus zugeschrieben wird, i.e. die Areae anterior und medialis der Subregio anteromedialis (TURNER et al., 1978; CARMICHAEL et al, 1994; SCALIA und WINANS, 1975). Diese Entwicklung wird von Turner und Mitarbeitern im Zusammenhang mit der fehlenden bzw. inkonstanten Ausbildung eines Nebenbulbus bei *Macaca* gesehen und als eine vertretende Übernahme seiner ehemaligen Projektionsfelder durch den Hauptbulbus interpretiert. Eine solche Diskussion ist jedoch in ihrem Aussagewert erheblich durch die fraglichen Homologien der betreffenden Felder limitiert. So geben AMARAL und Mitarbeiter zwar Homologien bzw. synonyme Begriffsverwendungen an, versäumen es jedoch ebenso wie TURNER und Mitarbeiter, diese argumentativ zu begründen. Vor dem Hintergrund der von uns erhobenen Daten scheint sich die Interpretation von Turner und

Mitarbeitern zu relativieren, da der Nebenbulbus bei *Callithrix* trotz vergleichbar erweiterter bulbärer Efferenzen regelrecht ausgebildet ist.

4.2.2.5. REGIO ENTORHINALIS

Die Regio entorhinalis (Area 28 nach BRODMANN, 1909) nimmt den caudalen Abschnitt des Lobus piriformis ein und bildet bei *Callithrix* den basomedialen Anteil des Gyrus parahippocampalis. Sie stellt die einzige allocorticale Struktur dar, die bei Primaten eine progressive Entwicklung im Sinne einer flächenmäßigen Größenzunahme erfahren hat (STEPHAN, 1975). Beim gyrencephalen Rhesusaffen unterscheiden AMARAL und Mitarbeiter (1987) bis zu fünf Felder. Dabei zeichnet sich das rostromediale Feld (ECo) durch clusterartige Zellgruppen der Lamina II und III aus, die von einem zellfreien Areal umgeben zu sein scheinen. Dieses Subfeld bezieht direkten Eingang vom Bulbus olfactorius, dessen Axone ausschließlich innerhalb der Lamina Ia terminieren sollen (TURNER et al., 1978). Während das primär-olfaktorische Areal bei makrosomatischen Infraprimaten nahezu die Hälfte der Regio entorhinalis ausmacht (PRICE, 1973) nimmt dieses Feld beim Rhesusaffen infolge CARMICHAEL et al. (1994) nur einem schmalen rostralen Anteil von etwa 12 % der Regio entorhinalis ein. Diesen Befund interpretieren die Autoren im Sinne einer Reduzierung olfaktorischer Einflüsse bei allgemeiner Dominanz des visuelles Systems im Sensorium der Primaten.

Bei *Callithrix* erhält ebenfalls der mediopolare Abschnitt bulbäre Afferenzen, die laterale Grenze stellt der Sulcus rhinalis bzw. der Übergang zum Cortex prohinalis (laterale Area 28) dar, die mediale der Hippocampus retrocommissuralis. Die Axone terminieren wie in der benachbarten Regio praepiriformis, nur in schwächerem Ausmaß, innerhalb der Lamina Ia. Der Anteil des primär-olfaktorischen Feldes beläuft sich auf ungefähr ein Drittel der Regio entorhinalis. Eine Größenordnung, die zwischen den für Ratte und Rhesusaffen aufgeführten Daten liegt. Die Mittelstellung der Entorhinalis von *Callithrix* entspricht der progressiven Entwicklung dieser Struktur, welche bis hin zum höher differenzierten Cortex des Rhesusaffen, möglicherweise in Verbindung mit einer umfassenderen Einbeziehung nicht-olfaktorischer, d.h. auditiver und visueller Modalitäten, noch deutlich anhält.

Auf der Grundlage retrograder Markierung zeigte sich, daß die zentrifugalen Efferenzen zum Bulbus olfactorius ihren Ursprung von einer moderaten und in Clustern angeordneten Neuronenzahl der Lamina II und III nehmen, die sich ausschließlich in einem rostrolateralen Quadranten der olfaktorischen Entorhinalis befindet (vgl. Abb. 6.2.2.). Somit läßt sich eine mediale nicht-reziproke, d.h. ausnahmslos afferente, von einer lateralen und bidirektionalen Bulbuskonnektion unterscheiden. Diese Aufteilung

der in ihrer Reziprozität divergenten bulbären Kanäle der Entorhinalis konnte in der vorliegenden Arbeit erstmalig aufgezeigt werden. Möglicherweise stellt der Verschaltungsmodus eine konnektionale Adaptation des Primatenhirns dar, welcher Bezug nimmt auf die Verminderung des olfaktorischen Inputs, die parallel verläuft mit einer zunehmenden Interaktion der übrigen sensorischen Modalitäten innerhalb der parahippocampalen Verschaltung (ROOM et al., 1984; BOEIJINGA und VAN GROEN, 1984).

4.2.2.6. CORTEX ORBITOFRONTALIS

Der Cortex orbitofrontalis zählt zu den paralimbischen Assoziationsgebieten, die in eine Vielzahl autonom-somatischer und limbischer Funktionen, wie z.B. der Regulation von Blutdruck, Atemfrequenz oder Körpertemperatur, eingebunden sind (LEICHNETZ und ASTRUC, 1975; MESULAM und MUFSON 1982b; 1985). In Tracing-Experimenten mit bulbären Injektionsorten konnten wir zeigen, daß ein schmaler Streifen des an die retrobulbären Partes dorsalis et lateralis grenzenden agranulären Cortex orbitofrontalis reziproke monosynaptische Verbindungen mit dem Bulbus olfactorius eingeht.

Dieses nach STEPHAN dem Peripalaeocortex zuzuordnende Feld entspricht dem caudalen Abschnitt der lateralen Area 13A nach WALKER (1940) in der Modifizierung von AMARAL und PRICE (1994). In der vorliegenden Arbeit kann dieses Gebiet bei Mammaliern erstmalig als primär olfaktorisch ausgewiesen werden. Ob die bisher divergierenden Ergebnisse bei Primaten eine Interspeziesdifferenz darstellen, oder ob die Inkorporation des höher differenzierten Peripalaeocortex in die bidirektionale bulbäre Verschaltung als konnektionales Äquivalent anzusehen ist für die zunehmende Einbindung chemischer Umweltreize in multisensorische Vernetzungsstrukturen, und den in ihrer korrelationalen Komponente entsprechend komplexeren Verhaltensmuster der Primaten, verbleibt zukünftigen Studien zu bestätigen. In jedem Fall ist dieser bulbäre Kompetenzzuwachs ein weiterer Beleg für die Forderung, daß das bisherige Bild des primären olfaktorischen Apparatus als ein quantitativ und qualitativ reduziertes System zu revidieren ist.

4.2.2.7. DIAGONALES BAND VON BROCA

Die typischen Projektionsneurone des Diagonalen Bandes von Broca, das von STEPHAN (1975) als Regio diagonalis dem Septum zugeschrieben wird, bildet mit seiner horizontalen und vertikalen Untereinheit eine tragende Komponente innerhalb der bulbopetalen Projektionsfelder.

Eine Termination bulbärer Axone an den Zellen des Diagonalen Bandes, die von CARMICHAEL und Mitarbeitern (1994) für möglich gehalten wird, konnte in unserem experimentellen Material jedoch nicht bestätigt werden. In dieser Hinsicht stimmen unsere Daten mit denen überein, welche bisher für Infraprimaten (PRICE und POWELL, 1970d; DE OLMOS et al., 1978; ZÁBORSZKY et al., 1986) als auch für Primaten (MEYER und ALLISON, 1949, TURNER et al., 1978) veröffentlicht wurden. Wenn es zutreffen sollte, daß die Zellen des Diagonalen Bandes keinen monosynaptischen Signale vom Bulbus olfactorius erreichen, dann besitzt das Diagonale Band eine konnektionale Sonderstellung, indem es als eine wichtige Steuereinheit die Neurone des bulbären Cortex zu triggern vermag, ohne selbst direktem bulbären Einfluss zu unterliegen.

4.2.2.8. TAENIA TECTA VENTRALIS

Das präkommissurale hippocampale Äquivalent, die Taenia tecta ventralis nach ROSE (1927), ist während der Phylogenese durch die enorme Größenzunahme des Corpus callosum nach ventral verdrängt worden (CROSBY und HUMPHREY, 1939). Diese aus mittelgroßen und kleinen Pyramidenzellen bestehende archicorticale Formation schließt sich bei *Callithrix* in einem caudalen Sektor der retrobulbären Pars medialis medial an. Gemäß den Befunden der vorliegenden Studie, welche wenige bulbäre Terminationen innerhalb dieses hippocampalen Rudiments ausweisen, ist sie als primär-olfaktorisch zu klassifizieren. Innerhalb der Lamina densocellularis befinden sich einige wenige kleine bulbopetale Projektionsneurone pyramidaler Form. Der bulbäre Kanal ist somit reziprok. Die Ergebnisse bei *Callithrix jacchus* stimmen mit denen überein, die bei Infraprimaten erhoben werden konnten (BROADWELL, 1975a; SCALIA und WINANS, 1975; DAVIS und MACRIDES, 1981; SHIPLEY und ADAMEK, 1984). Die bisher für Primaten vorliegenden Daten sind jedoch widersprüchlich: ALLISON und MEYER (1949) halten, wenn überhaupt, nur spärliche Terminationen innerhalb der Taenia tecta für möglich, TURNER et al. (1978) schließen diese aus, während CARMICHAEL et al. (1994) ebenfalls bei *Macaca* eine solche Projektion als bidirektional bestätigen. Die Frage, ob diese Unterschiedlichen Ergebnissen auf echter Interspeziesdifferenzen gründen oder lediglich verschiedene morphologische Abgrenzungen bzw. ungerechtfertigte Homologien des betreffenden Feldes widerspiegeln, so geben z.B. TURNER und Mitarbeiter sowie MEYER und ALLISON keine morphologische Kriterien an, ist derzeit nicht sicher zu beurteilen.

4.3. Einheiten des ventralen Striatum als differente olfaktorische Projektionsfelder

4.3.1. DAS KONZEPT DES VENTRALEN STRIATUM

Das frontobasale Telencephalon ist eine bisher nur wenig verstandene hochkomplexe Struktur, welche in der aufsteigenden Säugetierreihe bis hin zum Menschen insbesondere in ihren oberflächlichen Anteilen einem deutlichen Formenwandel unterworfen wurde (STEPHAN, 1975). Aufgrund ihrer zum Teil einzigartigen Vernetzung und ihrer klinischen Bedeutung im Zusammenhang mit pathologischen Alteration glutaminerger und monaminerger Systeme bei der Parkinson Krankheit und der Schizophrenie ist diese in Anteilen corticale Kernformation in den letzten drei Jahrzehnten zunehmend Gegenstand experimenteller Untersuchungen geworden (vgl. CARLSSON und CARLSSON, 1990).

Die Strukturen des frontobasalen Telencephalons, namentlich der Nucleus accumbens, das Tuberculum olfactorium sowie ventrale Anteile des angrenzenden Nucleus caudatus und Putamen, wurden von HEIMER und WILSON (1975) in Abgrenzung zum übrigen bzw. dorsalen Striatum in dem Konzept des *ventralen Striatum* zusammengefaßt. Als einheitliches Charakteristikum führen die Autoren zum einen das ausschlaggebende Vorhandensein von Dopaminrezeptoren und zum anderen die Anwesenheit von mittelgroßen "spiny neurons" als wesentliches zytoarchitektonische Bauprinzip an. Später wurden darüberhinaus die charakteristischen Verteilungen von Acetylcholinesterase-, Cholecystokinin- und DARPP-32-Reaktivitäten als einende histochemische Merkmale reklamiert (HEIMER, 1976; ZÁBORSZKY et al., 1985 bzw. WALLAAS und OUMET, 1989).

Unter konnektionalen Gesichtspunkten ist das ventrale Striatum in analoge spezifische Verbindungsschleifen eingebunden, wie sie ebenfalls typisch für das dorsale Striatum sind: 1) die reziproke Konnektion mit der subcorticalen Substantia nigra, 2) der zum Thalamus parallele neocorticale Eingang, 3) Afferenzen von unspezifischen Thalamuskernen sowie 4) die als Hauptefferenz geltende Projektion, welche den Thalamus über das Pallidum erreicht (ALEXANDER, 1986; ALEXANDER und CRUTCHER, 1990; HEIMER und WILSON, 1975; ALEXANDER et al., 1990). Zu dieser striatalen Basisvernetzung kommen als spezifisch ventral-striatale Konnektionen zusätzliche Eingänge aus allocorticalen Strukturen, proisocorticalen Übergangsfeldern, dem

subcorticalen Amygdalakomplex sowie von den Neuronen der ventralen tegmentalen Area hinzu (vgl. PENNARTZ et al., 1994).

Es existieren bisher nur wenig Erkenntnisse darüber, inwieweit das ventrale Striatum in das olfaktorische Sensorium integriert ist. Auch liegen derzeit keine Daten darüber vor ob und in welchem Ausmaß eventuelle olfaktorische Signale über divergente Kanäle in die Untereinheiten des ventralen Striatum einlaufen. Systematische Untersuchungen sind bisher keine durchgeführt worden. Auf der Ebene mikrosomatischer Primaten erscheint die Datenlage besonders prekär.

Zur Analyse der Einbeziehung ventral-striataler Untereinheiten in die olfaktorische Vernetzung bei *Callithrix* wurden neben den vorangehend besprochenen Bulbus-Injektionen zwei Tracer-Injektionen in das gesamte ventrale Striatum, jeweils zwei Injektionen in laterale und mediale Anteile des Tuberculum olfactorium sowie vier weitere Injektionen in den Nucleus accumbens vorgenommen. Die im methodisch vorgängigen ersten Teil der Arbeit identifizierten primär-olfaktorischen Cortices wurden in diesem zweiten Abschnitt systematisch auf retrograde Tracermarkierungen hin untersucht. Über die erwähnten Injektionen hinaus erfolgte je eine Kontrollinjektion in den Kopf des Nucleus caudatus und in die Pars frontalis der Regio praepiriformis mit Anteilen des angrenzenden Tuberculum olfactorium.

4.3.2 TUBERCULUM OLFACTORIUM

Das Tuberculum olfactorium wird bei Infraprimaten von der Mehrzahl der Untersucher aufgrund seiner für allocorticale Strukturen typischen Dreischichtung in die Gruppe corticaler bzw. palaeocorticaler Strukturen einbezogen (GESTAUT und Lammers, 1961; TAKIMOTO et al.; 1962, STEPHAN, 1975). PIGACHE (1970) dagegen verweigert dem Tuberculum diese Qualifikation, da es eine vertikale zelluläre und synaptische Organisation vermissen läßt. Für das menschliche Gehirn wird von LAUER und HEINSEN (1996) lediglich das laterale Tuberculum als cortical strukturiert beschrieben, der mediale Abschnitt wird von den Autoren in Übereinstimmung mit STEPHAN (1975) sowie CARMICHAEL und Mitarbeitern (1994) mit der *shell* des Nucleus accumbens homologisiert. Bei Rhesusaffen wurde das Tuberculum bisher, obgleich auf unterschiedliche morphologische Beobachtungen basierend, in drei Kompartimente unterteilt (ROSE, 1927; TUNER et al., 1978; CARMICHAEL et al., 1994). Die Tatsache, daß sich das Tuberculum in Kontrast zur uniformen Morphologie bei Infraprimaten auf der Ebene der Primaten in bis zu drei zytoarchitektonisch differente Kompartimente dividieren läßt, entspricht einer phylogenetischen Transformation der basalen Oberfläche

des Telencephalons. Es stellt sich folglich die Frage, inwieweit sich das semicorticale Tuberculum olfactorium der Makrosomatiker mit der tripartierten Struktur beim mikrosomatischen Primaten homologisieren läßt. Während das Tuberculum olfactorium der Primaten histochemisch einhellig dem Striatum zugerechnet wird, besteht ein anhaltender Disput darüber, ob das Tuberculum olfactorium morphologisch und konnektional A) als Ganzes oder in Anteilen dem subcorticalen Nucleus accumbens bzw. Striatum zugerechnet werden sollte und ob B) zumindest lateralen Anteilen dieser Struktur Cortexattribute zugeschrieben werden können und insofern dem Tuberculum olfactorium der Infraprimaten als Homologon entsprechen.

Bei *Callithrix* stellt sich das Tuberculum olfactorium als eine in lateralen Abschnitten hinreichend laminierte heterogene Formation dar. Ein Übergang in mediale, kaum stratifizierte Abschnitte ist nicht bestimmbar. Einzelne ideosynkratische Zellelemente der gesamten Struktur finden sich nicht in angrenzenden subcorticalen Kernkomplexen. Hieraus ergeben sich zusammen mit den histochemischen Daten Hinweise, welche die Einbeziehung des semi- bis noncorticalen Tuberculum olfactorium der Primaten in das ventrale Striatum als eine eigenständige Oberflächenkomponente für sinnvoll erscheinen lassen. Dementsprechend wird in der vorliegenden Studie als *Tuberculum olfactorium* jene in lateralen Anteilen laminierte Oberflächenstruktur bezeichnet, die im Bereich des Trigonum olfactorium rostral von der Regio retrobulbaris, lateral von der Regio praepiriformis und caudal vom Diagonalen Band von Broca begrenzt wird, sich medial annähernd bis zur Mediosaggitalebene ausdehnt und in seiner gesamten Ausdehnung von Körnerzellaggregaten, den Calleja Inseln durchsetzt wird. Da in den im Folgenden zu besprechenden Experimenten mit Tracer-Applikationen innerhalb des Tuberculum olfactorium keine der typischerweise zu erwartenden bulbären Projektionsneurone, i.e. Mitral- und Tuftedzellen, retrograd Tracer angereichert haben, betrachten wir diese Struktur in den von uns untersuchten Ausmaßen im Widerspruch zu bisherigen Vorstellungen (MEYER und ALLISON, 1949; TURNER et al., 1978; CARMICHAEL et. al., 1994) als nicht primär-olfaktorisch (s.a. Kap 4.2.).

Unsere Ergebnisse, die auf je zwei Fluoreszenztracer-Injektionen in laterale und mediale Anteile des Tuberculum olfactorium beruhen, zeigen, daß beim mikrosomatischen *Callithrix*affen von jenen Cortexfeldern, welche direkten monosynaptischen Eingang vom Bulbus olfactorius erhalten, sämtliche kräftige Efferenzen zu medialen als auch zu lateralen Anteilen des ipsilateralen Tuberculum olfactorium entsenden. Zu diesen Feldern zählt auch der laterale Cortex orbitofrontalis agranularis, wenngleich die Anzahl

der Projektionsneurone im Vergleich zu der dysgranulären und granulären Cortices gering ausfällt.

Moderate interhemisphärische Eingänge entsenden die Regio praepiriformis sowie caudale Abschnitte der Regio retrobulbaris. Auffällig ist hierbei, daß mediale Anteile des Tuberculum im Gegensatz zu lateralen keine Projektionen von der präpiriformen Pars frontalis und in nur einem Fall (2.3. DY) von vereinzelt Neuronen der Regio retrobulbaris beziehen. Darüberhinaus erhält das gesamte Tuberculum kontralaterale sekundär-olfaktorische Afferenz über vereinzelt Projektionsneurone des olfaktorischen Felds der Regio entorhinalis (mit Ausnahme von Versuch Ca1.2/Rh) sowie des lateralen Cortex orbitofrontalis agranularis. Zum tuberkulären Projektionsmuster der primär-olfaktorischen Cortices ist weiterhin zu bemerken, daß sich die Regio retrobulbaris vorwiegend mit caudalen Abschnitten im Sinne eines rostrocaudalen Gradienten beteiligt, daß die in kleinerer Anzahl markierten Neurone der präpiriformen Partes insularis et temporalis deutlich kolumnär angeordnet sind und daß diese in Kontrast zur retrobulbären Organisation eine dem bulbopetalen Projektionsmuster analoge Anordnung aufweisen.

Gemäß den Ergebnissen der vorliegenden Studie sind die sekundär-olfaktorischen Afferenzen des medialen und lateralen Tuberculum olfactorium mit Ausnahme zweier signifikanter Unterschiede als qualitativ und quantitativ identisch anzusehen. Eine Differenz besteht in der im Vergleich zum lateralen Anteil ungleich schwächeren Afferenz des medialen Tuberculum, welche von den Zellen der retrobulbären Pars bulbaris ausgeht. Zweitens beziehen mediale Abschnitte des Tuberculum von der präpiriformen Pars frontalis keine und von der Regio retrobulbaris kaum interhemisphärischen Eingänge, d.h. die palaeocorticalen interhemisphärischen Afferenzen des medialen Tuberculum olfactorium entstammen, im Gegensatz zum lateralen, hauptsächlich dem Lobus temporalis.

Berichte über sekundär-olfaktorische Eingänge des Tuberculum olfactorium basieren vorwiegend auf Untersuchungen an Infraprimaten. Während in der Mehrzahl der Veröffentlichungen der gesamte "olfactory cortex" als Quelle tuberkulärer Afferenzen genannt wird, berichten einige Autoren detailliert über Projektionen der Regio entorhinalis, periamygdalaris als auch der Regio retrobulbaris (HABERLY und PRICE, 1978a; WYSS, 1981; LUSKIN und PRICE, 1983; ZÁBORSZKY et al., 1985; MCGEORGE und FAULL, 1989). Diskrepanz zu den Ergebnissen der vorliegenden Studie sowie zu den Befunden von ROOM et al. (1985) und LUSKIN und PRICE (1983) wird die Taenia tecta ventralis von MCGEORGE und FAULL (1989) von dieser Vernetzung jedoch

ausgenommen. Als unstrittig gilt vor allem die bilaterale Projektion der Regio praepiriformis, die in Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen ebenfalls das gesamte Tuberculum erreichen soll (HABERLY und PRICE, 1978a; FULLER et al., 1987; KRETTEK und PRICE, 1978; MCGEORGE und FAULL, 1989), obgleich HABERLY, PRICE und LUSKIN die kontralaterale Vernetzung auf die Pars frontalis der Regio praepiriformis beschränkt sehen. Die retrobulbäre Efferenz ist ebenfalls wiederholt beschrieben worden (GIRGIS und GOLDBY, 1967; PRICE und POWELL, 1971; BROADWELL, 1975b). Nach FERRER (1969) sowie HABERLY und PRICE (1987b) erreicht sie als bilaterale Projektion jedoch ausschließlich laterale Anteile des Tuberculum olfactorium.

Die Datensituation auf der Ebene von Primaten ist weitaus dürftiger. Bei *Macaca* sind sekundär-olfaktorische Afferenzen des Tuberculum vom olfaktorischen Feld der Regio entorhinalis und von der Regio praepiriformis dokumentiert (CARMICHAEL et al., 1994). Den Autoren zufolge soll jedoch erstere Projektion mediale und letztere vorwiegend laterale Anteile des Tuberculum erreichen, wobei die Ergebnisse dieser Studie lediglich auf Injektionen in die Pars frontalis der Regio praepiriformis sowie in einen rostralen, fraglich olfaktorischen, Abschnitt der entorhinalen Rinde beruhen. CARMICHAEL und Mitarbeiter beschreiben desweiteren unidirektionale Afferenzen des Tuberculum vom agranulären Cortex orbitofrontalis, können diese jedoch aufgrund differenter bulbärer Projektionen nicht als sekundär-olfaktorisch ausweisen. BARBAS (1993) berichtet über differenzierte afferente Verbindungen vom Cortex orbitofrontalis, der entorhinalen Rinde und der Taenia tecta ventralis beim Rhesusaffen, die jedoch nur mit Zurückhaltung dem Tuberculum olfactorium zugeschrieben werden sollten, da das Injektionsareal dieser in der gesamten Primaten-Literatur bisher einzigen Tracerinjektion in das Tuberculum olfactorium bedauerlicherweise die benachbarte Regio praepiriformis deutlich involviert.

In der vorliegenden Arbeit konnte die afferente Vernetzung des Tuberculum olfactorium mit der Regio periamygdalaris, der Regio retrobulbaris sowie mit der Taenia tecta ventralis folglich erstmals bei einer Primatenspezies dokumentiert werden. Auch lagen bisher keine experimentellen Befunde zur differentiellen interhemisphärischen palaeocorticalen Konnektion des lateralen und medialen Tuberculum olfactorium bei Primaten vor. Basierend auf die vorgeschaltete Darstellung der bulbären Efferenz lassen sich diese Projektionen zusammen mit den Eingängen aus der Entorhinalis und dem lateralen Cortex orbitofrontalis agranularis als sekundär-olfaktorisch klassifizieren.

4.3.3. NUCLEUS ACCUMBENS

Als septal ausgerichteter Kernkomplex des frontobasalen Telencephalons wurde der Nucleus accumbens von GUREWITSCH (1930) dem Striatum im Sinne einer *area ventralis* zugeordnet. Diese Kernstruktur wurde erstmals von MEYNERT (1872) unter dem Begriff *Nucl. septi pellucidi* beschrieben und später von ZIEHEN (1901) zu *Nucleus accumbens* umbenannt.

Der infolge MEREDITH und Mitarbeitern (1996) bei Primaten vom Kopf des Nucleus caudatus überlagerte und in Relation zum übrigen Striatum kleiner ausfallende Nucleus accumbens läßt sich im menschlichen Gehirn unter Berücksichtigung seiner höheren Zelldichte sowie anhand von sogenannten „Riesenzellen“, welche auf diesen Kern beschränkt sein sollen, vom übrigen Striatum abgrenzen (LAUER und HEINSEN, 1996). Auf der Grundlage morphologischer und histochemischer Eigenschaften wird innerhalb des Nucleus accumbens im Allgemeinen eine zentrale *core*-Region von einer diese ventral, medial und lateral umgebenden *shell*-Region unterschieden. Zunächst von ZÁBORSZKY et al. (1992) für den Nucleus accumbens der Ratte eingeführt wurde diese Einteilung nachträglich ebenfalls für die Beschreibung des Nucleus accumbens der Primaten einschließlich des Menschen übernommen (FRIEDMAN et al., 1992 bzw. LAUER und HEINSEN, 1996).

Zu der in der vorliegenden Studie im Fokus stehenden sekundär-olfaktorischen Verschaltung des Nucleus accumbens findet sich in der Literatur eine Reihe gut dokumentierter Befunde, die jedoch nahezu ausschließlich an makrosomatischen Spezies erhoben wurden. Es liegen Berichte vor über Eingänge aus den palaeocorticalen Regiones retrobulbaris, periamygdalaris et praepiriformis (LUSKIN und PRICE, 1983; FALLON et al., 1983; FULLER et al., 1987; MCGEORGE und FAULL, 1989). Dabei terminieren die präpiriformen und retrobulbären Axone vorwiegend innerhalb der *shell*-Region (FULLER et al., 1987; ZAHM und BROG, 1992). Desweiteren sollen diejenigen der Regio retrobulbaris hauptsächlich der Pars posterior entstammen (FULLER et al., 1987) und die Eingänge aus der Regio praepiriformis bilateral ausgebildet sein (MCGEORGE und FAULL, 1989; Rajkowska und Kosmal, 1989). An periallocorticalen Afferenzen beschreiben ROOM und Mitarbeiter (1985) eine Projektion der Taenia tecta ventralis und BROG und Mitarbeiter als auch DENIAU und Mitarbeiter (1996) Verbindungen mit dem primitiv aufgebauten Cortex orbitofrontalis und der entorhinalen Rinde der Ratte. Letztere Konnektion bestätigen WYSS (1981) sowie WRIGHT und GROENEWEGEN (1995) ebenfalls bei der Ratte. Inwieweit die in der Literatur dokumentierten entorhinalen und

orbitofrontalen Efferenzen den primär-olfaktorischen Untereinheiten dieser Formationen entspringen, läßt sich auf der Basis der vorhandenen Daten nicht sicher eruieren.

Im Gegensatz zur Befundlage bei Infraprimaten finden sich zu Afferenzen des Nucleus accumbens von olfaktorischen Strukturen in der experimentellen Primaten-Literatur nur vereinzelte Berichte. Infolge AGGLETON et. al. (1987) bezieht der Nucleus accumbens afferente Fasern von der Regio periamygdalaris. Ebenfalls in einer Makakenstudie beschreiben CARMICHAEL und Mitarbeiter (1994) ipsilaterale Projektionen vom olfaktorischen Anteil der Regio entorhinalis sowie von der Regio praepiriformis, welche das Tuberculum olfactorium mit samt den interponierten Accumbensanteilen, i.e. den nicht stratifizierten Anteil ihrer Subregio *TOL2*, afferent versorgen sollen. Diese fraglichen Accumbensanteile sollten unseren Ergebnissen zufolge jedoch dem Tuberculum olfactorium zugeschrieben werden .

In der vorliegenden Studie konnte beim mikrosomatischen Neuweltaffen *Callithrix jacchus* der sekundär-sensorische Eingang, welcher den Nucleus accumbens über die olfaktorischen Primärcortices erreicht, mit Hilfe von vier Fluoreszenztracer-Injektionen in den Nucleus accumbens ermittelt werden. Darüberhinaus wurden zwei weitere Injektionen (Ca3.3/Fb und Ca6.1/HRP) mit größerer Tracermenge derart in das ventrale Striatum plaziert, daß Teile des Nucleus Accumbens, des Tuberculum olfactorium als auch Bestandteile des ventralen Caudatuskopf involviert waren.

Von den vier Injektionen in den Nucleus accumbens, die allesamt in subcorticale Anteile plaziert wurden, trafen jeweils zwei Injektionen die mediale *shell*-Region und die *core*-Region respektive. Bei drei dieser Experimente (Ca9.2/Fg, Ca3.3/Dy, und Ca3.3/Rh) waren darüberhinaus ventrale Anteile des Caput nuclei caudati vom Injektionsdepot betroffen. In einem Kontrollversuch mit einer Fluorogold-Applikation in den Kopf des Nucleus caudatus (Ca2.3/Fg) sind, mit Ausnahme einer äußerst schwachen Anreicherung innerhalb der Lamina-II-Patches der nicht-olfaktorischen Abschnitten der Regio periamygdalaris, keine retrograden Traceransammlungen innerhalb der untersuchten Strukturen festzustellen. Hieraus ergibt sich erwartungsgemäß, daß sämtliche der experimentell dokumentierten sekundär-olfaktorischen Projektionen das Tuberculum olfactorium sowie den Nucleus accumbens erreichen und daß der Kopf des Nucleus caudatus in diese sensorische Afferenz nicht einbezogen ist.

Anhand der retrograden Tracing-Experimente konnte die Regio retrobulbaris eindeutig als Hauptrelais des olfaktorischen Inputs eruiert werden. Daneben beteiligen sich mit ungleich schwächeren Beiträgen, die archicorticale Taenia tecta ventralis und die periarchicorticale Regio entorhinalis mit ihrem olfaktorischen Abschnitt an dieser

Projektion; letztere in einem im Vergleich zur übrigen Entorhinalis deutlich geringerem Ausmaß. Ebenso verhält es sich für den agranulären Cortex orbitofrontalis, der gegenüber dys- bzw. granulären Cortexabschnitten eine relativ schwache Projektion in den Nucleus Accumbens entläßt. Vom restlichen Palaeocortex unterhalten lediglich die präpiriformen Partes insularis et temporalis sowie die olfaktorischen Anteile der Regio periamygdalaris eine mit sehr vereinzelt Projektionsneuronen besetzte, ausnehmend schwache Efferenz zum Nucleus accumbens. Die nicht primär-olfaktorischen periamygdalären Abschnitte, i.e. die Lamina-II-Patches der Area principalis und die Area parahippocampalis dagegen, entsenden relativ dichte Projektionen.

In Analogie zur Verteilung der tuberkulären Projektionsneurone innerhalb der Regio retrobulbaris läßt sich hinsichtlich der Efferenz zum Nucleus accumbens ein quantitativer rostrocaudaler Gradient feststellen. Abweichend von der Organisation der ersteren Projektion entsenden die Partes lateralis et bulbaris jedoch kaum Fasern zum Nucleus accumbens.

An kontralateralen Quellen olfaktorischer Afferenz kam lediglich in einem Versuch (Ca 9.2/Fb) die retrobulbäre Pars medialis sowie die Regio entorhinalis mit jeweils geringwertigen Projektionen zur Darstellung. Die Injektion lag im Zentrum des Nucleus accumbens. Bemerkenswerter Weise befanden sich bei diesem Experiment die wenigen ipsilateralen präpiriformen Projektionsneurone abweichend von den Ergebnissen der übrigen Versuche ausschließlich innerhalb der Lamina III, auch waren es ausnahmslos große Horizontalzellen. Insgesamt ließen sich in unseren Experimenten jedoch keine nennenswerten divergierenden olfaktorischen Eingänge für die mit Tracer-Applikationen versehenen Untereinheiten des Nucleus Accumbens (*core* versus *shell*) feststellen.

In der vorliegenden Studie konnten nicht nur die wenigen bisher in der Primaten-Literatur vorliegenden Ergebnisse hinsichtlich der Einbeziehung der entorhinalen und periamygdalären Rinde in den Kreis der afferenten Projektionsfelder des Nucleus accumbens (CARMICHAEL, 1994; AGGLETON, 1987) bestätigt werden sondern auch eine Gruppe weiterer Strukturen als Schaltstationen in diese zentrale olfaktorische Projektion eingereiht werden, namentlich die Regio retrobulbaris, die Taenia tecta ventralis und der agranuläre Cortex orbitofrontalis lateralis. Erstere Zwei sind zuvor lediglich bei Infraprimaten als mögliche afferente Quellen des Nucleus accumbens beschrieben worden. Der Cortex orbitofrontalis ist bisher nicht als primär-olfaktorisch ausgewiesen. Darüberhinaus konnte in der vorliegenden Studie erstmals spezifiziert werden, ob und inwieweit die betreffenden Strukturen und Subfelder in die bulbäre Projektion integriert sind. Demgemäß ist die Projektion der Entorhinalis als eine relevante, die der Regio

periamygdalaris hingegen als eine relativ unbedeutende sekundär-olfaktorische Afferenz des Nucleus accumbens einzustufen. Es konnte desweiteren gezeigt werden, daß es der nicht laminierte Komplex der Regio retrobulbaris (Pars medialis et ventroposterior) ist, der als das mit Abstand dominierende Übertragungsrelais den Nucleus accumbens in das zentrale olfaktorische Processing integriert. Bezüglich des retrobulbären Projektionsmusters besteht eine gewisse Analogie zu den Ergebnissen von FULLER und Mitarbeitern (1987), wonach die Pars posterior bei Infraprimaten die Hauptquelle innerhalb der Regio retrobulbaris bildet.

Entgegen den Befunden bei Infraprimaten ist jedoch die Rolle der eupalaeocorticalen Regio praepiriformis gemäß den vorliegenden Ergebnissen beim mikrosomatischen Callithrixaffen als verschwindend gering zu bewerten. Auch ließen sich keine relevanten interhemisphärischen olfaktorischen Afferenzen des Nucleus accumbens darstellen, wie sie von MCGEORGE und FAULL (1989) sowie RAJKOWSKA und KOSMAL (1989) bei Nichtprimaten beschrieben werden.

4.4. Funktionelle Zuordnung zentral-olfaktorischer und ventral-striataler Konnektivitäten

Das erste Relais für die eingehende olfaktorische Information bildet der Bulbus olfactorius, eine corticoide Endhirnausstülpung, welche zwischen den Rezeptorneuronen der Peripherie und den zentralen olfaktorischen Feldern des Allocortex und Periallocortex vermittelt. Im Gegensatz zum streng ipsilateral ausgerichteten zentripetalen Schenkel ist der bulbopetale Schenkel dieser Verbindung seitens der Regio retrobulbaris bilateral organisiert. Der Hauptteil der vom Bulbus olfactorius über den lateralen olfaktorischen Traktus zentralwärts gerichteten Projektion erreicht die palaeocorticalen Regiones retrobulbaris et praepiriformis. Im Unterschied zu den übrigen bulbären Projektionsfeldern, i.e. Regio periamygdalaris, Regio entorhinalis und Cortex orbitofrontalis, stellt dieser primär-sensorische Eingang die mit Abstand überwiegende Afferenz sowohl der Regio retrobulbaris als auch der Regio praepiriformis dar.

Beide primär-olfaktorischen Cortices befinden sich einerseits an der Schwelle zu morphologisch undifferenzierteren Feldern des Palaeocortex (Tuberculum olfactorium und Regio periamygdalaris), welche ihrerseits in subcorticale Kernstrukturen der Amygdala sowie des ventralen Striatum vermitteln. Auf der anderen Seite bilden die beiden Regiones zusammen den strukturellen Ausgangspunkt der gestaffelten Differenzierungsformation des temporoinsulären und orbitofrontalen Cortex. Nach den

Vorstellungen von SANIDES (1970) soll sich aus dem olfaktorisch-bezogenen Palaeocortex, d.h. dem phylogenetisch ältesten sensorischen Cortex, ein Großteil des neocorticalen Assoziationscortex entwickelt haben.

Auf der Ebene der Primaten erfährt die Regio retrobulbaris eine topographische Umgestaltung. Histologisch findet sich eine Auflösung der noch sichtbar ausgebildeten und für den Palaeocortex typischen, dreischichtigen Laminierung, wie sie für Infraprimaten beschrieben ist. Sie läßt sich als Anzeichen einer organisatorischen Dedifferenzierung interpretieren. Die Erweiterung der bulbären Ia-Afferenz auf die Lamina II und III dagegen deutet auf eine isolierte funktionelle Reformation dieser Struktur bei Primaten hin. Neben der Reizübermittlung auf distale Dendritenabschnitte (Ia-System) erreichen hier die bulbären Axone auch proximale bzw. somanahe Dendritenabschnitte, die sich möglicherweise proximal der Terminationen von sekundär-olfaktorischen Assoziationsfasern befinden und somit starken Einfluss besäßen.

Die Regio praepiriformis von *Callithrix* gleicht in ihrem Aufbau sowie in Bezug auf ihre topographische Position der von Nicht-Primaten. Morphologische Kriterien lassen eine Untergliederung in drei Subregiones zu. Die in unserem Material dokumentierte Auflösung der Schichtbegrenzungen und Abnahme der Zelldichte innerhalb der Lamina densocellularis ist ebenso wie die weniger strikte Konturierung der Lamina-Ia-Afferenz vereinbar mit einer in der aufsteigenden Primatenreihe einsetzenden Reduzierung und Entdifferenzierung dieser olfaktorischen Struktur (vgl. STEPHAN, 1975). Einer solchen Tendenz steht jedoch die bei *Callithrix* innerhalb der *Partes insularis et temporalis* aufgezeigte kolumnäre Anordnung der bulbopetalen Projektionsneurone entgegen. Die Regio praepiriformis weist somit als einziger palaeocorticaler Neuronenverband ein organisatorisches Charakteristikum auf, das bisher nur für höher differenzierte, jüngere Cortices beschrieben werden konnte.

Insgesamt stellen sich mit der eupalaeocorticalen Regio praepiriformis und der semicorticalen Regio retrobulbaris zwei Prägnanztypen olfaktorischer Primärstrukturen dar, die sich zytoarchitektonisch, hinsichtlich ihrer phylo- und ontogenetischen Entwicklung als auch hinsichtlich ihres bulbären und ventral-striatalen Verschaltungsmusters unterscheiden lassen. Die morphologischen und konnektionalen Divergenzen deuten auf eine frühe funktionelle Separation innerhalb des primär-

olfaktorischen Ensembles hin, welche dieserart in der neuronalen Verarbeitung von Sinnesreizen ungewöhnlich ist¹⁹.

Obwohl eine große Anzahl experimenteller Befunde vorliegt, die eine funktionelle Arbeitsteilung der morphologisch und konnektional ungleichen Primärstrukturen innerhalb der postbulbären Verrechnung chemischer Umweltreize nahelegen, existieren bisher nur wenige Vorstellungen über die Art und Weise ihrer Kooperation bei definierten Leistungen des Riechapparates.

Eine Annäherung an die Funktion der Regio retrobulbaris gelingt durch die Betrachtung ihrer gesonderten interbulbären Konnektion. Als erstes Relais der aufsteigenden olfaktorischen Projektion sind die Untereinheiten der Regio retrobulbaris, allen voran die Pars externa, in der Lage die bisher streng seitengesetzte sensorische Information beider Bulbi einem Abgleich zu unterziehen (REYHER, 1988). Auffällig an dieser Verschaltungsmodus ist, daß die übrigen vom Tractus olfactorius lateralis parallel versorgten primär-olfaktorischen Felder lediglich interhemisphärische Verbindungen untereinander und nicht zum Bulbus unterhalten, was bedeutet, daß die olfaktorischen Signalmuster dieser Cortices erst auf postbulbärem Niveau einer interhemisphärischen Korrelation zugänglich sind.

Zur Rolle der Regio praepiriformis innerhalb der postbulbären olfaktorischen Verarbeitungsprozesse liegt eine Reihe experimenteller und theoretischer Untersuchungen vor (vgl. WILSON und SHEPHERD, 1995 bzw. SHEPHERD, 1994). Nach Verhaltensexperimenten von STAUBLI et al. (1987) ist eine intakte Regio praepiriformis sowohl Voraussetzung für die Diskrimination als auch für die Ausbildung neuronaler Repräsentationen der olfaktorischen Perzeption. Entsprechende elektrophysiologische Untersuchungen konnten belegen, daß den Neuronen der Regio praepiriformis, im Gegensatz zu retrobulbären Nervenzellen (BOULET und LEVETEAU, 1978), ein hohes Auflösungsvermögen ihrer geruchsspezifischen Aktivität eigen ist (TANABE et al., 1975; TAKAGI, 1986).

Um ein Konzept zur funktionellen Einbindung der in der vorliegenden Arbeit dargestellten bulbären und striatalen Vernetzung der Regio retrobulbaris und Regio praepiriformis und der ihnen eigenen synaptischen Organisation in zwei ausgewählte Teilfunktionen zu entwickeln, welche einen integrativen Bestandteil olfaktorischer

¹⁹) Zwar finden sich innerhalb der visuellen oder auditiven Systeme analoge Verschaltungsmodi, beispielsweise die nicht-corticalen postretinalen Projektionen innerhalb okulomotorischer Reflexsysteme oder die vergleichsweise früh abzweigenden auditiven Kanäle zur Richtungsartung und efferenten Kontrastierung akustischer Reize. Es handelt sich dabei jedoch zumeist um Verarbeitungsprozesse, die eher der Ausrichtung des betreffenden Sinnesorgans als der Analyse, Bewertung und Integration eingehender Umweltreize dienen. Eine Ausnahme hiervon bilden die bilateralen

Verhaltensmodifikation bilden, namentlich die Geruchsdiskrimination und die olfaktorische Raumorientierung, werden im Folgenden einige theoretische Grundüberlegungen vorangeschickt.

Um der experimentelle Analyse willen lassen sich zwei Aspekte der osmatischen Wahrnehmung von einander abgrenzen, die Qualität und die Intensität (MACLEOD, 1971). Wenn man davon ausgeht, daß die Intensität den entscheidenden Teilaspekt hinsichtlich olfaktorischer Raumorientierung ausmacht, gibt es prinzipiell zwei Strategien, um die Richtung einer Geruchsquelle zu orten: 1.) Die Positionsänderung eines olfaktorischen Rezeptororgans entlang eines chemischen Gradienten und 2.) die Ausrichtung von zwei sterisch separaten Rezeptororganen an einem chemischen Gradienten. Entsprechende Aktionen bilden die Ausrichtung des Kopfes oder auch die Lokomotion des gesamten Individuums im Raum. Hieraus läßt sich grundsätzlich ableiten, daß die Effektivität der Orientierung bzw. Richtungsanalyse nahezu ausschließlich abhängig ist von der Schwelle für die Wahrnehmung von Intensitätsunterschieden (Intensitätskontrast) sowie für die Bildung von Intensitätskontrasten zwischen den zwei Rezeptorflächen (Lateralkontrast) als auch von der zeitlichen Auflösung der registrierten Intensitätsunterschiede (Sukzessivkontrast).

Beachtet man, daß die Lokalisation eines gradientenbildenden Emitenten auf der Basis quellengerichteter Lokomotion wesentlich an die Fähigkeit gekoppelt ist, durch die Abbildung von Intensitäts-, Lateral-, und Sukzessivkontrasten vom aufsteigenden Schenkel des chemischen Gefälles wegführende, d.h. an Intensität abnehmende, Perzeptionen, einerseits vorgängig durchgeführten Bewegungen zuzuordnen und andererseits entsprechend gegensinnige, die Richtung korrigierende, motorische Aktionen einzuleiten, so wird nicht nur die komplexe Verflechtung von motorischer und sensorischer Aktivität, sondern auch die eminente Bedeutung offensichtlich, die eine möglichst hohe zeitlichen Auflösung bzw. eine oligo-synaptischen Verknüpfung von Rezeptor- und Effektorstrukturen für das olfaktorische Orientierungsverhalten besitzt.

Hinweise für derartige Modellvorstellungen finden sich in Verhaltensexperimenten von KLEEREKOPER (1967), nach denen sich Haie chemischen Quellen (z.B. der Beute) in einer logarithmischen Spirale annähern. Für die Umsetzung einer birhinalen Strategie olfaktorischer Orientierung existieren sogar Belege vom Geruchssinn des Menschen. Von BÉKÉSY (1964) berichtet über das menschlichen Vermögen, Seitendifferenzen in Form von zehnprozentigen Konzentrationsunterschieden oder als Zeitintervall von

Hirnstammprojektionen des auditiven Systems, welche die einkommenden akustischen Signale in entsprechende Neuronenverbände der Gegenseite übertragen, um auf diese Weise direktionales Hören zu ermöglichen.

mindestens einer Millisekunde der binasal, asymmetrisch präsentierten Stimuli wahrzunehmen. Mit abweichenden Werten für den interbulbären Kontrast konnte die birhinale Differenzierungsleistung hinsichtlich Intensität und Zeitintervall ebenfalls beim Kaninchen bestätigt werden (LEVETEAU und MACLEOD, 1969a, b).

4.4.1. REGIO RETROBULARIS

Mit der Regio retrobulbaris liegt ein Baustein der zentralen olfaktorischen Verschaltungsebene vor, der durch seine interhemisphärische bulbäre Efferenz von den postbulbären Cortices am ehesten geeignet scheint, die oben skizzierte Aufgabe zu gewährleisten, spatio-temporale Invarianzen bihemisphärisch eingehender Potentiale abzubilden.

Die Regio retrobulbaris bedient bulbäre Projektionskanäle, die in ihrem interhemisphärischen Projektionsmodus divergieren und strukturell aufgetrennt sind. Hierbei ist bulbäre Projektion der Pars externa, für deren Terminationsmuster bisher als einziges eine topographische Organisation dokumentiert werden konnte (SCHOENFELD und MACRIDES, 1984), streng kontralateral ausgerichtet. Diese interbulbäre Relaisstation besitzt somit konnektionale Eigenschaften, welche sie in die Lage versetzen könnte, über die präzise Hemmung homotopischer Sektoren des kontralateralen Bulbus einen Lateralkontrast der birhinalen perzeptierten Signale auszubilden. Die übrigen retrobulbären Kanäle, die entweder bilaterale (Pars ventroposterior) oder ipsilaterale (Pars medialis) bulbopetale Efferenzen unterhalten und dabei reziproke Verknüpfungen mit dem Bulbus der gleichen Seite eingehen, qualifizieren sich als bihemisphärisch projizierende Trigger-Einheiten. Sie ermöglichen neben der sequentiellen Koordination interbulbärer Verrechnungsleistungen auch eine, für die Etablierung birhinaler Sukzessivkontraste erforderliche, zeitlich hochaufgelöste Abbildung der registrierten Signalmuster. Es ist folglich anzunehmen, daß die Regio retrobulbaris die entscheidenden synaptischen Subsysteme besitzt, um die morphologischen Voraussetzungen für die primären Differenzierungsleistungen geruchlicher Raumorientierung zu bilden.

4.4.2. NUCLEUS ACCUMBENS

Die olfaktorische Einbindung des Nucleus Accumbens wird, wie in der vorliegenden Studie erstmals nachgewiesen, vorwiegend durch sekundär-olfaktorische Efferenzen der Regio retrobulbaris gewährleistet. Diese spezifische olfaktorische Kopplung, legt den

Schluss nahe, daß der Nucleus accumbens möglicherweise eine Mittlerfunktion zwischen den räumlich zu kodierenden Impulsen und ihren motorischen Äquivalenten einnimmt. Auf der Basis von Verhaltensexperimenten mit Injektionen unterschiedlicher neuroaktiver Substanzen konnte für den Nucleus accumbens neben der Involvierung in reproduktive, mnestiche, affektive und autonome Verhaltensaspekte ein modulatorischer Einfluss auf motorische Aktivitäten, wie Orientierungsreaktionen und Lokomotion, belegt werden (vgl. PENNARTZ et al., 1994). Als eine wichtige Verbindungsstruktur soll der Accumbens insbesondere in der Lage sein, einzelne sensorisch-konditionierte Assoziationen an behaviourale Effektorsysteme zu übermitteln (EVERITT et al. 1991). Für die in Bezug zur olfaktorischen Raumorientierung im Vordergrund stehenden Leistungen des räumlichen Lernens und der Lokomotion finden sich Hinweise in den Experimenten von ANNETT et al. (1989) und von SCHEEL-KRÜGER und WILLEN (1991), die eine Korrelation von neuronalen Aktivitäten des Nucleus accumbens mit Navigations- und Explorationsverhalten dokumentieren konnten. SCHEEL-KRÜGER und WILLEN erwähnen neben allgemeinem Orientierungsverhalten (*circling behaviour*) speziell Motoraktivitäten wie Kopfwendung und -Elevation. Sie entsprechen unseren, auf theoretischer Basis konstatierten, olfaktorischen Orientierungsakten.

Während die motorische Komponente nach EVERITT und Mitarbeiter (1991) nicht in spezifischer Weise beeinflusst werden soll, konnten WEST und Mitarbeiter (1992) zeigen, daß die Antworten des Nucleus Accumbens, die u.a. nach olfaktorischer Stimulation abgeleitet werden können und die Präparation subsequenter motorischer Aktivität beeinflussen sollen, sowohl inhibitorischer als auch excitatorischer Art sind. Hierbei kommt dem dopaminergen System die Aufgabe zu, die Accumbens-Aktivitäten auf entsprechende Zielstrukturen zu transformieren, um auf diese Weise das jeweils aktuelle Verhalten einer Modifikation im Sinne von Verstärkung oder Alteration (*switching*) zu unterziehen (BOS et al., 1991, PENNARTZ et al., 1994). Haupteffektorstruktur des Nucleus accumbens für die Regulation lokomotorischer Aktivität ist die Area tegmentalis ventralis (MOGENSON et al., 1980, 1983; HEIMER et al., 1985). Analog zu neuronalen Reaktionen des Nucleus Accumbens selbst ist der Einfluß der Area tegmentalis ventralis auf diese Antworten nach olfaktorischen Stimuli nicht unimodal, sondern kann diese fördern oder unterdrücken (WEST und MICHAEL, 1990).

4.4.3. REGIO PRAEPIRIFORMIS

Wenn es den obigen Ausführungen entsprechend zutrifft, daß die direktionalen Aspekte olfaktorischer Wahrnehmung und die damit verbundene Verrechnung von Lateral- und Intensitätskontrasten durch die interhemisphärische Verschaltung der Regio retrobulbaris gewährleistet wird, läßt sich hieraus im Rückschluss die Forderung ableiten, daß die qualitativen Aspekte der Geruchswahrnehmung auf Ebene des Bulbus oder zumindest auf retrobulbären Niveau repräsentiert sein müssen. Dies ist unmittelbar aus der Tatsache evident, daß ein Individuum innerhalb seiner geruchlichen Umwelt mit einer unübersehbaren Anzahl chemischer Gradienten konfrontiert ist. Folglich setzt osmatische Richtungsordnung neben der Diskrimination des jeweiligen Geruchs gegen einen sogenannten olfaktorischen *background noise* die Identifikation und entsprechende Bewertung des Signalmusters voraus²⁰.

Die für die Detektion sterisch verteilter Geruchsgradienten unabdingbare Kompetenz zur qualitativen Analyse und semantischen Kopplung olfaktorischer Signale wird einhellig der Regio praepiriformis zugeschrieben. Hierzu existieren zum Teil dezidierte Modellvorstellungen. In seiner grundlegenden Arbeit zur funktionellen Interpretation präpiriformer Schaltkreise entwickelt HABERLY die Hypothese, wonach die Diskrimination olfaktorischer Signale nicht auf der Basis spatio-temporaler Kodierung erfolgt, sondern durch ein jeweils in spezifischer Weise auf hunderte von Zellen verteiltes Aktivitäts-Muster bewerkstelligt werden soll. Das heißt, jedes einzelne Neuron beteiligt sich an der Kodierung einer großen Anzahl unterschiedlicher Geruchsqualitäten. Im Sinne eines "*associative*" oder "*content adressable Memory*" (*CAM*) können eingehende Signale mit Geruchsendogrammen vorheriger, bekannter Stimuli verbunden werden. Gleichartige Signalmuster werden wiedererkannt und können dann in die multimodalen Assoziationscortices des Lobus orbitofrontalis, insularis et temporalis übertragen werden (Haberly, 1985). Ein entscheidendes, u.a. für die Stabilität der Umweltwahrnehmung relevantes, Charakteristikum dieses *CAM*-Modells ist, daß gespeicherte Muster auch dann in ihrer Ganzheit aktiviert werden können, wenn die rezipierten Stimuli nur unvollständig sind, bzw. nicht in der bekannten Intensität eingehen. Die präpiriformen Neurone besitzen demnach die Eigenschaft, mnestische Verknüpfungen mit multiplen sensorischen Mustern gleichzeitig zu unterhalten, so daß, wenn eine Komponente eines komplexen Originalmusters registriert wurde, die

²⁰) So darf sich z.B. ein Drogenhund während einer Grenzkontrolle weder von dem mitgeführten, sicherlich äußerst attraktiven Reiseproviant noch vom wenig verlockenden Treibstoffgestank in seiner Aufgabe beirren lassen, einige von Seiten des Gesetzes ausgewählte Gerüche zu diskriminieren und deren Quelle zu lokalisieren.

assoziierten Elemente darüber hinaus evoziert bzw. erwartet werden können (KOHONEN et al., 1981; LYNCH, 1986; HABERLY, 1985, 1990).

Nachdem bisher die ausgeprägten zentrifugalen Projektionen der Regio praepiriformis im Sinne einer Rückkopplungsschleife interpretiert wurden (u.a. STEPHAN ,1975; HABERLY, 1985; PRICE, 1985), soll diesem bulbären Input nach FREEMAN eine wesentliche Bedeutung für die Erkennung komplexer Signalqualitäten zukommen. Vom präpiriformen Cortex werden sogenannte "*templates*" oder auch "Such-Bilder" für spezifische Geruchsembels generiert, welche je nach Erwartungshaltung über die zentrifugalen Projektionsfasern dem Bulbusorgan übermittelt werden können (FREEMAN, 1987). Das CAD-Modell analog hierzu komplettierend führten Ergebnisse von AMBROS-INGERSON et al. (1990) zu dem Vorschlag, daß die bulbopetalen Efferenzen der Regio praepiriformis den *Input-pathway* des Bulbus olfactorius in einer hierarchischen Abfolge derart triggern, daß Bulbusneurone, welche durch zuvor eingegangene Signale aktiviert wurden, selektiv inhibiert werden können.

Über eine entsprechende Beeinflussung des *Output-pathways* wäre die Regio praepiriformis darüber hinaus in der Lage, die primär-olfaktorischen Eingänge der übrigen postbulbären Felder aktiv zu kontrollieren. Auf diese Weise könnten bestimmte, zentral evozierte Geruchskomplexe fokussiert werden, wie es beispielsweise für das Aufspüren und Lokalisieren von Geruchsquellen unabdingbar ist (s.o.). Desweiteren wären Reizantworten möglich, welche die Differenzen innerhalb einer Stimulusfolge reflektierten. Neue Geruchskomplexe oder -Varianten könnten derart in den inhaltsbezogenen Speicher aufgenommen bzw. gelernt werden.

1. BIBLIOGRAPHIE

- Adey, W. R. (1953).** "An experimental study of the central olfactory connexion in a marsupial (*Trichosurus vulpecula*)." *Brain* 76: 311-330.
- Aggleton, J. P., D. P. Friedman und M. Mishkin (1987).** "A comparison between the amygdala and hippocampus with the basal forebrain in the macaque." *Experimental Brain Research* 67: 556-568.
- Alexander, G. E. (1986).** "Parallel organisation of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex." *Ann. Rev. Neurosci.* 9: 357-381.
- Alexander, G. E. und M. D. Crutcher (1990).** "Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substates of parallel processing." *Trends Neurol.* 13: 266-271.
- Alexander, G. E., M. D. Crutcher und M. R. DeLong (1990).** "Basal ganglia-thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, "prefrontal" and "limbic" functions." *Prog Brain Res* 85: 119-146.
- Alheid, G. F., J. Carlsen, J. De Olmos und L. Heimer (1984).** "Quantitative determination of collateral anterior olfactory nucleus projections using a fluorescent tracer with an algebraic solution to the problem of double retrograde labeling." *Brain Research* 292: 17-22.
- Allen, W. F. (1948).** "Fiber degeneration in ammon's horn resulting from extirpations of the piriform and other cortical areas and from transection of the horn at various levels." *J. Comp. Neurol.* 88: 425-438.
- Allison, A. C. und M. Meyer (1950).** "Secondary olfactory connections in monkeys." *J. Anat. (Lond.)* 84: 63-64.
- Allison, A. C. (1953a).** "The morphology of the olfactory system in the vertebrates." *Biol. Rev.* 28: 195-244.
- Allison, A. C. (1953b).** "The structure of the olfactory bulb and its relationship to the olfactory pathways in the rabbit and the rat." *J. Comp. Neurol.* 98: 309-353.
- Allison, A. C. (1954).** "The secondary olfactory areas in the human brain." *J. Anat. (Lond.)* 88: 481-488.
- Allison, A. C. und M. Meyer (1950).** "Secondary olfactory connections in monkeys." *J. Anat. (Lond.)* 84: 63-64.
- Van Alphen, H. A. M. (1969).** "The anterior commissure of the rabbit." *Acta anat. (Basel) Suppl.* 57: 1-112.
- Amaral, D. G., R. Insausti und W. M. Cowan (1987).** "The entorhinal Cortex of the monkey: I. Cytoarchitectonic organisation." *J. Comp. Neurol.* 264: 326-355.
- Amaral, D. G. und J. L. Price (1984).** "Amygdalo-cortical projections in the monkey (*macaca fascicularis*)." *J. Comp. Neurol.* 230: 465-496.
- Amaral, D. G., J. L. Price, A. Pitkänen und S. T. Carmichael (1992).** *Anatomical organisation of the primate amygdaloid complex. The amygdala: neurobiological aspects of emotion, memory, and mental dysfunction.* New York, Wiley. 1-66.
- Ambros-Ingerson, J., R. Granger und G. Lynch (1990).** "Simulation of paleocortex performs hierarchical clustering." *Science* 247: 13344-1348.

Annett, L. E., A. McGregor und T. W. Robbins (1989). "The effects of ibontenic acid lesions of the nucleus accumbens in spatial learning and extinction in the rat." *Behav. Brain Res.* 3: 231-242.

Arnold, S. E., B. T. Hyman und G. W. van Hoesen (1989). "Cytoarchitectural abnormalities of the entorhinal cortex in schizophrenia." *Soc. Neurosci. Abstr.* 7: 449.

Arnold, S. E., B. T. Hyman, G. W. van Hoesen und A. R. Damasio (1991a). "Some cytoarchitectural abnormalities of the entorhinal cortex in schizophrenia." *Arch. Gen. Psychiatry* 48: 625-632.

Arnold, S. E., T. Bradley, B. T. Hyman, J. Flory, A. R. Damasio und G. W. van Hoesen (1991b). The topographical and neuroanatomical distribution of neurofibrillary tangles and neuritic plaques in the cerebral cortex of patients with Alzheimer's disease. *Cerebral cortex.* 103-116.

Ban, T. und K. Zyo (1962). "Experimental studies on the fiber connections of the rhinencephalon. I. Albino rat." *Med. J. Osaka Univ.* 12: 385-424.

Barbas, H. (1993). "Organization of cortical afferent input to orbitofrontal areas in the rhesus monkey." *Neuroscience* 56: 841-864.

Von Békésy, G. (1964). "Olfactory analogue to directional hearing." *J. appl. Physiol.* 19: 369-373.

Benjamin, R. M., J. C. Jackson, G. T. Golden und C. H. West (1982). "Sources of olfactory inputs into opossum mediodorsal nucleus identified by horseradish peroxidase and autoradiographic methods." *J. Comp. Neurol.* 207: 358-368.

Blackstad (1967). "Cortical gray matter - A correlation of light and electron microscopic data." *The neuron.* Amsterdam, Elsevier.

Boeijinga, P. H. und T. Van Groen (1984). "Inputs from the olfactory bulb and olfactory cortex to the entorhinal cortex in the cat." *Experimental Brain Research* 57: 40-48.

Bonin, G. v. und P. Bailey (1947). *The neocortex of macaca mulatta.* Urbana, University of Illinois Press.

Boulet, M., G. Daval und J. Levetau (1978). "Qualitative and quantitative odour discrimination by mitral cells as compared to anterior olfactory nucleus cells." *Brain Res.* 142: 123-134.

Broadwell, R. D. (1975a). "Olfactory relationships of the telencephalon and diencephalon in the rabbit. I. An autoradiographic study of the efferent connections of the main and accessory olfactory bulbs." *J. Comp. Neurol.* 163: 329-346.

Broadwell, R. D. (1975b). "Olfactory relationships of the telencephalon and diencephalon in the rabbit. II. An autoradiographic and horseradish peroxidase study of the efferent connections of the anterior olfactory nucleus." *J. Comp. Neurol.* 164: 389-410.

Broadwell, R. D. und D. M. Jacobowitz (1976). "Olfactory relationships of the telencephalon and diencephalon in the rabbit. III. The ipsilateral centrifugal fibers to the olfactory bulbar and retrobulbar formations." *J. Comp. Neurol.* 170: 321-346.

Brockhaus, H. (1940a). "Vergleichend-anatomische Untersuchungen über den Basalkernkomplex." *J. Psychol. Neur. (Lpz)* 51: 57-95.

Brockhaus, H. (1940b). "Die Cyto- und Myeloarchitektonik des Cortex claustralis und des Claustrum beim Menschen." *J. Psychol. Neur.* 49: 249-348.

- Brodal, A. (1948).** "The origin of the anterior commissure in the rat; experimental studies." *J. Comp. Neurol.* 88: 157-205.
- Brodmann, K. (1909).** *Vergleichende Lokalisationslehre der Großhirnrinde.* Leipzig, Barth.
- Cajal, S. R. y. (1901-1902).** "Estructura de la corteza olfativa del hombre y mamíferos." *Trab. Lab. Invest. Biol.* 1: 1-132.
- Cajal, S. R. y. (1903).** *Studien über die Hirnrinde des Menschen. 4. H., Die Riechrinde beim Menschen und Säugetier.* Leipzig, Barth.
- Cajal, S. R. y. (1911).** *Histologie du système nerveux de l'homme et des vertébrés.* Paris, Maloine.
- Calleja, C. (1893).** *La Región Olfactoria del Cerebro.* Madrid,
- De Carlos, J. A., L. López-Mascaraque und F. Valverde (1989).** "Connections of the olfactory bulb and nucleus olfactorius anterior in the hedgehog (*Erinaceus europaeus*): Fluorescent tracers and HRP-study." *J. Comp. Neurol.* 279: 601-618.
- Carlsen, J., J. De Olmos und L. Heimer (1982).** "Tracing of two-neuron pathways in the olfactory system by the aid of transneuronal degeneration: Projections to the amygdaloid body and hippocampal formation." *J. Comp. Neurol.* 208: 196-208.
- Carlsson, M. und A. Carlsson (1990).** "Interactions between glutamatergic and monoaminergic systems within the basal ganglia - implications for schizophrenia and Parkinsons disease." *Trends Neurosci.* 13: 7.
- Carmichael, S. T., M.-C. Clungnet und J. L. Price (1994).** "Central olfactory connections in the macaque monkey." *J. Comp. Neurol.* 346: 303-434.
- Carmichael, S. T. und J. L. Price (1994).** "Architectonic subdivision of the orbital and medial prefrontal cortex in the macaque monkey." *J. Comp. Neurol.* 346: 366-402.
- Cavada, C., A. Llamas und F. Reinoso-Suarez (1983).** "Allocortical afferent connections of the prefrontal cortex in the cat." *Brain Research* 260: 117-120.
- Cavada, C. und F. Reinoso-Suarez (1985).** "Topographical organisation of the cortical afferent connections of the prefrontal cortex in the cat." *J. Comp. Neurol.* 242: 293-324.
- Cowan, W. M., D. I. Gottlieb, A. E. Hendrickson, J. L. Price und T. A. Woolsey (1972).** "The autoradiographic demonstration of axonal connections in the central nervous system." *Brain Research* 37: 21-51.
- Cowan, W. M., G. Raisman und T. P. S. Powell (1965).** "The connections of the amygdala." *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 28: 137-151.
- Cragg, B. G. (1961).** "Olfactory and other afferent connections of the hippocampus in the rabbit, rat and cat." *Exp. Neurol.* 3: 588-600.
- Cragg, B. G. (1962).** "Centrifugal fibers to the retina and olfactory bulb, and composition of the supraoptic commissures in the rabbit." *Exp. Neurol.* 5: 406-427.
- Crosby, E. C. und T. Humphrey (1939).** "Studies of the vertebrate telencephalon. I The nuclear configuration of the olfactory and accessory olfactory formations and of the nucleus olfactorius anterior of certain reptiles, birds and mammals." *J. Comp. Neurol.* 71: 121-213.
- Crosby, E. C. und T. Humphrey (1941).** "Studies of the vertebrate telencephalon. II The nuclear pattern of the anterior olfactory nucleus, tuberculum olfactorium and the amygdala complex in adult man." *J. Comp. Neurol.* 71: 121-213.

- Davis, B. J. und F. Macrides (1981).** "The organisation of centrifugal projections from the RCB, ventral hippocampal rudiment, and piriform cortex to the main olfactory bulb in the hamster: an autoradiographic study." *J. Comp. Neurol.* 203: 475-493.
- Demeter, S., D. L. Rosene und G. W. Van Hoesen (1990).** "Fields of origin and pathways of the interhemispheric commissures in the temporal lobe of macaques." *J. Comp. Neurol.* 302: 29-53.
- Deniau, J. M., A. Menetrey und S. Charpier (1996).** "The lamellar organisation of the rat substantia nigra pars reticulata: segregated patterns of striatal afferents and relationship to the topography of corticostriatal projections." *Neuroscience* 73: 761-781.
- Dennis, B. J. und D. I. B. Kerr (1975).** "Olfactory bulb connections with basal rhinencephalon in the ferret: an evoked potential and neuroanatomical study." *J. Comp. Neurol.* 154: 129-148.
- Dennis, B. J. und D. I. B. Kerr (1976).** "Origins of the olfactory bulb centrifugal fibres in the cat." *Brain Res* 110: 593-600.
- Devor, M. (1976).** "Fiber trajectories of olfactory bulb efferents in the hamster." *J. Comp. Neurol.* 166: 31-48.
- Doty, R. L. (1995).** Introduction and historical Perspektive. *Handbook of Olfaction and Gustation.* New York, Marcel Dekker, Inc.
- Druga, R. (1971).** "Projection of prepyriform cortex into claustrum." *Folia morph. (Praha)* 19: 405-410.
- Druga, R. (1972).** "The projecton field of the prepyriform cortex (An experimental study using Nauta's method)." *Folia morph. (Praha)* 20: 169-171.
- Druga, R. (1980).** "Efferent neurones of the rat olfactory bulb (An experimental study using horseradish peroxidase)." *Physiologica Bohemoslovaca* 29: 345-350.
- Economo, C. v. und G. N. Koskinas (1925).** *Die Cytoarchitektonik der Hirnrinde des erwachsenen Menschen.* Wien-Berlin, Springer.
- Van Essen, D. C. und J. H. R. Maunsell (1980).** "Two-dimensional maps of the cerebral cortex." *J. Comp. Neurol.* 191: 255-281.
- Van Essen, D. C., C. H. Anderson und D. J. Felleman (1992).** "Information processing in the primate visual system: an integrated systems perspective." *Science* 255: 419-423.
- Evarts, E. V. und S. P. Wise (1984).** "Basal ganglia outputs and motor control." *Ciba Foudation Symposium* 107: 83-102.
- Everitt, B. J., K. A. Morris, A. O'Brian und T. W. Robbins (1991).** "The basolateral amygdala-ventral striatal system and conditioned place preference: Further evidence of limbic-striatal interactions underlying reward-related processes." *Neuroscience* 42: 1-18.
- Fallon, J. H. (1983).** "The island of calleja complex of rat basal forebrain II: connectins of medium and large sized cells." *Brain Res. Bull.* 10: 775-793.
- Fallon, J. H. und R. Y. Moore (1978).** "Catecholamine innervation of the basal forebrain. III. Olfactory bulb, anterior olfactory nuclei, olfactory tubercle and piriform cortex." *J. Comp. Neurol.* 180: 533-544.
- Fallon, J. H., R. Hicks und S. E. Loughlin (1983).** "The origin of cholecystokinin terminals in the basal forebrain of the rat: Evidence from immunofluorescence and retrograde tracing." *Neuroscience Letters* 37: 29-35.

- Feremutsch, K. (1952).** Die Morphogenese des Palaeocortex und des Archicortex. Beiträge zur Entwicklungsgeschichte und normalen Anatomie des Gehirns. Basal, Bibl. psychiat. neurol. 33-73.
- Feremutsch, K. (1962).** "Die embryonale Fundamentalgliederung der Hirnrinde." Z. Anat. Entwickl.-Gesch. 123: 264-270.
- Ferrer, N. G. (1969a).** "Secondary olfactory projections in the galago (*Galago crassicaudatus*) and tree shrew (*Tupaia glis*)." J. Comp. Neurol. 136: 337-347.
- Ferrer, N. G. (1969b).** "Efferent projections of the anterior olfactory nucleus." J. Comp. Neurol. 137: 309-319.
- Ferrer, N. G. (1972).** "Projections of the olfactory tubercle in the golden hamster (*mesocricetus auralus*)." J. Hirnforsch. 13: 203-210.
- Flores, A. (1911).** "Die Myeloarchitektonik und die Myelogenie des Cortex Cerebri beim Igel (*Erinaceus europeus*)." J. Psychol. Neurol. (Lpz.) 17: 215-247.
- Fox, C. A., R. R. Fisher und S. J. De Salva (1948).** "The distribution of the anterior commissure in the monkey (*Macaca mulata*)." J. Comp. Neurol. 89: 245-277.
- Fox, C. A. und J. T. Schmitz (1943).** "A marchi study of the distribution of the anterior commissure in the cat." J. Comp. Neurol. 79: 297-314.
- Francis, P. T., R. Carl, A. Pearson, S. L. Lowe, J. W. Neal, P. H. Stephens, T. P. S. Powell und D. M. Bowen (1987).** "The dementia of Alzheimer's disease: an update." J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 50: 242-243.
- Freeman, W. J. (1987).** "Simulation of chaotic EEG patterns with a dynamic model of the olfactory system." Biological Cybernetics 56: 139-150.
- Friedman, D. P., L. J. Porrino und S. Vinsant (1992).** "Anatomical analysis of the ventral striatum in the macaque monkey." Soc. Neurosci. Abstr. 18: 307.
- Fuller, T. A., F. T. Russchen und J. L. Price (1987).** "Sources of presumptive glutaminergic/aspartinerger afferents to the rat ventral striatopallidal region." J. Comp. Neurol. 258: 317-338.
- Girgis, M. (1969).** "Distribution of cholinesterase in the basal rhinencephalic structures of the senegal bush baby (*Galago senegalensis senegalensis*)." Acta anat. (Basel) 72: 94-100.
- Girgis, M. und F. Goldby (1967).** "Secondary olfactory connections and the anterior commissure in the coypu, *Myocastor coypus*." J. Anat. (Lond.) 101: 33-44.
- Gonatas, N. K., C. Harper, T. Mizutani und J. O. Gonatas (1979).** "Superior sensitivity of conjugates of horseradish peroxidase with wheat germ agglutinin for studies of retrograde axonal transport." J. Histochem. Cytochem. 27: 728-734.
- Guldin, W. O. und H. J. Markowitsch (1983).** "Cortical and thalamic afferent connections of the insular and adjacent cortex of the rat." J. Comp. Neurol. 215: 135-153.
- Gurdjian, E. S. (1925).** "Olfactory connections in the albino rat, with special reference to the stria medullaris and the anterior commissure." J. Comp. Neurol. 338: 127-163.
- Gurewitsch, M. (1930).** "Zytoarchitektonische Gliederung des Neostriatums der Säugetiere." Zeitschrift gesamte Anat. 93: 723-742.
- Haberly, L. B. (1985).** "Neuronal circuitry in olfactory cortex: anatomy and functional implications." Chemical Senses 10: 219-238.

Haberly, L. B. (1990). Olfactory cortex. *The Synaptic Organisation of the Brain*. New York, Oxford University Press.

Haberly, L. B. und J. L. Price (1977). "The axonal projection patterns of the mitral and tufted cells of the olfactory bulb in the rat." *Brain Research* 129: 152-157.

Haberly, L. B. und J. L. Price (1978a). "Association and commissural fiber systems of the olfactory cortex of the rat. I. Systems originating in the piriform cortex and adjacent areas." *J. Comp. Neurol.* 178: 711-740.

Haberly, L. B. und J. L. Price (1978b). "Association and commissural fiber systems of the olfactory cortex of the rat. II. Systems originating in the olfactory peduncle." *J. Comp. Neurol.* 181: 781-808.

Habets, A. M. M. C., F. H. Lopes da Silva und F. W. Quartel (1980). "Autoradiography of the olfactory-hippocampal pathway in the cat with special reference to the perforant path." *Experimental Brain Research* 38: 257-265.

Heimer, L. (1968). "Synaptic distribution of centripetal and centrifugal nerve fibers in the olfactory system of the rat. An experimental anatomical study." *J. Anat. (Lond.)* 103: 413-432.

Heimer, L. (1969). "The secondary olfactory connections in mammals, reptiles and sharks." *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 167: 129-146.

Heimer, L. (1972). "The olfactory connections of the diencephalon in the rat. An experimental light- and electron- microscopic study with special emphasis on the problem of terminal degeneration." *Brain Behav. Evol.* 6: 484-523.

Heimer, L. und R. D. Wilson (1975). The subcortical projections of the allocortex: similarities in the neural associations of the hippocampus, the piriform cortex, and the neocortex. *Golgi Centennial Symposium. Proceedings*. New York, Raven Press.

Heimer, L., G. W. Van Hoesen und D. L. Rosene (1977). "The olfactory pathways and the anterior perforated substance in the primate brain." *Int. J. Neurol.* 12: 42-52.

Heimer, L. und G. F. Alheid (1991). "Piecing together the puzzle of basal forebrain Anatomy." *Adv Exp Biol.* 295: 1-42.

Herrick, C. J. (1910). "The morphology of the forebrain in amphibia and reptilia." *J. Comp. Neurol.* 20: 413-547.

Herrick, C. J. (1924). "The nucleus olfactorius anterior of the opossum." *J. Comp. Neurol.* 37: 317-359.

Hjorth-Simonsen, A. (1972). "Projection of the lateral entorhinal area to the hippocampus and fascia dentata." *J. Comp. Neurol.* 146: 219-231.

Van Hoesen, G. W. und D. N. Pandya (1973). "Afferent and efferent connections of the perirhinal cortex (area 35) in the rhesus monkey." *Anat. Rec.* 175: 460-461.

Van Hoesen, G. W. und D. N. Pandya (1975). "Some connections of the entorhinal (Area 28) and perirhinal (Area 37) cortices of the rhesus monkey. I. Temporal lobe afferents." *Brain Res.* 95: 1-24.

Van Hoesen, G. W., D. N. Pandya und N. Butters (1972). "Cortical afferents to the entorhinal cortex of the rhesus monkey." *Science* 175: 1471-1473.

Hoffman, W. H. und L. B. Haberly (1991). "Bursting-induced epileptiform EPSPs in slices of piriform cortex are generated by deep cells." *J. Neurosci.* 111: 2021-31.

- Houlihan, D. J., M. Flaum, S. E. Arnold, M. Keshavan und R. Alliger (1994).** "Further evidence for olfactory identification deficits in schizophrenia." *Schizophrenia Research* 12: 179-182.
- Humphrey, T. (1940).** "The development of the olfactory and the accessory olfactory formations in human embryos and fetuses." *J. Comp. Neurol.* 773: 431-468.
- Humphrey, T. (1963).** The development of the anterior olfactory nucleus of human fetuses. Amsterdam, Elsevier.
- Inakgaki, S., K. Shinoda, Y. Kubota, S. Shiosaka, T. Matsuzaki und M. Tohyama (1983).** "Evidence for the existence of a neurotensin-containing pathway from the endopiriform nucleus and the adjacent prepiriform cortex to the anterior olfactory nucleus and nucleus of diagonal band (Broca) of the rat." *Neuroscience* 8: 487-493.
- Insausti, R., D. G. Amaral und W. M. Cowan (1987).** "The entorhinal cortex of the monkey: II. Cortical afferents." *J. Comp. Neurol.* 264: 56-395.
- Irle, E. und H. J. Markowitsch (1982).** "Widespread cortical projections of the hippocampal formation in the cat." *Neuroscience* 7: 2637-2647.
- Irle, E. und H. J. Markowitsch (1986).** "Afferent connections of the substantia innominata/basal nucleus of Meynert in carnivores and primates." *J. Hirnforsch.* 3: 343-367.
- Irle, E., H. J. Markowitsch und M. Streicher (1984).** "Cortical and subcortical, including sensory-related, afferents to the thalamic mediodorsal nucleus of the cat." *J. Hirnforsch.* 25: 29-51.
- Johnson, T. N. (1959).** "Studies on the brain of the guinea pig. II. The olfactory tracts and fornix." *J. Comp. Neurol.* 112: 121-139.
- Jones, E. G. und R. Y. Moore (1977).** "Ascending projections of the locus coeruleus in the rat. II. Autoradiographic study." *Brain Res.* 127: 23-53.
- Kahle, W. (1969).** "Die Entwicklung der menschlichen Großhirnhemisphäre." *Schriftrh. Neurol.* 1: 1-116.
- Kleerekoper, H. (1967).** "Some aspects of olfaction in fishes, with special reference to orientation." *Am. Zool.* 77: 385-395.
- Knook, H. L. (1965).** "The fibre-connections of the forebrain." Assen: von Gorcum :
- Köhler, C., M. Smialowska, L. G. Eriksson, V. Chanpalay und S. Davies (1986).** "Origin of the neuropeptide Y innervation of the rat retrohippocampal region." *Neuroscience Letters* 65: 287-292.
- Kohonen, T., E. Oja und P. Lehtio (1981).** Storage and processing of information in distributed associative memory systems. *Parallel Models of Associative Memory.* Hillsdale, Erlbaum Assoc. 105-144.
- Kreiner, G. (1936).** "Die Commissura anterior der weiße Ratte." *Z. Anat. Entwickl.-Gesch.* 106: 663-677.
- Krettek, J. E. und J. L. Price (1977a).** "Projections from the amygdaloid complex to the cerebral cortex and thalamus in the rat and cat." *J. Comp. Neurol.* 172: 687-722.
- Krettek, J. E. und J. L. Price (1977b).** "Projections from the amygdaloid complex and adjacent olfactory structures to the entorhinal cortex and to the subiculum in the rat and cat." *J. Comp. Neurol.* 172: 723-752.

- Krettek, J. E. und J. L. Price (1978).** "Amygdaloid projections to subcortical structures within the basal forebrain and brainstem in the rat and cat." *J. Comp. Neurol.* 178: 225-254.
- Kuhlenbeck, H. (1924).** "Über die Homologien der Zellmassen im Hemisphärenhirn der Wirbeltiere." *Folia anat. jap.* 2: 325-364.
- Kuhlenbeck, H. (1929).** "Die Grundbestandteile des Endhirns im Lichte der Bauplanlehre." *Anat. Anz.* 67: 1-51.
- Laissue, H. J. (1963).** "Die histogenetische Gliederung der Rindenanlage des Endhirns." *Acta anat. (Basel)* 53: 158-185.
- Lauer, E. W. (1945).** "The nuclear pattern and fiber connections of certain basal telencephalic centers in the macaque." *J. Comp. Neurol.* 82: 215-254.
- Lauer, M. und H. Heinsen (1996).** "Cytoarchitectonics of the human nucleus accumbens." *Journal of Brain Research* 2: 243-254.
- La Vail, J. H. und M. M. La Vail (1974).** "The retrograde intraaxonal transport of horseradish peroxidase in the chick visual system: A light and electron microscopic study." *J. Comp. Neurol.* 157: 303-357.
- Le Gros Clark, W. E. und M. Meyer (1947).** "The terminal connexions of the olfactory tract in the rabbit." *Brain* 70: 304-328.
- Leichnetz, G. R. und J. Astruc (1975).** "Efferent connections of the orbitofrontal cortex in the marmoset (*saguinus oedipus*)." *Brain Res.* 84: 169-180.
- Leveteau, J. und P. McLeod (1969a).** Reciprocal inhibition at glomerular level during bilateral olfactory stimulation. *Olfaction and taste.* New York, Rockefeller University Press. 212-215.
- Leveteau, J. und P. McLeod (1969b).** "La discrimination des odeurs par les glomérules olfactifs du lapin olfactory stimulation (étude électrophysiologique)." *J. Physiol. (Paris.)* 58: 5-16.
- Lohman, A. H. M. und H. J. Lammers (1961).** "An experimental study of the secondary olfactory connexions in the guinea pig and cat." *Acta morph. neerl. -scand.* 14: 285.
- Lohman, A. H. M. und H. J. Lammers (1963).** On the connections of the olfactory bulb and the anterior olfactory nucleus in some mammals. An experimental anatomical study. *The rhinencephalon and related structures.* Amsterdam, Elsevier. 149-162.
- Lohman, A. H. M. und H. J. Lammers, Ed. (1967).** On the structure and fibre connections of the olfactory centres in mammals. *Progr. Brain Res.* Amsterdam, Elsevier.
- Lohman, A. H. M. und G. M. Mentink (1969).** "The lateral olfactory tract, the anterior commissure and the cells of the olfactory bulb." *Brain Research* 12: 396-413.
- Loo, Y. T. (1931).** "The forebrain of the opossum, *Didelphys virginiana*. II. Histology." *J. Comp. Neurol.* 52: 1-148.
- Luskin, M. B. und J. L. Price (1982).** "The distribution of axon collaterals from the olfactory bulb and the nucleus of the horizontal limb of the diagonal band to the olfactory cortex, demonstrated by double retrograde labelling techniques." *J. Comp. Neurol.* 209: 249-263.

- Luskin, M. B. und J. L. Price (1983).** "The topographic organisation of associational fibers of the olfactory system in the rat, including centrifugal fibers to the olfactory bulb." *J. Comp. Neurol.* 216: 264-291.
- Lynch, G. (1986).** *Synapses, Circuits and the Beginnings of Memory.* Cambridge, Ma, MIT Press.
- Markow-Rajkowska, G. und A. Kosmal (1987).** "Organization of cortical afferents to the frontal association cortex in dogs." *Acta Neurobiol. Exp.* 47: 137-161.
- Markowitsch, H. J., E. Irle, R. Bang-Olsen und P. Flindt-Egebak (1984).** "Claustal Efferents to the cat's limbic cortex studied with retrograde and anterograde tracing techniques." *Neuroscience* 12: 409-425.
- Mascitti, T. A. und S. N. Ortega (1966).** "Efferent connections of the olfactory bulb in the cat. An experimental study with silver impregnation methods." *J. Comp. Neurol.* 127: 121-135.
- McDonald, A. J. und J. L. Culberson (1986).** "Efferent projections of the basolateral amygdala in the opossum, *Didelphis virginiana*." *Brain Res Bull.* 17: 335-350.
- McGeorge, A. J. und R. L. M. Faull (1989).** "The organization of the projection from the cerebral cortex to the striatum in the rat." *Neuroscience* 29: 503-537.
- MacLeod, P. (1971).** Structure and function of higher olfactory centers. *Chemical Senses*, part. 1, "Olfaction". Berlin, Springer. 182-207.
- Meredith, G. E., H. J. Pattiselanno, H. J. Groenewegen und S. N. Haber (1996).** "Shell and core in monkey and human nucleus accumbens identified with antibodies to calbindin-d_{28k}." *J. Comp. Neurol.* 365: 628-639.
- Mestre, N., A. Petter und N. Bons (1992).** "Systematisation of the olfactory bulb efferent projections in a lemurian primate: *Microcebus murinus*." *J. Hirnforsch.* 33: 173-184.
- Mesulam, M. M. (1982).** *Tracing neuronal connections with horseradish peroxidase.* New York, John Wiley & Sons.
- Mesulam, M. und E. J. Mufson (1982a).** "Insula of the old world monkey. I. Architectonics in the insulo-orbito-temporal component of the paralimbic brain." *J. Comp. Neurol.* 212: 1-22.
- Mesulam, M. und E. J. Mufson (1982b).** "Insula of the old world monkey. III: Efferent cortical output and comments on funktion." *J. Comp. Neurol.* 212: 38-52.
- Mesulam, M. und E. J. Mufson (1984).** "Neural inputs into the nucleus basalis of the substantia innominata (Ch4) in the rhesus monkey." *Brain* 107: 253-274.
- Mesulam, M. und E. J. Mufson (1985).** *The insula of reil in man and monkey, Architectonic, connectivity and function. Association and auditory cortices.* New York, Plenum Press.
- Meyer, M. und A. C. Allison (1949).** "An experimental investigation of the connexions of the olfactory tracts in the monkey." *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 12: 274-286.
- Meyer, R. P. (1981).** "Central connections of the olfactory bulb in the american opossum (*Didelphys virginiana*): A light microscopic degeneration study." *Anat. Rec.* 201: 141-156.
- Meynert, T. (1872).** *The brain of the mammals. Manual of human and comparative histology.* London, Nex Sydenham Society. 367-537.

- Minciacchi, D., M. Bentivoglio, M. Molinari, K. Kultas-Ilinsky, I. A. Ilinsky und G. Macchi (1986).** "Multiple cortical targets of one thalamic nucleus: The projections of the ventral medial nucleus in the cat studied with retrograde tracers." *J. Comp. Neurol.* 252: 106-129.
- Mittelstrass, H. (1937).** "Vergleichend-anatomische Untersuchungen über den Mandelkern der Säugetiere." *Z. Anat. Entwickl.-Gesch.* 106: 717-738.
- Mizuno, N., C. D. Clemente und E. K. Sauerland (1969).** "Fiber projections from rostral basal forebrain structures in the cat." *Exp. Neurol.* 25: 220-237.
- Mogenson, G. J., D. L. Jones und C. Y. Yim (1980).** "From motivation to action: functional interface between the limbic system and the motor system." *Prog. in Neurobiol.* 14: 69-97.
- Mogenson, G. J., L. W. Swanson und M. Wu (1983).** "Neural projections from nucleus accumbens to globus pallidus, substantia innominata, and lateral preoptic hypothalamic area: an anatomical and electrophysiological investigation in the rat." *J. Neurosci.*: 189-202.
- Moran, M. A., E. J. Mufson und M.-M. Mesulam (1987).** "Neural input into the temporopolar cortex of the rhesus monkey." *J. Comp. Neurol.* 256: 88-103.
- Morecraft, R. J., C. Geula und M.-M. Mesulam (1992).** "Cytoarchitecture and neural afferents of orbitofrontal cortex in the brain of the monkey." *J. Comp. Neurol.* 323: 341-358.
- Motokizawa, F. und Y. Ino (1981).** "A direct projection from the olfactory cortex to the orbital gyrus." *Neurosci. Lett. Suppl.* 6: 102.
- Motokizawa, F. und Y. Ino (1983).** "A non-thalamic olfactory pathway to the orbital gyrus in the cat." *Brain Res. Bull.* 10 (1): 83-88.
- Motokizawa, F., N. Yasuda und F. Shimomura (1988).** "The piriform cortex is not a direct olfactory relay to the mediodorsal thalamic nucleus in cats and rabbits." *Neurosci. Lett.* 84: 41-45.
- Mufson, E. J. und M. Mesulam (1982).** "Insula of the old world monkey. II: Afferent cortical input and comments on the claustrum." *J. Comp. Neurol.* 212: 23-37.
- Musil, S. Y. und C. R. Olson (1988).** "Organisation of Cortical and subcortical projections to medial prefrontal cortex in the cat." *J. Comp. Neurol.* 272: 219-241.
- Narkiewicz, O. (1964).** "Degenerations in the claustrum after regional neocortical ablations in the cat." *J. Comp. Neurol.* 123: 335-355.
- Ojima, H., K. Mori und K. Kishi (1984).** "The trajectory of mitral cell axons in the rabbit olfactory cortex revealed by intracellular HRP injection." *J. Comp. Neurol.* 230: 77-87.
- De Olmos, J. S. (1972).** The amygdaloid projection field in the rat as studied with the cupric-silver method. *The neurobiology of the amygdala.* New York-London, Plenum Press. 145-204.
- De Olmos, J. S., H. Hardy und L. Heimer (1978).** "The afferent connections of the main and accessory olfactory bulb formations in the rat; an experimental HRP-study." *J. Comp. Neurol.* 181: 213-244.
- De Olmos, J. S. und W. R. Ingram (1972).** "The projection field of the stria terminalis in the rat brain. An experimental study." *J. Comp. Neurol.* 146: 303-333.

- Ono, K. und K. Nimi (1986).** "Afferent projections to the thalamic mediodorsal nucleus in the cat studied by retrograde and anterograde axonal transport of horseradish peroxidase." *J. Hirnforsch.* 27: 597-610.
- Ottersen, O. P. (1982).** "Connections of the amygdala of the rat. IV. Cortico-amygdaloid and intraamygdaloid connection as studied with axonal transport of horseradish peroxidase." *J. Comp. Neurol.* 205: 30-48.
- Pandya, D. N., E. A. Karol und P. P. Lele (1973).** "The distribution of the anterior commissure in the squirrel monkey." *Brain Research* 49: 177-180.
- Pearson, R. C. A. und T. P. S. Powell (1989).** "The neuroanatomy of Alzheimer's disease." *Rev. Neurosci.* 2: 101-122.
- Pennartz, C. M. A., H. J. Groenewegen und F. H. Lopes Da Silva (1994).** "The nucleus accumbens as a complex of functionally distinct neuronal ensembles: An intergration of behavioral electrophysiological and anatomical data." *Prog. in Neurobiol.* 42: 719-761.
- Pigache, R. M. (1970).** "Anatomy of "paleocortex": A critical review." *Advances in Anatomy, Embryology, and Cell Biology* 43: 2-62.
- Popoff, I. und N. Popoff (1929).** "Allocortex bei der Ratte (*Mus decumanus*)." *J. f. Psychol. u. Neur.* 39: 257-322.
- Potter, H. und W. J. H. Nauta (1979).** "A note on the problem of olfactory associations of the orbitofrontal cortex in the monkey." *Neuroscience* 4: 361-367.
- Powell, T. P. S. und W. M. Cowan (1963).** "Centrifugal fibers in the lateral olfactory tract." *Nature* 199: 1296-1297.
- Powell, T. P. S., W. M. Cowan und G. Raisman (1963).** "Olfactory relationships of the diencephalon." *Nature* 199: 710-712.
- Powell, T. P. S., W. M. Cowan und G. Raisman (1965).** "The central olfactory connexions." *J. Anat. (Lond.)* 99: 791-813.
- Price, J. L. (1969).** "The origin of the centrifugal fibres to the olfactory bulb." *Brain Research* 14: 542-545.
- Price, J. L. (1973).** "An autoradiographic study of complementary laminar patterns of termination of afferent fibers to the olfactory cortex." *J. Comp. Neurol.* 150: 87-108.
- Price, J. L. (1987).** *The central and accessory olfactory systems. Neurobiology of Taste and Smell.* New York, John Wiley and Sons.
- Price, J. L. und T. P. S. Powell (1970a).** "The synaptology of the granule cells of the olfactory bulb." *J. Cell Sci.* 7: 125-155.
- Price, J. L. und T. P. S. Powell (1970b).** "An electronic microscopy study of the termination of the afferent fibers to the olfactory bulb from the cerebral hemisphere." *J. Cell Sci.* 7: 157-187.
- Price, J. L. und T. P. S. Powell (1970c).** "An experimental study of the origin and the course of the centrifugal fibres to the olfactory bulb in the rat." *J. Anat. (Lond.)* 107: 215-237.
- Price, J. L. und T. P. S. Powell (1970d).** "The afferent connexions of the nucleus of the horizontal limb of the diagonal band." *J. Anat. (Lond.)* 107: 239-256.
- Price, J. L. und T. P. S. Powell (1971).** "Certain observations on the olfactory pathway." *J. Anat. (Lond.)* 110: 105-126.

- Price, J. L. und Slotnick (1983).** "Dual olfactory representation in the rat thalamus: an anatomical and electrophysiological study." *J. Comp. Neurol.* 215: 239-256.
- Price, J. L., B. M. Slotnick und M.-F. Reval (1991).** "Olfactory projections to the hypothalamus." *J. Comp. Neurol.* 306: 447-461.
- Raisman, G. (1966).** "The connections of the septum." *Brain* 89: 317-348.
- Rajkowska, G. und A. Kosmal (1989).** "Contralateral connections of the dog's frontal association cortex." *Acta Neurobiol. Exp.* 49: 141-151.
- Ray, J. P. und J. L. Price (1993).** "The organisations of projections from the mediodorsal nucleus of the thalamus to orbital and medial prefrontal cortex in macaque monkeys." *J. Comp. Neurol.* 337: 1-31.
- Reyher, C. K. H. (1979).** "Über die neuronale Projektion zum Bulbus olfactorius bei der Ratte." *Verh. Anat. Ges.* 73: 1155-1157.
- Reyher, C. K. H. (1988).** "Persistence of the pars externa system of the anterior olfactory nucleus in a microsmatic primate, *Callithrix jacchus*." *Brain Res.* 457: 169-75.
- Reyher, C. K. H. (1990).** Lateral trigonal field of the primate orbitofrontal cortex: Topographical relationship to the olfactory bulb and temporobasal association cortex. *Brain - Perception - Cognition.* Stuttgart, Thieme. 309.
- Reyher, C. K. H. und J. Haustein (1981).** "Die Feinstruktur der zum Bulbus olfactorius efferenten Neurone des Cortex piriformis bei der Ratte." *Verh. Anat. Ges.* 75: 839-841.
- Reyher, C. K. H., J. H. Mc Lean und M. T. Shipley (1987).** "Evidence for olfactory inputs to the septum." *Am. Soc. Neurosci. Abstr.* 13: 125.2.
- Reyher, C. K. H. und W. K. Schwerdtfeger (1986).** "Cytoarchitecture and projection sites of some retrobulbar cortices in the rat brain." *Am. Soc. Neurosci. Abstr.* 11: 396.3.
- Reyher, C. K. H. und W. K. Schwerdtfeger und H. G. Baumgarten (1988).** "Interbulbar axonal collateralization and morphology of anterior olfactory nucleus neurons in the rat." *Brain Res. Bull.* 20: 549-66.
- Rolls, E. T. (1994).** "Neurophysiology and cognitive functions of the striatum." *Revue Neurologique* 150: 648-660.
- Room, P. und H. J. Groenewegen (1986a).** "Connections of the parahippocampal Cortex. I. Cortical afferents." *J. Comp. Neurol.* 251: 415-450.
- Room, P., H. J. Groenewegen und A. H. Lohman (1984).** "Inputs from the olfactory bulb and olfactory cortex to the entorhinal cortex in the cat. I. Anatomical observations." *Exp. Brain Res.* 56: 488-496.
- Rose, M. (1912).** "Histologische Lokalisation der Großhirnrinde bei kleinen Säugetieren (Rodentia, Insectivora, Chiroptera)." *J. f. Psychol. u. Neur.* 19: 391-479.
- Rose, M. (1927).** "Die sog. Riechrinde beim Menschen und beim Affen. II. Teil des Allocortex bei Tier und Mensch." *J. f. Psychol. u. Neur.* 34: 261-401.
- Rose, M. (1928).** "Die Inselrinde des Menschen und der Tiere." *J. Psychol. Neurol.* 37: 467-624.
- Rosene, D. L. und L. Heimer (1977).** "Olfactory bulb efferents in the rhesus monkey." *Anat. Rec.* 187: 698.
- Russchen, F. T. (1982a).** "Amygdalopetal projections in the cat. I. Cortical afferent connections. A study with retrograde and anterograde tracing techniques." *J. Comp. Neurol.* 206: 159-179.

- Russchen, F. T., D. G. Amaral und J. L. Price (1985).** "The afferent connections of the substantia innominata in the monkey *Macaca fascicularis*." *J. Comp. Neurol.* 242: 1-27.
- Russchen, F. T., D. G. Amaral und J. L. Price (1987).** "The afferent input to the magnocellular division of the mediodorsal nucleus in the monkey, *Macaca fascicularis*." *J. Comp. Neurol.* 256: 175-210.
- Sanders-Woudstra, J. A. R. (1961).** Experimenteel anatomisch onderzoek over de verbindingen von enkele basale telencefale hersengebieden bij de albinorat. Groningen.
- Sanides, F. (1968).** "The architecture of the cortical taste nerve areas in squirrel monkey (*Saimiri sciureus*) and their relationship to insular, sensimotor and prefrontal regions." *Brain Research* 8: 97-124.
- Sanides, F. (1970).** Functiona architecture of motor and sensory cortices in primates in the light of a new concept of neocortex evolution. *The Primate Brain*. New York, Appleton-Century-Crofts. 137-208.
- Scalia, F. (1966).** "Some olfactory pathways in the rabbit brain." *J. Comp. Neurol.* 126: 285-310.
- Scalia, F. und S. S. Winans (1975).** "The differential Projections of the olfactory bulb and accessory olfactory bulb in mammals." *J. Comp. Neurol.* 161: 31-56.
- Schoenfeld, T. A. und F. Macrides (1984).** "Topographic organization of connections between the main olfactory bulb and pars externa of the anterior olfactory nucleus in the hamster." *J. Comp. Neurol.* 227: 121-135.
- Swanson, L. W. und G. J. Mogenson (1981).** "Neural mechanisms for the functional coupling of autonomic, endocrine and somatomotor responses in adaptive behaviour." *Brain Res. Rev.* 3: 1-34.
- Schwob, J. E. und J. L. Price (1984).** "The development of lamination of afferent fibers to the olfactory cortex in rats, with additional observations in the adult." *J. Comp. Neurol.* 223: 203-222.
- Scott, J. W. und C. M. Leonard (1971).** "The olfactory connections of the lateral hypothalamus in the rat, mouse and hamster." *J. Comp. Neurol.* 141: 331-344.
- Scott, J. W., R. L. McBride und S. P. Schneiderand (1980).** "The organization of projections from the olfactory bulb to the piriform cortex and olfactory tubercle in the rat." *J. Comp. Neurol.* 194: 519-534.
- Scott, J. W., E. C. Rainer und E. Orona (1983).** "Olfactory bulb mitral and tufted cell projections to the anterior olfactory nucleus." *Soc. Neurosci. Abstr.* 9: 1020.
- Shammah-Lagnado, S. J. und N. Negrao (1981).** "Efferent connections of the olfactory bulb in the opossum (*Didelphis marsupialis aurita*): A Fink-Heimer study." *J. Comp. Neurol.* 201: 51-63.
- Shepherd, G. M. (1994).** *Neurobiology*. New York-Oxford, Oxford University Press.
- Shipley, M. T. und G. D. Adamek (1984).** "The connections of the mouse olfactory bulb: a study using orthograde and retrograde transport of wheat germ agglutinin conjugated horseradish peroxidase." *Brain-Res-Bull.* 12: 669-688.
- Shute, C. C. D. und P. R. Lewis (1963).** "Cholinesterse-containing systems of the brain of the rat." *Nature* 199: 1160-1164.
- Shute, C. C. D. und P. R. Lewis (1967).** "The ascending cholinergic reticular system: Neocortical olfactory and subcortical projections." *Brain* 90: 497-520.

- Siegel, A. und J. P. Tassoni (1971).** "Differential efferent projections of the lateral and medial septal nuclei to the hippocampus in the cat." *Brain Behav. Evol.* 4: 201-219.
- Sörensen, K. E. (1985).** "Projections of the entorhinal area to the striatum, ncl. accumbens and cerebral cortex in the guinea pig." *J. Comp. Neurol.* 238: 308-322.
- Stephan, H. (1966).** Größenänderungen im olfactorischen und limbischen System während der phylogenetischen Entwicklung der Primaten. *Evolution of the forebrain.* 377-388.
- Stephan, H., (1975).** Allocortex. *Handbuch der Mikroskopischen Anatomie.* Berlin, Springer.
- Stephan, H. und O. J. Andy (1970).** The allocortex in primates. *The primate brain.* New York, Appleton-Century-Crofts. 109-135.
- Stephan, H., G. Baron und W. K. Schwertfeger (1980).** The brain of the common marmoset. A stereotaxic atlas. Berlin, Heidelberg, New York, Springer.
- Stevens, C. F. (1969).** "Structure of the cat frontal olfactory cortex." *J. Neurophysiol.* 32: 184-192.
- Takagishi, M. & C., T. (). (1991).** "Efferent projections of the infralimbic (area 25) region of the medial prefrontal cortex in the rat: An anterograde tracer PHL-study." *Brain Research* 566: 26-39.
- Takimoto, T., E. Sakomoto und Y. Mitsui (1962).** "A cytoarchitectural study of the anterior perforated substance and its neighboring structures in man." *Tokushima J. Exp. Med.* 9: 8-23.
- Talamo, B., R. A. Rudel, K. S. Kosik, V. M.-Y. Lee, S. Neff, L. Adelman und J. S. Kauer (1989).** "Pathological changes in olfactory neurons in patients with Alzheimer's disease." *Nature* 337: 336-339.
- Tanabe, T., M. Iino und S. F. Takagi (1975).** "Discrimination of odors in olfactory bulb, pyriform-amygdaloid areas, and orbitofrontal cortex of the monkey." *J. Neurophysiol.* 38: 1284-1296.
- Turner, P. T. und A. B. Harris (1974).** "Ultrastructure of exogenous peroxidase in cerebral cortex." *Brain Research* 74: 305-326.
- Turner, B. H., K. C. Gupta und M. Mishkin (1978).** "The locus and cytoarchitecture of the projection areas of the olfactory bulb in *Macaca mulatta*." *J. Comp. Neurol.* 177: 381-396.
- Valverde, F. (1963).** "Studies on the forebrain of the mouse." *J. Anat. (Lond.)* 97: 157-180.
- Valverde, F. (1965).** "Studies on the pyriform lobe." *Harvard Univ. Press, Cambridge (Mass).* 50-54,
- Valverde, F., L. López-Mascaraque und J. A. De Carlos (1989).** "Structure of the nucleus olfactorius anterior of the hedgehog (*Erinaceus europaeus*)." *J. Comp. Neurol.* 279: 581-600.
- Van den Bos, R., G. A. Charria Ortiz, A. C. Bergmans und A. R. Cools (1991).** "Evidence that dopamine in the nucleus accumbens is involved in the ability of rats to switch to cue-directed behaviours." *Behav. Brain Res.* 42: 10-114.
- Vaz Ferreira, A. (1951).** "The cortical areas of the albino rat studied by silver impregnation." *J. Comp. Neurol.* 95: 177-243.

- Velayos, J. L. und F. R. Suarez (1985).** "Prosencephalic afferents to the mediodorsal thalamic nucleus." *J. Comp. Neurol.* 242: 161-181.
- Vertes, R. P. (1991).** "A PHA-L analysis of ascending projections of the dorsal raphe nucleus in the rat." *J. Comp. Neurol.* 313: 643-668.
- Walaas, S. I. und C. C. Ouimet (1989).** "The ventral striatopallidal complex: An immunocytochemical analysis of medium-sized striatal neurons and striatopallidal fibers in the basal forebrain of the rat." *Neuroscience* 28: 663-672.
- Walker, A. E. (1940).** "A cytoarchitectural study of the prefrontal area of the macaque monkey." *J. Comp. Neurol.* 73: 59-86.
- West, C. H. K. und R. P. Michael (1990).** "Responses of units in the mesolimbic system to olfactory and somatosensory stimuli: Modulation of sensory input by ventral tegmental stimulation." *Brain Research* 532: 307-316.
- West, C. H. K., A. N. Clancy und R. P. Michael (1992).** "Enhanced responses of nucleus accumbens neurons in male rats to odors associated with sexually receptive females." *Brain Research* 58: 49-55.
- White, L. E. (1962).** "Terminal and pre-terminal degeneration pattern following olfactory bulb lesions in the rat." *The Anatomical Record* 142: 333.
- White, L. E. (1965).** "Olfactory bulb projections of the rat." *Anat. Rec.* 152: 465-479.
- Wiegand, S. J. und J. L. Price (1980).** "Olfactory neocortical areas in the rat." *Soc. Neurosci. Abstr.* 6: 307.
- Wilson, M. und G. M. Shepherd (1995).** *Olfactory cortex. Brain theory and neuronal networks.* Cambridge, MIT Press. 669-673.
- Witter, M. P. und H. J. Groenewegen (1986).** "Connections of the Parahippocampal Cortex in the Cat. III. Cortical and Thalamic Efferents." *J. Comp. Neurol.* 252: 1-31.
- Witter, M. P., P. Room, H. J. Groenewegen und A. H. Lohman (1988).** "Reciprocal connections of the insular and piriform claustrum with limbic cortex: an anatomical study in the cat." *Neurosci.* 24 (2): 519-539.
- Wright, C. I. und H. J. Groenewegen (1995).** "Patterns in the convergence and segregation in medial nucleus accumbens of the rat: relationship of prefrontal cortical, midline thalamic, and basal amygdaloid afferents." *J. Comp. Neurol.* 336: 393-403.
- Wyss, J. M. (1981).** "An autoradiographic study of the efferent connections of the entorhinal cortex in the rat." *J. Comp. Neurol.* 199: 495-512.
- Yakovlev, P. I. (1959).** "Pathoarchitectonic studies of cerebral malformations. III. Arrhinencephalies (Holotelencephalies)." *J. Neuropath. Exp. Neurol.* 18: 22-55.
- Young, M. W. (1936).** "The nuclear pattern and fiber connections of the non-cortical centers of the telencephalon of the rabbit (*Lepus cuniculus*)." *J. Comp. Neurol.* 65: 295-401.
- Záborszky, L., G. F. Alheid, M. C. Beinfeld, L. E. Eiden, L. Heimer und M. Palkovits (1985).** "Cholecystokinin innervation of the ventral striatum: A morphological and radioimmunological study." *Neuroscience* 14: 427-453.
- Záborszky, L., J. Carlsen, H. R. Brashear und L. Heimer (1986).** "Cholinergic and GABAergic afferents to the olfactory bulb in the rat with special emphasis on the projection neuron in the nucleus of the horizontal limb of the diagonal band." *J. Comp. Neurol.* 243: 488-509.

Zahm, D. S. und J. S. Brog (1992). "On the significance of subterritories in the "accumbens" part of the rat ventral striatum." *Neuroscience* 50: 751-767.

Ziehen, T., Ed. (1901). Das Centralnervensystem der Monotremen und Marsupialier. Ein Beitrag zur vergleichenden makroskopischen und mikroskopischen Anatomie und zur vergleichenden Entwicklungsgeschichte des Wirbeltiergehirns. II Mikroskopische Anatomie. Erster Abschnitt. Der Faserverlauf im Hirnstamm von *Pseudoschirus pergrinus*. Zoologische Forschungsreisen in Australien und dem Malayischen Archipel III. Monotremen und Marsupialier II. Jena, Fischer.

6. ABBILDUNGEN

6.1. Index zu in den Abbildungen verwendeten Abkürzungen:

Aa	Area anterior der Subregio periamygdalaris anteromedialis
Acc	Nucleus accumbens
ag	agranulärer Cortex = Periallocortex
AICA	Limbus anterior der Commisura anterior cerebri
Am	Area medialis der Subregio periamygdalaris anteromedialis
Amb	Nucleus amygdalae basalis
Amc	Nucleus amygdalae centralis
Amygd	Nuclei Amygdalae
Bac	Bulbus olfactorius accessorius
CAC	Commissura anterior cerebri
CC	Corpus callosum
CE	Capsula externa
Ch	Area hippocampalis der Subregio periamygdalaris corticalis
Cho	Chiasma opticum
CIn	Cortex insularis
Cl	Clastrum
Cs	Area semiannularis der Subregio periamygdalaris corticalis
DB	Pars horizontalis des Nucleus fasciculi diag. Brocae
dg	dysgranulärer Cortex = Proisocortex
EC	Regio entorhinalis
Ep	Nucleus endopiriformis
gr	granulärer Cortex = Isocortex
HR	Hippocampus retrocommissuralis
IC	Insula Calleja
MOB	Bulbus olfactorius principalis
Nsc	Nucleus suprachiasmaticus
Nso	Nucleus supraopticus
OFC	Cortex orbitofrontalis

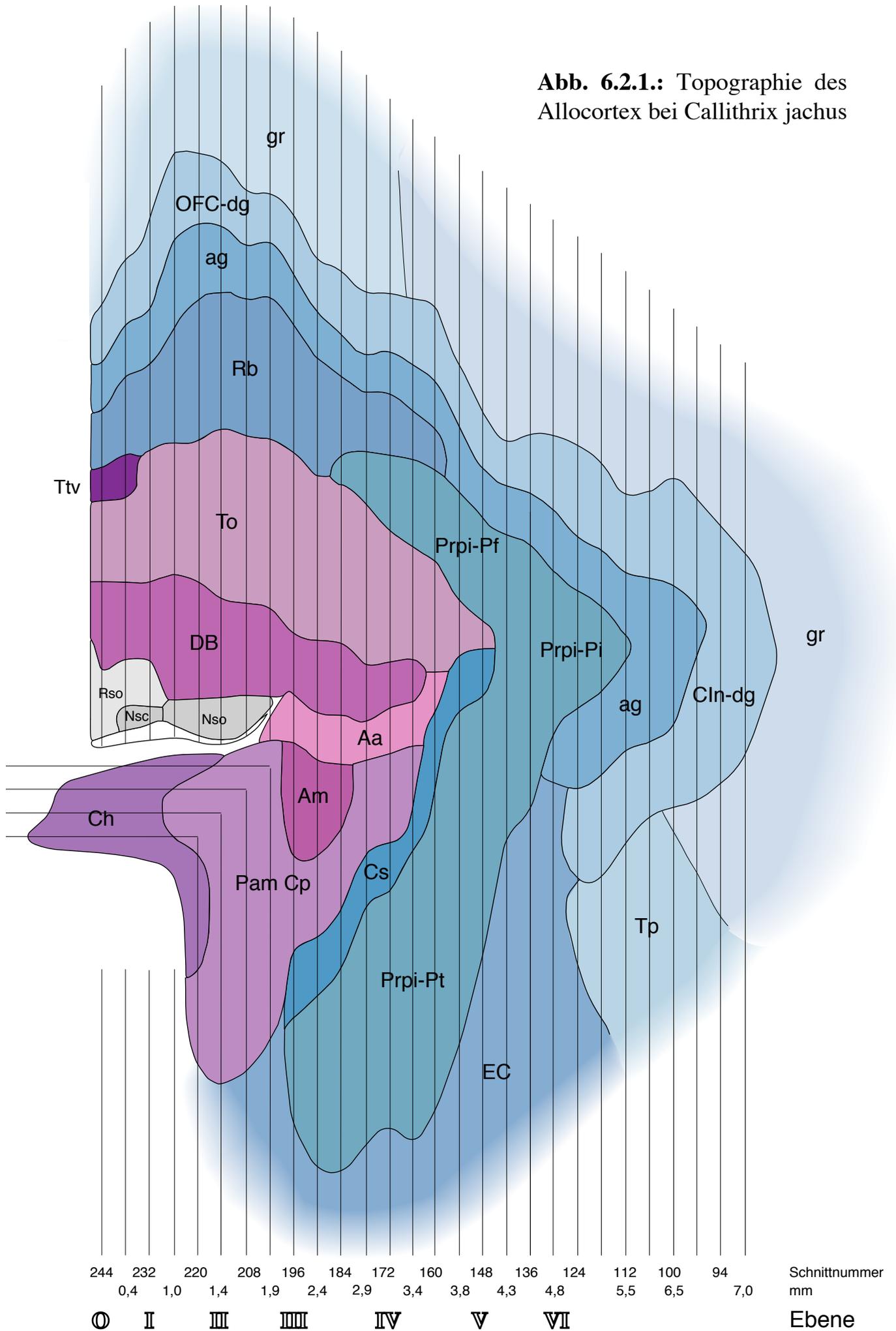
Pam Cp	Area prinzipalis der Subregio periamygdalaris corticalis
Ped	Pedunculus olfactorius
PRC	Cortex perirhinalis
Rb	Regio retrobulbaris
	Pm Pars medialis, Pvp Pars ventroposterior, Pl Pars lateralis, Pip Pars intrapeduncularis, Pb Pars bulbaris
Prpi	Regio praepiriformis, Pf Pars frontalis, Pi Pars insularis, Pt Pars temporalis
Rso	Regio suprapotica
To	Tuberculum olfactorium
TOL	Tractus olfactorius lateralis
Tp	Cortex temporopolaris
Ttv	Taenia tecta ventralis
VDB	Pars verticalis des Nucleus fasciculi diag. Brocae
Ve	Vorderhorn des Seitenventrikels

6.2. Graphische Darstellungen

Abbildung 6.2.1.: Topographie des frontobasalen Allocortex bei *Callithrix jacchus* auf der Basis von Nissl-Schnittserien. Mit 0-VI sind Ebenen bezeichnet, welche für die nachfolgenden halbchematischen Darstellungen der Tracingergebnisse (Abb. 6.2.3. - 6.2.6.) ausgewählt wurden. Vergrößerungsfaktor 1:19.

Abbildung 6.2.2.: Zweidimensionelle Rekonstruktion der anterograden (horizontale Schraffur) und retrograden (vertikale Schraffur) Tracer-Markierungen nach WGA-HRP-Injektion in den Bulbus olfactorius. Vergrößerungsfaktor 1:19.

Abb. 6.2.1.: Topographie des Allocortex bei *Callithrix jachus*



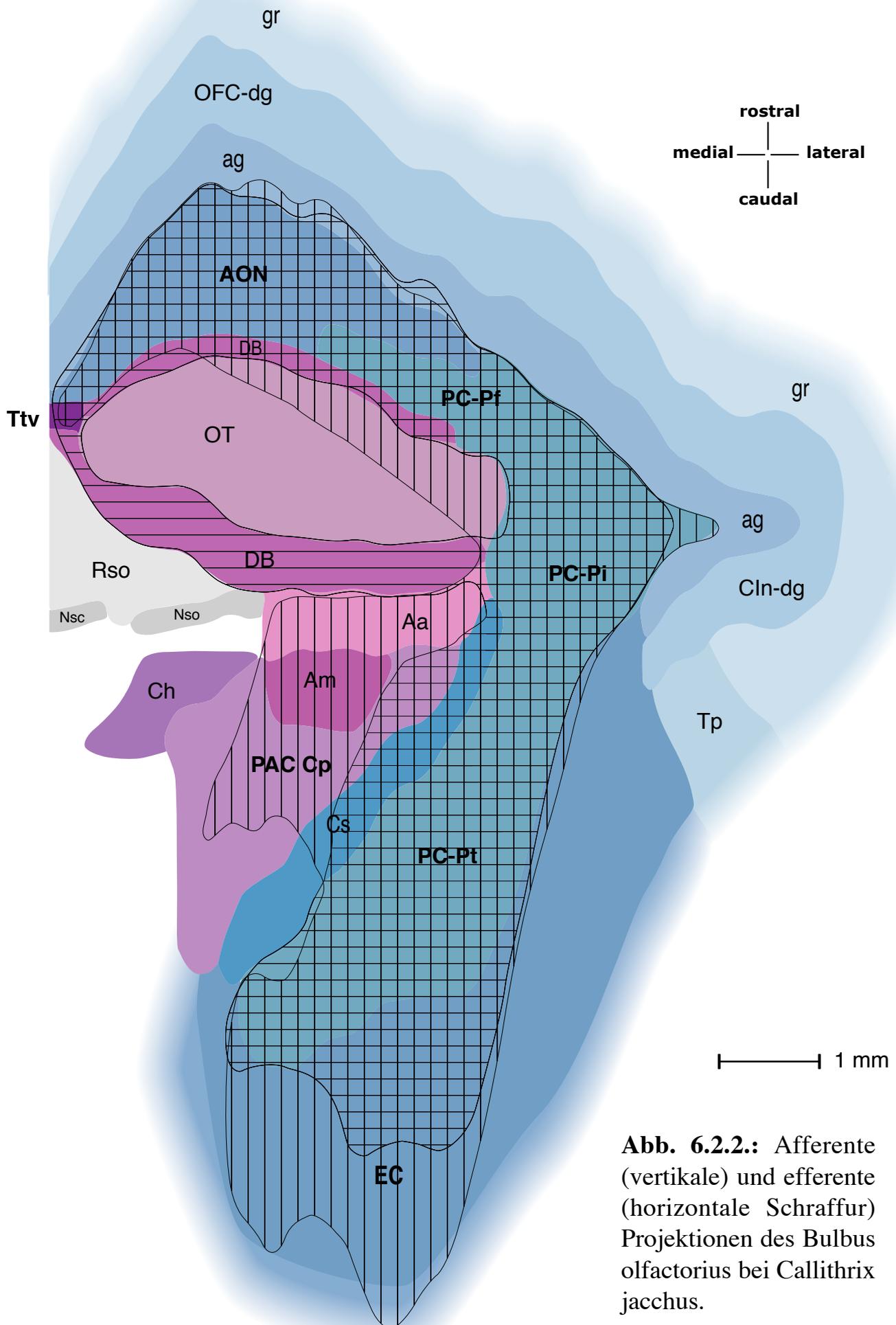


Abb. 6.2.2.: Afferente (vertikale) und efferente (horizontale Schraffur) Projektionen des Bulbus olfactorius bei *Callithrix jacchus*.

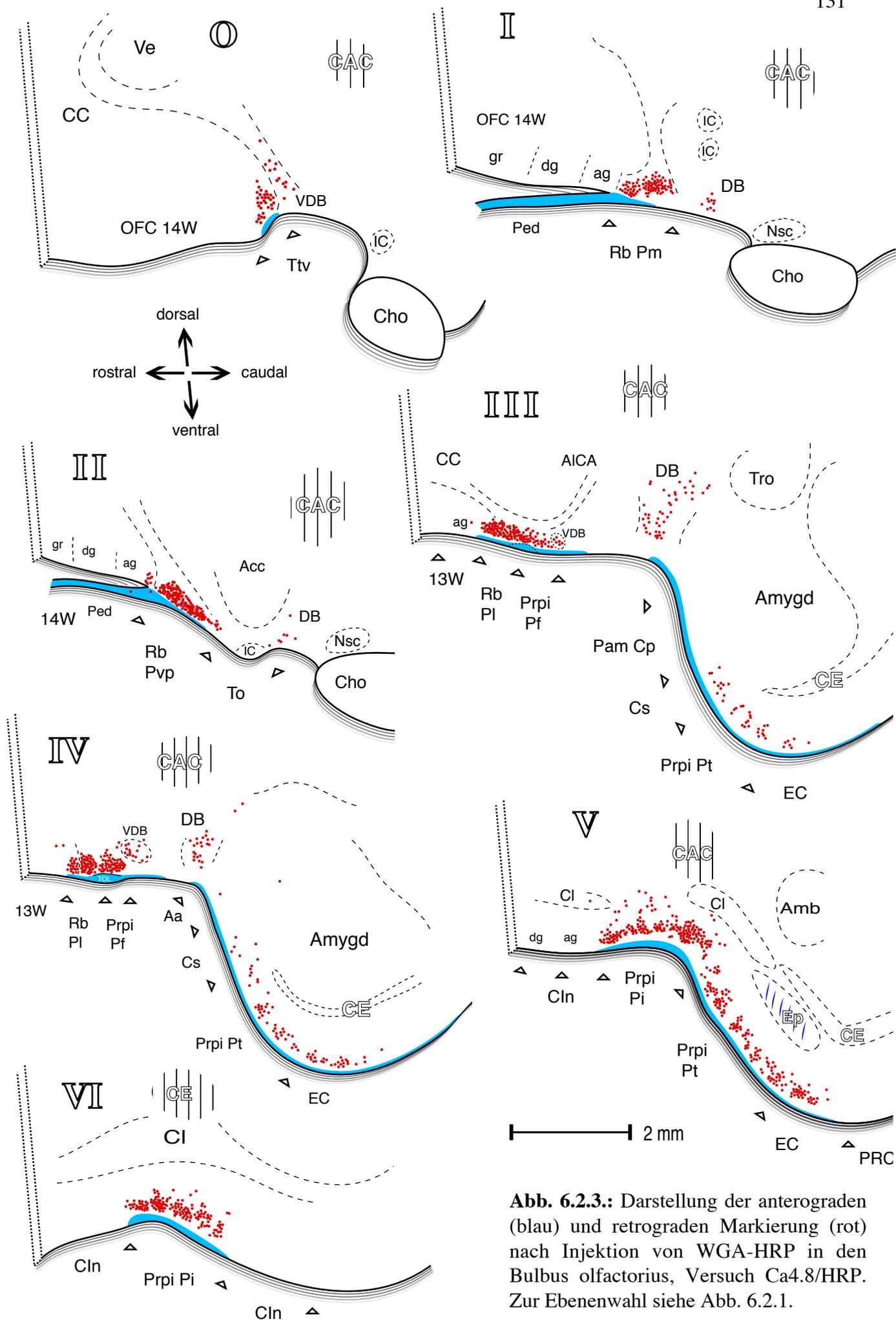


Abb. 6.2.3.: Darstellung der anterograden (blau) und retrograden Markierung (rot) nach Injektion von WGA-HRP in den Bulbus olfactorius, Versuch Ca4.8/HRP. Zur Ebenenwahl siehe Abb. 6.2.1.

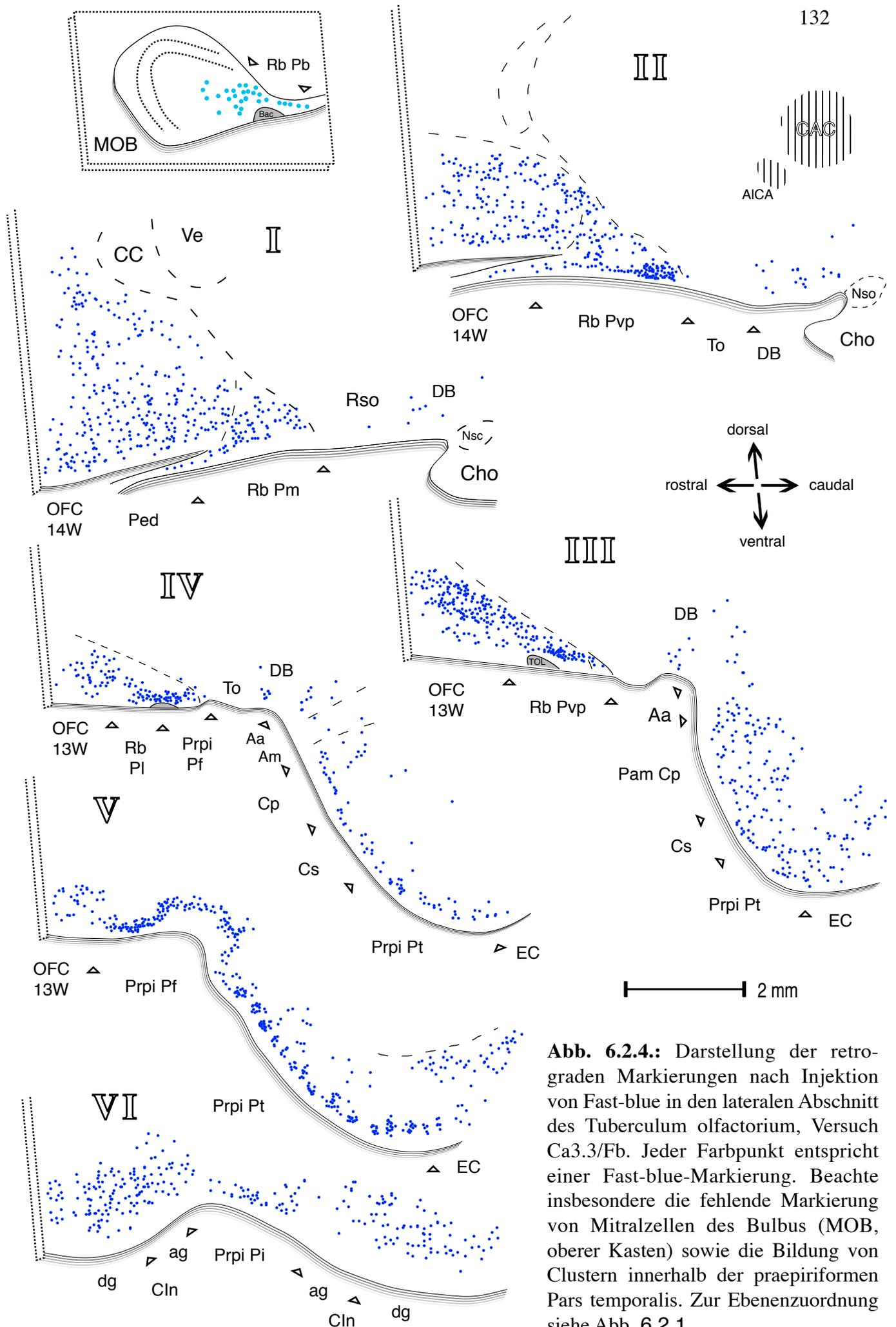


Abb. 6.2.4.: Darstellung der retrograden Markierungen nach Injektion von Fast-blue in den lateralen Abschnitt des Tuberculum olfactorium, Versuch Ca3.3/Fb. Jeder Farbpunkt entspricht einer Fast-blue-Markierung. Beachte insbesondere die fehlende Markierung von Mitralzellen des Bulbus (MOB, oberer Kasten) sowie die Bildung von Clustern innerhalb der praepiriformen Pars temporalis. Zur Ebenenzuordnung siehe Abb. 6.2.1.

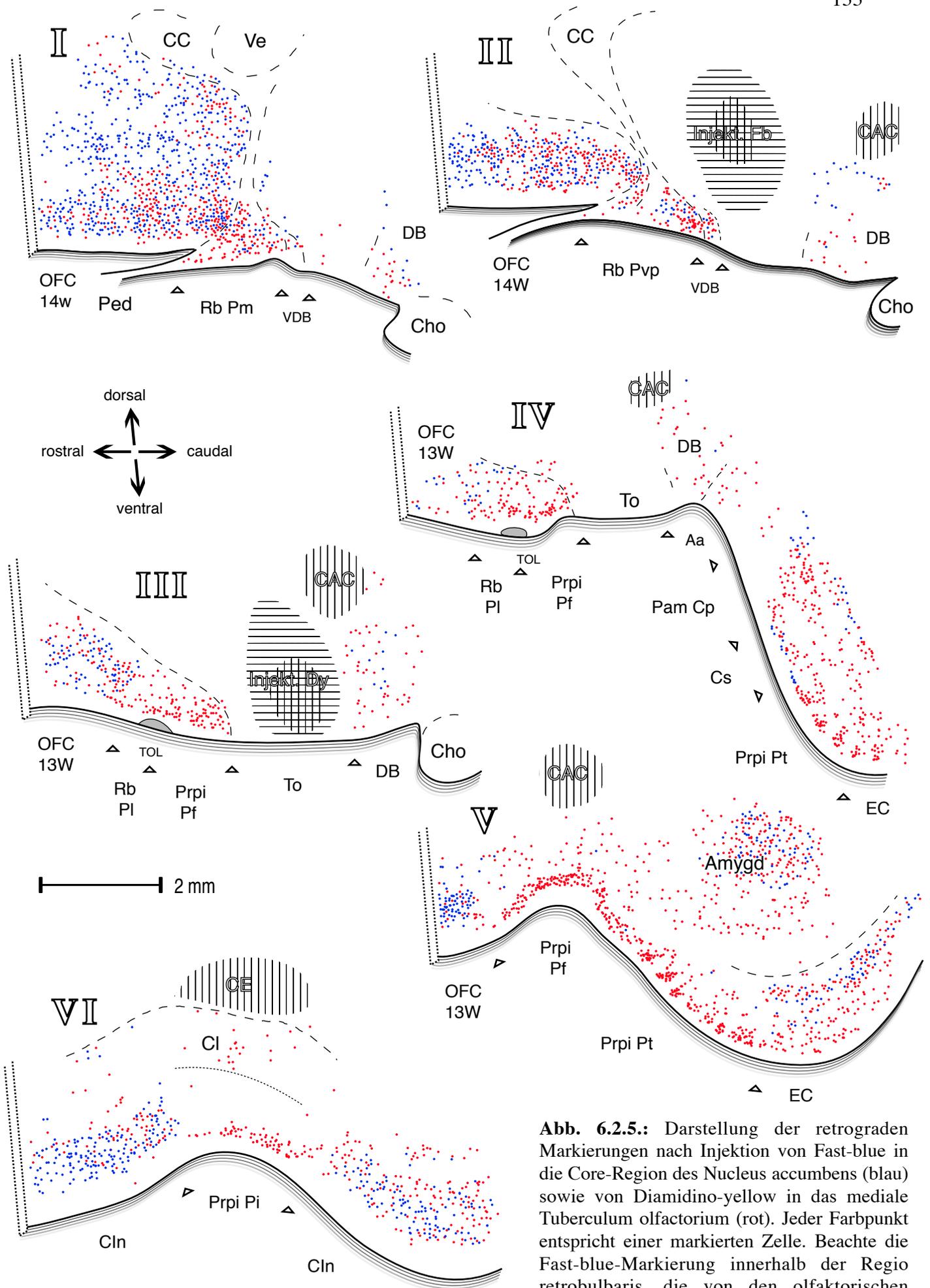


Abb. 6.2.5.: Darstellung der retrograden Markierungen nach Injektion von Fast-blue in die Core-Region des Nucleus accumbens (blau) sowie von Diamidino-yellow in das mediale Tuberculum olfactorium (rot). Jeder Farbpunkt entspricht einer markierten Zelle. Beachte die Fast-blue-Markierung innerhalb der Regio retrobulbaris, die von den olfaktorischen Cortices als einzige Fast-blue angereichert hat. Zur Ebenenauswahl siehe Abb. 6.2.1.

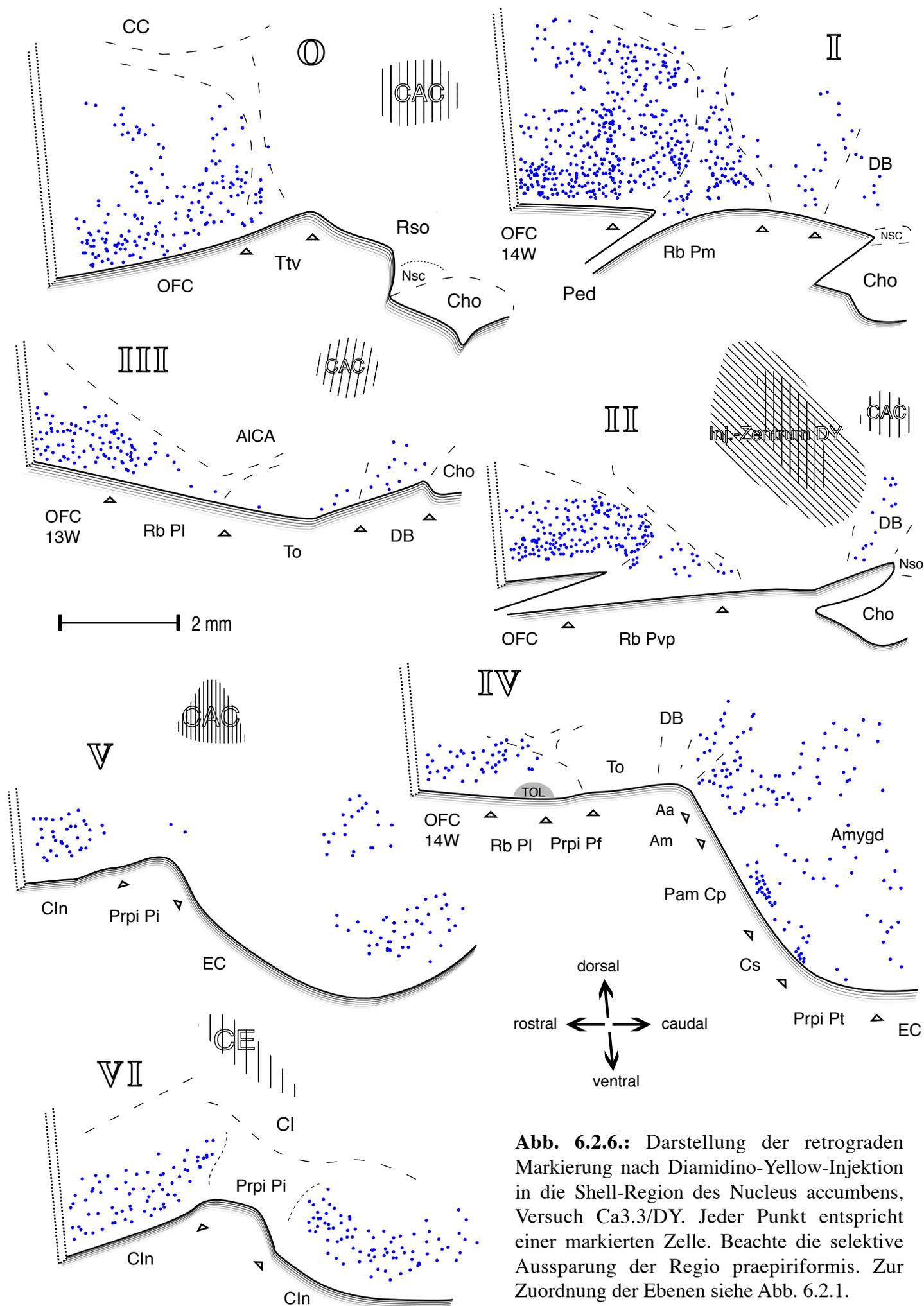
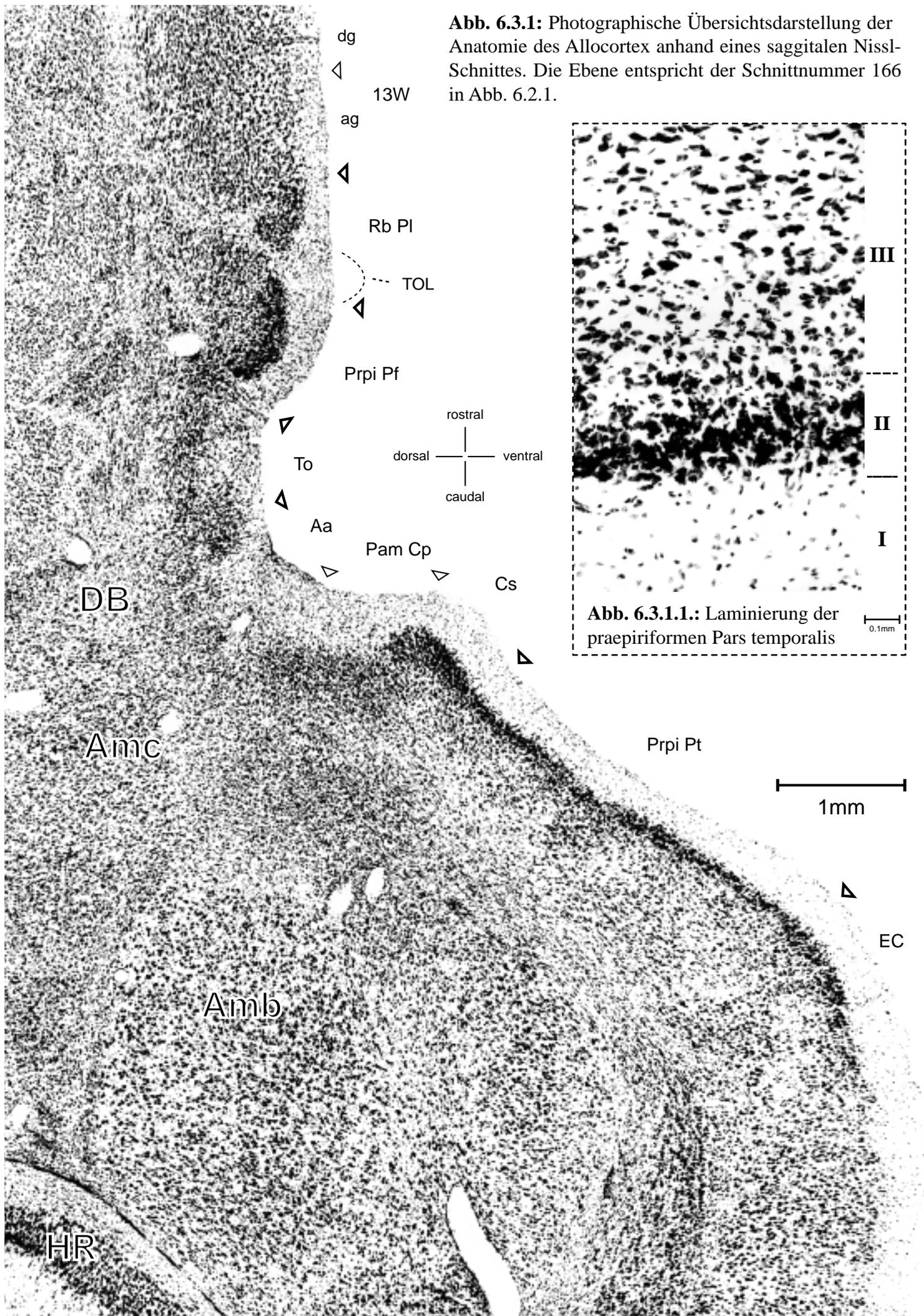


Abb. 6.2.6.: Darstellung der retrograden Markierung nach Diamidino-Yellow-Injektion in die Shell-Region des Nucleus accumbens, Versuch Ca3.3/DY. Jeder Punkt entspricht einer markierten Zelle. Beachte die selektive Aussparung der Regio praepiriformis. Zur Zuordnung der Ebenen siehe Abb. 6.2.1.



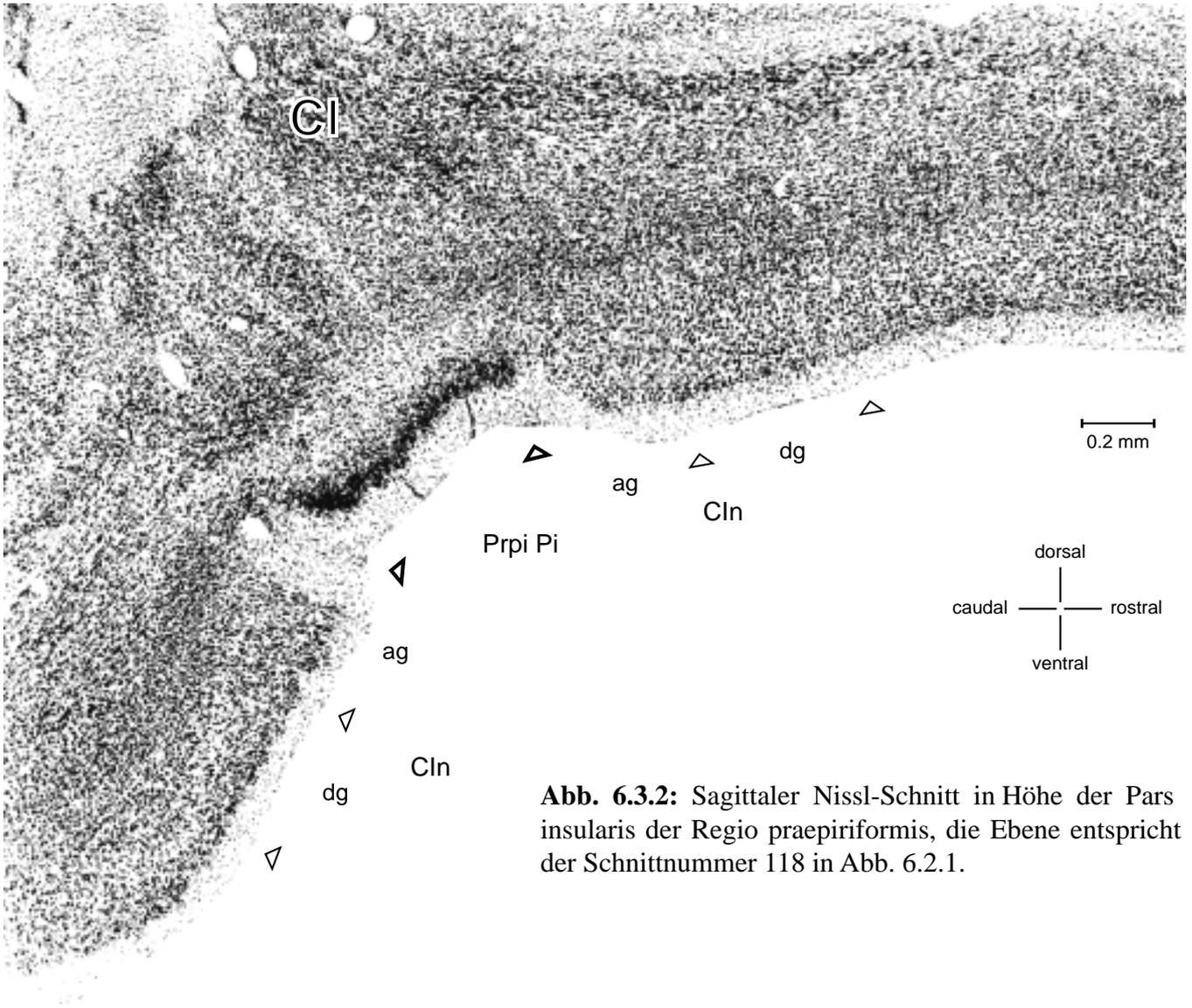


Abb. 6.3.2: Sagittaler Nissl-Schnitt in Höhe der Pars insularis der Regio praepiriformis, die Ebene entspricht der Schnittnummer 118 in Abb. 6.2.1.

Abb. 6.3.3.: Nissl-Schnitt in Höhe der Pars medialis der Regio retrobulbaris, die Ebene entspricht der Schnittnummer 232 in Abb. 6.2.1.

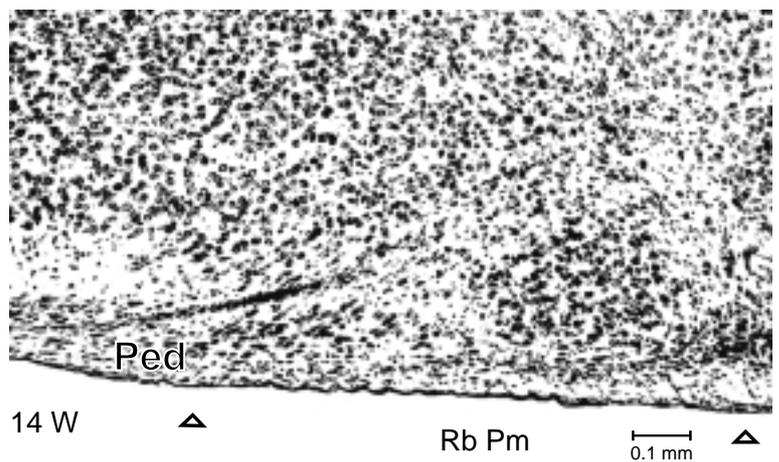
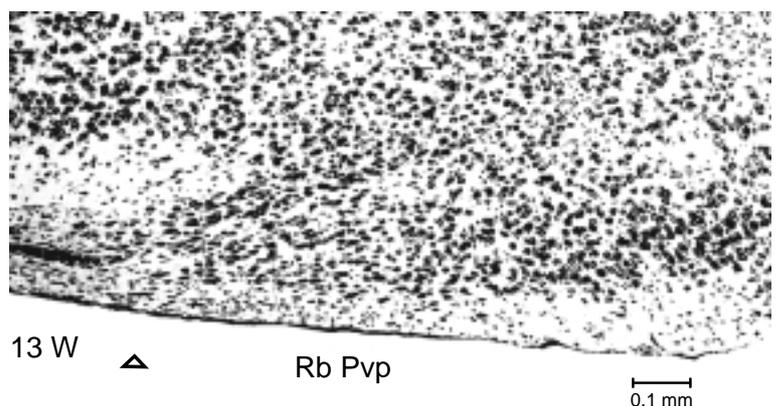


Abb. 6.3.4.: Nissl-Schnitt in Höhe der Pars ventroposterior der Regio retrobulbaris, die Ebene entspricht der Schnittnummer 214 in Abb. 6.2.1., vergleiche auch die Markierung in Abb. 6.3.5.C.



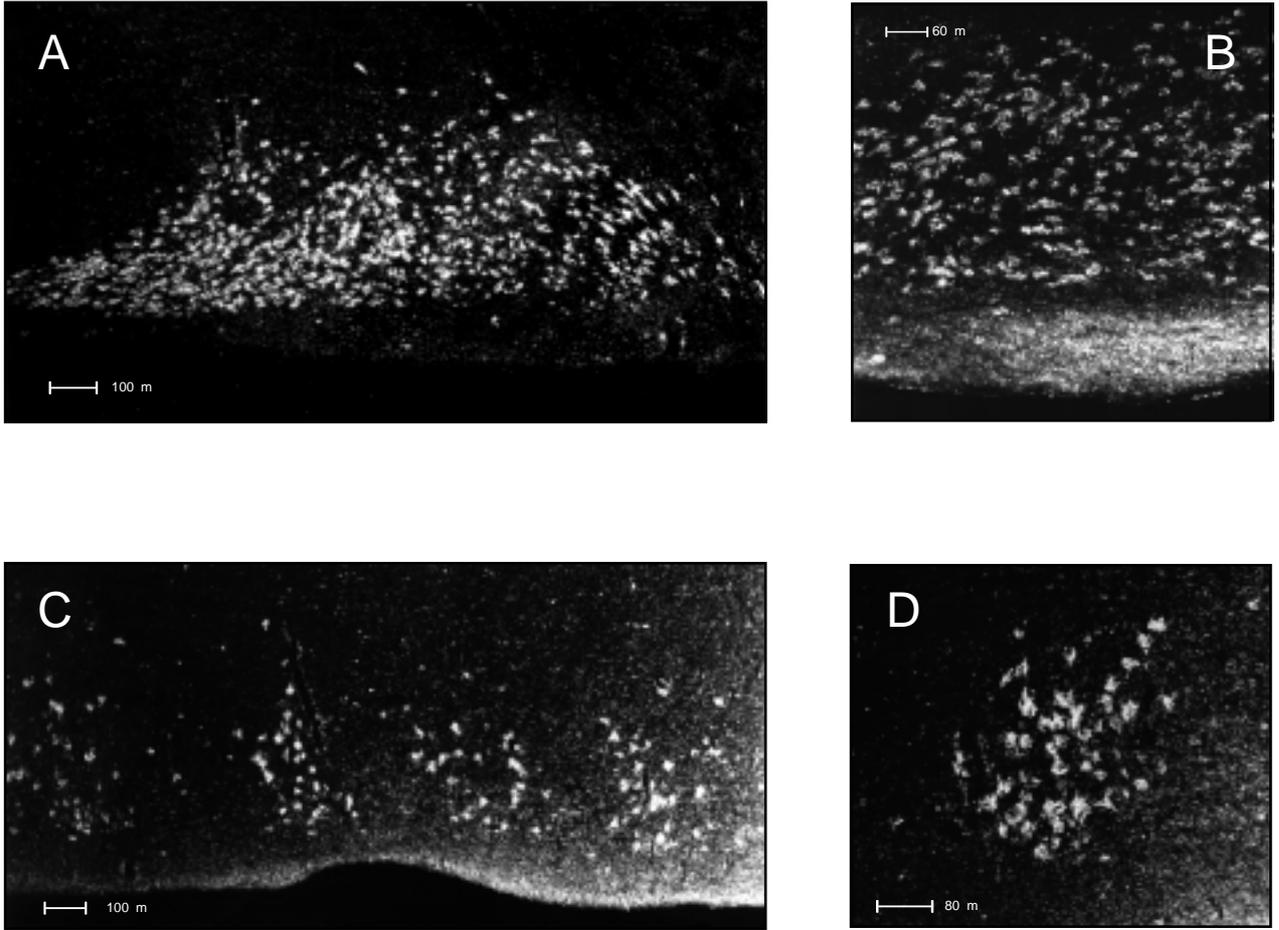
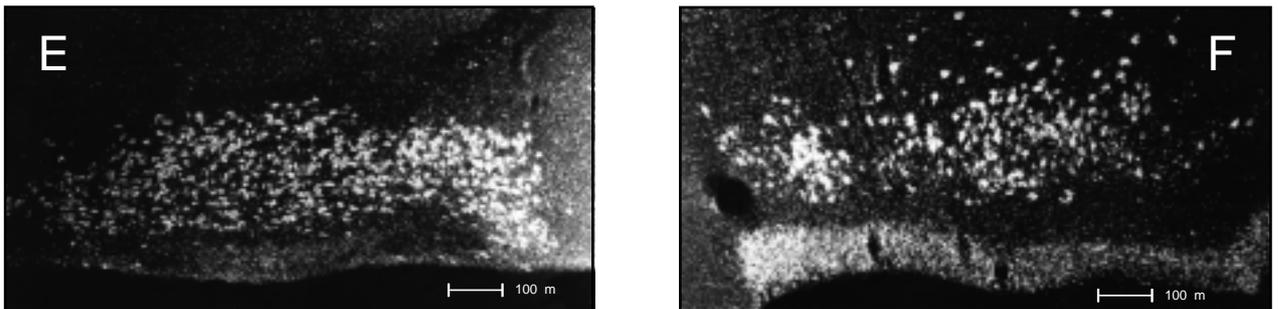
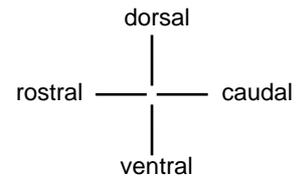


Abb. 6.3.5.: Mikrophotographische Darstellung der retro- und anterograden Markierung nach WGA-HRP-Injektion in den Bulbus olfactorius, Versuch Ca4.8/HRP. A) und B) Neurone der Pars ventroposterior der Regio retrobulbaris. C) und D) Clusterförmige Markierung der Pars temporalis der Regio praepiriformis. E) Pars medialis der Regio retrobulbaris. F) Pars insularis der Regio praepiriformis. Die Pfeile begrenzen jeweils die Lamina 1a, welche die Hauptafferenz des Bulbus bezieht.



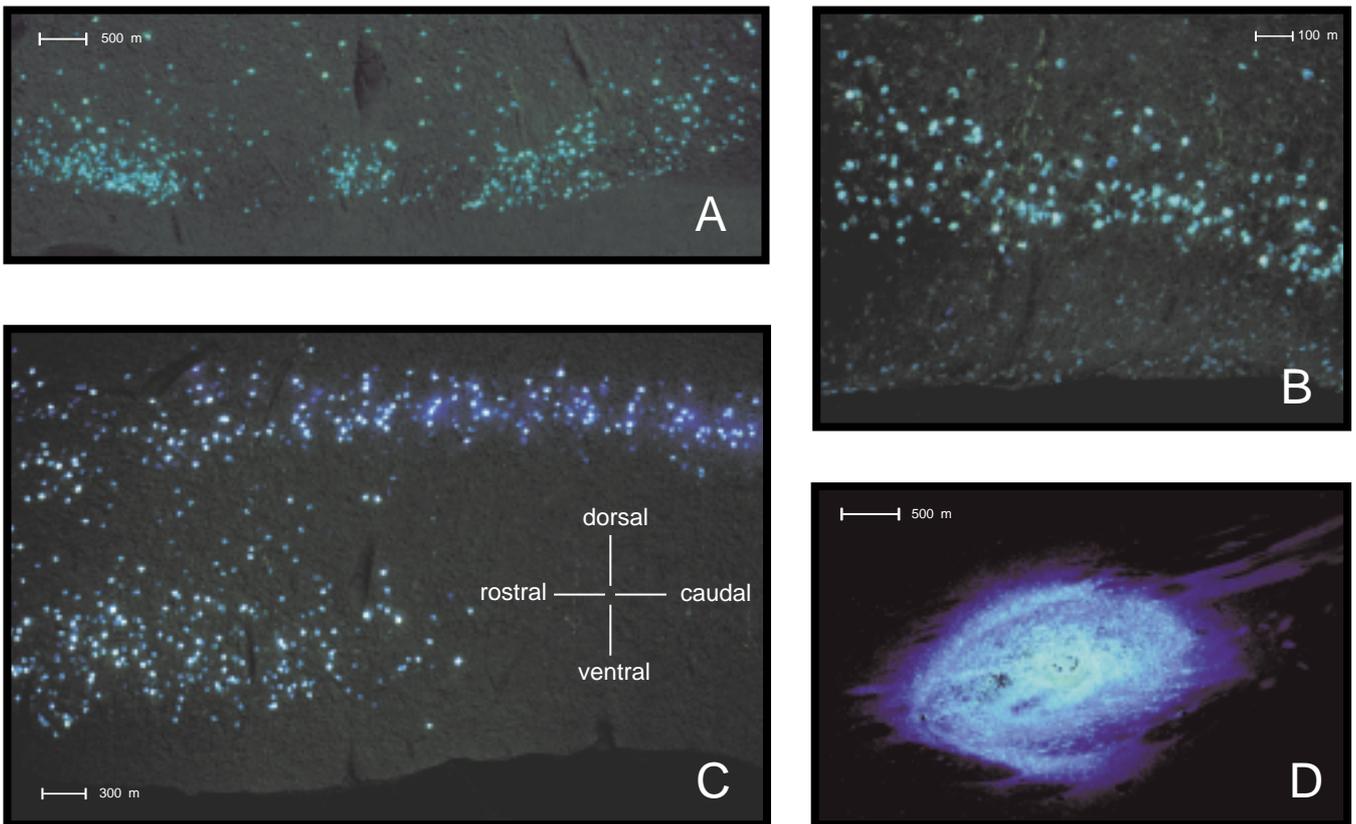


Abb. 6.3.6.: Fastblue-Markierung nach Tracer-Injektion in laterale Abschnitte des Tuberculum olfactorium. A) Pars temporalis der Regio praepiriformis. B) Pars frontalis der Regio praepiriformis. C) Uebergang der olfaktorischen Regio entorhinalis (Lamina III und V) in den angrenzenden nicht-olfaktorischen Abschnitts der Regio entorhinalis (Lamina V, rechte Bildhlfte). D) Fastblue-Depot nach Injektion in das laterale Tuberculum olfactorium.

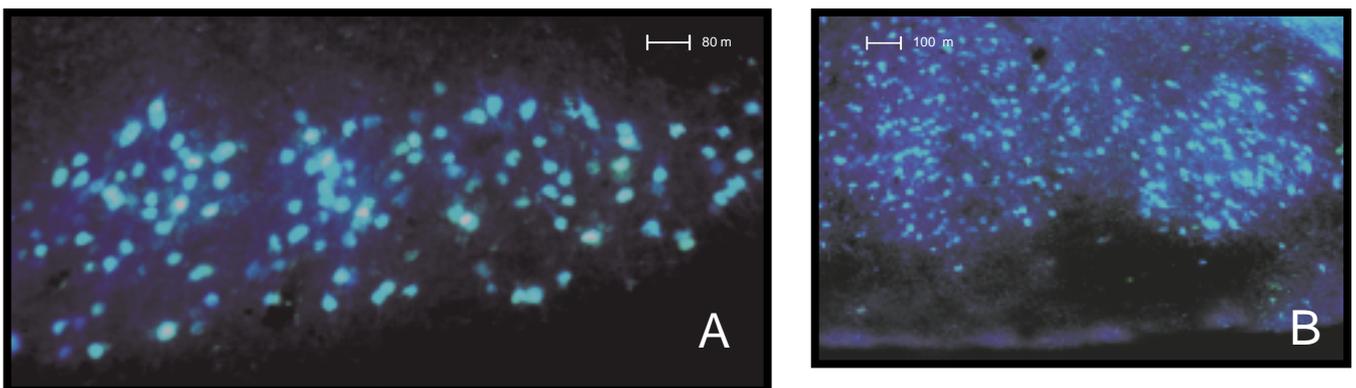
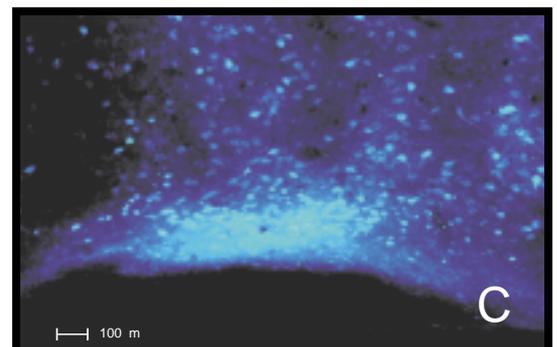


Abb. 6.3.7.: Fastblue-Neurone nach Fluoreszenz-Tracer-Injektion in das gesamte ventrale Striatum. A) Lamina III des olfaktorischen Regio entorhinalis. B) Pars medialis der Regio retrobulbaris; beachte die unterschiedliche Ausrichtung der Neuronencluster. C) Pars intrapeduncularis (links unten) und Pars ventroposterior der Regio retrobulbaris.



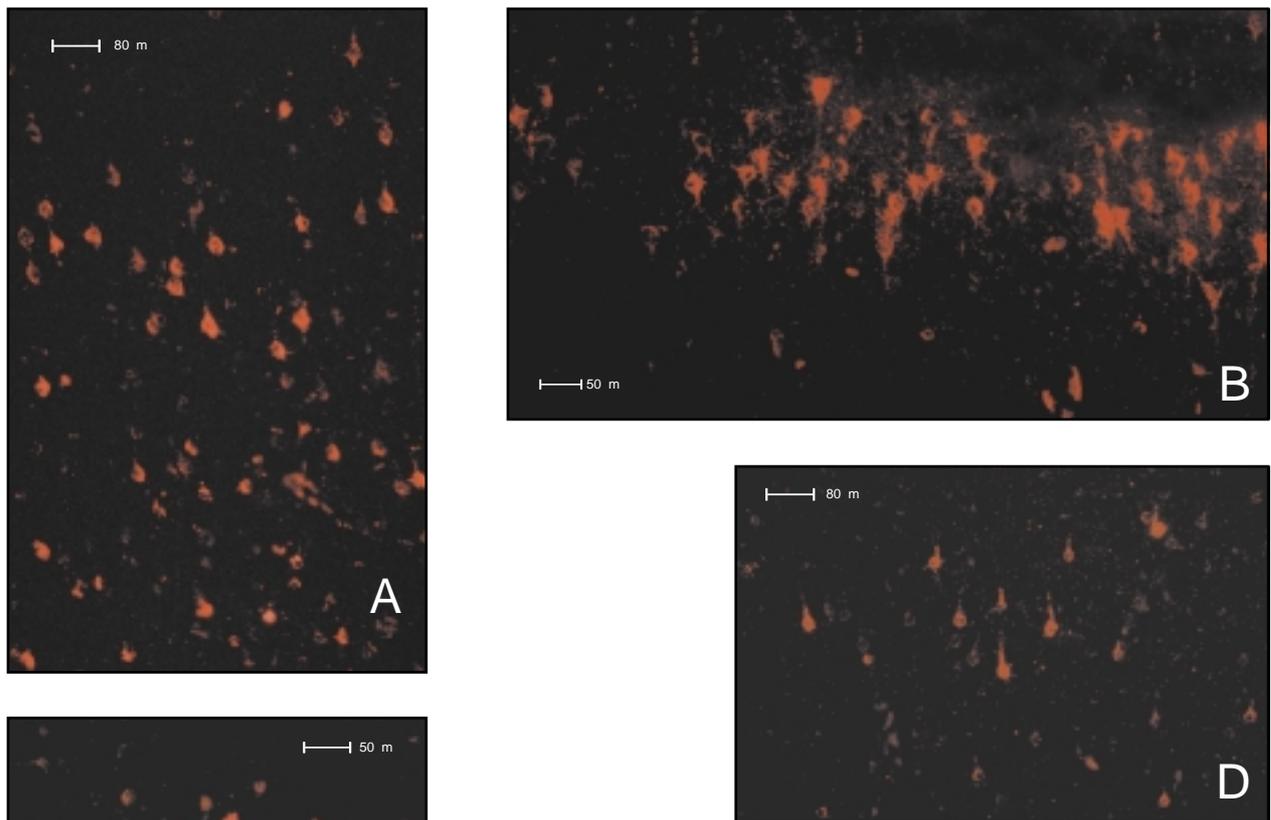
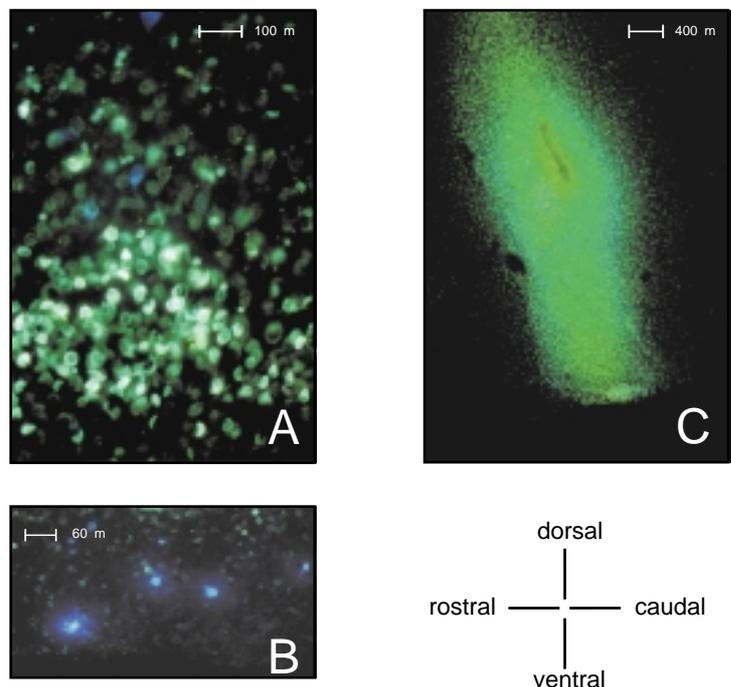


Abb. 6.3.8.: Rhodamin-Markierung nach Tracer-Injektion in laterale Abschnitte des Tuberculum olfactorium, Versuch Ca1.2/Rh. A) Lamina III und V des Cortex insularis dysgranularis. B) Lamina III des olfaktorischen Abschnitts der Regio entorhinalis. C) Typische Neurone des Nucleus horizontalis des Diagonalen Bandes von Broca. D) Pars temporalis der Regio praepiriformis

Abb. 6.3.9.: Fastblue- und Nuclear-yellow-Neurone innerhalb der Pars medialis der Regio retrobulbaris nach Tracer-Injektion in die Core-Region des Nucleus accumbens (Fb) und in das mediale Tuberculum olfactorium (Ny), Versuch Ca9.2. A) Caudaler Neuronenverband am bergang zur Pars ventroposterior. B) Oberfl chennaher Abschnitt der Pars medialis. C) Depotareal der Nuclear-yellow-Injektion in das mediale Tuberculum.



7.2. Zusammenfassung

Die Verarbeitung olfaktorischer Signale erfolgt in einer Reihe corticaler Strukturen, die direkten Eingang vom Bulbus olfactorius erhalten. Im letzten Jahrzehnt konnten vielfältige Belege für die Involvierung zentral olfaktorischer Hirnareale in die neuropathologischen und psychopathologischen Alterationen verschiedener degenerativer Erkrankungen einschließlich der Demenz vom Alzheimer Typ und der Schizophrenie gewonnen werden. Mit wenigen Ausnahmen basiert unser neuroanatomisches Wissen zur zentralen olfaktorischen Verschaltung jedoch auf Experimenten an Infraprimaten, insbesondere an Rodentiern. Dieses Mißverhältnis erlangt eine zusätzliche Bedeutung dadurch, daß dem olfaktorischen System während der phylogenetischen Entwicklung innerhalb der aufsteigenden Primaten ein erheblicher Formenwandel widerfahren ist. Mit einer Kombination von retrograden und anterograden Tracer-Substanzen, i.e. WGA-HRP, Fastblue, Diamidino-yellow, Rhodamin, Fluorogold und Nuclear-yellow, als auch auf der Basis von Normal-Material wurde die Morphologie sowie die bulbäre und ventral-striatale Konnektivität des olfaktorischen Systems beim mikrosomatischen Primaten *Callithrix jacchus* analysiert (n = 9).

Im ersten Teil der Studie wurde die Zytoarchitektur der zentralen olfaktorischen Cortices anhand von Nissl-, und Markscheiden-Präparationen untersucht, während Ausmaß und Organisation der bulbären Projektion mit Hilfe von HRP- und Fluoreszenztracer-Applikationen in den Bulbus olfactorius ermittelt wurden. Die morphologische Untersuchung ermöglichte bei einer Reihe olfaktorischer Strukturen erstmals bei Primaten eine genaue Bestimmung von architektonischen Merkmalen, die zu deren Abgrenzung herangezogen werden können. Infolge der anterograden Tracing-Ergebnisse zählen zu den primär-olfaktorischen Cortices bei *Callithrix* die ipsilateralen palaeocorticalen *Regiones retrobulbaris*, *praepiriformis* et *periamygdalaris*, die archicorticalen *Taenia tecta ventralis*, die *periarchicortical* *Regio entorhinalis* sowie der laterale Abschnitt des *Cortex orbitofrontalis agrularis*. Letztere Struktur konnte in dieser Arbeit erstmalig als primär-olfaktorisch ausgewiesen werden. Das *Tuberculum olfactorium* ist möglicherweise entgegen den Ergebnissen bei Makaken nicht in die Reihe der primär-olfaktorischen Relaisstationen einzugliedern. Retrograde Tracer-Anreicherungen nach Bulbus-Injektionen zeigen, daß sämtliche Cortices (mit Ausnahme des fraglich primär-olfaktorischen *Tuberculum olfactorium*) parallel zur bulbären Afferenz bulbopetale bzw. zentrifugale Efferenzen unterhalten. Diese erscheinen seitens *Regio retrobulbaris* und *Regio praepiriformis* besonders ausgeprägt, wobei die Projektion der *Regio retrobulbaris* als einzige bilateral ausgerichtet ist.

Unter Verwendung einer computergestützten topographischen Analyse der morphologischen und konnektionalen Ergebnisse wurde eine vollständige und präzise kartographische Rekonstruktion der primär-olfaktorischen Cortices bei diesem in neuroanatomischen Studien zunehmend eingesetzten Primaten erstellt.

In einem zweiten Teil der Untersuchung wurden die efferenten Projektionen der im ersten Teil bestimmten differentiellen primär-olfaktorischen Cortices in die Untereinheiten des ventralen Striatum untersucht. Hierzu wurde der olfaktorische Cortex nach Tracer-Injektionen in das gesamte ventrale Striatum, den *Nucleus accumbens*, das *Tuberculum*

olfactorium sowie in das Caput nuclei caudati auf retrograde Traceranreicherung hin untersucht. In eindrucksvoller Weise konnten für die beiden dominierenden Komponenten des ventralen Striatum, i.e. das Tuberculum olfactorium und der Nucleus accumbens, im Projektionsmuster divergierende, substantielle sekundär-olfaktorische Eingänge dargestellt werden. Während das Tuberculum vom gesamten olfaktorischen Cortex mit ausgeprägten Afferenzen versorgt wird, entspringt der Hauptanteil der sekundär-olfaktorischen Projektion des Nucleus accumbens der Regio retrobulbaris. In weitaus geringerem Ausmaß bezieht er darüber hinaus schwachen sekundär-sensorischen Input von der Regio entorhinalis und der Taenia tecta ventralis. Der Kopf des Schweifkerns bleibt von jeglicher olfaktorischer Projektion vollständig ausgespart.

Die sich in den Ergebnissen darstellende ungleich differenzierte Morphologie und das differente bulbäre Verknüpfungsmuster der Regio retrobulbaris und Regio praepiriformis findet somit ihr post-primäres Korrelat in einer Divergenz der ventral-striatalen Transmission olfaktorischer Signale. Dieses anatomische Arrangement deutet einerseits auf eine spezifisch-funktionelle Aufteilung der ventral-striatalen Untereinheiten innerhalb der postbulbären Vernetzung chemischer Umweltreize. Andererseits bestätigt sich rückschliessend hierdurch die schon in der bulbären Projektion angelegte frühzeitige Aufspaltung olfaktorischer Signalmuster auf dem Niveau der primären Schaltstationen, die sich nicht nur anhand morphologischer und ontogentischer Kriterien voneinander abgrenzen lassen, sondern gemäß der vorliegenden Untersuchung innerhalb der aufsteigenden Primatenreihe zum Teil entgegengesetzte Differenzierungstendenzen durchmachen und kraft ihrer zentralen bzw. bulbofugalen Konnektion eigene funktionelle Subsysteme ausbilden.

Die Rolle der Regio praepiriformis als Speicherrelais mit diskriminatorischen Kompetenz, die Eignung der Regio retrobulbaris als interbulbärer Prozessor zur Abbildung von Lateral-, Intensitäts- und Sukzessivkontrasten birhinal eingehender Signale sowie die funktionelle Einbindung des Nucleus accumbens innerhalb der olfaktorischen Raumorientierung wird diskutiert.

7.3. Akademische Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren

in Marburg Amon, Arnold, Aumüller, Basler, Baum, Berndt, Böcking, Christiansen, Düssing, Engel, Eschenbach, Fuhrmann, Ganz, Geus, Golenhofen, Gotzen, Gressner, Griss, Gröne, Grundner, Habermehl, Happle, Hartmann, Häusinger, Havemann, Huffmann, Janich, Keil, Kern, Keuser, Kienapfel, Kleine, Kleinsasser, Klenk, Klose, Koolmann, Koop, v. Kraft, Krause, Kretschmer, Kroll, Kummer, Kussmann, Lang, Lange, Lennartz, Lorenz, Maisch, Mannheim, Meyer-Breiting, Netter, Paul, Pfab, Pohlen, Portig, Psarros, Remschmidt, Reyher, Riedmiller, Roher, Rothmund, Schachtschabel, Schäfer, Schmitz-Moormann, Schneider, Schüffel, Schulz, Schweigerer, Seifert, Seitz, Seybert, Slenczka, Stinner, Sturm, Thomas, Unsicker, Weingarten, von Wichert, Zelder, Zimmerli,

in Kopenhagen (Dänemark) Clemmensen, Haunsø, Haastrup, Jacobsen, Olesen, Permin, Rosenørn, Skinhøj,

in Aarau (Schweiz) Buettner

in Harrogate (Großbritannien) Knox, Leinhardt, Newman und

in Göttingen Felgenhauer, Fromm, Kaufmann, Neher, Schwörer und Stürmer.

7.4. Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei Herrn Priv. Doz. Dr. C. K. H. Reyher bedanken, der mich während dieser Arbeit mit viel Engagement und Verständnis begleitete, mich in die zahlreichen Arbeitstechniken einwies und die Experimente mit mir durchführte. Über die freundschaftlich motivierende Arbeitsatmosphäre hinaus werden mir die zahlreichen angeregten Diskussionen in Göttinger Restaurants in Erinnerung bleiben.

Im Rahmen meiner Arbeit am Max-Planck-Institut für Biophysikalische Chemie in Göttingen möchte ich bei Herrn Prof. Ch. Fromm für die Begleitung und technische Unterstützung bedanken. Ein besonderer Dank gilt Frau S. Lausmann und Frau U. Steveling für die hervorragende labortechnische Betreuung, Aufarbeitung des umfangreichen histologischen Materials und fachkundige Einführung in die histochemischen Methoden und Arbeitstechniken. Desweiteren bedanke ich mich bei Herrn P. Goldmann für die exzellenten photographischen Arbeiten sowie bei Herrn Reuser für die unermüdliche und kompetente Betreuung bei der Suche und Beschaffung der Literatur. Ferner möchte ich mich besonders bei meinem Mitstreiter M. Nitsche bedanken, dessen qualifizierten Diskussionsbeiträge und ermunternde Zusammenarbeit ihren Anteil zum Gelingen der Arbeit beigetragen haben.

Ebenfalls möchte ich mich hier bei all meinen Freunden herzlichst für ihr Verständnis und Geduld bedanken, die sie mir in den letzten Monaten und Jahren entgegen gebracht haben. Ein besonderer Dank gilt an dieser Stelle meinem getreuen Freund Dirk Beckmann, *Art und Weise, Bremen*, ohne dessen vielfältige, insbesondere computertechnische Unterstützung diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Abschließend möchte ich mich von ganzem Herzen bei meinen Eltern, Klaus und Inger Liebetanz, bedanken, die mich hervorgebracht, geduldig an mich geglaubt und mich in allen Lebenslagen mit ihrer Zuwendung bedacht haben.