

Funções corticais cerebrais – o legado de Brodmann no século XXI

Cortical Brain Functions – The Brodmann Legacy in the 21st Century

Daniel Damiani¹ Anna Maria Nascimento¹ Letícia Kühl Pereira¹

¹ Pós-Graduação em Neurociências, Universidade Anhembi Morumbi, São Paulo, SP, Brazil

Address for correspondence Daniel Damiani, MD, Universidade Anhembi Morumbi, São Paulo, SP, Brazil (e-mail: dani.neurocirurgia@gmail.com).

Arq Bras Neurocir

Resumo

Palavras-Chave

- ▶ áreas de Brodmann
- ▶ áreas corticais cerebrais
- ▶ circuito da inteligência
- ▶ funções cerebrais
- ▶ novas áreas cerebrais
- ▶ circuito do aprendizado

Em 1909, Korbinian Brodmann descreveu 52 áreas funcionais cerebrais, sendo 43 delas encontradas no cérebro humano. Seu consagrado mapa funcional foi incrementado por Glasser et al. em 2016, utilizando técnicas de ressonância nuclear magnética funcional para propor a existência de 180 áreas funcionais em cada hemisfério, baseadas em sua espessura cortical, grau de mielinização, interconexão neuronal, organização topográfica, respostas a multitarefas e avaliação no seu estado de repouso. Abre-se uma enorme possibilidade, através da neuroanatomia funcional, de se entender um pouco mais sobre o funcionamento cerebral normal e do seu comprometimento funcional na presença de uma doença.

Abstract

Keywords

- ▶ Brodmann areas
- ▶ brain cortical areas
- ▶ intelligence circuitry
- ▶ brain functions
- ▶ new brain areas
- ▶ learning circuitry

In 1909, Korbinian Brodmann describes 52 functional brain areas, 43 of them found in the human brain. More than a century later, his devoted functional map is incremented by Glasser MF et al in 2016, using functional magnetic resonance imaging techniques to propose the existence of 180 functional areas in each hemisphere, based on their cortical thickness, degree of myelination (cortical myelin content), neuronal interconnection, topographic organization, multitask answers and assessment in its resting state. It opens up a huge possibility, through functional neuroanatomy, to understand a little more about normal brain function and their functional impairment in the presence of a disease.

Introdução

Korbinian Brodmann tornou-se um marco para a neurociência moderna com a publicação da sua monografia em 1909. Iniciou-se de fato o caminho rumo à localização das funções corticais cerebrais. Com o avanço tecnológico, as técnicas de neuroimagem disponíveis atualmente aplicadas ao ser humano normal vêm revolucionando o conhecimento sobre

o cérebro humano. A tomografia por emissão de pósitrons (PET), a ressonância nuclear magnética funcional (RNMf), a eletroencefalografia (EEG), a eletrocorticografia (ECoG), a magnetoencefalografia (MEG) e, mais recentemente, a espectroscopia óptica por infravermelho (NIRS) vêm abrindo campo para a descoberta de funções corticais cerebrais, possibilitando uma maior compreensão das doenças cerebrais, e aumentando, como nunca antes, o conhecimento

received
August 11, 2016
accepted
November 9, 2016

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0036-1597573>.
ISSN 0103-5355.

Copyright © by Thieme-Revinter
Publicações Ltda, Rio de Janeiro, Brazil

License terms



neurofisiológico. Associado ao conhecimento macroscópico proporcionado pela neuroimagem, também o conhecimento microscópico tem contribuído: a optogenética e a biologia molecular são ferramentas fundamentais para a compreensão do funcionamento cerebral. Penq et al. publicaram diversos trabalhos confirmando ser plausível a divisão funcional proposta através da assinatura gênica presente em cada região anatômica. Mais de um século após a publicação de Brodmann, Glasser et al. publicaram, em 2016, um novo mapa cortical funcional. Baseado em diversos estudos de RNMF presentes nos bancos de dados do HCP (*Human Connectome Project*), o grau de mielinização cortical e a espessura cortical foram observados por imagens de RNMF ponderadas em T1W e T2W de alta resolução, enquanto a função cortical foi verificada por RNMF-BOLD (*Blood Oxygen Level Dependent*) durante testes de multitarefas. A conectividade e a topografia foram avaliadas também por RNMF nos estados de repouso cerebral. Glasser et al. descrevem 180 áreas funcionais presentes em cada hemisfério cerebral, prometendo adicionar ao mapa original de Brodmann as informações disponíveis nos dias atuais. Nenhuma tecnologia, isoladamente, oferecerá as respostas que a comunidade neurocientífica busca, mas os diversos métodos utilizados conjuntamente, associados àqueles já consagrados, como o mapa funcional de Brodmann, proporcionarão essa compreensão funcional cerebral.¹⁻⁶

Objetivos

Os autores apresentam o resultado de diversos trabalhos demonstrando o atual conhecimento sobre as funções corticais cerebrais e correlacionam os atuais conhecimentos obtidos através de neuroimagens funcionais com aqueles preconizados por Korbinian Brodmann há mais de um século.

Materiais e Métodos

Pesquisa quantitativa e descritiva por meio de revisão narrativa da literatura realizada nas bases de dados Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e National Library of Medicine (PubMed) no mês de agosto de 2016, utilizando os seguintes descritores: *Brodmann areas, brain cortical areas, intelligence circuitry, brain functions, new brain areas, learning brain circuitry*.

O estudo possui a seguinte questão norteadora: o que sabemos atualmente sobre as funções corticais cerebrais ainda se relaciona com aquelas propostas por Brodmann em 1909?

Os critérios de inclusão dos artigos para essa pesquisa foram: publicações atualizadas do período 2001-2016, com raras exceções, nos idiomas português, espanhol e inglês, com acesso *on-line* ao texto completo. Como critérios de exclusão, além dos artigos que não contemplam os critérios para serem incluídos nessa pesquisa, foram eliminados artigos duplicados.

Para análise dos artigos incluídos nessa revisão, foram observados os seguintes aspectos: ano de publicação, perío-

dicos, local em que foi realizado o estudo, metodologia utilizada e resultados principais.

Desenvolvimento

Aspectos históricos do mapeamento cortical funcional.

Korbinian Brodmann, médico alemão, em 1909, publicou, em sua monografia, seus experimentos realizados nos laboratórios de Oskar e Cécilie Vogt, em Berlin. Influenciado pelas ideias dos frenologistas Gall e Spurzheim, Brodmann realizou a integração entre a citoarquitetura encontrada por Vogt et al. e suas respectivas informações funcionais, publicadas por Wernicke e Broca. Através das observações que Brodmann et al. encontraram na substância cinzenta cerebral, levando em consideração a apresentação do número de camadas celulares, morfologia celular, distribuição de conexões dendríticas e tipos neuronais, procedeu-se à sua divisão em números, utilizada ainda hoje na neurociência moderna. Brodmann utilizou modelos animais para criar uma homologia numérica correspondente às áreas corticais. Dessa forma, Brodmann encontrou 43 áreas funcionais (11 regiões) atribuídas ao córtex cerebral humano, enquanto nos primatas são descritas 52 áreas. As áreas são numeradas entre 1 e 52, não havendo homologia entre as áreas 12 e 16 e 48 e 51, presentes nos macacos. Também em sua clássica monografia, Brodmann destaca que o polimorfismo celular e a rede conectiva no córtex cerebral humano apresentam complexidade muito superior quando comparadas às dos primatas (► **Fig. 1**). Finalmente, em 1909, Brodmann publica sua monografia onde apenas 36 das 324 páginas são dedicadas aos relatos funcionais corticais encontrados no cérebro humano. No entanto, 5 anos mais tarde, Brodmann publicou um extenso trabalho descrevendo suas áreas funcionais citoarquiteturais com correlações eletrofisiológicas observadas em animais submetidos a lesões cerebrais.^{7,8} Após sua publicação, a neurociência avançou consideravelmente no último século. Grandes descobertas nos campos da neurologia clínica, neurocirurgia e psiquiatria tiveram como base o mapa funcional descrito por Brodmann. Além disso, Vogt et al. utilizam estudos com padrões de mielinização para subdividir as áreas de Brodmann em subáreas, destacando fibras regionais intracorticais, criando então uma combinação entre as áreas citoarquitetônicas de Brodmann com seus mapas funcionais mieloarquitetônicos. Von Economo e Koskinas, em 1925, publicaram uma descrição citoarquitetônica detalhada das áreas corticais, adicionando algumas não mencionadas por Brodmann. Os mapas subsequentes, incluindo aqueles da escola russa (1949), apenas fazem tributos aos conceitos de Brodmann, modificando as extensões das áreas previamente descritas. Lashley e Clark destacaram que, apesar dos esforços de Brodmann e Vogt, seus trabalhos são difíceis de serem reproduzidos devido à grande variabilidade individual das estruturas corticais, mais acentuada quando consideradas outras espécies animais.⁷

Neurotecnologia aplicada. Nos anos 1980, novamente os conceitos de Brodmann ganharam destaque nas neurociências. Com a introdução das técnicas de ressonância nuclear magnética funcional (RNMF), tornou-se possível observar um

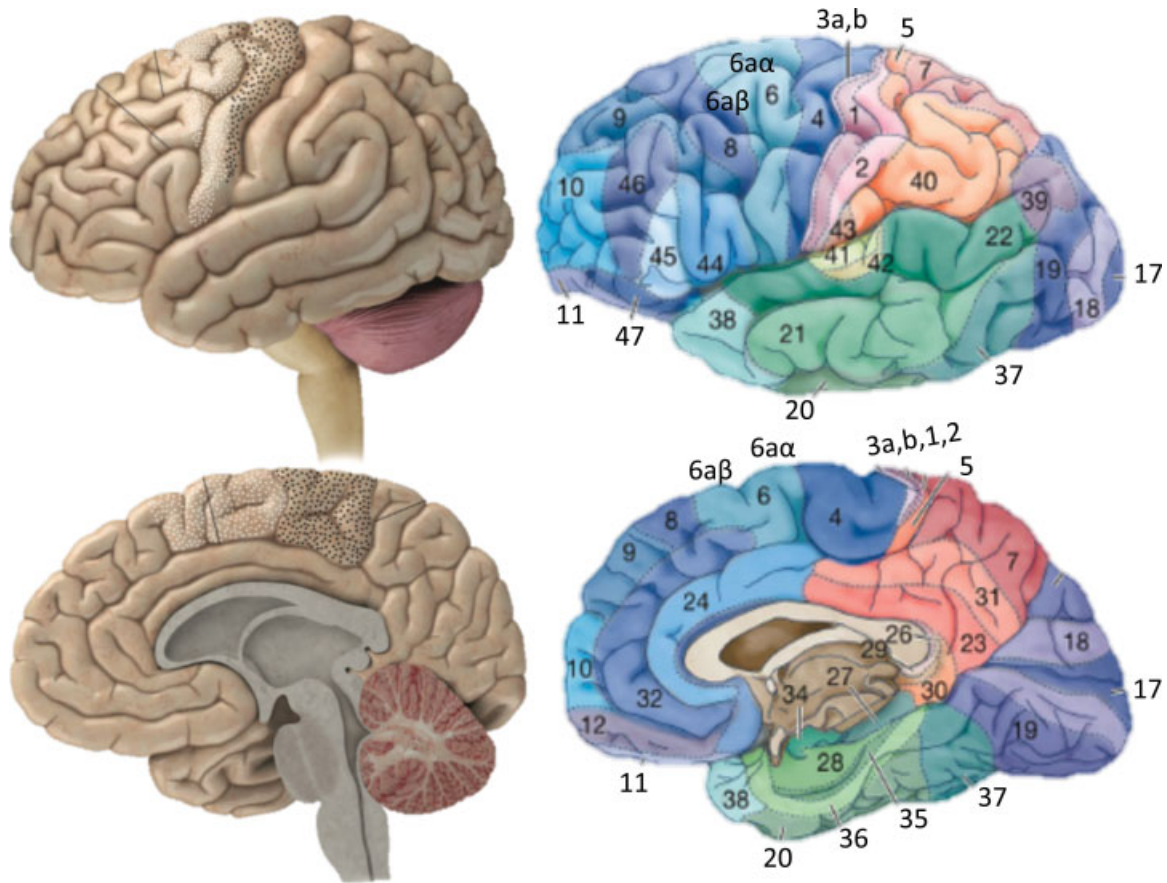


Fig. 1 Tradicionais áreas funcionais descritas em 1909 por Korbinian Brodmann, 43 na espécie humana,⁸ com suas caracterizações funcionais implementadas com exames de neuroimagem. O pontilhado preto representa o córtex motor primário ou AB 4, e o pontilhado branco, a área pré-motora e motora suplementar, em conjunto denominadas AB 6.

cérebro vivo em plena atividade neurofisiológica. Através de diversos protocolos de estudos, as diversas tarefas demandadas aos neurônios foram verificadas por imagens de ressonância, oferecendo a possibilidade do real mapeamento cortical funcional. Os mapas funcionais de Brodmann foram rapidamente recriados, tridimensionalmente, através de *softwares*, para novas concepções de mapas estereotáxicos extremamente precisos e individualizados. As regiões intrassulcais, responsáveis por dois terços da superfície cortical total, não consideradas por Brodmann, foram remapeadas dando origem a diversos atlas estereotáxicos utilizados atualmente (por exemplo, atlas de Talairach e Tournoux). No século XXI, as ferramentas tecnológicas oferecem mapas multimodais, não considerando apenas informações citoarquiteturais, mas correlacionando-as com a neurocircuitaria cerebral, organização molecular, genética e aspectos funcionais individuais. A RNM por DTI (*diffusion tensor imaging*) revela as estruturas subcortais correlacionadas, dando ênfase à neurocircuitaria com visualização das fibras brancas que interconectam múltiplos centros corticais e subcortais.⁹⁻¹¹

Áreas funcionais de Brodmann – conceitos clássicos atualizados por RNMf. Das 43 áreas funcionais (AB)⁸ que Brodmann descreveu em seu estudo citoarquitetônico, algumas apresentam maior relevância clínica (► **Fig. 1**). **AB 3a/b, 1, 2 (áreas sensitivas primárias):** situadas no giro pós-

central, portanto, posterior ao sulco central, no território do lobo parietal, recebem aferências provenientes do tálamo, com informações sensitivas primárias. Recebem informações nociceptivas, térmicas, provenientes do tato protopático (grosseiro), tato epicrítico (fino), vibração e propriocepção consciente. Neurônios na área 3a recebem sinais de entrada dos fusos neuromusculares e de outros receptores profundos. Neurônios presentes na área 3b recebem sinais de classes específicas de receptores de tato na pele. Neurônios nas áreas 1 e 2 recebem sinais de entrada convergentes de múltiplos tipos de receptores somatossensoriais que inervam as mesmas partes do corpo. O significado clínico de lesões presentes no giro pós-central pode corresponder a parestesias, anestésias, hipoestésias (térmicas, tátil ou dolorosa)^{12,13}; o envolvimento de áreas secundárias e terciárias da sensibilidade correspondentes a **AB 5 e 7** (lóbulo parietal superior), neurônios da área 5 estão ativos principalmente nos movimentos ativos da mão e nas modalidades de sensibilidade integrada (protopática e epicrítica), suas lesões podem cursar clinicamente com: apraxias (ideomotora, ideatória, construtiva e de vestimentas), disgrafias, heminegligência, agrafioestesia, estereoaagnosia e desorientação espacial. Anatomicamente, o sulco intraparietal divide o lóbulo parietal superior do inferior, criando uma faixa ao redor do sulco intraparietal denominado de **área 2v**, que, em

conjunto com a AB 3a, recebe informações do sistema vestibular, com importante controle do equilíbrio corporal. **AB 4 (área motora primária)**: localizada no giro pré-central, anterior ao sulco central, possui as células piramidais de Betz, originando assim os tratos corticoespinal e corticonuclear, responsáveis pela iniciação do ato motor voluntário. Uma lesão nessa estrutura será representada por paresia, raramente plegia devido a complementação do ato motor por vias secundárias, também chamadas de extrapiramidais. A área motora da fala classificada por Brodmann como **AB44** (também chamada de **área de Broca**), situa-se muito próxima ao giro pré-central, sendo responsável assim pelo ato motor da fala (voluntário). O córtex pré-motor e área motora suplementar, situam-se imediatamente anterior ao giro pré-central, no lobo frontal, e correspondem às **AB6a** e **AB6aβ**, respectivamente. Estas áreas trabalham em conjunto com o giro pré-central na programação motora. Estudos recentes em neuroimagens revelam que a área motora suplementar é responsável pela memória motora, ou seja, armazena informações sobre atos motores já aprendidos, enquanto que a área pré-motora, utiliza suas células para aprender esquemas motores novos. Lesões nestas estruturas cursam com apraxias ideatórias, ideomotoras, perda da sequência motora dos movimentos, incluindo o caminhar e a sequência harmoniosa do movimento. Se a lesão for grande o suficiente para envolver a área de Broca, afasia motora ou transcortical motora poderá ser percebida. Anteriormente à AB6, situa-se a área do controle do olhar conjugado contralateral (movimentos horizontais de sacada) ou **AB8**. As lesões nessa área cursam classicamente com desvio do olhar conjugado para o lado da lesão (*déviacion conjuguee*), no entanto, além desta função, a neuroimagem revelou que esta região também participa de funções executivas (planejamento, raciocínio, aprendizado motor e comportamento), de linguagem e memória de trabalho. Alguns autores relatam que lesões nessa área podem cursar com mutismo e ou dificuldade para iniciar a fala. Mais anteriormente a AB8, situa-se a área pré-frontal, uniformemente relacionada ao controle do comportamento. As **AB9 e 10** são denominadas córtex pré-frontal dorsolateral. Ocupam a maior porção do giro frontal médio, responsável pela memória de trabalho, ou seja, pelas funções intelectuais, memória, foco, tomada de decisão e atenção. As lesões nestas estruturas cursarão com síndromes disexecutivas, traduzindo-se por dificuldade de raciocínio, de concentração, de tomadas de decisões e pensamento abstrato. Os mecanismos de consolidação de memórias como também os processos de esquecimentos voluntários, dependem do funcionamento desta região, estando comprometidos na presença de lesões. As porções mediais destas regiões (AB9 e 10), correspondem ao córtex pré-frontal ventromedial, relacionados aos aspectos emocionais das funções executivas mencionadas anteriormente, incluindo a meditação, julgamento, circuito de recompensa e o benefício vs. malefício da tomada de uma decisão ou de uma escolha. Ainda no córtex pré-frontal há uma terceira subdivisão anátomo-funcional denominada **AB11,12**, ou córtex orbitofrontal. Essa região esta associada à atenção, foco, hiperatividade e comportamento (impulsividade). Lesões nessa região cur-

sam com perda da censura social, hipersexualidade, prejuízo na interação social, abuso de drogas e comportamento obsessivo-compulsivo. O lobo occipital comporta os circuitos relacionados à visão, constituído por diversas áreas: **AB17** ou **V1**, considerado o córtex visual primário; o campo visual superior é projetado abaixo do sulco calcarino, enquanto que o campo visual inferior está projetado acima do sulco calcarino do lobo occipital. As lesões nas regiões de V1, cursam com hemianopsias homônimas, hemianopsias heterônimas, quadrantanopsias, escotomas, cegueira completa ou amaurose bilateral. A AB17 identifica informações correspondentes a luminosidade, forma, cor, padrão e movimento do objeto. Já a **AB18** ou **V2**, classificada como córtex visual secundário ou pré-estriado, responsável pelas primeiras informações associativas visuais. A área V2 processa complexas informações sobre a forma e contorno dos objetos, a camada de neurônios presentes em V2 é responsável pela memória visual e sua consolidação a longo prazo, além do reconhecimento dos objetos. A expressão clínica das lesões em V2 pode cursar com agnosia visual, acromatopsias, prosopagnosias e agnosia topográfica. Lesões em V2 à esquerda classicamente cursam com alexias. Vale destacar que os estudos com RNMF mostram que a área V2 frequentemente funciona em conjunto com a AB 19 e 37. Por último, a **AB 19** (córtex visual associativo, também parte da área de Wernicke), ou **área V3 e V5** (dorsal), compartilha as mesmas funções da AB 18; no entanto, algumas funções como a localização espacial precisa, dizendo ao indivíduo aonde está no espaço aquele objeto que está sendo visualizado, pertencem exclusivamente a AB 19. Ainda pertencendo a AB 19, a **área V4** (ventral) corresponde a interpretação do significado do objeto, dizendo ao indivíduo o que é aquilo que está sendo visto. Com técnicas de neuroimagens funcionais, cada vez mais se encontram áreas retinotópicas subdividindo a AB 19, não sendo propósito deste artigo destacá-las. Algumas síndromes psiquiátricas manifestam-se por alterações nestas regiões, tais como a síndrome de Capgras e a síndrome de Fregoli.¹⁴⁻¹⁶ Presente no giro temporal inferior, em vista lateral, a **AB 20** é responsável por funções relacionadas ao reconhecimento visual de objetos e, consequentemente, faz parte dos mecanismos de memória. Os estudos com RNMF revelaram recentemente que a AB 20 faz parte do complexo de regiões relacionadas à compreensão da linguagem, sendo também parte da área de Wernicke. A AB 20 relaciona-se aos processamentos léxicos-semânticos, compreensão de metáforas, produção e interpretação da linguagem. Paralelamente, também nesta região, há participação de processamentos visuais, incluindo a percepção de objetos em um cenário. Devido à proximidade das estruturas que compõem o sistema límbico, esta região parece ter a capacidade de interpretar as intenções do outro (possivelmente correlacionado a sistemas de neurônios-espelhos). Acima da AB 20, no giro temporal médio, há a **AB 21**, de função ainda incerta, que parece ter a capacidade de reconhecer as faces (fisionomias conhecidas), compreender o significado das palavras durante a leitura e estimar distâncias. Em conjunto com a AB 22, essa área 21 auxilia na compreensão sonora de melodias. Parte integral da área da

linguagem ou área de Wernicke, a **AB 22** está presente no giro temporal superior, circundando as áreas auditivas primárias 41 e 42, insinuando-se para o interior do lobo parietal, demarcando seu limite com a área 39 de Wernicke. Alguns autores subdividem a AB 22 em 22A e 22B, sendo que esta última, quando lesionada, cursa com afasia de Wernicke ou de expressão, quando a capacidade interpretativa está gravemente prejudicada, sem o envolvimento da fala. As **AB 41 e 42**, presentes no giro temporal superior, são consideradas áreas auditivas primárias e associativas, respectivamente. Essa região possui um mapa tonotópico, com identificação da intensidade sonora (agudo-grave). As lesões no giro temporal transversal de Heschl (área auditiva primária), bilateralmente, cursam com surdez cortical bilateral. Possivelmente, neste giro temporal transversal, há um circuito de neurônios-espelhos já que são ativados quando o indivíduo visualiza os gestos orofaciais relacionados com a pronúncia.^{17,18}

Na transição entre o lobo temporal e o occipital, delimita-se a **AB 37**, uma região de descontinuidade do giro temporal médio e inferior. Atualmente, há um relativo consenso sobre sua funcionalidade: informações visuais coloridas; nomeação (com envolvimento dos circuitos de memórias); reconhecimento facial, numérico e léxico. Lesões na AB 37 podem cursar clinicamente com parafasias semânticas e dificuldade em encontrar palavras durante um discurso, anomia, prosopagnosia e apraxia visioconstrutiva.¹⁹ A **AB 38** localiza-se no polo anterior do lobo temporal, relacionado a respostas emocionais complexas. Na doença de Alzheimer, esta será uma das primeiras áreas envolvidas, apresentando-se comumente com crises epiléticas do lobo temporal. Estudos com RNMf revelaram que esta área participa de diversos neurocircuitos, incluindo: memória de trabalho, fonognosia (identificação de sons familiares, resposta aversiva e prazerosa aos sons), processamento da linguagem, funções executivas e emocionais. As vias do olfato, ao contrário das outras modalidades sensitivas, não possuem um local específico no córtex cerebral; diversas áreas recebem suas aferências: hipotálamo, tálamo, complexo amigdalóide, área pré-frontal e **AB 34** (unco do lobo temporal). Lesões nesta AB 34 estão envolvidas com crises epiléticas do lobo temporal que cursam com cacosmia.^{20,21} Anatomicamente, o lobo parietal é subdividido em lóbulo parietal superior e inferior, sendo o inferior constituído pelo giro angular e giro supramarginal. O giro angular corresponde a **AB 39**, ou seja, parte da área de Wernicke, responsável pelos conceitos de quantificação, orientação espacial, portanto, pela matemática. As lesões nesta região do hemisfério esquerdo cursam com a síndrome de Gerstmann (agnosia digital, desorientação temporoespacial, disgrafia e discalculia do desenvolvimento), uma afasia semântica. A região do giro angular apresenta grande capacidade associativa: informações auditivas, espaciais, visuais, sendo uma das regiões mais tardias a obter maturação. As habilidades com aritmética, somatognosia e linguagem (leitura) são atribuídas ao giro angular. Em especial, o giro angular do hemisfério direito correlaciona-se com o processamento visuoespacial, e suas lesões cursam com heminegligências. Paralelamente, os estudos com RNMf mostraram que esta região também atua no processamento criativo verbal. Late-

ralmente ao giro angular, compondo o lóbulo parietal inferior, há o giro supramarginal ou **AB 40**, também componente da área de Wernicke. Esta região possui grande atividade no processamento verbal complexo, criatividade e processamento semântico. Clinicamente, as lesões nessa região podem cursar com afasia de Wernicke ou afasia transcortical sensitiva. No hemisfério direito, a região do giro supramarginal correlaciona-se com a autorreflexão.^{22,23} Ainda no lobo parietal, porém na extrema lateral do giro pós-central, está localizada a **AB 43**, considerada o córtex gustativo primário. Lesões nesta área possuem ainda caráter incerto, podendo cursar com disgeusia ou ageusia. A área motora da fala ou área de Broca, classificada por Brodmann como **AB 44**, está situada no giro frontal inferior, em sua *pars opercularis* e *triangularis*. A neuroimagem revelou que, nos indivíduos diagnosticados com transtorno do espectro autista, incluindo síndrome de Asperger, há significativa redução de substância cinzenta na AB 44. Alguns autores consideram a área de Broca a associação entre AB 44 e 45. De acordo com estudos recentes, a ínsula anterior deverá ser incluída na denominada área de Broca devido ao seu envolvimento no planejamento motor da fala (fluência fonológica e semântica). Clinicamente, as lesões nestas regiões são chamadas afasia motora (ou afasia de Broca) e, sua variante, afasia motora transcortical. A memória de trabalho utiliza intensamente esta região, na produção e na busca pelas palavras corretas a serem utilizadas de acordo com cada ocasião. Vale ainda destacar que se situa no hemisfério esquerdo a área de Broca responsável pela fala propriamente dita, dando a ele a característica de dominante. A entonação, melodia e prosódia correlacionam-se às funções da área de Broca do hemisfério não dominante, em geral, no hemisfério direito. Ainda com características motoras, o sistema de neurônios-espelhos parece presente nessa região ao mimetizar internamente um movimento apenas visualizado e previamente aprendido. Na porção mais anterior do lobo frontal, a **AB 9** e a **46** representam o córtex pré-frontal dorsolateral (PFDL). Exames de RNMf, no entanto, revelam que essa região corresponde às **AB 9, 10, 11, 12, 45, 46** e porção superior da **AB 47**.^{24,25} Estas áreas estão relacionadas à integração entre as informações somatossensitivas com o planejamento e resposta motora, incluindo as funções intelectuais associadas. O PFDL representa a memória de trabalho propriamente dita, e praticamente todas as funções intelectuais que exigem participações corticais e subcorticais utilizam o PFDL. A **AB 32**, presente no córtex pré-frontal, recebe diversos fascículos (não somente o arqueado, mas também os longitudinais e uncinados) da área de Wernicke, possuindo especial importância no circuito da inteligência ao escolher uma entre as várias hipóteses de respostas possíveis diante de um problema, encaminhando assim sua informação final à área de Broca. Clinicamente, as lesões no PFDL cursam com disfunções executivas e comprometimento do afeto, julgamento social, memória executiva e pensamento abstrato. A porção mais inferior e central da **AB 47** relaciona-se ao processamento semântico e fonológico, além de auxiliar na tomada de decisão (custo *versus* benefício). A **►Tabela 1** separa o córtex cerebral por lobos (frontal, parietal, temporal, occipital e límbico), destacando suas principais funções e

Tabela 1 Correlação da anatomoclínica com as áreas de Brodmann, separadas por lobos (frontal, parietal, occipital, temporal e límbico), com identificação dos seus tratos correspondentes.

LOBO FRONTAL		
Manifestação clínica	Áreas de Brodmann	Tratos correlacionados
1. Síndrome motora		
Hemiparesia, hemiplegia	4,6	Trato corticoespinal
Apraxias	6,8	FLS
Anormalidade do olhar conjugado	8, 9, 46	FLM e cíngulo
2. Síndrome cognitiva		
Déficit de memória, do pensamento abstrato e da inibição do comportamento	8, 9, 47	FLS, uncinado e frontostriatal (cápsula interna)
Sintomas disexecutivos (aprendizado, planejamento, foco)	6, 8, 9	Frontostriatal (cápsula interna)
Aprosódia / Afasia Motora (Broca)	6, 44, 45	Fascículo arqueado
Heminegligência	6	FLS
Apraxia ideomotora	6, 8	FLS, corpo caloso
3. Abulia		
Perda do interesse	10, 11, 24, 32, 33	Cíngulo subcaloso
Mutismo e acinesia	6, 8, 9, 24, 32	Cíngulo dorsal e FLS
Desconcentração e perda da motivação	8, 9, 10, 24, 32, 33	Cíngulo anterior e cápsula interna
4. Síndrome comportamental		
Alterações da personalidade, labilidade emocional, desinibição social, hipersexualidade, imitação motora, reflexos primitivos (preensão), impulsividade	10, 11, 47	Uncinado, frontostriatal (cápsula interna) e FFOI
Disfemia	6, 44, 45	Projeção talâmica anterior
LOBO PARIETAL		
Manifestação clínica	Áreas de Brodmann	Tratos correlacionados
1. Síndrome somatossensitiva e tátil		
Disestesia, hipoestesia, hiperestesia, alodinia	3a, 3b, 1, 2	Cápsula interna (projeção talâmica superior)
Alucinação e perseveração tátil	3a, 3b, 1, 2, 5, 40	Cápsula interna (projeção talâmica superior)
Estereoagnosia, agrafostesia, extinção	5, 7, 40	FLS, cápsula interna (projeção talâmica superior)
2. Síndrome motora		
Ataxias	5, 7, 19	FLS, cíngulo
Apraxia (ideomotora, ideatória, construtiva)	5, 7, 39, 40	FLS e arqueado, tronco do corpo caloso
Apraxia oculomotora	5, 7	FLS
3. Síndromes de linguagem		
Discalculia, alexia, agrafia, afasia de condução, prejuízo da memória verbal, anomia, dislexia, síndrome de Gerstmann	39, 40	Fascículo arqueado
4. Síndromes visuais complexas		
Sensação de irrealidade, experiências fora do corpo	39, 19	Projeção talâmica e fascículo arqueado
LOBO OCCIPITAL		
Manifestação clínica	Áreas de Brodmann	Tratos correlacionados
1. Síndromes visuais simples		
Escotomas, fosfenas, quadrantanopsias, hemianopsias, cegueira	17 (área V1)	Radiação óptica

Tabela 1 (Continued)

LOBO FRONTAL		
Manifestação clínica	Áreas de Brodmann	Tratos correlacionados
<i>2. Síndromes visuais dorsais</i>		
Acinetopsia, alucinação visual de movimento, aloestesia	19 (área V3)	FLS
<i>3. Síndromes visuais ventrais</i>		
Acromatopsia, agnosia visual, alexia, alucinação visual, prosopagnosia, amnésia visual, síndrome de Capgras, Fregoli	18 (área V2), 19, 37	FLI, fascículo fronto-occipital inferior
Lobo Temporal		
Manifestação clínica	Áreas de Brodmann	Tratos correlacionados
<i>1. Circuito auditivo</i>		
Surdez cortical, disacusia	41	Radiação acústica
<i>2. Síndromes de linguagem</i>		
Afasia de Wernicke, afasia sensitiva transcortical, afasia de condução, anomia	42, 22, 37	Fascículo arqueado
<i>3. Síndromes comportamentais e memória</i>		
Demência semântica	20, 21, 38	Fascículo uncinado e FLI
Redução da fluência verbal	38	Fascículo uncinado
LOBO LÍMBICO		
Manifestação clínica	Áreas de Brodmann	Tratos correlacionados
<i>1. Síndrome hipotalâmica-hipocampal</i>		
Amnésia anterógrada e retrógrada	28	Fórnix e trato mamilotalâmico
Alzheimer (fase precoce)	23, 26, 28, 29, 30, 35	Fórnix e cíngulo posterior
Korsakoff		Trato mamilotalâmico
Desorientação topográfica	26, 29, 30, 35	Cíngulo, FLI
<i>2. Síndrome amígdalo-orbitofrontal</i>		
Síndrome de Klüver-Bucy (apatia, hiperoralidade, perversão do apetite, agnosia visual, hipersexualidade)	28, 34, 36, 38	Uncinado, FLI
Alterações de personalidade	11, 32, 33, 34	Uncinado e cíngulo
<i>3. Síndromes paralímbicas</i>		
Indiferença a dor	24, 32, 33	Cíngulo anterior e projeção talâmica
Hiposmia (comum no Parkinson e Alzheimer), hiperosmia	12, 25, 32	Cíngulo
Apatia	24, 32, 33	Cíngulo anterior
Depressão, irritabilidade	24, 25, 32, 33	Cíngulo subcaloso
Demência semântica	36, 38	Uncinado, FLI

Abreviações: FLS, fascículo longitudinal superior; FLM, fascículo longitudinal medial; FLI, fascículo longitudinal inferior; FFOI, fascículo fronto-occipital inferior.

Modificada de Catani M et al, 2012.³³

síndromes clínicas correlacionadas com as AB correspondentes, bem como seus tratos envolvidos.^{14,22-24,26-33}

O princípio de Fick e o metabolismo cerebral: RNMF. Adolf Eugen Fick elaborou uma técnica para medir o débito cardíaco estabelecendo uma lei física com a qual se torna possível medir a taxa metabólica de um órgão a partir do *clearance* de um marcador sérico. Seymour Kety e Carl F.

Schmidt adaptaram o princípio de Fick para estudar o metabolismo cerebral. Em 1990, Seiji Ogawa e David Tank apresentaram a técnica de RNMF utilizando o método BOLD (*Blood Oxygen Level Dependent*) para estimar o metabolismo cerebral através do seu consumo de oxigênio proveniente do sangue arterial. A RNMF detecta alterações no conteúdo de desóxi-hemoglobina dentro de uma unidade de volume no

encéfalo. Aplicando-se a lei de Fick, a concentração de desóxi-hemoglobina é proporcional à taxa metabólica cerebral para o oxigênio dividida pelo fluxo sanguíneo cerebral. É dessa forma, através do metabolismo energético, que a RNMf consegue revelar a taxa metabólica cerebral nas diversas áreas durante uma tarefa. A RNMf, portanto, não é capaz de revelar a atividade de um neurônio, mas reflete o metabolismo daquela região cerebral. A RNMf difere da tomografia por emissão de pósitrons (PET), já que, neste último, há a necessidade da administração de radionucleotídeos na corrente sanguínea que emitam pósitrons (cargas positivas de uma partícula), comportando-se como a desóxi-hemoglobina utilizada pela RNMf. No entanto, aqui, há emissões de ondas gama. Apesar dos grandes avanços das neurociências com a RNMf, há limitações. Há quatro variáveis que se correlacionam com o metabolismo encefálico: (1) captação de glicose, (2) fluxo sanguíneo cerebral, (3) volume sanguíneo cerebral, e (4) conteúdo de desóxi-hemoglobina, sendo esta última a base da técnica BOLD. O conteúdo de desóxi-hemoglobina não pode ser medido em termos absolutos, sendo resultado da correlação entre fluxo sanguíneo cere-

bral, volume sanguíneo cerebral e metabolismo basal da região cortical (ou estado de repouso). Fica claro, portanto, que diferentes regiões corticais, com metabolismos diferentes em estados de repouso, apresentarão BOLD diferentes, podendo originar falsas interpretações funcionais. Outro fator limitante é a utilização das técnicas de RNMf-BOLD em pacientes com vasculopatias: as alterações de neuroimagem possivelmente estarão mais correlacionadas ao déficit perfusional do que ao neuronal (funcional) propriamente dito. As sinapses inibitórias também cursarão com maior demanda metabólica, aumentando o sinal BOLD, porém, com caráter inibitório daquela região cortical. E, por fim, os experimentos com a técnica BOLD utilizados em um mesmo indivíduo são irreprodutíveis com o tempo, já que, com o aprendizado, os neurônios naturalmente consumirão menor energia para realizar uma mesma função devido à sua capacidade de neuroplasticidade.^{1,32,34-36}

Novas subdivisões propostas. Depois da publicação de Brodmann em 1909, pela primeira vez é publicado um novo mapa funcional cortical (→ Fig. 2). Desde Brodmann, os neurocientistas tentam subdividir as áreas corticais e subcorticais

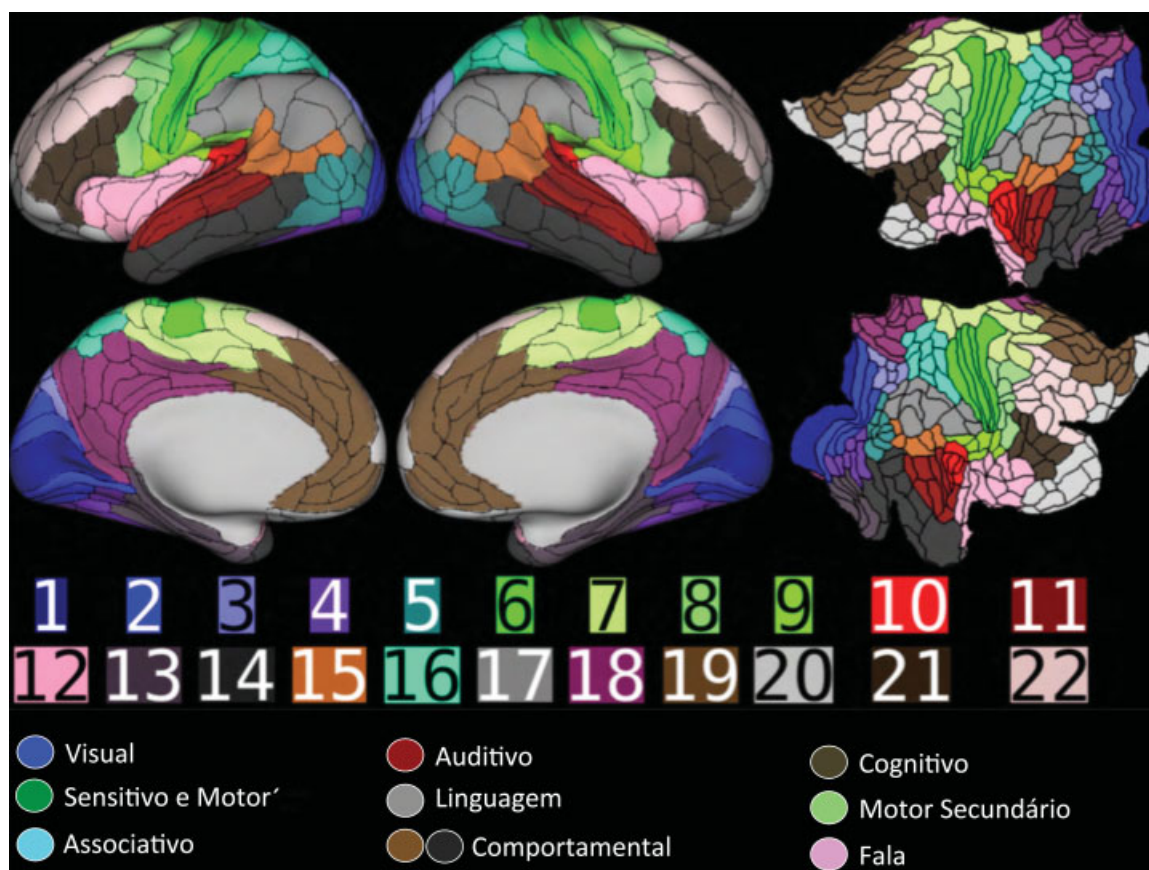


Fig. 2 Novo mapa funcional cortical cerebral com 180 áreas presentes em cada hemisfério e algumas características funcionais regionais. Os números representam as 22 grandes regiões separadas por Glasser et al.: (1) córtex visual primário (V1); (2) córtex visual (V2/V3); (3) visual dorsal; (4) visual ventral; (5) complexo MT; (6) córtex sensitivo-motor; (7) giro do cíngulo e lóbulo paracentral sensitivo-motor; (8) córtex pré-motor; (9) córtex opercular posterior; (10) córtex auditivo primário; (11) córtex auditivo secundário; (12) córtex opercular frontal e insular; (13) córtex temporal medial; (14) córtex temporal lateral; (15) área sensitiva: junção parieto-occipitotemporal; (16) parietal superior; (17) parietal inferior; (18) cíngulo posterior; (19) cíngulo anterior e pré-frontal medial; (20) frontal orbitopolar; (21) frontal inferior; (22) pré-frontal dorsolateral. Fonte: Adaptado de Glasser et al. (2016).²⁻⁵

para atualizá-las com os novos conhecimentos obtidos por neuroimagens. As subáreas diferem microestruturalmente, apresentando uma especialização funcional, formando uma verdadeira rede de conexão, hoje identificada, pelo menos em parte. Glasser et al. publicaram, em 2016, a mais recente subdivisão cortical desde 1909. Segundo os autores, cada hemisfério possui cerca de 50-200 áreas funcionais, baseadas em sua topografia, interconexão, citoarquitetura e função. Utilizando os dados de RNMf provenientes do banco de dados do *Human Connectome Project* (HCP), o grau de mielinização cortical e a espessura cortical foram observados por imagens de RNM ponderadas em T1W e T2W, enquanto a função cortical foi verificada por RNMf-BOLD durante testes de multitarefas. A conectividade e a topografia foram avaliadas também por RNMf nos estados de repouso cerebral. Glasser et al. descrevem 180 áreas funcionais presentes em cada hemisfério cerebral, todas confirmadas pela metodologia adotada pelos autores. Das 180 áreas, 83 foram nomeadas de acordo com sua função previamente descrita por inúmeros trabalhos científicos neuroanatômicos que utilizaram métodos invasivos, outras foram simplesmente subdivididas (AB 31 em AB 31a, 31pd e 31pv), e algumas áreas receberam novos nomes. A semelhança entre as áreas funcionais de ambos os hemisférios é impressionante. Os dados publicados por Glasser et al. possuem implicações clínicas importante para intervenções neurocirúrgicas. Através de métodos não invasivos de neuroimagens, esses profissionais poderão obter mapas funcionais extremamente detalhados dos seus pacientes, reduzindo assim a morbidade cirúrgica. Comparativamente aos animais inferiores, o córtex cerebral humano torna-se muito mais complexo por causa das funções cognitivas presentes nas regiões pré-frontal dorsolateral, temporal e parietal.

Os autores subdividem as 180 áreas em 22 regiões funcionais. O primeiro grupo é composto por cinco regiões envolvidas com a função visual (lobo occipital essencialmente): (1) córtex visual primário (incluindo a área V1 [AB 17]); (2) córtex visual (V2 e V3 [AB 18 e 19, sendo ainda a AB 19 subdividida em hOC3v e hOC4v, hOC3d, hOC4d, hOC4lp, hOC4la, hOC5v e hOC5d]); (3) visual dorsal (V3A, V3B, V6, V6A, V7 e IPS1), responsável pela localização espacial do objeto visualizado; (4) visual ventral (V8, complexo visual ventral [CVV], complexo PIT, complexo facial fusiforme [CFF], área visual ventromedial [VMV1, 2 e 3]), responsável pela identificação do objeto visualizado e pelo reconhecimento facial; (5) complexo MT e áreas vizinhas, formados pela lateral do lobo occipital e pelo córtex temporal posterior, que são grupos celulares que percebem as imagens em movimento, ajustando a movimentação conjugada do olhar via sulco intraparietal e AB 8.^{2-5,37}

O segundo grupo é composto por quatro áreas com funções sensitivas e motoras primárias; portanto, lobo frontal e parietal, essencialmente: (6) córtex sensitivo-motor (AB 3a, b, 1, 2 e 4, circundada pelas áreas 6mp, 6d, FEF, 55b e 6v); (7) giro do cíngulo medial (24dd e 24dv) e lóbulo paracentral sensitivo-motor (6mp, 6ma, SCEF, 5m, 5L, 5mv); (8) córtex pré-motor (55b, 6d, 6a, 6v, 6r, AB 8 foi subdividida em FEF [Frontal Eye Field] e PEF [Prefrontal Eye Field]); (9) córtex opercular posterior (AB 5, 7 ou SII).

O terceiro grupo é composto por três regiões funcionais relacionadas a audição, correspondendo essencialmente ao lobo temporal: (10) córtex auditivo primário (AB 41 substituído por A1 e diversas subdivisões: MBelt, LBelt, PBelt, RI); (11) córtex auditivo secundário (AB 42 subdividido em oito áreas); (12) córtex opercular frontal e insular (subdividido em 13 áreas: área 52, PI [córtex parainsular], Ig [ínsula granular], PoI1 e PoI2 [ínsula posterior], FOP2 e FOP3 [área opercular frontal], MI [área insular média], AVI [área insular anteroventral], AAIC [complexo da área insular agranular anterior], Pir [córtex piriforme], FOP4 e FOP5).

O quarto grupo é composto por duas áreas que completam as funções relacionadas ao lobo temporal: (13) córtex temporal medial (hipocampo, pré-subiculum, córtex entorrinal, perientorrinal, complexo ectorrinal e área peri-hipocampal 1, 2 e 3); (14) córtex temporal lateral (subdividido em nove áreas). O quinto grupo compõe uma grande área composta por quatro regiões funcionais presentes no lobo parietal posterior: (15) área sensitiva: junção parieto-occipitotemporal (AB 39 e 40, subdivididas em cinco áreas multimodais: TPOJ1, TPOJ2, TPOJ3, STV [área temporal visual superior], PSL [área da linguagem perissilviana]), formada pelas áreas associativas terciárias ou área de Wernicke, responsáveis pela linguagem; (16) parietal superior (áreas ao redor do sulco intraparietal, AB 5 e 7: LIPv, LIPd, VIP, AIP, MIP, 7PC, 7AL, 7Am, 7PL e 7Pm) subdividida em dez áreas associativas entre as funções visuais e somatossensitivas; (17) parietal inferior (subdividida em dez áreas: IP0, IP1, IP2, PGp, PGs, PGI, PFm, PF [AB 40], PFop e PFT): área que sofreu significativa expansão no cérebro humano quando comparado ao de outros animais, sendo parte da área da linguagem (classicamente, AB 39 e 40); (18) cíngulo posterior (subdividida em 14 áreas): participa de diversos neurocircuitos associativos, destacando-se o córtex transicional visual dorsal (DVT), córtex visual extraestriado, região do sulco parieto-occipital (POS1 e POS2) e complexo retroesplênico (AB 29 e 30).

As últimas quatro áreas anteriores funcionais recobrem o lobo frontal: (19) cíngulo anterior e pré-frontal medial (descritas classicamente como AB 32, 33 e 24, são subdivididas em 15 áreas, com destaque para AB 32 ou córtex paralímbico, dividido em p32, s32, p32pr, a32pr e d32), formada por uma região interconectada a diversos circuitos, incluindo as áreas cognitivas, áreas motoras primárias e pré-motoras; (20) córtex frontal orbitopolar (subdividido em 11 áreas e complexos); (21) córtex frontal inferior (incluindo a AB 44 e 45 ou área de Broca, subdividida em 44d, 44v, 45a, 45p e 47i); (22) córtex pré-frontal dorsolateral (PFDL), formada pela maior área heterogênea funcional presente no neocórtex humano, esta área possui semelhanças com o lóbulo parietal inferior e córtex temporal lateral, constituindo-se também em uma das áreas terciárias associativas. Subdividida em 13 áreas: 8C, 8Av, i6-8, s6-8, SFL, 8BL, 9p, 9a, 8Ad, p9-46v, a9-46v, 46 e 9-46d. Há uma notável assimetria inter-hemisférica na região SFL (linguagem frontal superior), sendo maior à esquerda, envolvida no circuito da linguagem.^{2-5,38-40}

A genética e a RNMf. Um passo adicional ao mapeamento funcional macroscópico seria adicionar o padrão gênico às

áreas estudadas, correlacionando-as com seu perfil trans-cricional. Neste intuito, Peng et al. separaram o córtex cerebral em 12 áreas funcionais, determinadas por RNMF, e estudaram seus padrões de expressão gênica, comparando-as em mais de 2 mil indivíduos. Foi encontrada uma enorme semelhança entre a expressão gênica dessas áreas pré-selecionadas por RNMF, mostrando ser factível a divisão macroscópica funcional proposta. Com esses dados genéticos, torna-se possível identificar uma região funcional cerebral apenas pelo padrão de expressão de alguns genes. Adicionalmente, os autores encontraram diversas coexpressões gênicas (71,4% dos genes) pertencentes aos quatro lobos estudados (frontal, parietal, temporal e occipital), sendo atribuída ao lobo frontal a maior presença de genes específicos, não encontrados nos demais lobos.^{6,41-44}

Conclusões

Korbinian Brodmann revolucionou as neurociências ao publicar, em 1909, seu mapa funcional do córtex cerebral humano. Mais do que criar um mapa, Brodmann abriu caminho para a compreensão de doenças, comportamentos e funcionamento normal do cérebro humano. A partir dos seus conceitos, novos trabalhos foram realizados e adicionadas informações, preenchendo uma enorme lacuna funcional ainda presente. Somente nas décadas de 1980-1990, quando os exames de neuroimagem começaram a revelar dados mais concretos sobre o funcionamento de um cérebro vivo, foi possível correlacionar neuroanatomia com neurofisiologia propriamente dita, *in vivo*. A tecnologia continua avançando tanto no aspecto macroscópico quanto no microscópico, oferecendo uma janela única de oportunidade para um remapeamento cerebral, ou melhor, um incremento àquele desenhado em 1909. Glasser et al. publicaram, em 2016, o primeiro mapa desde 1909, apresentando 180 áreas funcionais em cada hemisfério cerebral, baseado em regiões topográficas, padrão de mielinização e espessura cortical das diferentes regiões, técnicas de RNMF-BOLD com respostas a multitarefas *in vivo* e funcionamento cerebral em seu estado de repouso, oferecendo à neurociência um momento único de interpretação funcional cerebral. Vale destacar que, mesmo com esse arsenal tecnológico, ainda é muito difícil determinar um padrão comum, porque cada indivíduo é único e possui suas particularidades neuroanatomofuncionais, cabendo aos neurocientistas, neurologistas e neurocirurgiões explorá-las de forma individualizada.

Referências

- 1 Raichle ME. A brief history of human brain mapping. *Trends Neurosci* 2009;32(2):118-126
- 2 Glasser MF, Coalson TS, Robinson EC, et al. A multi-modal parcellation of human cerebral cortex. *Nature* 2016;536(7615):171-178
- 3 Glasser MF, Coalson TS, Robinson EC, et al. Supplementary Neuroanatomical Results For A multi-modal parcellation of human cerebral cortex. *Nature* 2016
- 4 Glasser MF, Coalson TS, Robinson EC, et al. Supplementary Methods For A multi-modal parcellation of human cerebral cortex. *Nature* 2016
- 5 Glasser MF, Coalson TS, Robinson EC, et al. Supplementary Results and Discussion For A multi-modal parcellation of human cerebral cortex. *Nature* 2016
- 6 Peng Q, Schork A, Bartsch H, et al; Pediatric Imaging, Neurocognition and Genetics Study; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Conservation of Distinct Genetically-Mediated Human Cortical Pattern. *PLoS Genet* 2016;12(7):e1006143
- 7 Zilles K, Amunts K. Centenary of Brodmann's map—conception and fate. *Nat Rev Neurosci* 2010;11(2):139-145
- 8 Brodmann K. in *Allgemeine Chirurgie der Gehirnkrankheiten*, 86-426 (Verlag von Ferdinand Enke, Stuttgart, 1914).
- 9 Toga AW, Thompson PM, Mori S, Amunts K, Zilles K. Towards multimodal atlases of the human brain. *Nat Rev Neurosci* 2006; 7(12):952-966
- 10 Zilles K, Amunts K. Receptor mapping: architecture of the human cerebral cortex. *Curr Opin Neurol* 2009;22(4):331-339
- 11 Johansen-Berg H, Rushworth MF. Using diffusion imaging to study human connective anatomy. *Annu Rev Neurosci* 2009; 32:75-94
- 12 Schweizer R, Voit D, Frahm J. Finger representations in human primary somatosensory cortex as revealed by high-resolution functional MRI of tactile stimulation. *Neuroimage* 2008;42(1):28-35
- 13 Schweisfurth MA, Frahm J, Schweizer R. Individual fMRI maps of all phalanges and digit bases of all fingers in human primary somatosensory cortex. *Front Hum Neurosci* 2014;8:658
- 14 Caspers J, Zilles K, Eickhoff SB, Schleicher A, Mohlberg H, Amunts K. Cytoarchitectonical analysis and probabilistic mapping of two extrastriate areas of the human posterior fusiform gyrus. *Brain Struct Funct* 2013;218(2):511-526
- 15 Kujovic M, Zilles K, Malikovic A, et al. Cytoarchitectonic mapping of the human dorsal extrastriate cortex. *Brain Struct Funct* 2013; 218(1):157-172
- 16 Klinge C, Eippert F, Röder B, Büchel C. Corticocortical connections mediate primary visual cortex responses to auditory stimulation in the blind. *J Neurosci* 2010;30(38):12798-12805
- 17 Morosan P, Rademacher J, Schleicher A, Amunts K, Schormann T, Zilles K. Human primary auditory cortex: cytoarchitectonic subdivisions and mapping into a spatial reference system. *Neuroimage* 2001;13(4):684-701
- 18 Thaut MH, Trimarchi PD, Parsons LM. Human brain basis of musical rhythm perception: common and distinct neural substrates for meter, tempo, and pattern. *Brain Sci* 2014;4(2): 428-452
- 19 Ardila A, Bernal B, Rosselli M. Language and visual perception associations: meta-analytic connectivity modeling of Brodmann area 37. *Behav Neurol* 2015;2015:565871
- 20 Mori K, Takahashi YK, Igarashi KM, Yamaguchi M. Maps of odorant molecular features in the mammalian olfactory bulb. *Physiol Rev* 2006;86(2):409-433
- 21 Neville KR, Haberly LB. The olfactory cortex. In: GM Shepherd (ed). *The synaptic organization of the brain*, 2004. pp. 415-454, New York: Oxford Univ. Press.
- 22 Jung RE, Haier RJ. The Parieto-Frontal Integration Theory (P-FIT) of intelligence: converging neuroimaging evidence. *Behav Brain Sci* 2007;30(2):135-154, discussion 154-187
- 23 Dick AS, Tremblay P. Beyond the arcuate fasciculus: consensus and controversy in the connective anatomy of language. *Brain* 2012; 135(Pt 12):3529-3550
- 24 Schneiderman JS, Hazlett EA, Chu KW, et al. Brodmann area analysis of white matter anisotropy and age in schizophrenia. *Schizophr Res* 2011;130(1-3):57-67
- 25 Zou N, Chetelat G, Baydogan MG, et al. Metabolic connectivity as index of verbal working memory. *J Cereb Blood Flow Metab* 2015; 35(7):1122-1126
- 26 Shah KB, Hayman LA, Chavali LS, et al. Glial tumors in Brodmann area 6: spread pattern and relationships to motor areas. *Radiographics* 2015;35(3):793-803

- 27 Deary IJ, Penke L, Johnson W. The neuroscience of human intelligence differences. *Nat Rev Neurosci* 2010;11(3):201–211
- 28 Turkeltaub PE, Gareau L, Flowers DL, Zeffiro TA, Eden GF. Development of neural mechanisms for reading. *Nat Neurosci* 2003;6(7):767–773
- 29 Colom R, Karama S, Jung RE, Haier RJ. Human intelligence and brain networks. *Dialogues Clin Neurosci* 2010;12(4):489–501
- 30 Brodmann K. Vergleichende Lokalisationslehre der Großhirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues (Barth, Leipzig, 1909); English translation available in Garey LJ. Brodmann's Localization in the Cerebral Cortex. (Smith Gordon. London, 1994).
- 31 Uhlhaas PJ, Singer W. Neural synchrony in brain disorders: relevance for cognitive dysfunctions and pathophysiology. *Neuron* 2006;52(1):155–168
- 32 Glasser MF, Van Essen DC. Mapping human cortical areas in vivo based on myelin content as revealed by T1- and T2-weighted MRI. *J Neurosci* 2011;31(32):11597–11616
- 33 Catani M, Dell'acqua F, Bizzi A, et al. Beyond cortical localization in clinico-anatomical correlation. *Cortex* 2012;48(10):1262–1287
- 34 Zhang D, Raichle ME. Disease and the brain's dark energy. *Nat Rev Neurol* 2010;6(1):15–28
- 35 Smith SM, Beckmann CF, Andersson J, et al; WU-Minn HCP Consortium. Resting-state fMRI in the human connectome project. *Neuroimage* 2013;80:144–168
- 36 Di X, Biswal BB; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Metabolic brain covariant networks as revealed by FDG-PET with reference to resting-state fMRI networks. *Brain Connect* 2012;2(5):275–283
- 37 Buckner RL, Krienen FM. The evolution of distributed association networks in the human brain. *Trends Cogn Sci* 2013;17(12):648–665
- 38 Barch DM, Burgess GC, Harms MP, et al; WU-Minn HCP Consortium. Function in the human connectome: task-fMRI and individual differences in behavior. *Neuroimage* 2013;80:169–189
- 39 Tavor I, Parker Jones O, Mars RB, Smith SM, Behrens TE, Jbabdi S. Task-free MRI predicts individual differences in brain activity during task performance. *Science* 2016;352(6282):216–220
- 40 Van Essen DC, Glasser MF, Dierker DL, Harwell J, Coalson T. Parcellations and hemispheric asymmetries of human cerebral cortex analyzed on surface-based atlases. *Cereb Cortex* 2012;22(10):2241–2262
- 41 Strike LT, Couvy-Duchesne B, Hansell NK, Cuellar-Partida G, Medland SE, Wright MJ. Genetics and brain morphology. *Neuropsychol Rev* 2015;25(1):63–96
- 42 Chen C-H, Gutierrez ED, Thompson W, et al. Hierarchical genetic organization of human cortical surface area. *Science* 2012;335(6076):1634–1636
- 43 Hawrylycz MJ, Lein ES, Guillozet-Bongaarts AL, et al. An anatomically comprehensive atlas of the adult human brain transcriptome. *Nature* 2012;489(7416):391–399
- 44 Gläscher J, Rudrauf D, Colom R, et al. Distributed neural system for general intelligence revealed by lesion mapping. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107(10):4705–4709