

Singulum Demeti: Üç Boyutlu Mikro Yapının Fiber Diseksiyon ile Gösterilmesi

Three-Dimensional Micro Structure of the Cingulum Bundle: A Fiber Dissection Study

 **Abuzer Güngör¹**,  **Ozan Haşımoğlu²**,  **Musa Çırak³**,  **Buruç Erkan⁴**

¹Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Nöroşirurji Anabilim dalı, İstanbul, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Hastanesi, Nöroşirurji Kliniği, İstanbul, Türkiye

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk, Nöroşirurji Kliniği, İstanbul, Türkiye

⁴Cizre Devlet Hastanesi, Nöroşirurji Kliniği, Hakkari, Türkiye

ÖZ

Amaç: Singulum demeti; singulat girus içinde seyredip temporal uca kadar uzana majör bir lifdir. Bu lif içinde; striatal, projeksiyonel, asosiyasyon ve kommisural lifler taşır. Bu nedenle birçok psikiyatrik ve nörolojik hastalığın tanı ve tedavisinde önemli bir yeri vardır. Amacımız; singulumun lifinin yapısını ayrıntılı olarak tanımlamak, komşuluklarını ve bağlantılarını ortaya koymak ve literatürden de destek alarak klinisyenlerin kullanabileceği anatomik-fonksiyonel bir sınıflama ortaya koymaktır.

Yöntem: 10 adet insan kadavra beyni Klingler yöntemi kullanılarak hazırlandı. Tüm beyinlerde Medialden laterale, inferiordan süperiora ve süperioran inferiora diseksiyon yapıldı. Diseksiyon mikroskopik büyütme altında gerçekleştirildi. Yapılan tüm diseksiyon aşamaları fotoğraf makinesi ile görüntüldü.

Bulgular: Singulum lifi 9-10 cm uzunluğunda bir lifdir. Orbito-frontal korteksten başlar. Korpus kallozumun süperiorunda ilerler. Spleniyum hizasında lateral ve inferiora dönüş yaparak temporal uca kadar ulaşır. Bu esnada 5 segmente ayrılır. Bunlar; Subgenua, Anterior Singulat, Mid-Singulat, Retrosplenial ve Parahippocampal Singulum segmentleridir. Her segmentin anatomik olarak farklı projeksiyonları vardır.

Sonuç: Singulum demetinin fonksiyonel ve anatomik ilişkileri ve buna bağlı segmentlere ayrılması bazı psikiyatrik ve nörolojik hastalıkların aydınlatılmasında ve tedavisinde yol gösterici olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Singulum, singulat girus, sınıflama, ak madde, fiber, diseksiyon

ABSTRACT

Objective: Cingulum bundle is a major fiber tract that extends into the cingulate gyrus and reaches to the temporal tip. It carries striatal, projection, association and commissural fibers. Therefore, it has an important role in the diagnosis and treatment of many psychiatric and neurological diseases. Our aim; to describe the structure of the cingulum fiber, to reveal its neighborhood and connections and to find an anatomical-functional classification that clinicians can use.

Method: Ten human cadaver brains were prepared by using the Klingler method. In all brains, medial to lateral, inferior to superior, and superior to inferior dissection were performed. Dissection was performed under microscopic magnification. All dissection stages were visualized with the camera.

Results: Singulum fiber is a long and major fiber of the brain that is approximately 9-10 cm. It starts from the orbitofrontal cortex and extends on the corpus callosum. It turns to the lateral and inferior on the splenium level. And it reaches the temporal pole. It divides into 5 segments. These are subgenua, anterior cingulate, mid-cingulate, retrosplenial and parahippocampal cingulum segments. Each segment has different projections.

Conclusions: The functional and anatomical relationships and segments of the cingulum bundle will guide the diagnosis and treatment of some psychiatric and neurological diseases.

Keywords: Cingulum, cingulate gyrus, classification, white matter, fiber, dissection

Geliş tarihi/Received: 04.02.2019 | **Kabul tarihi/Accepted:** 25.02.2019

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Ozan Haşımoğlu, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Hastanesi, Nöroşirurji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Telefon/Phone: +90 507 872 72 42 **E-posta/E-mail:** ozanhasim@hotmail.com **ORCID-ID:** orcid.org/

Atıf/Citation: Güngör A, Haşımoğlu O, Çırak M, Erkan B. Singulum Demeti: Üç Boyutlu Mikro Yapının Fiber Diseksiyon ile Gösterilmesi. Bakırköy Tıp Dergisi 2019;15:96-102. <https://doi.org/10.4274/galenos.2019.20190204073703>



GİRİŞ

Singulat girus medial hemisferik yüzeyin en temel yapılarından biridir. Sagittal olarak medial bakışta hemisferik yapının ortanca katmanını oluşturur. Altında korpus kallozum, üstünde süperior frontal girus, parasentral lobül, prekuneus, kuneus ve lingula bulunur. (1) Rostro-kaudal olarak korpus kallozum üzerinde uzanarak bir yay şekli oluşturur. Bu kortikal yapı içinde beynin majör ak madde yollarından biri olan singulum demetini taşır. Singulum demeti; temporal polün ak maddesinden başlayarak önce postero-süperiordan pariyetal loba ilerler, daha sonra dönüş yaparak korpus kallozumun genusunun antero-inferiorunda yani orbito-frontal ak madde içinde sonlanır. (2)

Singulum demeti; içerisinde asosiyasyon, projeksiyon, striatal ve kommisural lifleri taşıyan kompozit bir yapıdır. Bazı kommisural ve asosiyasyon lifleri bazı yerlerde iç içe geçerek "Kızılderili Miğferi" görüntüsünü oluşturur. (3) Bunların yanı sıra singulum; hipokampus, post-kommisural fornix, mamiller body, anterior talamik nükleus ve talamosingulat projeksiyonlar ile beraber papez döngüsünü oluşturur. (4)

Singulum liflerinin isokortikal, pro-isokortikal, peri-alloisokortikal bağlantıları olduğunu, buna bağlı olarak limbik sistem işlemleri dışında motor, duysal, vizüel, odituar bağlantılar yaptığını söylemiştir. (5) Fonksiyonel olarak bu bağlantıların varlığı singulum demetinin bazı özellikli görevler üstlendiğini göstermektedir. Bunlara; kompleks motor hareketler, hafıza, otonomik fenomen, vizyospasyal ilgi, duygusal durumun yüz efektleri, motivasyon, dürtü, irade ve keşif davranışı, çalışma motivasyonu sayılabilir. (6-11)

Bu özelliklerden dolayı singulum fonksiyonel ve psikocerrahinin yoğun ilgisine maruz kalmıştır. Refrakter depresyon tedavisi, kronik ağrı, obezite, anoreksiya nervoza ve obsesif kompulsif bozuklukta da bu lifin destrüksyonu veya stimülasyonu önemli bir hedef olarak düşünülmektedir. (12-16)

Bizim amacımız bu çalışmada gross lif diseksiyonu yöntemiyle singulum liflerini ayrıntılı bir şekilde gösterebilmek, singulumun anatomik olarak komşuluklarını ve bağlantılarını saptamak ve bunlara uygun olarak klinisyenlerin de kullanabileceği anatomik bir sınıflama yapmaktır.

YÖNTEM

10 adet kadavra insan beyni, Klingler yöntemine uygun olarak (17) 2 ay süre ile %10'luk formalin solüsyonunda bekletildi. Araknoid mater, pia mater ve vasküler yapılar uzaklaştırıldıktan sonra en az 2 hafta süre ile -16 C°'de donduruldu. Sonrasında çeşme suyu altında çözülerek diseksiyona hazır hale getirildi. Diseksiyonlar arası beyin hemisferleri %70 alkol solüsyonu içinde oda sıcaklığında bekletildi. Diseksiyonlar Zeiss cerrahi mikroskopu altında x4 ve x40 büyütmede, Rhoton mikrocerrahi seti; dişsiz mikropensetler, mikrohook, mikromakas, bistüri ve dissektör kullanılarak yapıldı. Diseksiyona tüm beyinde lateral ve medial yüzeylerde dekortikasyon işlemi ile başlandı. Dekortikasyon işlemini takiben önce kısa asosiyasyon lifleri (U-Lifleri) görüldü. Daha sonra bunlar kaldırılarak uzun majör asosiyasyon liflerine ulaşıldı. Lateralden mediale ve medialden laterale diseksiyon yapılarak lifler aşama halinde kaldırıldı. Her aşamada ulaşılan lifler ve anatomik yapıların birbirleri ile ilişkisi ortaya kondu. Tüm aşamalar Canon 600D D-SLR fotoğraf makinası ve Canon 35 mm sabit odaklı makro lens kullanılarak görüntülendi.

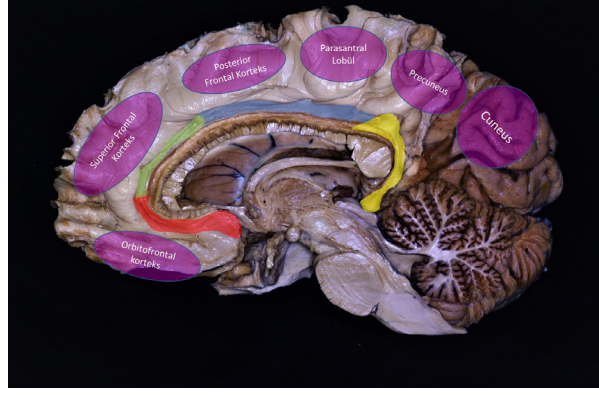
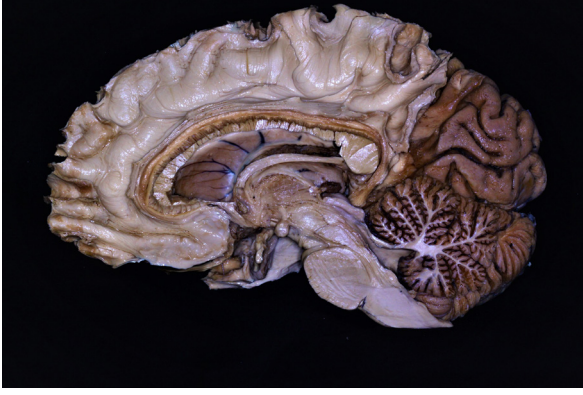
TARTIŞMA

Singulum yapı olarak kompozit tek uzun bir lif olarak diseke edilmektedir. Bu lif demeti frontal, pariyetal ve temporal bölgeler arasında uzanmaktadır. Bunun yanı sıra özellikle singulat kortekse, orbito-frontal kortekse ve pariyeto-okspital kortekse kısa asosiyasyon lifleri vermektedir. Boyut olarak 9-10 cm uzunluğunda medialden laterale 2-3 cm genişliğindedir. Ana gövdesi korpus kallozumun genusundan başlar ve yine korpus kallozumun spleniumunda sona erer. Tüm bu bölge üzerinde kortikal projeksiyonlar oluşturur. Korpus kallozumun spleniumunda medial ve inferiora dönüş yaparak parahipokampal alana ulaşır. Bu uzanım Papez döngüsünün tamamlanmasını sağlar.

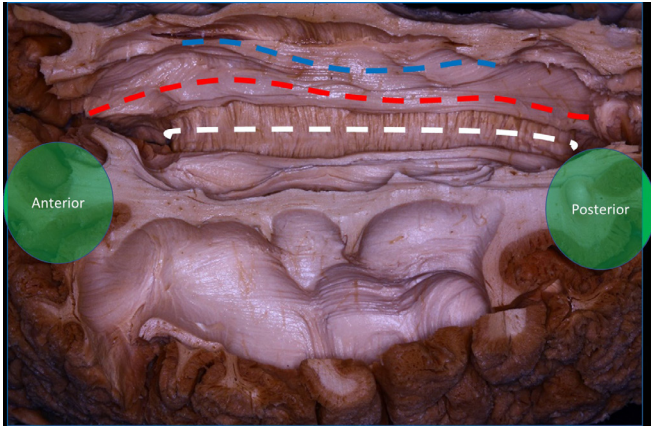
Singulum son zamanlarda yapılan çalışmalar göz önüne alınarak olarak beş kısma ayrılır. (18) Bunlar subgenual, anterior singulat, mid-singulat, retrosplenial, parahipokampal olarak isimlendirilebilir. (Resim 1)

1.Subgenual Singulum:

Bu kısım korpus kallozum rostrum ve genusunun ventralinde bulunan kesimdir. İnce bir gri madde olan subgenual singulat korteksin süperiorunda seyredir.



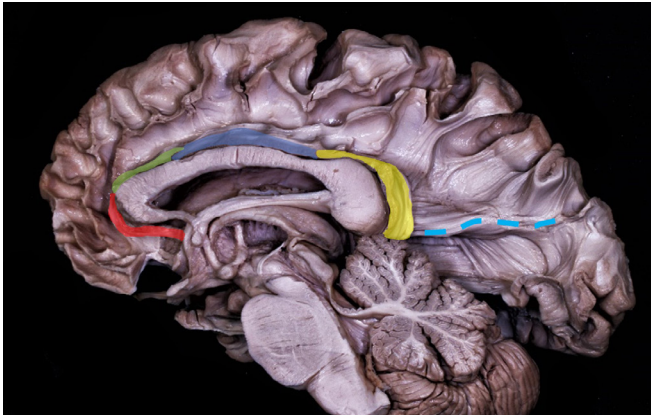
Resim 1a, 1b: a: Medialden bakarken sağ hemisferde singulum demetinin görüntüsü. b: Singulum Demetinin ilk dört bölümü ve bunların kortikal yapılarla komşuluğu gösterilmiştir. (Kırmızı: Subgenuel Singulum – C1, Yeşil: Anterior Singulat Singulum – C2, Mavi: Mid-singulat Singulum – C3, Sarı: Retrosplenial Singulum – C4)



Resim 2: Süperior diseksiyonlarda singulum demetinin üstten görünüşü. Resimde iki hemisferi üzerinde karşılıklı singulum demetinin ilişkisi gösterilmiştir. Singulum demeti korpus kallozum üzerinde kompakt bir lif demeti olarak uzanır. Lateral komşuluğunda SLF-1 lifi bulunmaktadır. (Beyaz: Korpus Kallozum Kırmızı: Singulum, Mavi: Süperior Longitudinal Fasikül-1)



Resim 3a: Retrosplenial singulum demetinin; spleniyum arkasından anterior ve laterale dönüşünün postero mediyal bakış açısıyla görünüşü

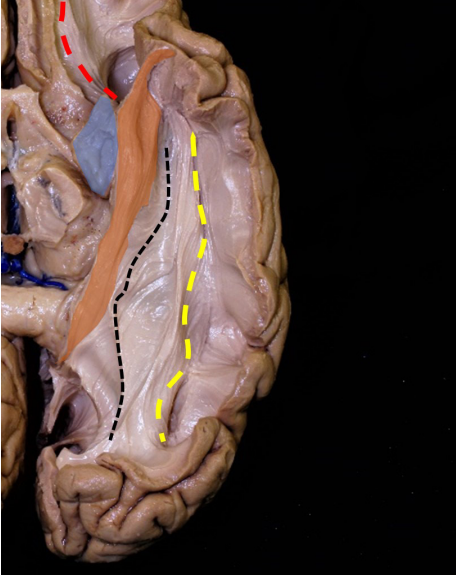


Resim 3b: Singulumun segmentleri ve kallozo-oksipital yolak ile ilişkisi gösterilmiştir (Kırmızı: Subgenuel Singulum- C1, Yeşil: Anterior Singulat Singulum- C2, Mavi: Mid-singulat Singulum-C3, Sarı: Retrosplenial Singulum-C4, Açık Mavi: Kallozo-oksipital yolak)

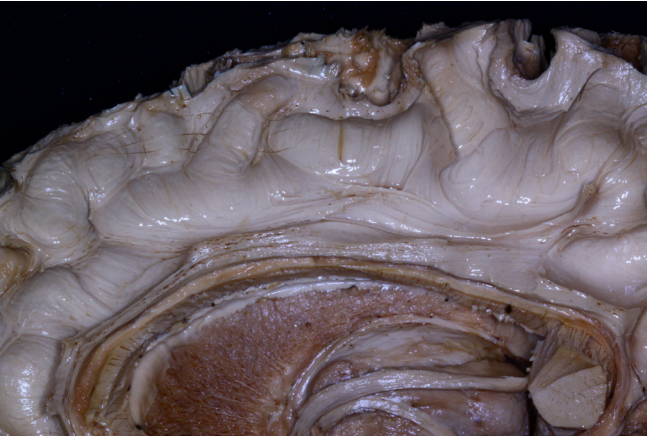
Bu kısım orbito-frontal kortekse yaygın dallar vermektedir. Bu bölgenin mediyale yatar vaziyette bulunur ve laterale doğru unsinat fasikülle birbiri içine girer. Bu kısımda lifler oldukça ince olmasına rağmen unsinat fasikülden ayırt edilebilirler. Terminal dalları putamenin rostral sınırına kadar uzanır. (Resim 1)

2. Anterior Singulat Singulum:

Korpus kallozumun genusunun üzerinde kalan kısımdır. Anterior singulat korteksin lateralinde, singulat sulkusun ventralinde seyreder. Yaklaşık olarak korpus kallozumun body kısmının başlangıç noktasında biter. Bu kısım yüksek frontal kortikal alanlara kadar uzanır. Süperior frontal kortekse doğru uzun dallar verir.



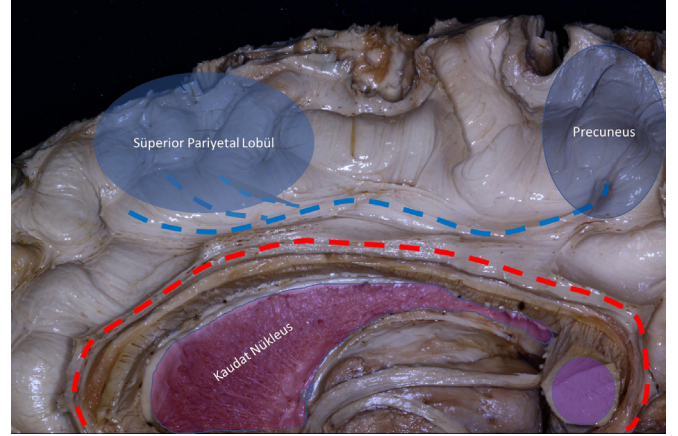
Resim 4: Inferior bakış ile parahipokampal singulumun görüntüsü ve komşulukları. Singulum bu seviyede hipokampüsün inferiorunda seyretmekte olup meziyal temporal yapılarla yakın birliktelik gösterir. Esasen parahipokampal girusun süperiorundadır. Lateralinde lingulo-amigdal yolak bulunur. En uç kısımda inferior longitudinal fasikül (İLF) ve unsinat fasikülle karışır (Turuncu: Parahipokampal Singulum- C5, Mavi: Unkus, Siyah: Lingulo-amigdal yolak, Sarı: İLF, Kırmızı: Unsinat Fasikül)



Resim 5a: Medial bakıştan Singulum ve SLF-1 ilişkisi

3. Mid-singulat Singulum:

Korpus kallozumun bodysi boyunca devam eden kısımdır. Bölgesel olarak net ayırt edilemese de posterior frontal lobun ve pariyetal lobun inferior kısımlarına komşuluk gösteren bölgedir. Bu bölgenin ayrı bir segment olarak kabul edilmesinin amacı sıklıkla motor-duyusal hareketlerin projeksiyonlarının bu bölgeden kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu kısım yukarıda Süperior Longitudinal Fasikül – 1 (SLF-1) ile komşuluk gösterir. (Resim 2-5)



Resim 5b: Singulum kompakt bir lif demeti olarak ilerlerken süpero-lateralinde SLF-1 lifi bulunmaktadır. Bu lif Süperior pariyetal lobül ile prekuneus arasında uzanır (Kırmızı: Singulum, Mavi: SLF-1, Mor: Korpus Kallozum-Splenyum)

1. Retrospleniyal Singulum:

Bu kısım korpus kallozumun splenyumunun başladığı yerden yaklaşık olarak başlar. Daha sonra lateral ve inferiora yönelir. Daha önceki dorsal singulum segmentlerinden farklı olarak; en kaudalde singulat sulkusun yönelimini terk ederek splenyumun en arkasında supraspleniyal sulkusa girerek anteriora doğru devam etmeye başlar. Tam dönüş bölgesinde kallozo-okspital yolak ile komşuluk gösterir. (Resim 3)

2. Parahipokampal Singulum:

Tam olarak dönüş yaptıktan sonra rostral olarak meziyal temporal alana kadar giden kısımdır. Bu esnada Lingulo-amigdaloid fasikül ile medialde komşuluk gösterir. En uçta inferior longitudinal fasikül (İLF) ile birleşir. Parahipokampal girus ve amigdala terminal dallarını vererek sonlanır. Bu sonlanma yaklaşık olarak lateral genikulat cisim hizasının önünde son bulur. (Resim 4)

Singulum demetinin seviyelerine göre yaptığı önemli komşuluklar Tablo 1'de özetlenmiştir.

TARTIŞMA

Klinglerin tanımladığı fiber lif diseksiyon tekniği ile major liflerin ayrıntılı bir şekilde gösterilebileceği kabul görmektedir. (17) Biz bu çalışmada singulum demetinin subgenual frontal alandan başlayıp, korpus kallozum genu ve bodysi üzerinden devam ederek splenyumdan sonra anteriora dönüp temporal uçta sonlandığını ayrıntılı bir şekilde gösterdik. Bu yol üzerinde singulat ve singulat

Tablo 1: Singulum demetinin segmentlerine göre önemli komşulukları tabloda gösterilmiştir

	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5
SÜPERİOR	Korpus Kallozum (Genu), İnternal Kapsül Anterior Bacağı, Lateral ventrikül	Süperior Frontal Girus, Singulat Girus	Posterior Frontal Girus, Motor Korteks	Prekuneus	Lateral Genikulat Cisim, Amigdala, Fimbria, Fornix, Hipokampus
İNFERİOR	Orbito-frontal korteks,	Korpus Kallozum (Genu)	Korpus Kallozum(body)	Tentoryum Serebelli	Parahipokampal Girus
LATERAL	Unsinat Fasikül, Putamen	İnternal Kapsül	SLF-1, İnternal Kapsül	İnternal Kapsül	Lingulo-amigdal yolak, İLF
MEDİAL	İnterhemisferik fissür	İnterhemisferik fissür, ACA distal dalları	İnterhemisferik fissür, ACA distal dalları	İnterhemisferik fissür, Galen Veni	Unkus, Serebellar Pedinkül, Forseps Majör
ANTERİOR	Singulat Girus	Süperior Frontal Girus	Singulum (C2)	Korpus Kallozum (Spleniyum)	Temporal Pol
POSTERİOR	Korpus Kallozum (Rostrum), Lateral ventrikül, Brocka'nın Diagonal bandı	Singulum (C3)	Prekuneus, Singulum (C4)	Kuneus, Oksipito-pariyetal sulkus	Lingual Girus, Kuneus

ACA: Anterior Serebral Arter, İLF: Inferior longitudinal fasikül

olmayan birçok lif verdiği de yine bu diseksiyonlarda gösterildi. Singulum sınıflandırırken; Bubb ve ark. önerdiği, Vogt ve Heilbronner'in segmentasyon çalışmalarını birleştirip beş segmentli gruplandırma kullanıldı. (18) Heilbronner ve ark'nın önerdiği 4 segmentli singulum yapısında; fonksiyonel olarak motor segmentlere dağılan liflerin yoğunlaştığı mid-singulat (C3) singulum ayrı olarak belirtilmemiş C2, C3 ve C4 segmentleri rostral dorsal ve kaudal dorsal olarak iki kısma ayırmıştır. (19) Bu bölgenin anatomik diseksiyonunda C3 liflerinin özellikle pre-sulkal motor alana lifler gönderdiği, bu nedenle bu bölgenin ayrı bir antite olarak değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Vogt ve ark. memeli deneyleri de C3 mid-singulat kortikal projeksiyonlarının C2 ve C4 ten ayrılması gerektiğini bildirmişlerdir. Bu bölgenin liflerinin daha yoğun ve derin motor alana uzanımlar verdiği ve bu sebeple fonksiyonel olarak duygunun motor işleniş sürecinde farklı bir yerde olduğunu düşünmektedir. (20)

Anatomik olarak singulumun yapısı birtakım sınıflamalara da tabii tutulmuştur. Vogt ve ark. tarafından 1995'te singulat korteks köken alınarak anterior, middle, posterior ve retrosplenial (ACC, MCC, PCC, RSC) olarak önerilmiştir. (21) Daha sonra Schmahmann ve Pandya 2006 yılında rhesus maymunlarında otoradyografik takip tekniğini kullanılarak singulum demeti için anatomik ve fonksiyonel bir sınıflama önermiştir. (22) Bu sınıflama asosiyasyon lifleri, striatal lifler ve kord lifleri başlıkları altında singulum liflerini hem yerleşime hem de projeksiyonuna göre konumlandırmıştır.

Difüzyon Tensör Görüntülemenin (DTİ) geliştirilmesinden sonra geleneksel anteriordan posteriora doğru dört parçaya ayrılan singulum segmentasyon yöntemlerinin kısa asosiyasyon liflerini yeterince açıklayamadığını söyleyen fikirler bulunmaktadır. Yupeng Wu ve arkadaşları DTİ ve anatomik diseksiyonu kombine ederek 5 parçalı bir segmentasyon önermişlerdir. Onlar singulumu tek kompozit bir lif olarak düşünmeyip; önden arkaya doğru bölümlere ayrılmış sınıflamadan farklı olarak medialden laterale doğru giden ve liflerin yaptığı kortikal bağlantı bölgelerine göre anatomik-fonksiyonel bir sınıflama önermişlerdir. (23) Singulum segmentasyonu ile ilgili bu rekombinant DTİ ve fiber diseksiyon çalışması genel hatları ile Heilbronner'in fonksiyonel bölgeleri ile benzer olsa da CB-IV olarak tarif ettikleri; süperior pariyetal lobülden prekuneusa uzanan lif demetinin SLF-1 olduğunu düşünmekteyiz. (Resim 5) Bu lifin singulumla belirgin trajektoryal bağlantısı olmayan, dil ve konuşma fonksiyonu üzerinde etkili bir lif olduğu daha önce de gösterilmişti. (24, 25) Ayrıca tek kompozit bir major lif olan singulumun medialden laterale doğru diseksiyonun mümkün olmadığı kanaatindeyiz.

Tüm bu bilgiler ışığında altında singulumun topografik olarak yapısını ve bölümlerini adlandırmak için net bir fikir birliği ortaya çıkmamıştır. Bubb ve ark. yakın zamanda konuyla ilgili insan ve insan olmayan örnekler üzerinde yapılmış makaleleri içeren derlemesi bizim çalışmalarımızla da uyumludur. Onlar tüm bu diseksiyonel ve DTİ tabanlı çalışmaları harmanlayarak beş parçalı bir singulum konseptini önermektedirler. Bu konseptte göre singulum;

subgenual, anterior singulat, midsingulat, retrosplenial ve parahipokampal olarak değerlendirilmektedir. (18)

Bu sınıflamanın tarafımızca bazı kısıtlılıkları da mevcuttur. Anatomik olarak C2, C3 ve C3, C4 ayrımının tam olarak nerede bitip nerede başladığı kesinlik gösterememiştir. Tarafımızca anatomik olarak korpus kallozumun body segmentinin komşuluğunda olan kısım C3 olarak değerlendirilirken fonksiyonel olarak tam sınırlar netleştirilememiştir. Çünkü fonksiyonel bir tanımlama sadece anatomik diseksiyonlarla ortaya koyulamaz. Fakat bunun kesinlikli tespiti için kullanılan bazı tekniklerin de insan için kullanımı mümkün olamamaktadır. Örneğin; primatlarda kullanılan aksonal izleme yöntemi altın standart olmasına rağmen insanlarda kullanılamaz. (22) Öteki taraftan DTI teknolojileri ile kombine edilen hayvan ve kadavra deneyleri de yine bir indirekt tanımlama olup kesinlik arz etmez. (26) Tüm bunlara rağmen fiber diseksiyon tekniği, lif yapılarının tanımlanmasında hala en önemli teknik olarak durmaktadır.

SONUÇ

Hafıza, motor ve limbik sistem üzerinde önemli fonksiyonları olan singulum lifi insan beyin fonksiyonlarının anlaşılmasında önemli görevler üstlenmektedir. Ayrıca bazı psikiyatrik ve nörolojik hastalıkların da tedavisinde yeri olabileceği belirtilmektedir. (15, 27, 28) Bu yüzden yapısal olarak iyi tanımlanması klinisyenler için önem teşkil etmektedir.

Biz singulumun yapısal olarak beş alt segmentte olmasını önermekteyiz ve bu gruptan ileri klinik uygulamalara yön verebileceğini düşünüyoruz. Ama daha kesin anatomik fonksiyonel ilişkiler gelişen teknoloji ile yapılan ileri çalışmalarla daha iyi belli olacak ve verilerimiz bu sayede daha güvenilir olarak test edilebilecektir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Alınmamıştır.

Hasta onayı: Alınmamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: A.G., O.H., Dizayn: A.G., O.H., B.E., Veri Toplama veya İşleme: M.Ç., Analiz veya Yorumlama: M.Ç., Literatür Arama: M.Ç., Yazan: O.H., A.G.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Hitotsumatsu T, Matsushima T, Rhoton Jr AL. Surgical anatomy of the midface and the midline skull base. *Operative Techniques in Neurosurgery*. 1999;2(4):160-80.
2. Agrawal A, Kapfhammer JP, Kress A, Wichers H, Deep A, Feindel W, et al. Josef Klingler's models of white matter tracts: influences on neuroanatomy, neurosurgery, and neuroimaging. *Neurosurgery*. 2011;69(2):238-54.
3. Locke S, Angevine JB, Jr., Yakovlev PI. Limbic nuclei of thalamus and connections of limbic cortex. II. Thalamocortical projection of the lateral dorsal nucleus in man. *Arch Neurol*. 1961;4:355-64. Epub 1961/04/01. PubMed PMID: 13762982.
4. Papez JW. A proposed mechanism of emotion. *Archives of Neurology & Psychiatry*. 1937;38(4):725-43.
5. Mesulam M-M. Spatial attention and neglect: parietal, frontal and cingulate contributions to the mental representation and attentional targeting of salient extrapersonal events. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences*. 1999;354(1387):1325-46.
6. Kaada B, Pribram K, Epstein J. Respiratory and vascular responses in monkeys from temporal pole, insula, orbital surface and cingulate gyrus: a preliminary report. *Journal of neurophysiology*. 1949;12(5):347-56.
7. Showers MJC. The cingulate gyrus: additional motor area and cortical autonomic regulator. *Journal of Comparative Neurology*. 1959;112(1):231-301.
8. Watson CG. Abstract thinking deficit and autism in process and reactive schizophrenics. *Journal of abnormal psychology*. 1973;82(3):399.
9. Morecraft RJ, Louie JL, Herrick JL, Stilwell-Morecraft KS. Cortical innervation of the facial nucleus in the non-human primate: a new interpretation of the effects of stroke and related subtotal brain trauma on the muscles of facial expression. *Brain*. 2001;124(1):176-208.
10. Stuss D, Benson D, Clermont R, Della Malva C, Kaplan E, Weir W. Language functioning after bilateral prefrontal leukotomy. *Brain and language*. 1986;28(1):66-70.
11. Morris JS, Öhman A, Dolan RJ. A subcortical pathway to the right amygdala mediating "unseen" fear. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1999;96(4):1680-5.
12. Moniz E. Prefrontal leucotomy in the treatment of mental disorders. *American Journal of Psychiatry*. 1937;93(6):1379-85.
13. Wilkinson HA, Davidson KM, Davidson RI. Bilateral anterior cingulotomy for chronic noncancer pain. *Neurosurgery*. 1999;45(5):1129-36.
14. Guinjoan SM, Mayberg HS, Costanzo EY, Fahrner RD, Tenca E, Antico J, et al. Asymmetrical contribution of brain structures to treatment-

- resistant depression as illustrated by effects of right subgenual cingulum stimulation. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*. 2010;22(3):265-77.
15. Hayes DJ, Lipsman N, Chen DQ, Woodside DB, Davis KD, Lozano AM, et al. Subcallosal cingulate connectivity in anorexia nervosa patients differs from healthy controls: a multi-tensor tractography study. *Brain stimulation*. 2015;8(4):758-68.
 16. Kullmann S, Schweizer F, Veit R, Fritsche A, Preissl H. Compromised white matter integrity in obesity. *Obesity reviews*. 2015;16(4):273-81.
 17. Klingler J, Gloor P. The connections of the amygdala and of the anterior temporal cortex in the human brain. *Journal of Comparative Neurology*. 1960;115(3):333-69.
 18. Bubb EJ, Metzler-Baddeley C, Aggleton JP. The cingulum bundle: anatomy, function, and dysfunction. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2018.
 19. Heilbronner SR, Haber SN. Frontal cortical and subcortical projections provide a basis for segmenting the cingulum bundle: implications for neuroimaging and psychiatric disorders. *Journal of Neuroscience*. 2014;34(30):10041-54.
 20. Vogt BA, Paxinos G. Cytoarchitecture of mouse and rat cingulate cortex with human homologies. *Brain Structure and Function*. 2014;219(1):185-92.
 21. Vogt BA, Nimchinsky EA, Vogt LJ, Hof PR. Human cingulate cortex: surface features, flat maps, and cytoarchitecture. *J Comp Neurol*. 1995;359(3):490-506. Epub 1995/08/28. doi: 10.1002/cne.903590310. PubMed PMID: 7499543.
 22. Schmahmann J, Pandya D. *Fiber pathways of the brain*: OUP USA; 2009.
 23. Wu Y, Sun D, Wang Y, Wang Y, Ou S. Segmentation of the cingulum bundle in the human brain: a new perspective based on DSI tractography and fiber dissection study. *Frontiers in neuroanatomy*. 2016;10:84.
 24. Kamali A, Flanders AE, Brody J, Hunter JV, Hasan KM. Tracing superior longitudinal fasciculus connectivity in the human brain using high resolution diffusion tensor tractography. *Brain Structure and Function*. 2014;219(1):269-81.
 25. Güngör A, Baydin S, Middlebrooks EH, Tanriover N, Isler C, Rhoton Jr AL. The white matter tracts of the cerebrum in ventricular surgery and hydrocephalus. *Journal of neurosurgery*. 2017;126(3):945-71.
 26. Fernandez-Miranda JC. Beyond diffusion tensor imaging. *Journal of neurosurgery*. 2013;118(6):1363-6.
 27. McNeely HE, Mayberg HS, Lozano AM, Kennedy SH. Neuropsychological impact of Cg25 deep brain stimulation for treatment-resistant depression: preliminary results over 12 months. *The Journal of nervous and mental disease*. 2008;196(5):405-10.
 28. Spooner J, Yu H, Kao C, Sillay K, Konrad P. Neuromodulation of the cingulum for neuropathic pain after spinal cord injury. 2007.